



(51) МПК
A61M 5/00 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012110926/14, 21.09.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 28.09.2009 US 61/277,724;
 24.06.2010 US 61/358,112

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2013 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2008260840 A1, 23.10.2008. US 20080091176 A1, 17.04.2008. US 20060057737 A1, 16.03.2006. EA 11883 B1, 30.06.2009. Rohloff CM, DUROS technology delivers peptides and proteins at consistent rate continuously for 3 to 12 months., J Diabetes Sci Technol. 2008 May;2(3):461-7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 28.04.2012

(86) Заявка РСТ:
 US 2010/002591 (21.09.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2011/037623 (31.03.2011)

Адрес для переписки:
 190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125,
 "ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

АЛЕССИ Томас Р. (US),
 ЛАСКИ Кеннет Л. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИНТАРСИЯ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

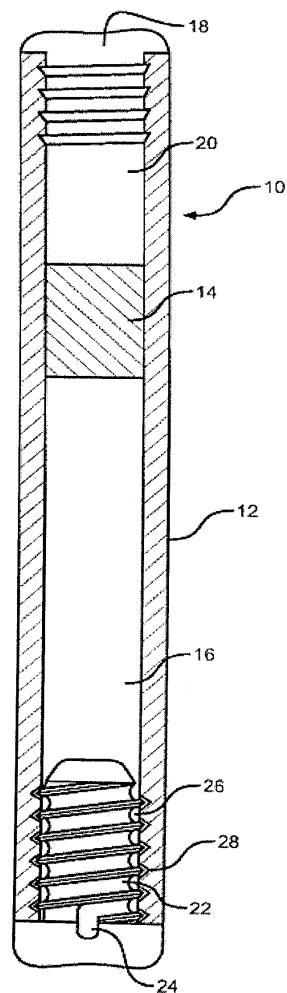
(54) БЫСТРОЕ ДОСТИЖЕНИЕ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ СУЩЕСТВЕННОЙ СТАБИЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии и эндокринологии, и может быть использовано при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Для этого осуществляют непрерывную доставку эксенатида посредством имплантации пациенту осмотического устройства доставки, включающего непроницаемый резервуар, полупроницаемую мембрану, осмотический механизм внутри резервуара и

смежный с полупроницаемой мембраной, поршень, смежный с указанным осмотическим механизмом, причем указанный поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара и делит резервуар на первую камеру, содержащую осмотический механизм, и вторую камеру, содержащую состав в виде суспензии, и регулятор диффузии. Состав в виде суспензии содержит состав в виде частиц,

включающий частицы эксенатида диаметром от менее чем 10 до 30 микрон. Состав для доставки включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из бензилбензоата, лауриллактата, и лаурилового спирта, и полимера поливинилпирролидона. При этом состав для доставки имеет вязкость от примерно 10000 пуаз до примерно 20000 пуаз при 37°C. Непрерывная доставка эксенатида в терапевтической концентрации достигается в течение 5 дней или менее. При этом непрерывная доставка эксенатида из осмотического устройства доставки в дозе эксенатида 10 мкг/день, 20 мкг/день, 30 мкг/день, о 40 мкг/день, 60 мкг/день, и 80 мкг/день может осуществляться на протяжении по меньшей мере трех месяцев. Способ обеспечивает эффективное лечение данной патологии за счет быстрого достижения и поддержания в течение длительного времени концентрации эксенатида с возможностью быстрого прекращения его доставки без осуществления постоянных инъекции или перорального приема. 14 з.п. ф-лы, 20 табл., 21 ил., 4 пр.



ФИГ. 4



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61M 5/00 (2006.01)*A61K 38/26* (2006.01)*A61K 9/66* (2006.01)*A61P 3/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012110926/14, 21.09.2010**(24) Effective date for property rights:
21.09.2010

Priority:

(30) Convention priority:

28.09.2009 US 61/277,724;**24.06.2010 US 61/358,112**(43) Application published: **10.11.2013 Bull. № 31**(45) Date of publication: **10.04.2015 Bull. № 10**(85) Commencement of national phase: **28.04.2012**

(86) PCT application:

US 2010/002591 (21.09.2010)

(87) PCT publication:

WO 2011/037623 (31.03.2011)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125,
"PATENTIKA"**

(72) Inventor(s):

ALESSI Tomas R. (US),**LASKI Kennet L. (US)**

(73) Proprietor(s):

INTARSIJa TERAP'JuTIKS, INK. (US)(54) **FAST ACHIEVEMENT AND/OR COMPLETION OF SUBSTANTIAL STABLE DRUG DELIVERY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

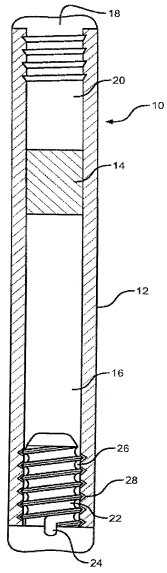
SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to therapy and endocrinology, and can be used in treating patients suffering type 2 diabetes mellitus. That is ensured by a continuous exenatide delivery by implanting into a patient into an osmotic delivery device comprising an impermeable container, a semi-permeable membrane, an osmotic mechanism integrated into the container and adjoining the semi-permeable membrane, a piston adjoining the above osmotic mechanism; the above piston forms a movable seal with an inner surface of the container and divides the container into a first chamber comprising the osmotic mechanism, and a second chamber comprising a suspension formulation, and a diffusion adjustor. The suspension formulation contains a particle formulation containing exenatide particles having a diameter of less than 10 to 30 mcm. The delivery formulation contains a solvent specified in a group consisting of benzyl benzoate, lauryl lactate

and lauryl alcohol, and polyvinylpyrrolidone polymer. The delivery formulation has a viscosity of approximately 10,000 poise to approximately 20,000 poise at 37°C. The continuous exenatide delivery in the therapeutic concentration is ensured for 5 days or less. The continuous exenatide delivery from the osmotic delivery device in a dose of exenaide of 10 mcg/day, 20 mcg/day, 30 mcg/day, 40 mcg/day, 60 mcg/day, and 80 mcg/day can be effected through at least three months.

EFFECT: method enables the effective treatment of the given pathology by the fast achievement and long maintenance of the exenatide concentration to be completed rapidly with no constant injections or oral administration.

15 cl, 20 tbl, 21 dwg, 4 ex

C 2
0 6 6 7 4 5 2
R UR U
2 5 4 7 9 9 0
C 2



ФИГ. 4

RU 2547990 C2

RU 2547990 C2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет па основании предварительной заявки на патент США №61/277724, поданной 28 сентября 2009 года, в настоящее время находящейся в процессе рассмотрения, и предварительной заявки на патент США №61/358112, поданной 24 июня 2010 года, в настоящее время находящейся в процессе рассмотрения, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к органической химии, химии приготовления составов и химии пептидов, применительно к фармацевтическим исследованиям и разработкам. Аспекты настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, способы лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В одном из вариантов реализации указанное заболевание представляет собой сахарный диабет 2 типа.

Уровень техники

[0003] Разработано множество лекарственных форм и способов введения для доставки лекарственных средств млекопитающим, в частности, для доставки лекарственных средств людям (см., например, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18th edition, Published by Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ). Указанные лекарственные формы включают, например, использование следующих путей введения: пероральный; инъекционный (например, внутривенно, внутримышечно, интратекально или подкожно); имплантационный (например, подкожно); и введение через кожу или слизистую оболочку (например, сублингвальный, ректальный, вагинальный, внутриглазной, назальный, путем ингаляции в легкие, топический или трансдермальный). Каждый путь введения имеет конкретные цели, преимущества и недостатки.

[0004] Пероральный путь введения является наиболее распространенным и в целом считается наиболее удобным. Однако пероральное введение налагает некоторые ограничения, поскольку лекарственные средства, вводимые данным путем, подвергаются воздействию жестких условий в пищеварительной системе. Когда пероральный путь нельзя использовать, могут потребоваться другие пути введения.

[0005] Когда лекарственные средства приготовлены для введения путем инъекции (например, подкожного, внутримышечного, внутривенного или интратекального введения), лекарственное средство может быть приготовлено различным образом, включая составы, продлевающие абсорбцию лекарственного средства из места инъекции на часы, дни или дольше. Такие составы, как правило, применяют для подкожной инъекции. Продукты для инъекций, приготовленные в форме для пролонгированной доставки, как правило, не вводят так часто, как лекарственные средства для инъекций, имеющие более быструю абсорбцию. Подкожное введение применяют для многих белковых или пептидных лекарственных средств, поскольку указанные лекарственные средства при пероральном приеме, как правило, распадаются в условиях пищеварительной системы на неактивные формы. Подкожное введение лекарственного средства, как правило, требует частой самостоятельной инъекции, например, инъекций один или более раз в сутки, или один раз в неделю.

