



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110225762 A

(43)申请公布日 2019.09.10

(21)申请号 201880005825.9

(22)申请日 2018.01.03

(30)优先权数据

62/441,833 2017.01.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.07.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/012204 2018.01.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/129058 EN 2018.07.12

(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 M·巴伦 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 31/37(2006.01)

A61K 31/40(2006.01)

A61K 31/401(2006.01)

A61K 31/565(2006.01)

A61K 31/567(2006.01)

A61K 31/7048(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书15页

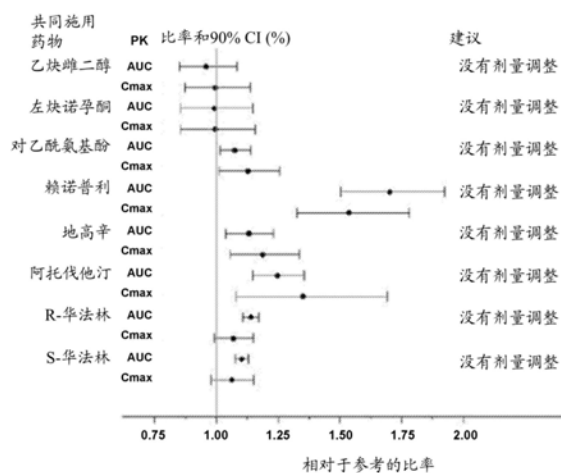
序列表1页 附图10页

(54)发明名称

包括GLP-1受体激动剂的连续施用和药物的
共同施用的方法

(57)摘要

提供了一种通过植入式递送装置向受试者施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物的方法,其中所述受试者在所述植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药所述GLP-1类似物期间通过口服共同施用药物。



1. 一种方法,所述方法包括
通过植入式递送装置向受试者施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,

其中:

所述受试者在所述植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药所述GLP-1类似物期间通过口服共同施用药物。

2. 如权利要求1所述的方法,其中施用所述药物用于治疗除-2型糖尿病之外的疾病或病症。

3. 如权利要求2所述的方法,其中除-2型糖尿病之外的所述疾病或病症选自以下组成的组:疼痛、胆固醇血液水平升高、心脏病、高血压、心肌梗死、中风或血栓。

4. 如权利要求1所述的方法,其中施用所述药物以预防受孕。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物选自以下组成的组:对乙酰氨基酚、阿托伐他汀、赖诺普利、地高辛、乙炔雌二醇、左炔诺孕酮、R-华法林和S-华法林。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是镇痛药。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是对乙酰氨基酚。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是口服避孕药。

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是乙炔雌二醇和左炔诺孕酮的一种或两种。

10. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物用于治疗胆固醇血液水平升高。

11. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是他汀类。

12. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是阿托伐他汀。

13. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物用于治疗或预防高血压和/或心脏病。

14. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是地高辛。

15. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂。

16. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是赖诺普利。

17. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物用于治疗或预防心肌梗死、中风、高血压或血栓。

18. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是抗凝剂。

19. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物是R-华法林和/或S-华法林。

20. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物共同施用,无需剂量调整。

21. 如权利要求1所述的方法,其中所述药物由所述受试者自行施用。

22. 一种方法,所述方法包括
通过植入式递送装置向受试者施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,

并且:

在施用之后,相对于施用前所述受试者的胃排空速率,未提供所述受试者胃排空速率的显著延迟。

23. 如权利要求22所述的方法,所述方法在施用之后,相对于施用前所述受试者的胃排空速率,提供了所述受试者胃排空速率的小于约20%的延迟。

24. 如权利要求22所述的方法,所述方法在施用之后第5天与29天之间,相对于施用前

所述受试者的胃排空速率,未提供所述受试者胃排空速率的显著延迟。

25.如权利要求22所述的方法,所述方法未提供胃排空的空腹速率的显著延迟。

26.如权利要求22所述的方法,所述方法未提供胃排空的餐后速率的显著延迟。

27.一种方法,所述方法包括

通过植入式递送装置向受试者施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,

并且:

在施用之后,相对于施用前所述受试者血液中的胰高血糖素浓度,未提供所述受试者血液中的胰高血糖素浓度的显著降低。

28.如权利要求27所述的方法,所述方法在施用之后,相对于施用前所述受试者血液中的胰高血糖素浓度,提供了所述受试者血液中的胰高血糖素浓度的小于20%的降低。

29.如权利要求27所述的方法,所述方法在施用之后第5天与29天之间,相对于施用前所述受试者血液中的胰高血糖素浓度,未提供所述受试者血液中的胰高血糖素浓度的显著降低。

30.如权利要求27所述的方法,所述方法未提供空腹胰高血糖素浓度的显著降低。

31.如权利要求27所述的方法,所述方法未提供餐后胰高血糖素浓度的显著降低。

32.如权利要求1所述的方法,其中所述GLP-1类似物是艾塞那肽。

33.如权利要求1所述的方法,其中所述GLP-1类似物不是艾塞那肽。

34.如权利要求33所述的方法,其中所述GLP-1类似物选自自由以下组成的组:
Ozempic[®] (索马鲁肽)、**Victoza[®]** (利拉鲁肽)、**Adlyxin[®]** (利西拉肽)、**Tanzeum[®]** (阿必鲁泰) 和 **Trulicity[®]** (度拉糖肽)。

35.如权利要求1至34中任一项所述的方法,其中施用所述GLP-1类似物用于治疗代谢病症。

36.如权利要求1至34中任一项所述的方法,其中施用所述GLP-1类似物用于治疗2型糖尿病。

37.如权利要求1至34中任一项所述的方法,其中施用所述GLP-1类似物用于治疗肥胖症。

38.如权利要求1至34中任一项所述的方法,其中施用所述GLP-1类似物用于实现所述受试者的体重减轻。

39.如权利要求1至32中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用20 μ g/天的艾塞那肽剂量。

40.如权利要求1至32中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用60 μ g/天的艾塞那肽剂量。

41.如权利要求1至40中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。

包括GLP-1受体激动剂的连续施用和药物的共同施用的方法

背景技术

[0001] 据估计,目前全世界有超过3.5亿人被诊断患有2型糖尿病(T2D),并且美国有三分之一的人在其一生中会患上T2D。对于这种疾病的治疗,因为二甲双胍在降低糖化血红蛋白(HbA1c)方面的低成本、可用性和合理功效,美国糖尿病协会(ADA)推荐它作为一线疗法,尽管这种药物存在某些缺点。ADA还推荐了潜在的二线选择,其包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4)、磺酰脲类、噻唑烷二酮类和胰岛素。特别是,用GLP-1受体激动剂治疗T2D已经增长。GLP-1受体激动剂通常在超出血糖控制的受试者中提供重要作用,诸如实现体重减轻,保持β细胞功能以及减轻高血压、低血糖和/或高脂血症。目前需要更充分且适当地实施用GLP-1受体激动剂的治疗并且更好地满足患有T2D、肥胖症或体重过重的受试者的越来越多的需要的方法,其中一些受试者必须同时管理无关疾病或病症的治疗。

[0002] 序列表

[0003] 本申请含有序列表,所述序列表已以ASCII格式通过EFS-Web提交并且据此以引用的方式整体并入。2018年1月2日创建的所述ASCII拷贝名为ITCA-052001W0_ST25.txt并且大小为743字节。

发明内容

[0004] 目前使用GLP-1受体激动剂的定期和皮下施用(即,注射)来实现患有T2D的受试者中胰岛素的葡萄糖依赖性增加。本发明包括对用GLP-1受体激动剂治疗T2D的问题的认识。具体地,注射某些GLP-1受体激动剂通常会减慢胃排空并且可以降低口服施用药物的吸收程度和吸收速率。在注射某些GLP-1受体激动剂时,共同施用用于治疗除T2D之外的疾病的某些药物可能需要对这些药物进行剂量调整(相对于所述药物单独施用时规定的剂量),或者在注射GLP-1受体激动剂时排除某些药物的共同施用。已发现某些可注射的GLP-1受体激动剂使在共同施用时用于治疗与T2D无关的疾病、病症或病状的某些口服可用药物的曲线下面积(AUC)、 C_{max} 和 T_{max} 变形。由于剂量调整通常是不切实际的,因此此类药物必须在注射GLP-1受体激动剂之前(例如,之前至少1小时)施用。

[0005] 例如,根据用于治疗T2D的可注射 **Byetta**[®] (艾塞那肽)的处方信息(PI),“[口服避孕药]OC产品应在BYETTA注射之前至少1小时施用。”如在 **Byetta**[®] 的PI中所解释的,口服避孕药和 **Byetta**[®] 的共同施用导致口服避孕药的 C_{max} 降低和 T_{max} 延迟:“在健康女性受试者中研究了BYETTA(10mcg BID)对单剂量和多剂量的组合口服避孕药(35mcg乙炔雌二醇加150mcg左炔诺孕酮)的影响。在BYETTA施用之后30分钟给予口服避孕药(OC)的重复日剂量,与单独施用的口服避孕药相比,使乙炔雌二醇和左炔诺孕酮的 C_{max} 分别降低45%和27%,并使乙炔雌二醇和左炔诺孕酮的 T_{max} 分别延迟3.0小时和3.5小时。在BYETTA施用之前1小时施用OC的重复日剂量,与单独给予OC时相比,使乙炔雌二醇的平均 C_{max} 降低15%,但左炔诺孕酮的平均 C_{max} 没有显著变化”。

[0006] 还根据用于治疗T2D的可注射 **Byetta**[®] (艾塞那肽) 的处方信息 (PI), “当在BYETTA注射之前1小时给予对乙酰氨基酚时, 对乙酰氨基酚AUC、C_{max}和T_{max}没有显著变化。”然而, 如在 **Byetta**[®] 的PI中所解释的, 镇痛药 (诸如对乙酰氨基酚) 与 **Byetta**[®] 的共同施用或在 **Byetta**[®] 注射之后的施用, 导致对乙酰氨基酚的曲线下面积 (AUC) 和C_{max}降低并且T_{max}增加。 “当与10mcg BYETTA (0小时) 一起以及在BYETTA注射之后1小时、2小时和4小时给予1000mg 对乙酰氨基酚剂时, 对乙酰氨基酚AUC分别减少了21%、23%、24%和14%; C_{max}分别降低了37%、56%、54%和41%; T_{max}从对照期的0.6小时分别[延迟]增加到0.9小时、4.2小时、3.3小时和1.6小时”。