[0006] Когда необходим большой объем лекарственного продукта, внутримышечное введение в целом представляет собой предпочтительный путь введения. Как правило, внутримышечное введение лекарственных средств осуществляют путем инъекции в мышцу плеча, бедра или ягодицы. Скорость абсорбции лекарственного средства в кровотока в значительной степени зависит от кровоснабжения мышцы, т.е. чем больше

кровообращение, тем быстрее абсорбируется лекарственное средство.

[0007] Для внутривенного введения лекарственного средства необходимо, чтобы игла была введена напрямую в вену. Лекарственное средство можно вводить в виде однократной дозы или путем непрерывной инфузии. Для инфузии раствор лекарственного средства доставляют либо с использованием гравитации (например, из складного пластикового пакета), либо с использованием инфузионного насоса через трубку, введенную в вену, обычно в предплечье. Внутривенная инъекция может быть более трудной для введения, чем, например, подкожная или внутримышечная инъекция, поскольку может быть трудным введение иглы или катетера в вену, лекарственные средства, как правило, должны быть смешаны в течение относительно короткого периода времени до начала введения, существует повышенный риск инфекции (например, гнойных инфекций в местах инъекций, вызванных отсутствием гигиены и/или отсутствием правильной асептической технологии), и с течением времени возникает повреждение периферических вен в виде рубцевания.

[0008] Когда лекарственные средства вводят путем внутривенной инъекции, медицинским работникам часто необходимо внимательно наблюдать за субъектами на предмет выявления признаков того, что лекарственное средство действует и что лекарственное средство не вызывает нежелательных побочных эффектов. Как правило, действие лекарственных средств, введенных внутривенно, длится в течение более коротких периодов времени, чем лекарственных средств, введенных путем подкожной инъекции или внутримышечной инъекции. Поэтому некоторые лекарственные средства должны быть введены путем непрерывной инфузии для обеспечения соответствующего терапевтического эффекта. Вследствие трудностей, связанных с внутривенным введением лекарственных средств, его чаще всего используют в больницах или учреждениях с квалифицированным уходом; его редко используют для длительного самостоятельного лечения.

[0009] Ряд сложностей отрицательно влияет на соблюдение режимов лечения путем инъекций, включая, по не ограничиваясь ими, следующие осложнения. Субъект может испытывать боязнь уколов, что особенно проблематично для субъекта, когда лекарственное средство необходимо самостоятельно вводить путем инъекции в течение длительных периодов времени. Соблюдение режима также может быть осложнено неудобством введения лекарственного средства путем инъекции, например, когда субъекты находятся в окружении людей или заняты повседневной деятельностью. Также частое самостоятельное введение лекарственного средства напоминает субъектам о болезненном состоянии и вызывает психологический дискомфорт, связанный с заболеванием и/или лечением.

[0010] Имплантируемые осмотические устройства доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению и применение данных осмотических устройств доставки в способах лечения заболеваний или состояний у субъектов, нуждающихся в лечении, уникальным образом направлены на решение нереализованных потребностей, связанных с описанными ранее лекарственными формами и способами лечения. Например, согласно настоящему изобретению предложено лечение субъектов при целевой дозе лекарственного средства, которую непрерывно вводят в течение времени, с возможностью быстрого достижения и поддержания в течение некоторого времени существенной стабильной доставки лекарственного средства при одновременном обеспечении возможности быстрого прекращения введения лекарственного средства. До настоящего времени введение лекарственного средства посредством инъекции, как правило, не могло обеспечивать быстрое достижение и длительное поддержание

(например, три месяца или более) стабильной доставки лекарственного средства, и даже если это было возможно, лечение с применением лекарственных средств, вводимых путем инъекции (например, лекарственных средств, приготовленных в форме для пролонгированной доставки), нельзя было быстро прекратить. Настоящее изобретение также обеспечивает улучшенную переносимость субъектами увеличения дозы лекарственного средства по сравнению с увеличением дозы, осуществляемым путем введения лекарственного средства путем инъекции.

Краткое описание изобретения

[0011] Настоящее изобретение в целом относится к улучшенным способам лечения заболеваний или состояний у субъектов, нуждающихся в лечении, при этом указанные способы согласно настоящему изобретению обеспечивают быстрое достижение и/или быстрое прекращение существенной стабильной доставки лекарственного средства. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам наращивания дозы лекарственного средства, которые обеспечивают улучшенную переносимость субъектами повышенных уровней доз лекарственного средства по сравнению с увеличением дозы стандартными способами инъекции лекарственного средства. Предпочтительные субъекты для способов согласно настоящему изобретению представляют собой людей.

[0012] В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к способам лечения сахарного диабета 2 типа у субъекта, нуждающегося в лечении. Указанный способ включает обеспечение непрерывной доставки миметика инкретина из осмотического устройства доставки, при этом существенная стабильная доставка миметика инкретина в терапевтической концентрации достигается в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или менее после имплантации указанного осмотического устройства доставки субъекту. Существенная стабильная доставка миметика инкретина из осмотического устройства доставки, как правило, является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения существенная стабильная доставка миметика инкретина в терапевтических концентрациях достигается после имплантации осмотического устройства доставки субъекту в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из примерно 5 дней или менее, примерно 4 дней или менее, примерно 3 дней или менее, примерно 2 дней или менее, или примерно 1 дня или менее.

[0013] Существенная стабильная доставка миметика инкретина из осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего, например, от по меньшей мере примерно 3 месяцев до примерно года, от по меньшей мере примерно 4 месяцев до примерно года, от по меньшей мере примерно 5 месяцев до примерно года, от по меньшей мере примерно 6 месяцев до примерно года, от по меньшей мере примерно 8 месяцев до примерно года или от по меньшей мере примерно 9 месяцев до примерно года.

[0014] Предложенный способ может дополнительно включать обеспечение значительного уменьшения концентрации глюкозы в плазме крови субъекта натошак после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови субъекта натошак до имплантации осмотического устройства доставки. Указанное уменьшение, как правило, достигают в течение, например, примерно 7 дней или менее, примерно 6 дней или менее, примерно 5 дней или менее, примерно 4 дней или менее, примерно 3 дней или менее, примерно 2 дней или менее, или примерно 1 дня или менее. Обычно значительное уменьшение глюкозы в плазме крови натошак сохраняется в течение периода введения.

[0015] Также предложенный способ может дополнительно включать возможность прекращения непрерывной доставки миметика инкретина так, что концентрация миметика инкретина становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта в течение примерно 6 периодов полувыведения или менее, примерно 5 периодов полувыведения или менее, примерно 4 периодов полувыведения или менее, или примерно 3 периодов полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки. В случае, когда эксенатид (exenatide) представляет собой миметик инкретина, данный способ также может включать возможность прекращения непрерывной доставки так, что концентрация эксенатида становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта после прекращения непрерывной доставки через количество часов, выбранного из группы, состоящей из менее примерно 72 часов, менее примерно 48 часов, менее примерно 24 и менее примерно 12 часов. В одном из вариантов реализации прекращение непрерывной доставки осуществляют путем извлечения осмотического устройства доставки из субъекта. Миметик инкретина детектируют, например, путем радиоиммуноанализа.

[0016] Осмотические устройства доставки для применения в способах согласно настоящему изобретению могут содержать компоненты, описанные в настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь ими, резервуар, полупроницаемую мембрану, осмотический механизм, поршень, состав в виде суспензии и регулятор диффузии.

[0017] Составы в виде суспензии для применения в настоящем изобретении, как правило, содержат состав в форме частиц, содержащий миметик инкретина, и состав-носитель. Примеры миметиков инкретина, подходящих для реализации настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, пептиды эксенатида, аналоги пептидов эксенатида, производные пептидов эксенатида, пептиды GLP-1, аналоги пептидов GLP-1 или производные пептидов GLP-1. Примеры предпочтительных миметиков инкретина, подходящих для реализации настоящего изобретения, включают эксенатид, содержащий аминокислотную последовательность эксендина-4, ликсисенатид (lixisenatide), GLP-1 (7-36), лираглутид (liraglutide), албиглутид (albiglutide) и таспоглутид (taspeglutide). В некоторых вариантах реализации состав-носитель содержит растворитель (например, бензилбензоат, лауриллактат и/или лауриловый спирт) и полимер (например, поливинилпирролидон).

[0018] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения непрерывная доставка обеспечивает субъекта дозой эксенатида в мкг/сутки, выбранной из группы, состоящей из примерно 10 мкг/сутки, примерно 20 мкг/сутки, примерно 30 мкг/сутки, примерно 40 мкг/сутки, примерно 60 мкг/сутки и примерно 80 мкг/сутки.

[0019] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложенный способ дополнительно включает первый период непрерывного введения миметика инкретина в первой дозе в мкг/сутки с последующим вторым периодом непрерывного введения, обеспечивающим увеличение дозы миметика инкретина до второй дозы мкг/сутки, при этом указанная вторая доза в мкг/сутки больше первой дозы мкг/сутки. Первую дозу в мкг/сутки доставляют, например, посредством первого осмотического устройства доставки, а вторую дозу в мкг/сутки доставляют посредством второго осмотического устройства доставки, и доставка миметика инкретина из по меньшей мере первого или второго осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. В одном из вариантов реализации вторая доза мкг/сутки по меньшей мере в два раза больше первой дозы в мкг/сутки. Данный способ может дополнительно включать по меньшей мере еще один период непрерывного введения, обеспечивающий увеличение дозы миметика инкретина

до более высокой дозы мкг/сутки, по сравнению со второй дозой в мкг/сутки.

[0020] Типичные увеличения дозы для эксенатида являются следующими: примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 20 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 40 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 40 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; примерно 40 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 40 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; или примерно 60 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки.

[0021] В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в лечении. Данный способ, как правило, включает обеспечение непрерывной доставки лекарственного средства из осмотического устройства доставки, при этом существенная стабильная доставка указанного лекарственного средства в терапевтических концентрациях достигается в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или менее после имплантации указанного осмотического устройства доставки субъекту. Существенная стабильная доставка лекарственного средства из осмотического устройства доставки, как правило, является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца, при этом лекарственное средство имеет период полувыведения. В одном из вариантов реализации данный способ включает условие, что указанное заболевание или состояние не представляет собой рак предстательной железы.

[0022] Данный способ может дополнительно включать возможность прекращения непрерывной доставки так, что концентрация лекарственного средства становится по существу недетектируемой в образце крови в течение примерно 6 периодов полувыведения или менее, примерно 5 периодов полувыведения или менее, примерно 4 периодов полувыведения или менее, или примерно 3 периодов полувыведения или менее лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки. В одном из вариантов реализации прекращение непрерывной доставки осуществляют путем извлечения осмотического устройства доставки из субъекта. Лекарственное средство детектируют, например, посредством радиоиммуноанализа или хроматографии.

[0023] В другом варианте реализации настоящего изобретения данный способ дополнительно включает первый период непрерывного введения лекарственного средства в первой дозе/сутки с последующим вторым периодом непрерывного введения, обеспечивающим увеличение дозы лекарственного средства до второй дозы/сутки, при этом указанная вторая доза/сутки больше первой дозы/сутки. Первую дозу/сутки доставляют, например, посредством первого осмотического устройства доставки, а вторую дозу/сутки доставляют посредством второго осмотического устройства доставки, и доставка лекарственного средства из по меньшей мере первого или второго осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. Данный способ может дополнительно включать по меньшей мере еще один период непрерывного введения, обеспечивающий увеличение дозы лекарственного средства до более высокой дозы/сутки, по сравнению со второй дозой/сутки.

[0024] Осмотические устройства доставки для применения в способах согласно настоящему изобретению могут содержать компоненты, описанные в настоящем документе, включая, но не ограничиваясь ими, резервуар, полупроницаемую мембрану,

осмотический механизм, поршень, лекарственный состав или состав в виде суспензии и регулятор диффузии. Лекарственные составы, как правило, содержат лекарственное средство и состав-носитель.

5 [0025] Составы в виде суспензии для применения в настоящем изобретении, как правило, содержат состав в форме частиц, содержащий лекарственное средство, и состав-носитель. В некоторых вариантах реализации указанное лекарственное средство представляет собой полипептид, например, рекомбинантное антитело, фрагмент антитела, гуманизированное антитело, одноцепочечное антитело, моноклональное антитело, авимер (avimer), гормон роста человека, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, фактор роста нервов, цитокин или интерферон. В некоторых вариантах реализации состав-носитель содержит растворитель (например, бензилбензоат, лауриллактат и/или лауриловый спирт) и полимер (например, поливинилпирролидон).

10 [0026] Эти и другие варианты реализации настоящего изобретения будут очевидны специалисту в данной области техники с учетом описания, приведенного в настоящей заявке.

Краткое описание чертежей

15 [0027] На Фиг.1 представлены данные рандомизированного открытого 29-дневного исследования непрерывной подкожной доставки эксенатида с применением осмотического устройства доставки. На данной фигуре показана концентрация глюкозы в плазме крови натощак в зависимости от времени в течение 28 дней лечения. На данной фигуре вертикальная ось представляет собой Среднюю концентрацию глюкозы в плазме крови натощак (мг/дл), и горизонтальная ось представляет собой Дни лечения. Заштрихованные кружки показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 10 мкг/сутки. Заштрихованные треугольники показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 20 мкг/сутки. Заштрихованные ромбы показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 40 мкг/сутки. Заштрихованные квадраты показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 80 мкг/сутки.

20 [0028] На Фиг.2 представлены данные рандомизированного открытого 29-дневного исследования непрерывной подкожной доставки эксенатида с применением осмотического устройства доставки. На данной фигуре представлены фармакокинетические данные, связанные с концентрацией эксенатида глюкозы в плазме крови в зависимости от времени в течение 28 дней лечения, заканчивающегося на 29 день, и через 7 дней после извлечения. На данной фигуре вертикальная ось представляет собой Концентрацию эксенатида (пг/мл), и горизонтальная ось представляет собой Время (дни). Заштрихованные ромбы показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 10 мкг/сутки. Заштрихованные квадраты показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 20 мкг/сутки. Заштрихованные треугольники показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 40 мкг/сутки. «X» показывают базовые точки для осмотического устройства, доставляющего 80 мкг/сутки. На 29 день извлечение осмотического устройства доставки и сопутствующее падение концентрации эксенатида в плазме крови обозначено вертикальной стрелкой.

25 [0029] На Фиг.3 представлены данные рандомизированного открытого 29-дневного исследования непрерывной подкожной доставки эксенатида с применением осмотического устройства доставки. На данной фигуре показано проявление тошноты в зависимости от времени у индивидуальных субъектов для осмотических устройств,

доставляющих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки. Вертикальная ось представляет собой Число пациентов (субъектов), испытывающих тошноту, горизонтальная ось для каждой доставляемой концентрации эксенатида представлена в Неделях. Степень тошноты приведена ниже фигуры в виде отсутствия тошноты (отметки без штриховки), легкой тошноты (вертикальные линии), умеренной тошноты (горизонтальные линии) и сильной тошноты (штриховка в клетку).

[0030] Фиг.4 представляет собой частичный вид в поперечном разрезе одного из вариантов осмотического устройства доставки, подходящего в реализации настоящего изобретения.

[0031] На Фиг.5 представлен обзор дизайна клинического исследования фазы 2. На данной фигуре верхняя линия показывает временную шкалу исследования Фазы 2 (12 недель) и 12-недельную продленную фазу. Продленная фаза представляет собой недели 13-24, и группы рандомизировали 1:1 для непрерывной доставки эксенатида, как показано фигуре. Группа 3, эксенатид, вводимый посредством инъекции, представляет собой вторую линию. Расщепление линии означает рандомизацию группы и переход на непрерывную доставку в количестве 40 мкг/сутки и 60 мкг/сутки. Группа 1, эксенатид, вводимый с применением осмотического устройства доставки для обеспечения непрерывной доставки в количестве 20 мкг/сутки, представляет собой третью линию. Расщепление линии означает рандомизацию группы для продолжения 20 мкг/сутки или увеличения до повышенной дозы, равной 60 мкг/сутки. Группа 2, эксенатид, вводимый с применением осмотического устройства доставки для обеспечения непрерывной доставки в количестве 40 мкг/сутки, представляет собой четвертую линию. Расщепление линии означает рандомизацию группы для продолжения 40 мкг/сутки или увеличения до повышенной дозы, равной 80 мкг/сутки.