[0007] 遗憾的是, 现实生活情况经常排除受试者 (即, 人类受试者) 遵守关于在注射用于治疗T2D的GLP-1受体激动剂之前预先施用与T2D无关的治疗药物的处方信息。GLP-1受体激动剂包括可每日两次注射的 **Byetta**[®] (艾塞那肽)、可每日一次注射的 **Victoza**[®] (利拉鲁肽)、可每周一次注射的 **Trulicity**[®] (度拉糖肽) 和可每周一次注射的 **Ozempic**[®] (索马鲁肽)。具体地, 诸如疼痛、心肌梗死、高血压、中风、血栓或避孕需要等病状的现实生活发作通常在GLP-1受体激动剂的推注之后发生, 有时是之后立即发生。然而, 当遇到此类情况时, 受试者必须延迟治疗, 直到施用下一次GLP-1受体激动剂注射之前的一个或几个小时。不遵守这种处方信息, 是因为它涉及在推注GLP-1受体激动剂之前预先施用此类药物, 使受试者处于实现此类药物的次优AUC、C_{max}和/或T_{max}的风险中。

[0008] 已经发现, 通过植入式递送装置连续施用GLP-1受体激动剂 (诸如艾塞那肽), 不会伴随胃排空的显著延迟 (参见图1和图2) 或胰高血糖素的血液浓度的显著降低 (参见图3至图5)。因此, 不受理论束缚, 似乎胃排空的延迟和胰高血糖素的血液浓度的降低基本上可归因于某些GLP-1受体激动剂的施用方式。

[0009] 还发现, 除了用于治疗T2D的药物之外的某些药物 (例如, 用于治疗或预防疼痛、与心脏病或心肌梗死相关的病状、高血压、中风或血栓的药物, 以及口服避孕药) 可以在通过植入式递送装置连续施用GLP-1受体激动剂时有效地共同施用。因此, 相对于注射GLP-1受体激动剂 (诸如艾塞那肽), 预先施用某些药物的要求同样似乎可归因于GLP-1受体激动剂的施用方式。

[0010] 因此, 鉴于GLP-1受体激动剂 (诸如 **Byetta**[®]) 的推注需要将某些药物 (例如, 用于治疗或预防疼痛的药物以及口服避孕药) 的口服施用提前到 **Byetta**[®] 注射之前的至少1小时, 申请人已发现, 此类药物可以在渗透递送装置植入之后并且在GLP-1类似物 (诸如艾塞那肽 (例如, 20μg/天或60μg/天的ITCA-650)) 的连续皮下递送期间 (例如, 在三个月、六个月、十二个月或二十四个月的施用期间) 通过口服施用。共同施用的这种增加的多功能性为已经施用有用于连续皮下递送GLP-1类似物的植入式渗透递送装置的受试者提供了在连续皮下递送GLP-1类似物的三个月、六个月、十二个月或二十四个月的施用期间的任何时间有效共同施用口服可用药物 (例如, 用于治疗疼痛、心脏病、心肌梗死、高血压、中风和/或预防血栓或提供避孕的药物) 的选择。

[0011] 在某些实施方案中, 本发明提供了一种通过植入式递送装置向受试者施用连续皮

下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物的方法, 其中所述受试者在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间通过口服共同施用药物。换句话说, 受试者在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下递送GLP-1类似物的三个月、六个月、十二个月或二十四个月的施用期间共同施用药物, 而不需要在施用(即, 植入) GLP-1类似物之前提前施用药物。

[0012] 尽管在实践或测试本发明时可以使用与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料, 但以下描述了合适的方法和材料。本文提到的所有出版物、专利申请、专利以及其他参考文献以引用的方式整体并入。本文引用的参考文献不被认为是要求保护的发明的现有技术。当发生冲突时, 以包括定义在内的本说明书为准。另外, 所述材料、方法和实例仅为说明性的并且不意图为限制性的。本发明的其他特征和优点通过以下详细描述和权利要求书将显而易见。

附图说明

[0013] 根据以下详细描述和附图, 将更清楚地理解上述和其他特征。

[0014] 图1是示出在治疗之前以及治疗之后的第5天、15天和29天测量的在10-、20-、40-和80 μ g/天艾塞那肽治疗的测试餐期间的血浆葡萄糖水平的0-30分钟增量的图。符号是各个增量的组平均值 \pm 平均值的标准误差 (SEM)。

[0015] 图2是示出测试餐期间的葡萄糖浓度相对于治疗前值的30分钟变化的剂量响应的图。第5天、15天和29天的曲线是3参数S形, 其被约束以共享共同的导致50%抑制的有效剂量 (ED₅₀)。符号是单个值的组平均值 \pm SEM。

[0016] 图3描绘了示出在膳食耐量测试期间的血浆胰高血糖素曲线的图, 其根据治疗持续时间(不同的符号和颜色) 针对4个剂量组(单独的图) 中的每一个进行绘制。符号是每种条件下存在的数据的平均值 \pm SEM。

[0017] 图4描绘了示出在测试餐期间血浆胰高血糖素浓度相对于餐前值的变化图。符号、颜色和布局与图3中那些具有相同的含义。

[0018] 图5描绘了示出在膳食耐量测试 (MTT) 期间针对每个剂量组的作为治疗持续时间的函数的整合胰高血糖素浓度(左图) 或胰高血糖素变化(右图) 的图。

[0019] 由Saad等重新绘制的图6A(左) 是示出在从正常葡萄糖耐量至T2D的进展期间变化的[胰岛素]相对于[葡萄糖]的关系的图。

[0020] 图6B(右) 是举例说明当前研究中多种[胰岛素]相对于[葡萄糖]的关系的图。

[0021] 图7是示出高于最佳拟合[胰岛素] \times [葡萄糖]斜率的治疗前基线的倍数的图。曲线是作为治疗持续时间的函数的最佳拟合指数关联。

[0022] 图8是示出ITCA-650增加[胰岛素]/[葡萄糖]关系的斜率的作用的剂量响应的图。

[0023] 图9是示出在通过植入的渗透递送装置连续递送艾塞那肽期间, 在第27天, 单独的和与ITCA-650共同施用时的对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随时间推移的图。

[0024] 图10提供了在通过植入的渗透递送装置连续递送艾塞那肽期间, 艾塞那肽与Levora® (OC) 的乙炔雌二醇 (EE) 和左炔诺孕酮 (LNG) 的药物-药物相互作用的统计学评估。

[0025] 图11是示出药代动力学参数的图表, 其表明ITCA-650在临床相关程度上基本上不

影响某些通过口服共同施用的药物的药代动力学。

具体实施方式

[0026] 定义

[0027] 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 衍生自前胰高血糖素原, 一种158个氨基酸前体多肽, 其在不同组织中加工以形成许多不同的胰高血糖素衍生肽, 包括胰高血糖素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、胰高血糖素样肽-2 (GLP-2) 和胃泌酸调节素 (OXM), 所述胰高血糖素衍生肽参与多种生理功能, 包括葡萄糖稳态、胰岛素分泌、胃排空和肠道生长以及食物摄入量的调节。GLP-1作为37个氨基酸肽产生, 其对应于胰高血糖素原的氨基酸72至108 (前胰高血糖素原的92至128)。GLP-1 (7-36) 酰胺或GLP-1 (7-37) 酸是GLP-1的生物活性形式, 其对GLP-1受体表现出本质上等同的活性。

[0028] 作为GLP-1受体的激动剂, GLP-1和GLP-1类似物已示出提供有效的降血糖控制, 例如, 用于治疗患有2型糖尿病的患者。某些GLP-1类似物被出售或正在开发用于治疗2型糖尿病, 包括例如, **Byetta[®]** 和 **Bydureon BCise[®]** (艾塞那肽)、**Ozempic[®]** (索马鲁肽)、**Victoza[®]** (利拉鲁肽)、**Adlyxin[®]** (利西拉肽)、**Tanzeum[®]** (阿必鲁肽) 和 **Trulicity[®]** (度拉糖肽)。

[0029] 如本文所用, 术语“渗透递送装置”通常是指用于向受试者递送药物 (例如, 胰岛素营养肽) 的装置, 其中所述装置包括例如具有内腔的容器 (由例如钛合金制成), 所述内腔含有包含药物 (例如, 胰岛素营养肽) 和渗透剂制剂的悬浮制剂。位于内腔中的活塞组件将悬浮制剂与渗透剂制剂隔离。半渗透膜位于与渗透剂制剂相邻的容器的第一远端, 并且扩散调节器 (其限定了输送孔, 悬浮制剂通过所述输送孔离开装置) 位于与悬浮制剂相邻的容器的第二远端。通常, 将渗透递送装置例如, 通过真皮下或皮下 (例如, 在腹部区域中或者在上臂的内侧、外侧或后侧) 植入受试者体内。示例性渗透递送装置是 **DUROS[®]** 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”。“渗透递送装置”的其他术语在本领域中是已知的。如本文所用, “ITCA 650”是包含艾塞那肽的渗透递送装置, 所述艾塞那肽具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

[0030] 如本文所用, 术语“连续递送”通常是指药物从渗透递送装置中基本连续释放并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装置, 直接到渗透引擎中, 所述渗透引擎膨胀从而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调节器的孔释放。因此, 药物从渗透递送装置中以缓慢的、受控的、一致的速率释放。

[0031] 如本文所用, 术语“基本稳态递送”通常是指在限定的时间段内以目标浓度或接近目标浓度递送药物, 其中从渗透递送装置递送的药物的量基本上为零级递送。治疗剂 (例如, 胰岛素营养肽, 优选艾塞那肽) 的基本上零级递送意指药物递送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,如果将递送药物的速率相对于时间进行作图并将线条拟合到数据,则所述线条具有近似为零的斜率,如通过标准方法(例如,线性回归)所确定的。

[0032] 如本文使用,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”是指对疾病或病症或其一种或多种症状的逆转、减轻、改善、延迟发作或抑制进展,如本文所述。在一些实施方案中,治疗可在一个或多个症状发展之后施用。在其他实施方案中,治疗可在没有症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作之前施用于易感个体(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。治疗也可在症状消退之后继续进行,例如,为了预防或延迟其复发。

[0033] 如本文所用,术语“受试者”意指动物,优选哺乳动物,并且最优选人类。如本文所用,术语“受试者”还意指患者,优选患有T2D、肥胖症或需要体重减轻的人类患者。

[0034] 如本文所用,术语“共同施用”通常是指在向受试者推注GLP-1受体激动剂期间或之后向受试者单独施用药物,或者在将包含GLP-1受体激动剂(诸如艾塞那肽)的渗透递送装置插入受试者体内期间或之后向受试者单独施用药物。

[0035] 术语“剂量调整”是指相对于单独施用药物时或在不存在GLP-1受体激动剂时使用的剂量,在共同施用GLP-1受体激动剂时针对治疗除-2型糖尿病之外的疾病或病症的药物做出的剂量变化。

[0036] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与由本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在说明书中,除非上下文另有明确规定,否则单数形式也包括复数形式;例如,术语“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”应理解为单数或复数,并且术语“或”应理解为包括在内。举例说明,“一个要素”意指一个或多个要素。在整个本说明书中,词语“包含(comprising)”或变型(诸如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”)应理解为暗示包括所陈述的要素、整数或步骤或者要素、整数或步骤的组,但不排除任何其他元素、整数或步骤或者元素、整数或步骤的组。约可理解为在所述值的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%以内。除非上下文另外明确,否则本文提供的所有数值都由术语“约”修饰。