[0032] На Фиг.6 представлены данные по числу случаев тошноты в течение времени для лечения путем непрерывной доставки эксенатида (Группы 1 и 2) по сравнению с лечением путем инъекции эксенатида два раза в сутки (Группа 3). Вертикальная ось представляет собой Число случаев тошноты в неделю (%), и горизонтальная ось представляет собой время лечения в Неделях. На данной фигуре Группа 1, лечение путем непрерывной доставки 20 мкг/сутки эксенатида, представлена ромбами; Группа 2, лечение путем непрерывной доставки 40 мкг/сутки эксенатида, представлена квадратами; и Группа 3, лечение путем инъекции 5 мкг два раза в сутки (инъекция дважды в сутки) в течение 4 недель (стрелка приблизительно показывает точку времени начала) с последующими 10 мкг два раза в сутки в течение 8 недель (стрелка приблизительно показывает точку времени начала), представлена треугольниками.

[0033] На Фиг.7 представлены данные, демонстрирующие процентное изменение относительно исходного уровня в общей оценке Качества жизни (QOL) на 8 неделе. На данной фигуре цифры над столбцами гистограммы означают следующее: n с улучшенным показателем QOL/n со стабильным показателем QOL/n со сниженным показателем QOL соответственно; для Группы 3, 36/0/15; для Группы 1, 35/3/9; и для Группы 2, 40/1/7. Вертикальная ось представляет собой Изменение относительно исходного уровня в показателях (%; общий показатель QOL). Группы расположены по горизонтальной оси и численность групп приведена под каждой группой: Группа 3, n=51; Группа 1, n=47; и Группа 2, n=48.

[0034] На Фиг.8 представлены данные анализа QOL с использованием подшкал, проведенного на 8 неделе. Вертикальная ось представляет собой Изменение относительно исходного уровня показателей в процентах для каждой из четырех подшкал QOL: Самочувствие, Медицинский контроль, Образ жизни и Удобство. Данные

четыре подшкалы QOL расположены по горизонтальной оси. На данной фигуре каждый столбец графика обозначен номером Группы. В пределах каждой подшкалы столбцы графика расположены в следующем порядке: Группа 3, Группа 1 и Группа 2.

5 [0035] На Фиг.9 представлен обзор продленной фазы для статуса субъекта на 20 неделе. На данной фигуре непрерывная доставка эксенатида в указанных дозах обозначена «CD». Численность групп представлена рядом с дозой продленной фазы. В продленной фазе для недель 13-24 субъектов из каждой группы лечения
10 раидомизировали для получения непрерывной доставки эксенатида в количестве 20, 40, 60 или 80 мкг/сутки. На данной фигуре Группа 1 представляет собой лечение путем непрерывной доставки 20 мкг/сутки эксенатида в течение первых 12 недель; Группа 2 представляет собой лечение путем непрерывной доставки 40 мкг/сутки эксенатида в течение первых 12 недель; и Группа 3 представляет собой лечение путем инъекции 5 мкг два раза в сутки (дважды в сутки) в течение 4 недель с последующими 10 мкг два
15 раза в сутки в течение 8 недель в течение первых 12 недель. Расщепление группы означает рандомизацию группы на 12 неделе, и квадраты показывают дозы для увеличения доз после 12 недели. Количество в каждой группе на 20 неделе обозначено «n».

[0036] На Фиг.10 представлены данные продленной фазы (недели 13-24) по числу случаев тошноты в течение времени. Первая точка (-1 Неделя) показывает число случаев
20 тошноты за неделю до рандомизации и начало протокола лечения продленной фазы. Вертикальная ось представляет собой Число случаев тошноты в неделю в процентах (%), и горизонтальная ось представляет собой время лечения в Неделях. На данной фигуре данные непрерывной доставки с применением имплантируемых осмотических устройств, доставляющих 20 мкг/сутки эксенатида, представлены в виде заштрихованных
25 треугольников; данные непрерывной доставки с применением имплантируемых осмотических устройств, доставляющих 20 мкг/сутки эксенатида, при этом субъектов затем включали в продленную фазу для непрерывной доставки с применением имплантируемых осмотических устройств, доставляющих 60 мкг/сутки эксенатида, представлены в виде квадратов; и данные для инъекции два раза в сутки эксенатида,
30 при этом субъектов включали в продленную фазу для непрерывной доставки с применением имплантируемых осмотических устройств, доставляющих 60 мкг/сутки эксенатида, представлены в виде заштрихованных кружков.

[0037] На Фиг.11 представлены данные продленной фазы, демонстрирующие процентное изменение относительно исходного уровня в общей оценке QOL на 20
35 неделе. На данной фигуре номера в каждом столбце гистограммы обозначают на какой неделе (8 неделя или 20 неделя) проводили оценку QOL. Группы расположены по горизонтальной оси слева следующим образом: Группа 3 (на 8 неделе), переведенная на непрерывную доставку эксенатида в количестве 40 мкг/сутки (CD 40 мкг/сутки); и Группа 3 (на 8 неделе), переведенная на непрерывную доставку эксенатида в количестве
40 60 мкг/сутки (CD 60 мкг/сутки). Вертикальная ось представляет собой % Изменение относительно исходного уровня для общего показателя QOL.

[0038] На Фиг.12 представлены дополнительные данные продленной фазы, демонстрирующие процентное изменение относительно исходного уровня в общей
оценке QOL на 20 неделе. На данной фигуре номера в каждом столбце гистограммы обозначают на какой неделе (8 неделя или 20 неделя) проводили оценку QOL. Группы
45 расположены по горизонтальной оси слева следующим образом: Группа 1 (на 8 неделе), переведенная на непрерывную доставку эксенатида в количестве 60 мкг/сутки (CD 60 мкг/сутки); и Группа 2 (на 8 неделе), переведенная на непрерывную доставку эксенатида

в количестве 80 мкг/сутки (CD 80 мкг/сутки). Вертикальная ось представляет собой % Изменение относительно исходного уровня для общего показателя QOL.

5 [0039] На Фиг.13 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом лечении только метформином (metformin) в комбинации с множеством видов лечения сахарного диабета 2 типа. Вертикальная ось представляет собой % HbA1c. Указанные
10 виды лечения показаны на горизонтальной оси следующим образом: эксенатид, вводимый путем инъекции два раза в сутки (Лечение А); эксенатид, вводимый путем инъекции один раз в неделю (Лечение В); лираглутид, вводимый путем инъекции один раз в сутки (Лечение С); таспоглутид, вводимый путем инъекции один раз в неделю (Лечение D); и лечение с применением способов и осмотических устройств доставки
15 согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение Е). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением, показывает исходный % HbA1c (например, Лечение А, 8,2). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение А, 7,4). Число внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение, - 0,8).

20 [0040] На Фиг.14 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом лечении только метформином в комбинации с множеством видов лечения сахарного диабета 2 типа. Вертикальная ось представляет собой %1. Указанные виды лечения показаны на горизонтальной оси следующим образом: лечение с применением ситаглиптина (sitagliptin) (Лечение F); и лечение с применением пиоглитазона (pioglitazone)
25 (Лечение G); эксенатид, вводимый путем инъекции один раз в неделю (Лечение В); лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение Е). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением, показывает исходный %
30 HbA1c (например, Лечение F, 8,5). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение F, 7,6). Число внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение
35 F, -0,9).

[0041] На Фиг.15 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом лечении только метформином в комбинации либо с непрерывной доставкой эксенатида, либо с инъекцией эксенатида один раз в неделю. Вертикальная ось представляет собой % HbA1c. Указанные виды лечения показаны в направлении к верхней части фигуры
40 следующим образом: лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение Е), которое включает первые три группы столбцов гистограммы; и лечение с применением эксенатида, вводимого путем инъекции один раз в неделю (Лечение В), которое отделено рамкой, выделенной
45 пунктирной линией. На горизонтальной оси субъекты для Лечения Е разбиты на группы на основе исходного HbA1c следующим образом: Все субъекты; Исходный HbA1c больше 7,0; и Исходный HbA1c больше или равен 7,5. Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением,

показывает исходный % HbA1c (например, Лечение В, 8,6). Процент, обозначенный звездочкой, внутри столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением, показывает процент субъектов, достигших HbA1c, равного 7% или менее (например, Лечение В, 58%*). Число внутри и в верхней части столбца

5 гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение В, 7,1). Число внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с

каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение В, -1,5).