[0037] 示例性实施方案的描述

[0038] 在一方面,本发明提供了一种方法,所述方法包括通过植入式递送装置向受试者施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,其中所述受试者在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间通过口服共同施用药物。

[0039] 另一方面,本发明提供了一种在治疗受试者(例如,患有T2D和/或肥胖症和/或需要体重减轻的患者)的方法中使用的药物,所述方法包括通过植入式渗透递送装置向受试者(例如,患者)施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物;以及在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间通过口服共同施用药物。

[0040] 在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后一小时至六个月,受试者通过口服共同施用药物。在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后一小时至二十四小时,受试者通过口服共同施用药物。在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后一天至七天,受试者通过口服共同施用药物。在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后一周至一个月,受试者通过口服共同施用药物。在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后一个

月至三个月,受试者通过口服共同施用药物。在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后三个月至六个月,受试者通过口服共同施用药物。在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后六个月至一年,受试者通过口服共同施用药物。在一些实施方案中,在植入式递送装置植入之后一年至两年,受试者通过口服共同施用药物。

[0041] 在一些实施方案中,施用药物用于治疗除-2型糖尿病之外的疾病或病症。在一些实施方案中,除-2型糖尿病之外的疾病或病症选自由以下组成的组:疼痛、胆固醇血液水平升高、心脏病、高血压、心肌梗死、中风或血栓。

[0042] 在一些实施方案中,药物是施用以预防受孕的避孕药。

[0043] 在一些实施方案中,药物选自由以下组成的组:对乙酰氨基酚、阿托伐他汀、赖诺普利、地高辛、乙炔雌二醇、左炔诺孕酮、R-华法林和/或S-华法林。

[0044] 在一些实施方案中,药物是镇痛药,诸如对乙酰氨基酚。

[0045] 在一些实施方案中,药物是对乙酰氨基酚,并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的对乙酰氨基酚的AUC相对于单独施用的对乙酰氨基酚的参考AUC的比率在1.0与1.25之间或在0.75与1.25之间。

[0046] 在一些实施方案中,药物是对乙酰氨基酚,并且共同施用的(例如,在植入的1小时、2小时或4小时内共同施用的)以及在连续皮下给药GLP-1类似物期间的对乙酰氨基酚的AUC,相对于单独施用的对乙酰氨基酚的参考AUC减少小于10%或5%。

[0047] 在一些实施方案中,药物是对乙酰氨基酚,并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的对乙酰氨基酚的 C_{max} 相对于单独施用的对乙酰氨基酚的参考 C_{max} 的比率在1.0与1.25之间或在0.75与1.25之间。

[0048] 在一些实施方案中,药物是对乙酰氨基酚,并且共同施用的(例如,在植入的1小时、2小时或4小时内)以及在连续皮下给药GLP-1类似物期间的对乙酰氨基酚的 C_{max} ,相对于单独施用的对乙酰氨基酚的参考 C_{max} 降低小于30%、20%、10%或5%。

[0049] 在一些实施方案中,药物是对乙酰氨基酚,并且共同施用的(例如,在植入的1小时、2小时或4小时内)以及在连续皮下给药GLP-1类似物期间的对乙酰氨基酚的 T_{max} ,相对于单独施用的对乙酰氨基酚的参考 T_{max} 增加小于2小时或1小时。

[0050] 在一些实施方案中,药物是口服避孕药,诸如乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮。在一些实施方案中,口服避孕药是乙炔雌二醇和左炔诺孕酮的组合(例如, **Levora[®]**, 35mcg乙炔雌二醇加150mcg左炔诺孕酮)。

[0051] 在一些实施方案中,药物是对乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮,并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮的AUC相对于单独施用的乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮的参考AUC的比率在0.75与1.25之间或在0.75与1.50之间。

[0052] 在一些实施方案中,药物是对乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮,并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮的 C_{max} 相对于单独施用的乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮的参考 C_{max} 的比率在0.75与1.25之间或在0.75与1.50之间。

[0053] 在一些实施方案中,药物是乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮,并且共同施用的(例如,在植入的1小时、2小时或4小时内)以及在连续皮下给药GLP-1类似物期间的乙炔雌二醇和/

或左炔诺孕酮的 C_{\max} , 相对于单独施用的乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮的参考 C_{\max} 降低小于30%、20%、10%或5%。

[0054] 在一些实施方案中, 药物是乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮, 并且共同施用的(例如, 在植入的1小时、2小时或4小时内)以及在连续皮下给药GLP-1类似物期间的乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮的 T_{\max} , 相对于单独施用的乙炔雌二醇和/或左炔诺孕酮的参考 T_{\max} 增加小于3小时、2小时或1小时。

[0055] 在一些实施方案中, 药物用于治疗或预防胆固醇血液水平升高。在一些实施方案中, 药物是他汀类。在一些实施方案中, 药物是阿托伐他汀。

[0056] 在一些实施方案中, 药物是阿托伐他汀, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的阿托伐他汀的AUC相对于单独施用的阿托伐他汀的参考AUC的比率在1.0与1.25之间或在1.0与1.50之间。

[0057] 在一些实施方案中, 药物是阿托伐他汀, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的阿托伐他汀的 C_{\max} 相对于单独施用的阿托伐他汀的参考 C_{\max} 的比率在1.0与1.5之间或在1.0与1.75之间。

[0058] 在一些实施方案中, 药物用于治疗或预防高血压和/或心脏病。在一些实施方案中, 药物是地高辛。

[0059] 在一些实施方案中, 药物是地高辛, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的地高辛的AUC相对于单独施用的地高辛的参考AUC的比率在1.0与1.25之间或在1.0与1.50之间。

[0060] 在一些实施方案中, 药物是地高辛, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的地高辛的 C_{\max} 相对于单独施用的地高辛的参考 C_{\max} 的比率在1.0与1.25之间或在1.0与1.50之间。

[0061] 在一些实施方案中, 药物是血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂。在一些实施方案中, 药物是赖诺普利。

[0062] 在一些实施方案中, 药物是赖诺普利, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的赖诺普利的AUC相对于单独施用的赖诺普利的参考AUC的比率在1.5与2.0之间或在1.0与2.0之间。

[0063] 在一些实施方案中, 药物是赖诺普利, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的赖诺普利的 C_{\max} 相对于单独施用的赖诺普利的参考 C_{\max} 的比率在1.25与1.75之间或在1.0与2.0之间。

[0064] 在一些实施方案中, 药物用于治疗或预防心肌梗死、中风和/或血栓。在一些实施方案中, 药物是抗凝剂。在一些实施方案中, 药物是R-华法林和/或S-华法林。

[0065] 在一些实施方案中, 药物是R-华法林和/或S-华法林, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的R-华法林和/或S-华法林的AUC相对于单独施用的R-华法林和/或S-华法林的参考AUC的比率在1.0与1.25之间或在0.75与1.5之间。

[0066] 在一些实施方案中, 药物是R-华法林和/或S-华法林, 并且在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间共同施用的R-华法林和/或S-华法林的 C_{\max} 相对于单独施用的R-华法林和/或S-华法林的参考 C_{\max} 的比率小于1.5或1.25。

[0067] 在一些实施方案中,共同施用药物而无需剂量调整。换句话说讲,在植入式递送装置植入之后并且在连续皮下给药GLP-1类似物期间,药物的正常规定剂量不会改变。

[0068] 在一些实施方案中,药物由受试者自行施用。换句话说讲,由医生指定的或作为非处方药获得的药物由受试者通过口服摄取。

[0069] 另一方面,本发明提供了一种方法,所述方法包括通过植入式递送装置向受试者施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者的胃排空速率,未提供受试者胃排空速率的显著延迟。

[0070] 另一方面,本发明提供了一种在治疗受试者(例如,患有T2D和/或肥胖症和/或需要体重减轻的患者)的方法中使用的药物,所述方法包括通过植入式渗透递送装置向受试者(例如,患者)施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者的胃排空速率,未提供受试者胃排空速率的显著延迟。

[0071] 在一些实施方案中,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者的胃排空速率,提供了受试者胃排空速率的小于20%的延迟。在一些实施方案中,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者的胃排空速率,提供了受试者胃排空速率的10%、5%或1%的延迟。

[0072] 在一些实施方案中,所述方法在施用之后第5天与29天之间,相对于施用前受试者的胃排空速率,未提供受试者胃排空速率的显著延迟。在一些实施方案中,所述方法在施用之后第1天与1周之间、1天与2周之间或1天与1个月之间,相对于施用前受试者的胃排空速率,未提供受试者胃排空速率的显著延迟。在一些实施方案中,所述方法在连续皮下递送GLP-1类似物(诸如艾塞那肽(例如,20 μ g/天艾塞那肽的ITCA-650或60 μ g/天艾塞那肽的ITCA-650))期间(例如,在三个月、六个月、十二个月或二十四个月的施用期间),未提供受试者胃排空速率的显著延迟。

[0073] 在一些实施方案中,所述方法未提供胃排空的空腹速率的显著延迟。空腹条件(例如,在至少24、12、8、6、4或2小时不消耗食物或膳食的空腹期内的那些条件)对应于本领域普通技术人员熟知的那些条件。如本文所用,术语“显著”对应于小于20%、小于10%、小于5%或小于1%。

[0074] 在一些实施方案中,所述方法未提供胃排空的餐后速率的显著(例如,小于20%、小于10%、小于5%或小于1%)延迟。餐后条件(例如,在消耗食物或膳食12、8、6、4、2或1小时的进食期内的那些条件)对应于本领域普通技术人员所熟知的那些条件。

[0075] 另一方面,本发明提供了一种方法,所述方法包括通过植入式递送装置向受试者施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者血液中的胰高血糖素浓度,未提供受试者血液中的胰高血糖素浓度的显著降低。

[0076] 另一方面,本发明提供了一种在治疗受试者(例如,患有T2D和/或肥胖症和/或需要体重减轻的患者)的方法中使用的药物,所述方法包括通过植入式渗透递送装置向受试者(例如,患者)施用连续皮下剂量的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者血液中的胰高血糖素浓度,未提供受试者血液中的胰高血糖素浓度的显著降低。

[0077] 在一些实施方案中,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者血液中的胰高血糖素浓度,提供了受试者血液中的胰高血糖素浓度的小于20%的降低。在一些实施方案中,所述方法在施用之后,相对于施用前受试者血液中的胰高血糖素浓度,提供了受试者血液

中的胰高血糖素浓度的小于10%、5%或1%的降低。

[0078] 在一些实施方案中,所述方法在施用之后的第5天与29天之间,相对于施用前受试者血液中的胰高血糖素浓度,未提供受试者血液中的胰高血糖素浓度的显著降低。在一些实施方案中,所述方法在施用之后第1天与1周之间、1天与2周之间或1天与1个月之间,相对于施用前受试者血液中的胰高血糖素浓度,未提供受试者血液中的胰高血糖素浓度的显著降低。在一些实施方案中,所述方法在连续皮下递送GLP-1类似物(诸如艾塞那肽(例如,20μg/天艾塞那肽的ITCA-650或60μg/天艾塞那肽的ITCA-650))期间(例如,在三个月、六个月、十二个月或二十四个月的施用期间),未提供受试者血液中的胰高血糖素浓度的显著降低。

[0079] 在一些实施方案中,所述方法未提供空腹胰高血糖素浓度的显著(例如,小于20%、小于10%、小于5%或小于1%)降低。

[0080] 在一些实施方案中,所述方法未提供餐后胰高血糖素浓度的显著(例如,小于20%、小于10%、小于5%或小于1%)降低。

[0081] 在一些实施方案中,GLP-1类似物是艾塞那肽。在一些实施方案中,GLP-1类似物不是艾塞那肽。在一些实施方案中,GLP-1类似物选自自由以下组成的组:**Ozempic**[®](索马鲁肽)、**Victoza**[®](利拉鲁肽)、**Adlyxin**[®](利西拉肽)、**Tanzeum**[®](阿必鲁泰)和**Trulicity**[®](度拉糖肽)。在一些实施方案中,GLP-1类似物是**Ozempic**[®](索马鲁肽)。在一些实施方案中,GLP-1类似物是**Victoza**[®](利拉鲁肽)。在一些实施方案中,GLP-1类似物是**Adlyxin**[®](利西拉肽)。在一些实施方案中,GLP-1类似物是**Trulicity**[®](度拉糖肽)。在一些实施方案中,GLP-1类似物是**Tanzeum**[®](阿必鲁泰)。

[0082] 在一些实施方案中,施用GLP-1类似物用于治疗代谢病症。在一些实施方案中,施用GLP-1类似物用于治疗2型糖尿病。在一些实施方案中,施用GLP-1类似物用于治疗肥胖症。在一些实施方案中,施用GLP-1类似物用于实现受试者的体重减轻。

[0083] 在一些实施方案中,向受试者施用20μg/天ITCA-650的剂量。在一些实施方案中,向受试者施用60μg/天ITCA-650的剂量。

[0084] 在一些实施方案中,所述受试者是人类。

[0085] 实施例

[0086] 提出以下实施例以便向本领域普通技术人员提供如何实施本发明的完全公开和描述,并且以下实施例并非意图限制被发明人视为本发明的事物的范围。已经努力确保关于所使用的数字(例如量、浓度和变化百分比等)的准确性,但是一些实验误差和偏差仍然可能存在。

[0087] 用于实施例1-3的一般方法

[0088] 数据来源:与膳食耐量测试(MTT)相关的数据来源于可评价的群组,其包括完成第1天(治疗前)MTT评估并且完成三个预定治疗后MTT评估中的至少一个的所有药效动力学评估的所有随机化受试者。完成了治疗前MTT的来自n=45的最初随机化群组的一名受试者,未完成任何治疗后MTT评估,并被排除在可评价群组之外。因此,可评价群体中存在44名受试者:ITCA 650 10mcg/天组中的12名受试者,ITCA 650 20mcg/天组中的11名受试者,ITCA 650 40mcg/天组中的10名受试者和ITCA 650 80mcg/天组中的11名受试者。在所有预定的

MTT评估中,第5天完成43/44 (98%),第15天完成37/44 (84%),并且第29天完成42/44 (95%)。

[0089] 来自包含所有实验室值的SAS数据集“LB”的数据被下载到Excel文件(2013v150office 365模块)中,用于通过治疗组、受试者、访问次数和膳食耐量评估中的时间对血浆葡萄糖、胰岛素和胰高血糖素值进行分类(每种分析物有7个值,包括1个餐前值和6个餐后值)。将组装的Excel表导入GraphPad Prism(v7.02.185, www.graphpad.com, San Diego, CA)进行图形分析。

[0090] 时间序列中缺少的值(其中存在前后值)由线性插值估算。如果缺少时间序列中的初始值,则将其估算为所述时间点存在的值的中值。由于初始值通常较低,因此这种处理的偏差可能可忽略不计。通过这种方法估算的值的数量为11个(最终矩阵为3611个值; 0.3%)。

[0091] 实施例1. ITCA-650和胃排空速率

[0092] 血浆葡萄糖的变化由出现率(Ra)和消失率(Rd;清除)的差异引起。Rd主要是胰岛素驱动的通量。Ra由与膳食相关的出现以及来自内源的葡萄糖(诸如肝脏糖异生)组成。因为胰岛素最初很低,并且需要时间来到达其在脂肪和肌肉间质中的细胞靶标,并且因为需要时间来发挥其动员GLUT4转运蛋白的细胞效应,所以餐后最初30-60分钟内与膳食相关的大部分变化与出现率有关。减缓胃排空的药剂,包括胰淀素激动剂、CCK激动剂、PYY激动剂和GLP-1激动剂,剂量依赖性地抑制测试餐后的葡萄糖升高,而不管此类药剂改变胰岛素分泌的作用。当葡萄糖是测试餐(OGTT)时,同时测量的胃排空与30分钟时血浆葡萄糖的变化高度相关(Horowitz, M., M. A. Edelbroek, J. M. Wishart和J. W. Straathof (1993). "Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects." *Diabetologia* 36 (9):857-862)。对血浆葡萄糖从餐前至餐后30分钟的变化(Δ 葡萄糖₃₀)作为ITCA-650的对胃排空的作用的证据进行了探索。

[0093] 方法

[0094] 变化(Δ 葡萄糖₃₀)与治疗前观察到的那些变化相关,并且差($\Delta \Delta$ 葡萄糖₃₀)作为治疗持续时间和艾塞那肽输注速率的函数进行探索。将剂量响应拟合到3参数S形(GraphPad Prism v7; www.graphpad.com; San Diego CA),并且约束所述拟合使得3个治疗持续时间(5天、15天和29天)中的每一个的剂量响应共享共同的ED₅₀。

[0095] 结果

[0096] 治疗之前以及治疗之后第5天、15天和29天的每个剂量组的 Δ 葡萄糖₃₀在图1中示出,图1示出了在治疗之前以及治疗之后第5天、15天和29天测量的在10-、20-、40-和80 μ g/天的艾塞那肽治疗的测试餐期间的血浆葡萄糖的0-30分钟增量。符号是各个增量的组平均值 \pm 平均值的标准误差(SEM)。

[0097] 表示治疗前的参考变化的 $\Delta \Delta$ 葡萄糖₃₀作为剂量的函数在图2中进行绘制。在治疗之后第15天表明了 Δ 葡萄糖₃₀的剂量依赖性(r^2 0.22),但是这在第5天(r^2 0.02)之前或是在第29天(r^2 0.01)之后都是不明显的。

[0098] 图2示出了测试餐期间葡萄糖浓度相对于治疗前值的30分钟变化的剂量响应。第5天、15天和29天的曲线是被约束以共享共同的ED₅₀的3参数S形。符号是单个值的组平均值 \pm SEM。

[0099] 示例性结论

[0100] 如图1所示,测试餐后的血浆葡萄糖的变化在餐后30分钟达到40至60mg/dL的程度。治疗后的增量与治疗前在同一受试者中记录的值相似。

[0101] 在治疗后15天表明了变化相对于治疗前观察到的那些变化的剂量依赖性,但在治疗后5天或29天不存在剂量依赖性。

[0102] 与其中在皮下推注5或19 μ g艾塞那肽之后测量餐后葡萄糖的变化的非糖尿病受试者中的另一项研究相比,餐后葡萄糖增量的抑制程度(如果存在的话)较小(Linnebjerg, H., P.A.Kothare, Z.Skrivanek, A.de la Pena, C.Ernest, M.Atkins和M.E.Trautmann (2004). "Exenatide: postprandial glucose pharmacodynamics at various dosing times relative to a meal in patients with type 2 diabetes." *Diabetologia* 47 (增刊1): A280. 摘要776)。在所述研究中以及在其中葡萄糖是测试餐(OGTT)的另一研究中观察到的艾塞那肽的剂量依赖性(Kolterman, O.G., J.B.Buse, M.S.Fineman, E.Gaines, S.Heintz, T.A.Bicsak, K.Taylor, D.Kim, M.Aisporna, Y.Wang和A.D.Baron (2003). "Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* 88 (7): 3082-3089)在当前的研究中并不是一致的特征。

[0103] 因此,不受理论束缚,似乎推注艾塞那肽对餐后葡萄糖变化的影响可以至少部分地是抑制胃排空的结果。相比之下,如本研究中所述,在长期注射艾塞那肽时,胃排空似乎未被抑制。

[0104] 实施例2. ITCA-650和餐后胰高血糖素分泌

[0105] 响应于含蛋白质的膳食的胰高血糖素分泌的夸大已在患有胰岛素抵抗糖尿病(包括严重的2型糖尿病)的受试者中进行报道(Raskin, P., I.Aydin, T.Yamamoto和R.H.Unger (1978). "Abnormal alpha cell function in human diabetes: the response to oral protein." *Am J Med* 64 (6): 988-997)并且已经涉及代谢紊乱的发病机制(Unger, R.H. (1978). "Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy." *Metabolism* 27 (11): 1691-1709)。

[0106] 方法

[0107] 在膳食耐量测试期间的血浆胰高血糖素浓度曲线作为治疗(10-、20-、40-和80 μ g艾塞那肽/天)的函数以及作为治疗持续时间(治疗前和治疗后第5天、15天和29天)的函数进行绘制。这16个条件中的每一个(4个治疗 \times 4个持续时间)的数据的平均值和SEM来源于存在的数据,没有缺失值的估算。存在的值的数量范围为7-12。

[0108] 还将数据分析为相对于基线的绝对变化(Δ 胰高血糖素),并针对16个条件中的每一个的胰高血糖素进行绘制。

[0109] 总胰高血糖素的曲线下面积(AUC₀₋₃)和MTT期间胰高血糖素相对于0分钟的变化曲线下面积(Δ AUC₀₋₃)通过梯形差值导出,并作为治疗持续时间的函数针对每个治疗组分别进行绘制。

[0110] 结果

[0111] 膳食耐量测试期间的血浆胰高血糖素曲线作为治疗持续时间的函数针对每个剂量组在图3中的单独图中进行绘制。血浆胰高血糖素曲线通常在测试餐后30分钟最大,之后

逐渐下降。所示的所有16个治疗之间的曲线相似。在第29天,80 μ g/天治疗组中的高初始基线和高SEM由2名受试者驱动并且可能是不可靠的,其值比其他15个治疗条件中的值高4-至6-倍。