10 [0042] На Фиг.16 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом лечении только метформином в комбинации либо с непрерывной доставкой эксенатида, либо с инъекцией эксенатида один раз в неделю, при этом исходные уровни были

нормализованы. Вертикальная ось представляет собой % HbA1c. Указанные виды

15 лечения показаны в направлении к верхней части фигуры следующим образом: лечение с применением эксенатида, вводимого путем инъекции один раз в неделю (Лечение В); и лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно

настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение Е). Данная фигура разделена вертикальной линией на

20 две области следующим образом: с левой стороны и обозначенной на горизонтальной оси приведены данные для субъектов с исходным HbA1c меньше 9,0; и с правой стороны и обозначенной на горизонтальной оси приведены данные для субъектов с исходным

HbA1c больше или равным 9,0. Звездочка после «Субъекты с исходным HbA1c \geq 9,0*» означает, что приблизительно одна треть субъектов в Лечение В имела исходный HbA1c,

25 больше или равный 9,0; но только один субъект Лечение Е имел исходный HbA1c, больше или равный 9,0. Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с

вертикальными линиями, связанного с каждым лечением, показывает исходный % HbA1c (например, Лечение В, левая область, 7,8). Число внутри и в верхней части столбца

гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает

30 конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение В, левая область, 6,7). Число внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями,

связанного с каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение В, левая область, -1,1).

[0043] На Фиг.17 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом

лечении только метформином в комбинации либо с непрерывной доставкой эксенатида,

35 либо с ситаглиптином. Вертикальная ось представляет собой % HbA1c. Указанные виды

лечения показаны в направлении к верхней части фигуры следующим образом: лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему

изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение Е), которое включает первые три группы столбцов гистограммы; и

40 лечение с применением ситаглиптина (Лечение F), которое отделено рамкой, выделенной пунктирной линией. На горизонтальной оси субъекты для Лечение Е разбиты на группы

на основе исходного HbA1c следующим образом: Все субъекты; Исходный HbA1c больше 7,0; и Исходный HbA1c больше или равен 7,5. Число внутри и в верхней части

столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением,

45 показывает исходный % HbA1c (например, Лечение F, 8,5). Процент, обозначенный звездочкой, внутри столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с

каждым лечением, показывает процент субъектов, достигших HbA1c, равного 7% или менее (например, Лечение F, 31%*). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы

с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение F, 7,6). Число внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение F, -0,9).

[0044] На Фиг.18 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом лечении только метформином в комбинации либо с непрерывной доставкой эксенатида, либо с ситаглиптином, при этом исходные уровни были нормализованы. Вертикальная ось представляет собой % HbA1c. Указанные виды лечения показаны в направлении к верхней части фигуры следующим образом: лечение с применением ситаглиптина (Лечение F); и лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение E). Данная фигура разделена вертикальной линией на две области следующим образом: с левой стороны и обозначенной на горизонтальной оси приведены данные для субъектов с исходным HbA1c меньше 9,0; и с правой стороны и обозначенной на горизонтальной оси приведены данные для субъектов с исходным HbA1c больше или равным 9,0. Звездочка после «Субъекты с исходным HbA1c \geq 9,0*» означает, что приблизительно одна треть субъектов в Лечении F имела исходный HbA1c больше или равный 9,0; по только один субъект Лечения E имел исходный HbA1c больше или равный 9,0. Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением, показывает исходный % HbA1c (например, Лечение F, левая область, 7,7). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение F, левая область, 7,2). Число В1 внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение F, левая область, -0,5).

[0045] На Фиг.19 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом лечении только метформином в комбинации либо с непрерывной доставкой эксенатида, либо с пиоглитазоном. Вертикальная ось представляет собой % HbA1c. Указанные виды лечения показаны в направлении к верхней части фигуры следующим образом: лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение E), которое включает первые три группы столбцов гистограммы; и лечение с применением пиоглитазона (Лечение G), которое отделено рамкой, выделенной пунктирной линией. На горизонтальной оси субъекты для Лечения E разбиты на группы на основе исходного HbA1c следующим образом: Все субъекты; Исходный HbA1c больше 7,0; и Исходный HbA1c больше или равен 7,5. Число внутри и в верхней части сплошного столбца гистограммы, связанного с каждым лечением, показывает исходный % HbA1c (например, Лечение G, 8,5). Процент, обозначенный звездочкой, внутри столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением, показывает процент субъектов, достигших HbA1c, равного 7% или меньше (например, Лечение G, 43%*). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение G, 7,3). Число внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение G, -1,2).

[0046] На Фиг.20 представлен конкурентный профиль среди субъектов при фоновом лечении только метформинном в комбинации либо с непрерывной доставкой эксенатида, либо с пиоглитазоном, при этом исходные уровни были нормализованы. Вертикальная ось представляет собой % HbA1c. Указанные виды лечения показаны в направлении к 5 верхней части фигуры следующим образом: лечение с применением пиоглитазона (Лечение G); и лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение E). Данная фигура разделена вертикальной линией на две области следующим образом: с левой стороны и обозначенной на горизонтальной 10 оси приведены данные для субъектов с исходным HbA1c меньше 9,0; и с правой стороны и обозначенной на горизонтальной оси приведены данные для субъектов с исходным HbA1c больше или равным 9,0. Звездочка после «Субъекты с исходным HbA1c \geq 9,0*» означает, что приблизительно одна треть субъектов в Лечении G имела исходный HbA1c, больше или равный 9,0; но только один субъект Лечения E имел исходный HbA1c, 15 больше или равный 9,0. Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с вертикальными линиями, связанного с каждым лечением, показывает исходный % HbA1c (например, Лечение G, левая область, 7,8). Число внутри и в верхней части столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает конечный % HbA1c для исследования (например, Лечение G, левая область, 20 6,9). Число внутри и ближе к горизонтальной оси столбца гистограммы с диагональными линиями, связанного с каждым лечением, показывает изменение HbA1c для исследования (например, Лечение G, левая область, -0,9).

[0047] На Фиг.21 представлены сравнительные данные потери массы среди субъектов при фоновом лечении только метформинном в комбинации с множеством видов лечения 25 сахарного диабета 2 типа. Вертикальная ось представляет собой % Потери массы. Указанные виды лечения показаны на горизонтальной оси следующим образом: лечение с применением пиоглитазона (Лечение G); лечение с применением ситаглиптина (Лечение F); эксенатид, вводимый путем инъекции один раз в неделю (Лечение B); и лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему 30 изобретению для непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки и 60 мкг/сутки (Лечение E). Число внутри столбца гистограммы, связанного с каждым лечением, показывает увеличение или потерю массы при исследовании (например, Лечение G,+ 2,8 кг).

Подробное описание изобретения

[0048] Содержание всех патентов, публикаций и заявок на патент, приведенных в 35 данном описании, включено в настоящую заявку посредством ссылки так же, как если бы каждый индивидуальный патент, публикация или заявка на патент была полностью специально включена отдельно для всех целей.

1.0.0 Определения

[0049] Следует понимать, что терминология, употребляемая в настоящей заявке, 40 приведена только для цели описания конкретных вариантов реализации и не является ограничивающей. В данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множества объектов, если в контексте явным образом не указано иное. Таким образом, например, указание на «растворитель» включает 45 комбинацию двух или более таких растворителей, указание на «пептид» включает один или более пептидов, или смеси пептидов, указание на «лекарственное средство» включает одно или более лекарственных средств, указание на «осмотическое устройство» включает одно или более осмотических устройств и т.п.

[0050] Если не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что в реализации настоящего изобретения можно использовать другие способы и материалы, аналогичные или эквивалентные указанным в настоящем описании, здесь описаны предпочтительные материалы и способы.

[0051] В описании и составлении формулы изобретения, будет употребляться следующая терминология в соответствии с определениями, приведенными ниже.