[0112] 图3示出了在膳食耐量测试期间的血浆胰高血糖素曲线,其根据治疗持续时间(不同的符号和颜色)针对4个剂量组(单独的图)中的每一个进行绘制。符号是每种条件下存在的数据的平均值 \pm SEM。

[0113] 血浆胰高血糖素相对于餐前值的变化在图4中进行绘制。16个条件中的每一个的曲线通常都是相似的。虽然在第29天40- μ g/天和80- μ g/天的治疗的变化似乎较小,但在第15天没有迹象表明餐后胰高血糖素受到抑制。由于上述原因,这些测量可能并不可靠。

[0114] 图4示出了在测试餐期间血浆胰高血糖素从餐前值开始的浓度变化。符号、颜色和布局与图3中那些具有相同的含义。

[0115] 图3和图4中绘制的绝对胰高血糖素浓度和餐后浓度变化的AUC作为治疗持续时间的函数针对4个剂量组中每一个在图5中进行绘制。

[0116] 通过两种分析,在任何治疗持续时间内,治疗前AUC₀₋₃或 Δ AUC₀₋₃似乎都没有变化。

[0117] 图5示出了在膳食耐量测试(MTT)期间针对每个剂量组的作为治疗持续时间的函数的整合胰高血糖素浓度(左图)或胰高血糖素变化(右图)的图。

[0118] 示例性结论

[0119] 用ITCA-650连续皮下输注艾塞那肽获得的数据不支持抑制餐后胰高血糖素作为其降低葡萄糖作用的重要机制。这些观察与Kolterman等的观察形成鲜明对比(Kolterman,等,J Clin Endocrinol Metab 2003),其中1 μ g/kg艾塞那肽的皮下推注消除了 \sim 70pg/mL的测试餐后1小时血浆胰高血糖素的增加。由于膳食刺激的胰高血糖素分泌可以至少部分地通过胃排空的变化来缓和,因此这里没有效果可能与如上所述的连续递送的艾塞那肽对胃排空没有影响一致。

[0120] 实施例3.ITCA-650和葡萄糖刺激的胰岛素分泌

[0121] 1987年(Mojsov,S.,G.C.Weir和J.F.Habener(1987))."Insulinotropin: glucagon-like peptide I(7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas."J Clin Invest 79(2):616-619)报道了胰高血糖素样肽-1以葡萄糖依赖性方式刺激胰岛素分泌的能力,对低血浆葡萄糖浓度没有影响。从那时起报道的每种GLP-1激动剂似乎都具有这种特性。因此,我们试图确定本研究所得的血浆胰岛素浓度与同时测定的血浆葡萄糖浓度之间的关系是否支持这种机制。

[0122] 在患有2型糖尿病的受试者中确定[胰岛素]/[葡萄糖]关系时遇到了挑战,因为根据他们的疾病阶段,T2D的自然病史将受试者置于[胰岛素]*[葡萄糖]平面的不同区域中。由Reaven和Miller(Reaven,G.M.和R.Miller(1968))."Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man."Diabetes 17(9):560-569)基于横截面数据提出并由Saad等(Saad,M.F.,W.C.Knowler,D.J.Pettitt,R.G.Nelson,D.M.Mott和P.H.Bennett(1989))."Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes."Lancet 1(8651):1356-1359)基于纵向数据确认,随着胰岛素抗性建立,所述疾

病进展开始于胰岛素分泌的扩增,伴随着中度血糖代谢障碍。随着胰岛素分泌能力失效,可能是由于淀粉样蛋白对胰岛的破坏,随后在小群体个体中出现了花色高血糖症(fluid hyperglycemia)。结果是[胰岛素]/[葡萄糖]数据对的倒U形分布,如图6A中针对OGTT后2小时时间点所示。当个体从正常进展到IGT、进展到T2D时,他们倾向于遵循黄色箭头的轨迹。图6B示出了在用80- μg /天艾塞那肽治疗之前来自T2D受试者的MTT的[胰岛素]/[葡萄糖]图。图6A中描绘的进展在来自图6B中的当前研究的[胰岛素]/[葡萄糖]图中是显而易见的。串行测量的顺序由箭头的方向指示。例如,受试者31-047和31-044表现出剧烈的胰岛素响应以及测试餐后的适度的葡萄糖增加,与胰岛素抵抗进展阶段一致。相比之下,受试者32-021和33-026表现出大的血糖波动和仅微小的胰岛素响应,与分泌失败的疾病进展阶段一致。当前研究中[胰岛素]/[葡萄糖]轨迹的另一个特征是滞后,其中下降数据对的路径与上升数据对的路径不同。在分析方法中解决这些特征的适应性。

[0123] 由Saad等重新绘制的图6A(左)绘制了在从正常葡萄糖耐量至T2D的进展期间变化的[胰岛素]相对于[葡萄糖]的关系。图6B(右)举例说明了当前研究中多种[胰岛素]相对于[葡萄糖]的关系。

[0124] 方法

[0125] 葡萄糖对胰岛素分泌的影响被定量为[胰岛素]相对于[葡萄糖]的关系的斜率,如图6B所示。通过线性回归估算斜率,与X-轴的交叉点对于每个受试者都是唯一的。

[0126] 由于诸如感应诱导胰岛素作用的时间迟滞和分泌胰岛素的非瞬时清除等的因素,在分析中仅使用滞后环的上升部分的数据对。这些片段在图6B中由粗线表示。因此,受试者31-044和31-047得到了相似的斜率。受试者32-021和32-032具有相似的斜率,但与X-轴的交叉点不同。受试者33-026的斜率最低。

[0127] 此类图针对每个膳食耐量测试(治疗前以及治疗后5天、15天和29天)的每个受试者进行分析。观察表明X-截距(胰岛素未分泌的葡萄糖浓度)在治疗时基本上没有变化,因此线性回归被约束以针对给定受试者中的所有测试得到最佳拟合的固定X-截距。将最多4个[胰岛素]相对于[葡萄糖]的关系的组拟合到共享X-截距的直线,但斜率可以变化。这通过在Prism v7(www.graphpad.com; San Diego, CA)的非线性模块中使用最小二乘相互作用拟合方程 $[\text{葡萄糖}] = m \cdot [\text{胰岛素}] + c$ (实际上是图6B中的斜率的倒数)并检索m的倒数作为[胰岛素]对[葡萄糖]斜率来完成。

[0128] 由于治疗前的斜率在个体之间变化很大,因此在治疗期间得到的斜率表示为治疗前斜率的倍数。负斜率,包括其中的4/216个(1.8%),被忽略。

[0129] 结果

[0130] [胰岛素]/[葡萄糖]关系的斜率从10 μg /天治疗的1.7-倍增加至80 μg /天治疗的3.45-倍。一周后(τ 3.5天)斜率接近最大值,如图7所示。

[0131] 图7示出了高于最佳拟合[胰岛素] \times [葡萄糖]斜率的治疗前基线的倍数。曲线是作为治疗持续时间的函数的最佳拟合指数关联。

[0132] 通过剂量组分析第29天之后斜率的相对增量,以获得图8中所示的剂量响应关系。S形拟合表明斜率变化的ED₅₀为 $\sim 40\mu\text{g}$ /天。

[0133] 图8示出了ITCA-650增加[胰岛素]/[葡萄糖]关系斜率的效果的剂量响应。

[0134] 示例性结论

[0135] 在膳食耐量测试期间对[胰岛素]相对于[葡萄糖]关系的治疗相关变化的分析表明了ITCA-650的促胰岛素作用。剂量响应分析表明这种作用是剂量依赖性的,并且ED₅₀可以接近或低于指定剂量。

[0136] 实施例4. ITCA 650以及对乙酰氨基酚 (APAP) 和其他常见的共同施用药物的药代动力学 (PK)

[0137] 方法

[0138] 三十三 (33) 名健康志愿者参加了一项连续的开放性研究,以评估ITCA 650对APAP 1000mg的PK的影响,以及对4种常见的共同施用药物的PK和药效动力学 (PD) 的影响:作为混合物施用的阿托伐他汀 (40mg)、赖诺普利 (20mg)、地高辛 (0.5mg) 和华法林 (25mg)。参见图9。在第1天 (D) 施用胃排空的标志物APAP,然后在D2施用混合物。在D6放置ITCA 650 20mcg/天,并在D20用ITCA 650 60mcg/天代替。在D27再次施用APAP,并在D28施用混合物。在D32去除ITCA 650 60mcg/天。收集连续PK (艾塞那肽;共同施用药物) 和PD (PT-INR) 样品。

[0139] 结果

[0140] 如图9所示,ITCA 650对胃排空速率的影响最小,AUC的LS平均比率的90%CI在80%-125%之间。地高辛和华法林PK或INR没有变化。虽然赖诺普利和阿托伐他汀暴露有适度增加,但两种药物的安全性和耐受性均无临床相关影响。

[0141] 示例性结论

[0142] ITCA 650对胃排空没有显著影响,并且当ITCA 650与这些常用药物共同施用,不需要剂量调整。

[0143] 实施例5. ITCA 650以及组合口服避孕药 (OC) 的PK和药效动力学 (PD)

[0144] 方法

[0145] 在稳定的OC方案中,二十八 (28) 名健康的绝经前妇女参加了一项随机的、双盲的、安慰剂对照的2-期交叉研究。评价了ITCA 650对来自 **Levora®** (OC) 的乙炔雌二醇 (EE) 和左炔诺孕酮 (LNG) 的稳态PK的影响。所述研究包括使用Levora的为期2周的准备期,以及2个各自为期28天的治疗期。在第1期中,在第1天 (D) 放置ITCA 650 20mcg/天或ITCA安慰剂,然后在D15去除并用ITCA 650 60mcg/天或ITCA安慰剂替换。将受试者交叉至替代治疗,并在第2期重复所述程序。OC每天施用直至每个治疗期的D28。收集用于艾塞那肽、EE、LNG的PK分析和药效动力学 (LH、FSH和孕酮) 分析的系列样品。

[0146] 结果

[0147] 没有观察到ITCA 650 60mcg/天对EE和LNG PK的影响 (图10)。AUC_{ss}和C_{max,ss}的几何LS平均治疗比率的90%CI包含在80%至125%的等同极限内。LH、FSH和孕酮的水平不受ITCA 650施用的影响。

[0148] 示例性结论

[0149] 当ITCA 650与Levora (一种组合OC) 一起施用,不需要剂量调整。

[0150] 实施例6. 药物相互作用研究-艾塞那肽影响其他药物的药代动力学的潜力

[0151] 在临床药理学研究中,ITCA-650在临床相关程度上不影响口服施用药物的药代动力学。图11示出了药代动力学参数及其90%置信区间 (CI),表明了这些相互作用的量值。对于任何所评价的共同施用药物,不建议调整剂量。ITCA-650对对乙酰氨基酚药代动力学的影响最小,这表明它对胃排空的影响最小。如通过国际标准化比率 (INR) 所测量的,ITCA-

650未显著改变华法林的药效动力学效果。

序列表

<110> 因塔西亚制药公司

<120> 包括GLP-1受体激动剂的连续施用和药物的共同施用的方法

<130> 073466-8003CN01

<150> 62/441,833

<151> 2017-01-03

<160> 1

<170> PatentIn 3.5版

<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 | | | | | | | | | | | | |

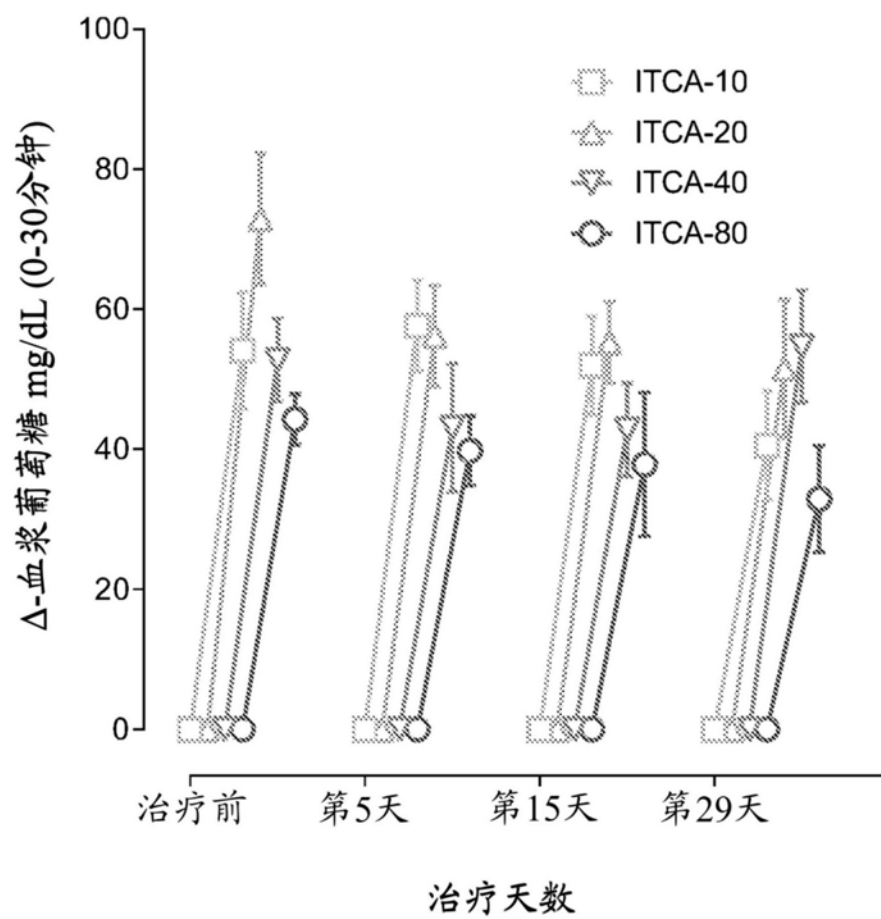