[0052] Термины «лекарственное средство», «терапевтический агент» и «полезный агент» взаимозаменяемы и относятся к любому терапевтически активному веществу, которое доставляют субъекту для оказания желаемого полезного эффекта. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения лекарственное средство представляет собой полипептид. В другом варианте изобретения реализации настоящего изобретения лекарственное средство представляет собой маленькую молекулу, например, гормоны, такие как андрогены или эстрогены. Устройства и способы согласно настоящему изобретению хорошо подходят для доставки белков, маленьких молекул и их комбинаций.

[0053] В настоящем описании термины «пептид», «полипептид» и «белок» взаимозаменяемы и, как правило, относятся к молекуле, содержащей цепь из двух или более аминокислот (например, чаще всего L-аминокислот, но также включая, например, D-аминокислоты, модифицированные аминокислоты, аналоги аминокислот и/или миметик аминокислот). Пептиды могут быть встречающимися в природе, полученными путем синтеза или экспрессированными рекомбинантными методами. Пептиды также могут содержать дополнительные группы, модифицирующие аминокислотную цепь, например, функциональные группы, присоединенные путем посттрансляционной модификации. Примеры посттрансляционных модификаций включают, но не ограничиваются ими, ацетилирование, алкилирование (включая метилирование), биотинилирование, глутамилирование, глицилирование, гликозилирование, изопренилирование, липоилирование, фосфопантетеинилирование, фосфорилирование, селенирование и С-концевое амидирование. Термин «пептид» также включает пептиды, содержащие модификации аминоконца и/или карбоксиконца. Модификации концевой аминогруппы включают, но не ограничиваются ими, дезамининые модификации, модификации с образованием N-нижнего алкила, N-ди-нижнего алкила и N-ацила. Модификации концевой карбоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, модификации с образованием амида, нижнего алкиламида, диалкиламида и нижнего алкилэфира (например, где низший алкил представляет собой C₁-C₄ алкил). Термин «пептид» также включает модификации, такие как описаны выше, но не ограничиваясь ими, аминокислот, расположенных между амино- и карбоксиконцами. В одном из вариантов реализации пептид может быть модифицирован путем присоединения малой молекулы лекарственного средства.

[0054] Концевая аминокислота на одном конце пептидной цепи, как правило, содержит свободную аминогруппу (т.е. аминоконец). Концевая аминокислота на другом конце указанной цепи, как правило, содержит свободную карбоксильную группу (т.е. карбоксиконец). Как правило, аминокислоты, составляющие пептид, нумеруют по порядку, начиная с аминоконца и возрастая в направлении карбоксиконца пептида.

[0055] В настоящем описании термин «аминокислотный остаток» относится к аминокислоте, включенной в пептид посредством амидной связи или миметика амидной связи.

[0056] В настоящем описании термин «миметики инкретина» включает, но не ограничивается ими, глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), а также его пептидные производные и пептидные аналоги; и эксенатид, а также его пептидные производные и пептидные аналоги. Миметики инкретина также известны в литературе как

5 «инсулинотропные пептиды» или «агонисты рецепторов GLP-1».

[0057] В настоящем описании термин «инсулинотропный», как правило, относится к способности соединения, например, пептида стимулировать или влиять на выработку и/или активность инсулина (например, инсулинотропный гормон). Указанные соединения, как правило, стимулируют секрецию или биосинтез инсулина у субъекта.

10 [0058] В настоящем описании термин «носитель» относится к среде, применяемой для заключения в себе соединения, например, лекарственного средства. Носители согласно настоящему изобретению, как правило, содержат компоненты, такие как полимеры и растворители. Носители в виде суспензии согласно настоящему изобретению, как правило, содержат растворители и полимеры, которые применяют для

15 приготовления составов в виде суспензии, дополнительно содержащих лекарственные составы в форме частиц.

[0059] В настоящем описании термин «разделение фаз» относится к образованию нескольких фаз (например, жидкие или гелевые фазы) в носителе в виде суспензии, как, например, при контакте носителя в виде суспензии с водной средой. В некоторых

20 вариантах реализации настоящего изобретения носитель в виде суспензии включают в состав для проявления разделения фаз при контакте с водной средой, содержащей менее приблизительно 10% воды.

[0060] В настоящем описании термин «однофазный» относится к твердой, полутвердой или жидкой гомогенной системе, которая полностью физически и химически однородна.

25 [0061] В настоящем описании термин «диспергированный» относится к растворению, диспергированию, суспендированию или иному распределению соединения, например, лекарственного состава в форме частиц в носителе в виде суспензии.

[0062] В настоящем описании термин «химически стабильный» относится к образованию в составе допустимого процента продуктов распада, образуемых в течение

30 определенного периода времени химическими путями, такими как дезамидирование (обычно путем гидролиза), агрегация или окисление.

[0063] В настоящем описании термин «физически стабильный» относится к образованию в составе допустимого процента агрегатов (например, димеров и других

35 продуктов с более высокой молекулярной массой). Кроме того, физически стабильный состав не меняет своего физического состояния, как, например, от жидкости к твердому веществу или от аморфной к кристаллической форме.

[0064] В настоящем описании термин «вязкость», как правило, относится к значению, определенному из отношения напряжения сдвига к скорости сдвига (см., например, Considine, D.M. & Considine, G.D., Encyclopedia of Chemistry, 4th Edition, Van Nostrand,

40 Reinhold, NY, 1984) по существу следующим образом:

$$[0065] F/A = \mu * V/L \text{ (Уравнение 1)}$$

где F/A=напряжение сдвига (сила на единицу площади),

μ =константа пропорциональности (вязкость) и

V/L=скорость в толщине слоя (скорость сдвига).

45 [0066] Из данного соотношения, отношение напряжения сдвига к скорости сдвига определяет вязкость. Измерения напряжения сдвига и скорости сдвига, как правило, проводят с использованием реометрии с параллельными пластинами, выполняемой в выбранных условиях (например, температура примерно 37°C). Другие способы

определения вязкости включают измерение кинематической вязкости с использованием вискозиметров, например, вискозиметра Кэннон-Фенске (Cannon-Fenske), вискозиметра Уббеллоде (Ubbelohde) для непрозрачного раствора Кэннон-Фенске или вискозиметра Оствальда. В целом, носители в виде суспензии согласно настоящему изобретению имеют вязкость, достаточную для предотвращения осаждения состава в форме частиц, суспендированного в них, во время хранения и применения в способе доставки, например, в имплантируемом устройстве доставки лекарственного средства.

[0067] В настоящем описании термин «неводный» относится к общему содержанию влаги, например, состава в виде суспензии, как правило, менее или равному примерно 10 масс.%, предпочтительно, менее или равному примерно 7 масс.%, более предпочтительно, менее или равному примерно 5 масс.% и, более предпочтительно, менее примерно 4 масс.%.

[0068] В настоящем описании термин «субъект» относится к любому члену подтипа Хордовые (Chordata), включая, без ограничения, людей и других приматов, включая приматов, не являющихся людьми, таких как макаки-резус и другие виды обезьян, и шимпанзе, и другие виды человекообразных обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, свиньи, козы и лошади; домашних млекопитающих, таких как собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки; птиц, включая домашних, диких и охотничьих птиц, таких как куры, индейки и другие птицы отряда куриных, утки, гуси и т.п. Данный термин не указывает на конкретный возраст или пол. Таким образом, включены как взрослые, так и новорожденные индивидуумы.

[0069] В настоящем описании термин «осмотическое устройство доставки», как правило, относится к устройству, применяемому для доставки лекарственного средства (например, миметика инкретина) субъекту, при этом указанное устройство содержит, например, резервуар (изготовленный, например, из титанового сплава), имеющий полость, содержащую состав в виде суспензии, содержащий лекарственное средство (например, миметик инкретина), и состав осмотического агента. Поршень в сборе, расположенный в указанной полости, изолирует состав в виде суспензии от состава осмотического агента. Полупроницаемая мембрана расположена на первом дистальном конце резервуара, смежном с составом осмотического агента, и регулятор диффузии (который содержит отверстие для доставки, через которое состав в виде суспензии выходит из устройства) расположен на втором дистальном конце резервуара, смежном с составом в виде суспензии. Как правило, осмотическое устройство доставки имплантируют субъекту, например, подкожно (например, во внутренней, наружной или задней части плеча; или в области живота). Типичное осмотическое устройство доставки представляет собой устройство доставки DUROS® (ALZA Corporation, Mountain View, CA).