图1

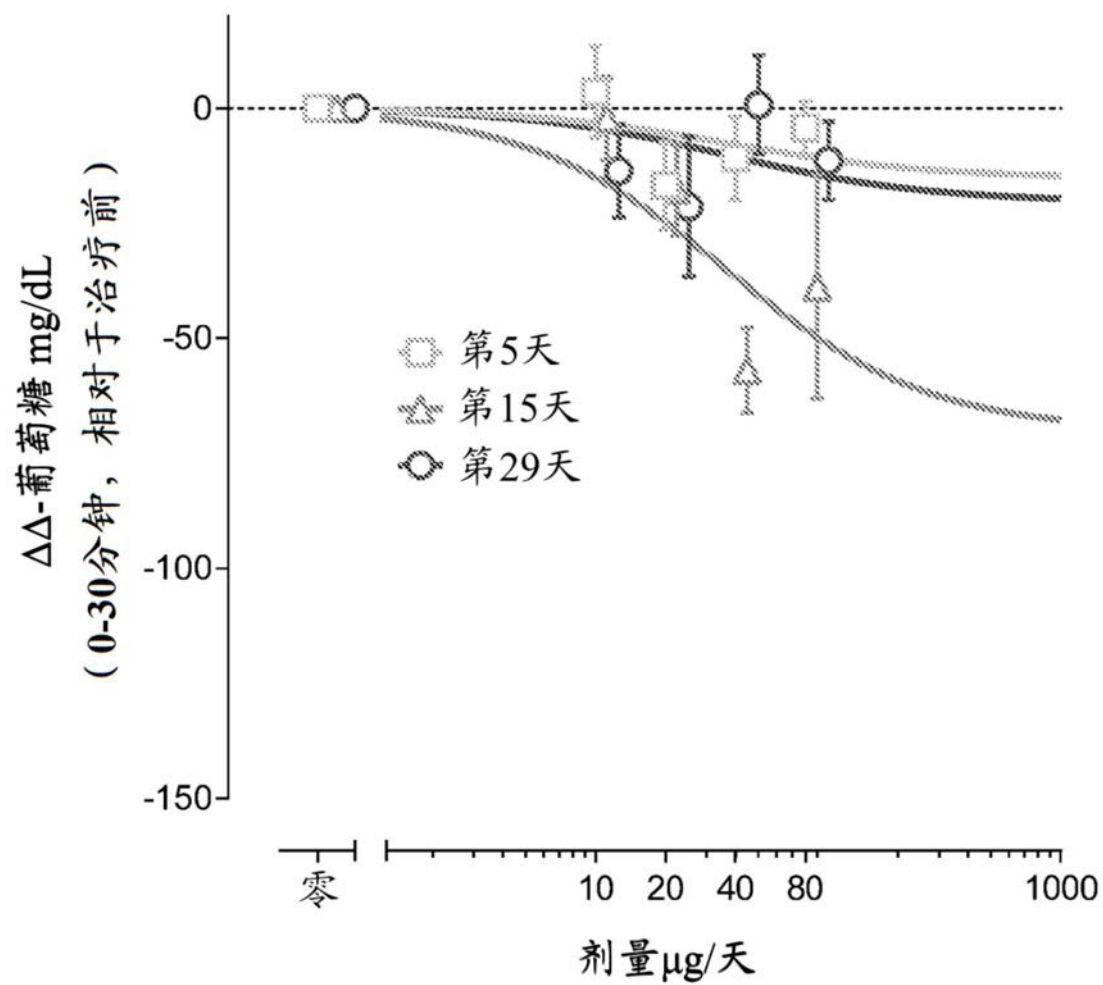


图2

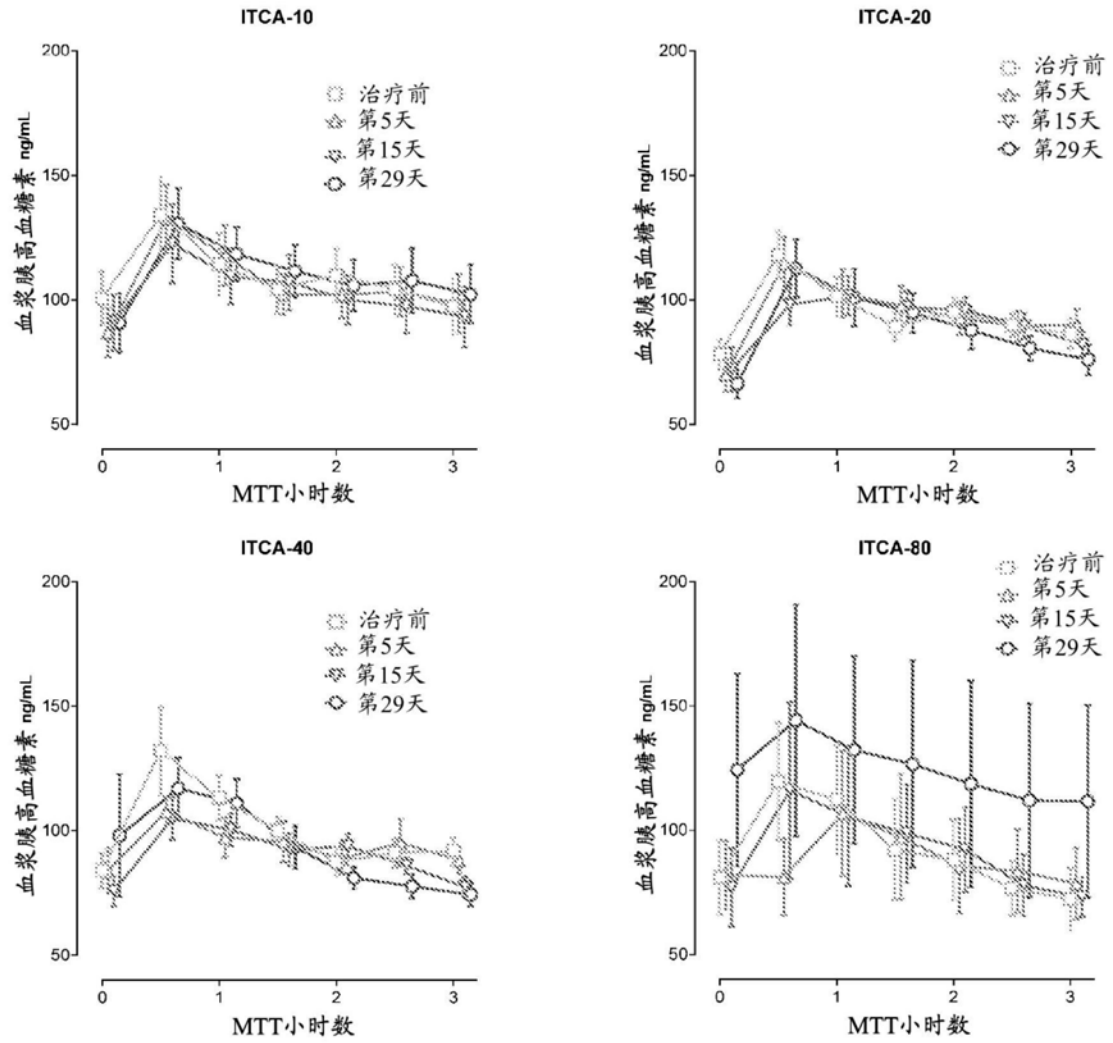


图3

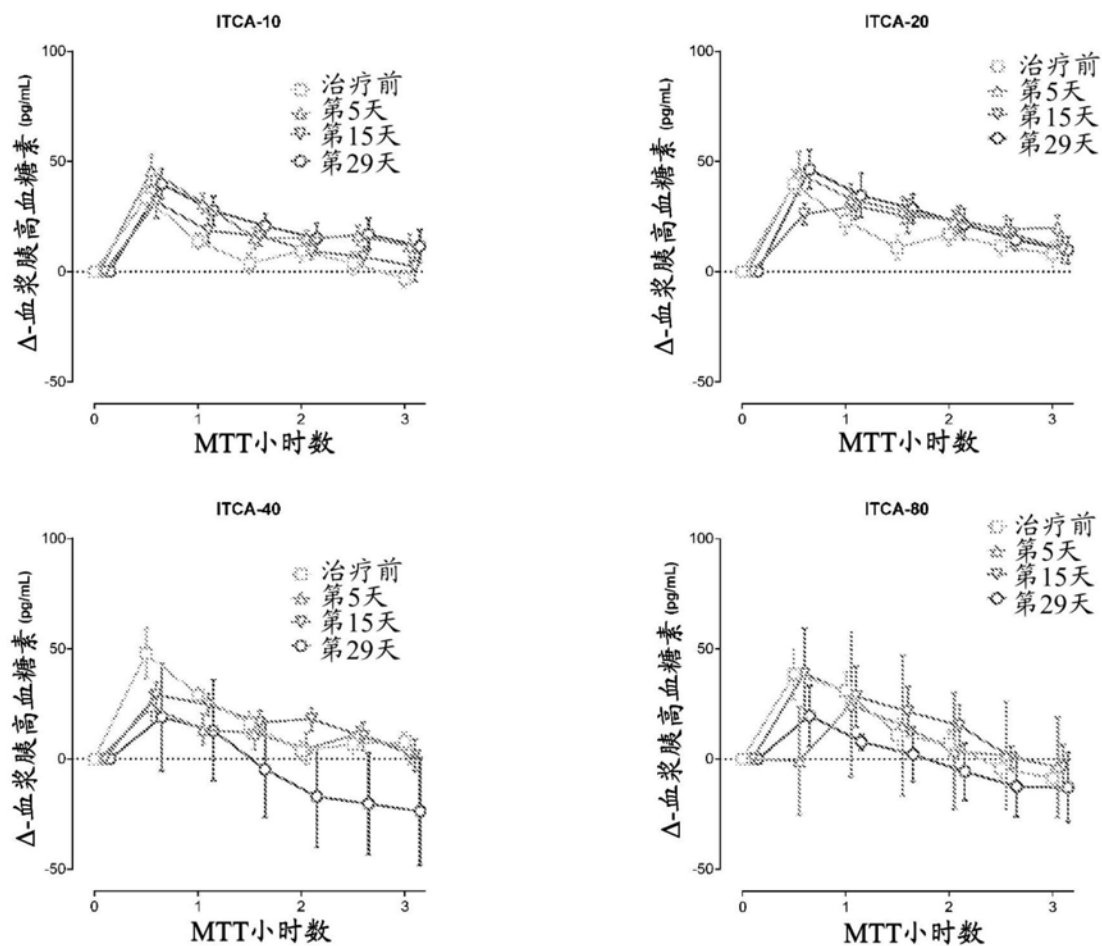


图4

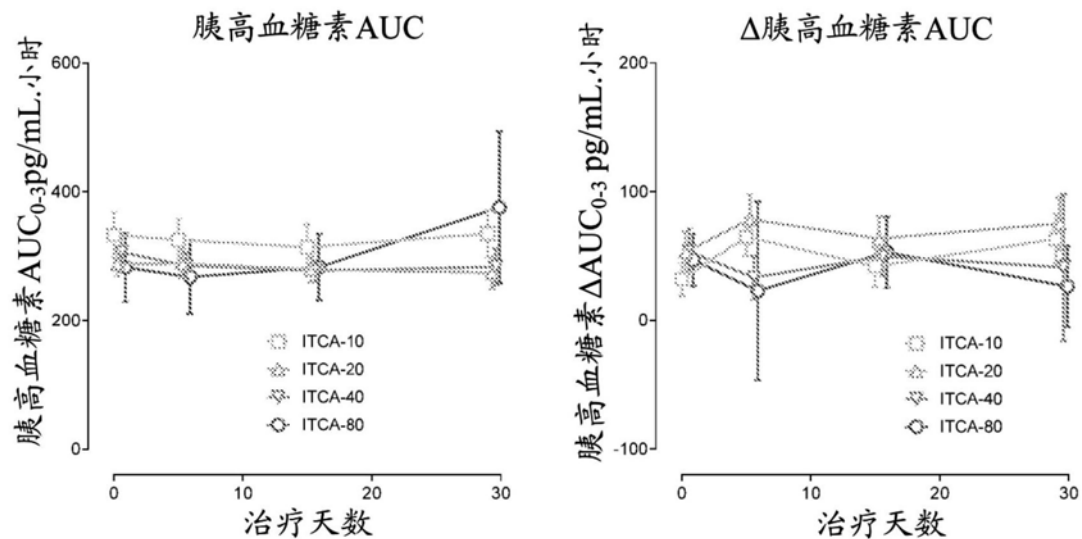


图5

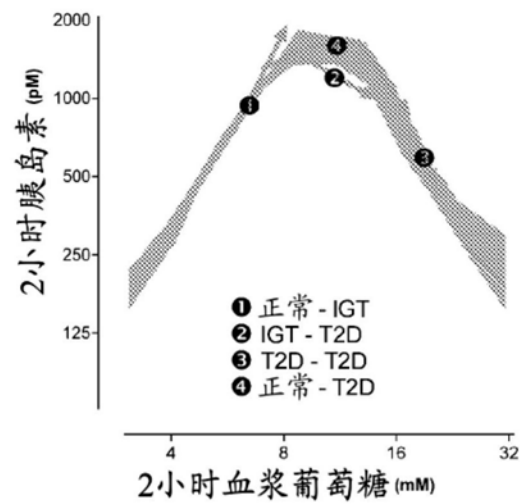


图6A

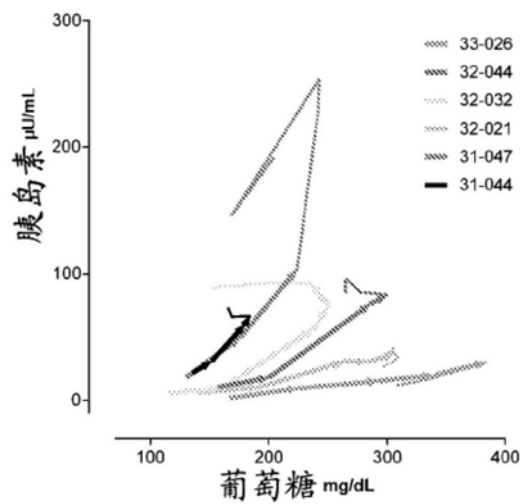