[0070] В настоящем описании термин «непрерывная доставка», как правило, относится к по существу непрерывному высвобождению лекарственного средства из осмотического устройства доставки. Например, устройство доставки DUROS® высвобождает лекарственное средство по существу с заранее определенной скоростью на основе принципа осмоса. Внеклеточная жидкость попадает в устройство DUROS® через полупроницаемую мембрану напрямую в осмотический механизм, который расширяется и двигает поршень с медленной и согласующейся скоростью передвижения. Движение поршня заставляет лекарственный состав высвобождаться через отверстие регулятора диффузии. Таким образом, высвобождение лекарственного средства из осмотического устройства доставки происходит с медленной, контролируемой, согласованной

скоростью.

[0071] В настоящем описании термин «существенная стабильная доставка», как правило, относится к доставке лекарственного средства в целевой концентрации или близкой к ней в течение определенного периода времени, при этом количество лекарственного средства, доставляемое из осмотического устройства, представляет собой по существу доставку нулевого порядка. Существенная доставка активного агента (например, эксенатида) нулевого порядка означает, что скорость доставляемого лекарственного средства постоянна и не зависит от лекарственного средства, доступного в системе доставки; например, для доставки нулевого порядка если строят график зависимости скорости доставляемого лекарственного средства от времени и по этим данным строят линию, указанная линия имеет угол наклона, приблизительно равный нулю, согласно определению стандартными методами (например, линейная регрессия).

[0072] В настоящем описании термин «период полувыведения лекарственного средства» относится к тому, сколько требуется времени для выведения лекарственного средства из плазмы крови наполовину от его концентрации. Период полувыведения лекарственного средства обычно измеряют путем наблюдения за тем, как распадается лекарственное средство, когда его вводят посредством инъекции или внутривенно. Лекарственное средство обычно детектируют с применением, например, метода радиоиммуноанализа или хроматографии.

2.0.0 Общий обзор изобретения

[0073] Перед подробным описанием настоящего изобретения следует понимать, что данное изобретение не ограничивается конкретными типами устройств доставки лекарственных средств, конкретными источниками лекарственных средств, конкретными растворителями, конкретными полимерами и т.п., поскольку применение данных элементов может быть выбрано в свете идей настоящего описания. Также следует понимать, что терминология, употребляемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации настоящего изобретения и не является ограничивающей.

[0074] В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета 2 типа у субъекта, нуждающегося в лечении. Указанный способ включает обеспечение непрерывной доставки миметика инкретина из осмотического устройства доставки, при этом существенная стабильная доставка указанного миметика инкретина в терапевтической концентрации достигается в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или менее после имплантации указанного осмотического устройства доставки субъекту. Существенная стабильная доставка миметика инкретина из осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения. Люди представляют собой предпочтительные субъекты для реализации настоящего изобретения. Настоящее изобретение включает миметик инкретина (например, эксенатид), а также осмотическое устройство, содержащее миметик инкретина (например, эксенатид), для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа согласно настоящему изобретению у субъекта, нуждающегося в лечении.

[0075] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения период введения составляет, например, по меньшей мере примерно 3 месяца, от по меньшей мере примерно 3 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 4 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 5 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 6 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 8 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 9

месяцев до примерно одного года или от по меньшей мере примерно 10 месяцев до примерно одного года.

[0076] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения существенная стабильная доставка миметика инкретина в терапевтических концентрациях достигается в течение примерно 5 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 4 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 3 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 2 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, или в течение примерно 1 дня или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту. В предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения существенная стабильная доставка миметика инкретина в терапевтических концентрациях достигается в течение примерно 2 дней или менее, более предпочтительно в течение примерно 1 дня или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту.

[0077] В других вариантах реализации способы лечения согласно настоящему изобретению обеспечивают значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови субъекта натощак после имплантации осмотического устройства доставки субъекту (по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови субъекта натощак до имплантации осмотического устройства доставки), которое достигают в течение примерно 7 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 6 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 5 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 4 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 3 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, в течение примерно 2 дней или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, или в течение примерно 1 дня или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту. В предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения указанное значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови субъекта натощак после имплантации осмотического устройства, по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови субъекта натощак до имплантации, достигают в течение примерно 2 дней или менее, предпочтительно в течение примерно 1 дня или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, или более предпочтительно в течение примерно 1 дня после имплантации осмотического устройства доставки субъекту. Значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак, как правило, является статистически значимым, как показано путем использования подходящего статистического теста, или считается врачом значимым для субъекта. Значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с исходной, как правило, сохраняется в течение периода введения.

[0078] В других вариантах реализации первого аспекта настоящего изобретения способы лечения дополнительно включают возможность прекращения непрерывной доставки миметика инкретина так, что концентрация миметика инкретина становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта в течение примерно 6 периодов полувыведения или меньше миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 5 периодов полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 4 периодов

полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки, или в течение примерно 3 периодов полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки. Примеры: периодов полувыведения миметика инкретина: эксенатид - приблизительно 2,5 часа, и GLP-1 -
5 приблизительно 2 минуты. Миметик инкретина может быть детектирован, например, путем радиоиммуноанализа. Прекращение непрерывной доставки может быть осуществлено, например, путем извлечения осмотического устройства доставки из субъекта.

[0079] В соответствующих вариантах реализации настоящего изобретения способы
10 лечения дополнительно включают возможность прекращения непрерывной доставки эксенатида так, что концентрация эксенатида становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта через менее чем примерно 72 часа после прекращения непрерывной доставки, через менее чем примерно 48 часов после прекращения непрерывной доставки, через менее чем примерно 24 часа после прекращения
15 непрерывной доставки, через менее чем примерно 18 часов после прекращения непрерывной доставки, через менее чем примерно 14 часов после прекращения непрерывной доставки, через менее чем примерно 12 часов после прекращения непрерывной доставки, через менее чем примерно 6 часов после прекращения непрерывной доставки или через менее чем примерно 4 часа после прекращения
20 непрерывной доставки. В предпочтительных вариантах реализации эксенатид по существу недетектируем в образце крови субъекта через менее чем примерно 24 часа после прекращения непрерывной доставки, через менее чем примерно 18 часов после прекращения непрерывной доставки или более предпочтительно через менее чем примерно 14 часов после прекращения непрерывной доставки.

[0080] В предпочтительных вариантах реализации первого аспекта настоящего изобретения миметик инкретина включает пептид эксенатида, пептидный аналог
25 указанного пептида или пептидное производное указанного пептида; пептид GLP-1 (например, пептид GLP-1(7-36)амид), пептидный аналог указанного пептида или пептидное производное указанного пептида. Конкретные примеры предпочтительных
30 миметиков инкретина, подходящих в реализации настоящего изобретения, включают эксенатид, содержащий аминокислотную последовательность эксендина-4, ликсисенатид, GLP-1 (7-36), лираглутид, албиглутид и таспоглутид.

[0081] В некоторых вариантах реализации первого аспекта настоящего изобретения, в которых миметик инкретина представляет собой эксенатид, непрерывная доставка
35 может обеспечивать субъекта дозой эксенатида в мкг/сутки, например, составляющей примерно 10 мкг/сутки, примерно 20 мкг/сутки, примерно 30 мкг/сутки, примерно 40 мкг/сутки, примерно 60 мкг/сутки или примерно 80 мкг/сутки.

[0082] В некоторых вариантах реализации первого аспекта настоящего изобретения, в которых миметик инкретина представляет собой эксенатид, способ лечения сахарного
40 диабета 2 типа дополнительно включает возможность прекращения непрерывной доставки так, что концентрация эксенатида становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта после прекращения непрерывной доставки, например, через менее чем примерно 72 часа, через менее чем примерно 48 часов, через менее чем примерно 24 часа или через менее чем примерно 12 часов.

[0083] В дополнительных вариантах реализации первого аспекта настоящего изобретения способ лечения сахарного диабета 2 типа дополнительно включает первый
45 период непрерывного введения миметика инкретина в первой дозе в мкг/сутки с последующим вторым периодом непрерывного введения, обеспечивающим увеличение

дозы миметика инкретина до второй дозы в мкг/сутки, при этом указанная вторая доза в мкг/сутки больше первой дозы в мкг/сутки. В некоторых вариантах реализации первую дозу в мкг/сутки доставляют посредством первого осмотического устройства доставки, а вторую дозу в мкг/сутки доставляют посредством второго осмотического устройства доставки, и доставка миметика инкретина из по меньшей мере первого или второго осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. В одном из вариантов реализации вторая доза в мкг/сутки по меньшей мере в два раза больше первой дозы мкг/сутки. Кроме того, данный способ может включать по меньшей мере еще один период непрерывного введения, обеспечивающий увеличение дозы миметика инкретина до более высокой дозы в мкг/сутки, по сравнению со второй дозой мкг/сутки. Увеличение дозы может быть осуществлено, например, путем извлечения первого осмотического устройства доставки и имплантации второго осмотического устройства доставки, или путем имплантации второго или дополнительного осмотического устройства доставки, при этом общая доза, доставляемая посредством первого и второго осмотического устройства доставки, дает необходимое увеличение дозы.