图6B

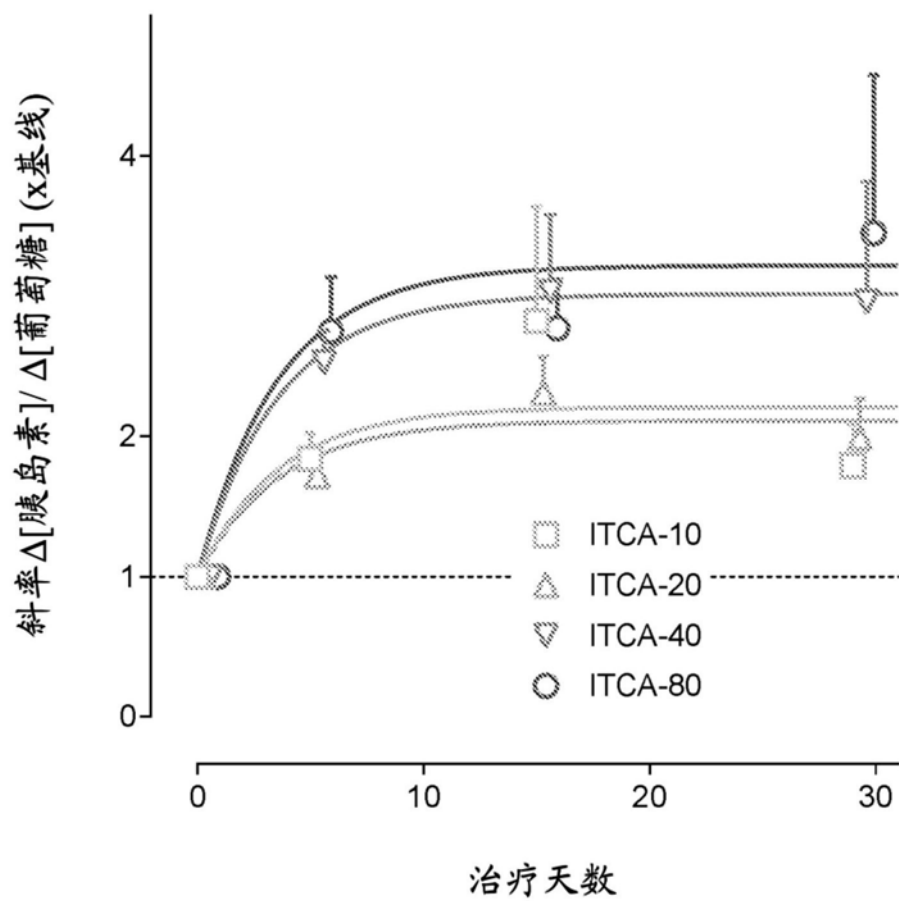


图7

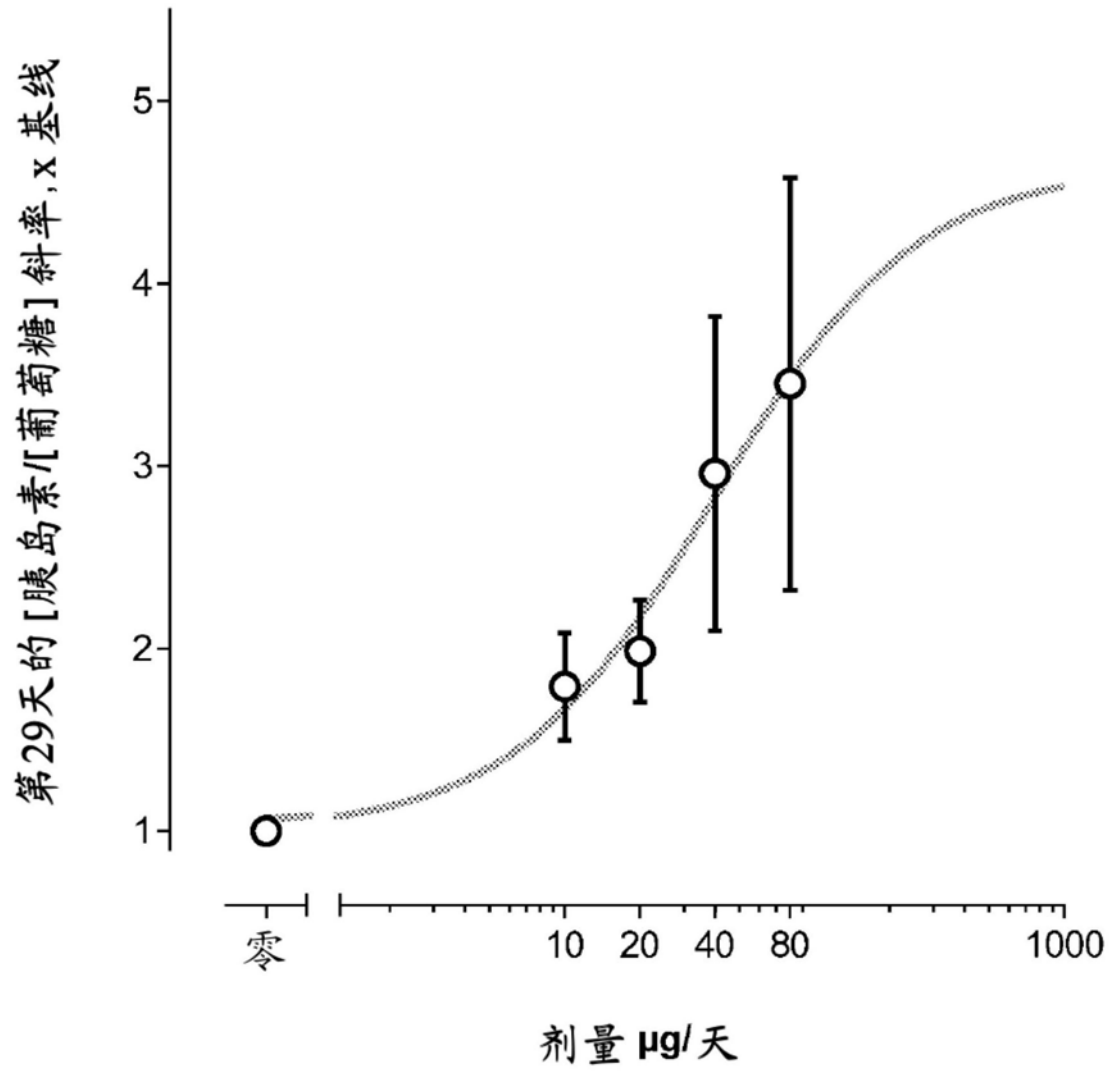


图8

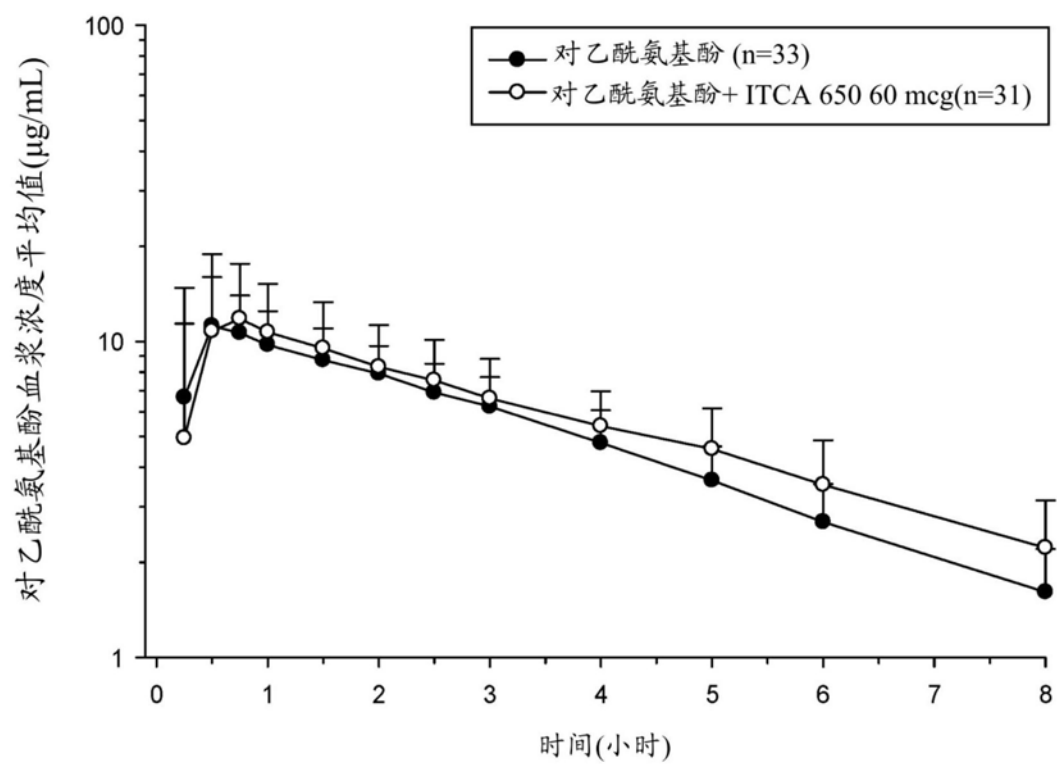


图9

第28天对ITCA650与EE和LNG的药物-药物相互作用的统计学评估

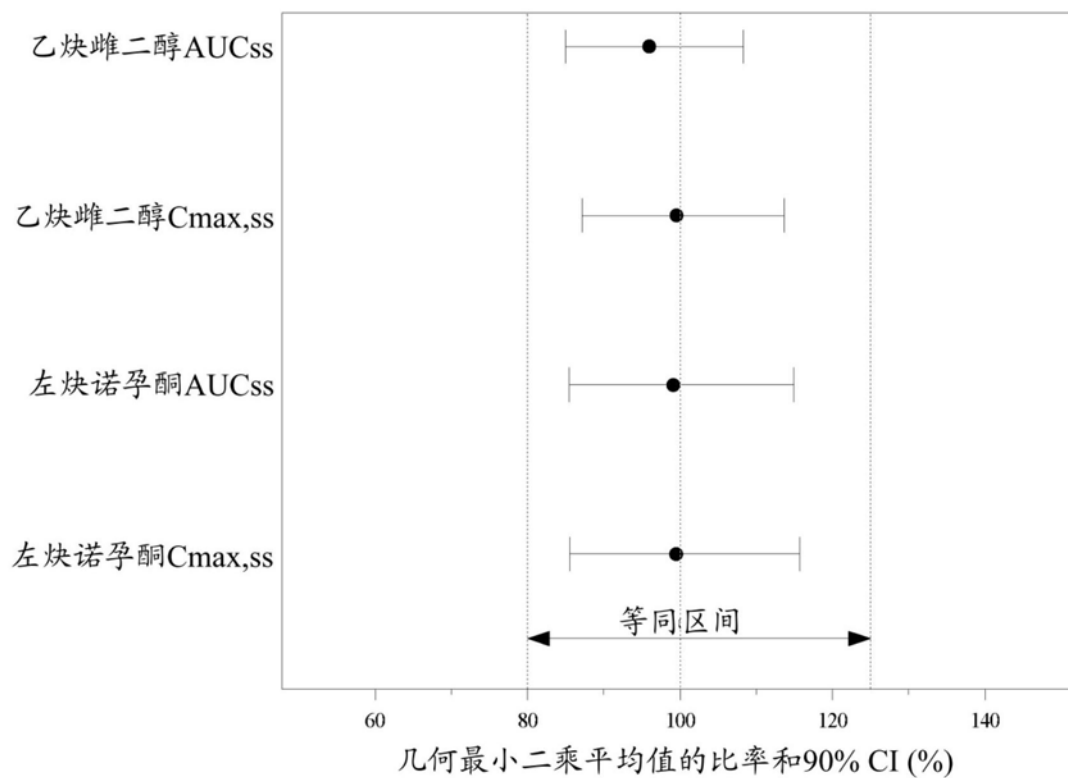


图10

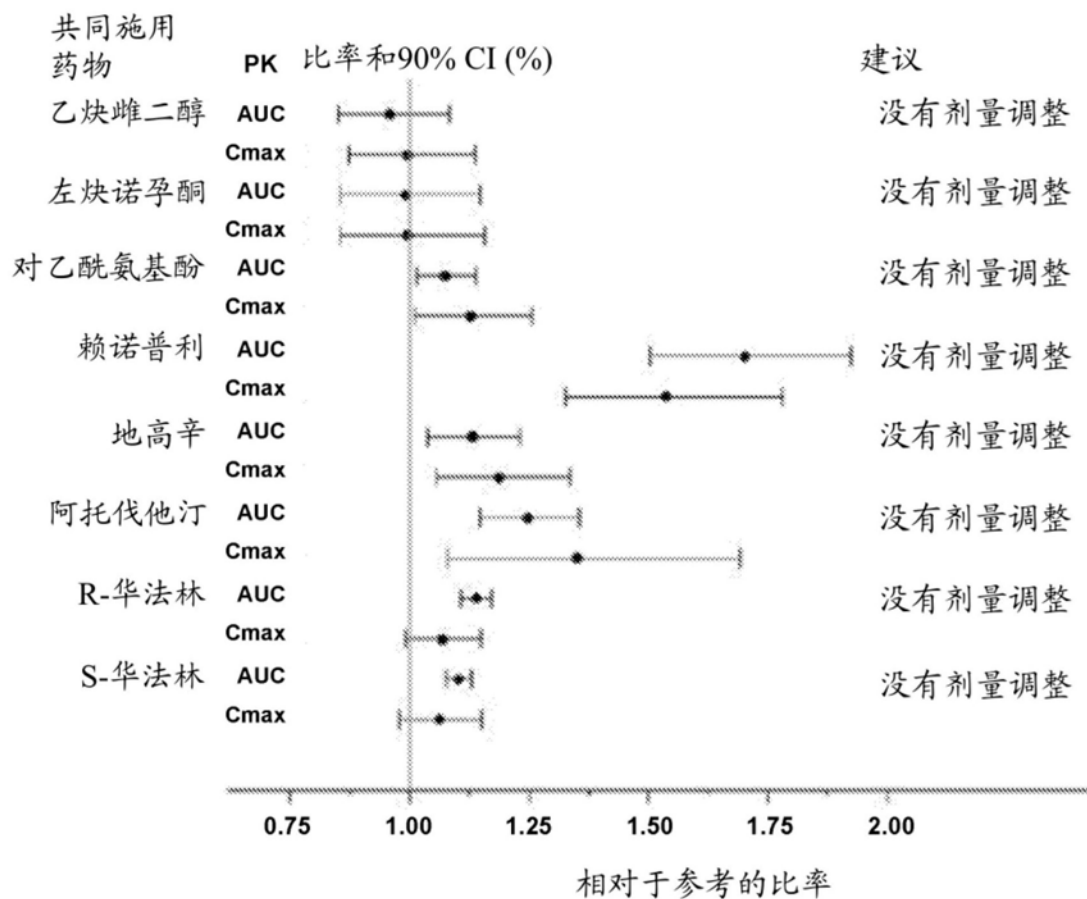


图11