[0084] В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения, включающем увеличение дозы, миметик инкретина представляет собой эксенатид и первая доза в мкг/сутки с последующей второй дозой в мкг/сутки для непрерывной доставки выбраны из группы, состоящей из: примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 20 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 40 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 40 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; примерно 40 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 40 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; и примерно 60 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки.

[0085] В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета 2 типа у субъекта, нуждающегося в лечении. Указанный способ включает обеспечение непрерывной доставки миметика инкретина (например, эксенатида) из имплантированного осмотического устройства доставки, при этом (i) значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак достигают после имплантации осмотического устройства субъекту по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак до имплантации, в течение примерно 7 дней после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, (ii) доставка миметика инкретина является непрерывной в течение периода введения и (iii) значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак сохраняется в течение данного периода. Значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак, как правило, является статистически значимым, как показано при использовании подходящего статистического теста, или считается значимым для субъекта по решению врача.

[0086] В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета 2 типа у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему возможность прекращения непрерывной доставки миметика инкретина так, что концентрация миметика инкретина становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта в течение примерно 6 периодов полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 5 периодов

полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 4 периодов полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки, или в течение примерно 3 периодов полувыведения или менее миметика инкретина после прекращения непрерывной доставки. Примеры периодов полувыведения миметика инкретина включают эксенатид, приблизительно 2,5 часа, и GLP-1, приблизительно 2 минуты.

[0087] В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета 2 типа, включающему первый период непрерывного введения миметика инкретина в первой дозе в мкг/сутки с последующим вторым периодом непрерывного введения, обеспечивающим увеличение дозы миметика инкретина до второй дозы в мкг/сутки, при этом указанная вторая доза мкг/сутки более первой дозы в мкг/сутки. В некоторых вариантах реализации первую дозу в мкг/сутки доставляют посредством первого осмотического устройства доставки, а вторую дозу в мкг/сутки доставляют посредством второго осмотического устройства доставки, и доставка миметика инкретина из по меньшей мере первого или второго осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. В одном из вариантов реализации вторая доза в мкг/сутки по меньшей мере в два раза больше первой дозы в мкг/сутки. Кроме того, данный способ может включать по меньшей мере один дополнительный период непрерывного введения, обеспечивающий увеличение дозы миметика инкретина до более высокой дозы мкг/сутки, по сравнению со второй дозой мкг/сутки. Увеличение дозы может быть осуществлено, например, путем извлечения первого осмотического устройства доставки и имплантации второго осмотического устройства доставки, или путем имплантации второго или дополнительного осмотического устройства доставки, при этом общая доза, доставляемая посредством первого и второго (или дополнительного) осмотического устройства доставки, дает необходимое увеличение дозы. Данный аспект настоящего изобретения (включающий многочисленные, последовательные периоды непрерывного введения увеличивающихся доз миметика инкретина) обеспечивает улучшенную приспособляемость в отношении увеличения дозы миметика инкретина по сравнению с увеличением дозы на основе инъекции миметика инкретина.

[0088] В вариантах реализации всех аспектов настоящего изобретения, относящихся к способам лечения сахарного диабета 2 типа, типичное осмотическое устройство доставки содержит следующее: непроницаемый резервуар, содержащий внутренние и внешние поверхности, и первый и второй открытые концы; полупроницаемую мембрану, установленную с уплотнением относительно первого открытого конца резервуара; осмотический механизм внутри резервуара и смежный с полупроницаемой мембраной; поршень, смежный с указанным осмотическим механизмом, причем указанный поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара, при этом поршень делит резервуар на первую камеру и вторую камеру, где первая камера содержит осмотический механизм; состав в виде суспензии, причем вторая камера содержит состав в виде суспензии и указанный состав в виде суспензии является текучим и содержит миметик инкретина; и регулятор диффузии, встроенный во второй открытый конец резервуара, причем указанный регулятор диффузии смежен с составом в виде суспензии. В предпочтительных вариантах реализации резервуар содержит титан или титановый сплав.

[0089] В вариантах реализации всех аспектов настоящего изобретения, относящихся к способам лечения сахарного диабета 2 типа, составы в виде суспензии для применения

в указанных способах могут содержать, например, состав в форме частиц, содержащий миметик инкретина, и состав-носитель. Примеры миметиков инкретина включают, но не ограничиваются ими, пептид эксенатида, пептидный аналог указанного пептида или пептидное производное указанного пептида; пептид GLP-1, пептидный аналог
5 указанного пептида или пептидное производное указанного пептида. Конкретные примеры предпочтительных миметиков инкретина включают эксенатид, содержащий аминокислотную последовательность эксендипа-4, ликсисенатид, GLP-1 (7-36), лираглутид, албиглутид и таспоглутид. Составы-носители для применения для получения составов в виде суспензии согласно настоящему изобретению могут,
10 например, содержать растворитель и полимер. Примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, бензилбензоат, лауриллактат, лауриловый спирт или их комбинации. Примером полимера является поливинилпирролидон. В предпочтительном варианте реализации носитель в виде суспензии по существу состоит из одного растворителя и одного полимера, например, растворителя бензилбензоата и полимера
15 поливинилпирролидона.

[0090] Резервуар осмотических устройств доставки может, например, содержать титан или титановый сплав.

[0091] В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в лечении. Указанный
20 способ включает обеспечение непрерывной доставки лекарственного средства из осмотического устройства доставки, при этом существенная стабильная доставка указанного лекарственного средства в терапевтических концентрациях достигается в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или менее после имплантации
указанного осмотического устройства доставки субъекту. Существенная стабильная
25 доставка лекарственного средства из осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. Лекарственное средство имеет известный или определенный период полувыведения у типичного субъекта. Люди представляют собой предпочтительных
30 субъектов для реализации настоящего изобретения на практике. Настоящее изобретение включает лекарственное средство, эффективное для лечения заболевания или состояния, а также осмотическое устройство, содержащее указанное лекарственное средство, для применения в способах лечения заболевания или состояния согласно настоящему
изобретению у субъекта, нуждающегося в лечении. Преимущества настоящего изобретения включают уменьшение токсичности лекарственного средства, связанной
35 с пиковыми концентрациями, и уменьшение неоптимальной лекарственной терапии, связанной с минимальными концентрациями.

[0092] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения период введения составляет, например, по меньшей мере примерно 3 месяца, от по меньшей мере примерно 3 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 4 месяцев
40 до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 5 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 6 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 8 месяцев до примерно одного года, от по меньшей мере примерно 9 месяцев до примерно одного года или от по меньшей мере примерно 10 месяцев до примерно одного года.

[0093] В одном из вариантов реализации данного аспекта настоящего изобретения способ лечения заболевания или состояния включает условие, что указанное заболевание или состояние не представляет собой рак предстательной железы.

[0094] В некоторых вариантах реализации данного аспекта настоящего изобретения

существенная стабильная доставка лекарственного средства в терапевтических концентрациях достигается в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или меньше после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, примерно 5 дней или меньше после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, примерно 4 дня или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, примерно 3 дня или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, примерно 2 дня или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту, или примерно 1 день или менее после имплантации осмотического устройства доставки субъекту.

[0095] В некоторых вариантах реализации данного аспекта настоящего изобретения установка существенной стабильной доставки лекарственного средства в терапевтических концентрациях после имплантации осмотического устройства доставки субъекту может занимать более длительный период времени, например, период, составляющий примерно 2 недели или менее, или в течение менее примерно 6 периодов полувыведения лекарственного средства у субъекта после имплантации устройства.

[0096] В других вариантах реализации пятого аспекта настоящего изобретения способы лечения заболевания или состояния дополнительно включают возможность прекращения непрерывной доставки лекарственного средства так, что концентрация лекарственного средства становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта в течение примерно 6 периодов полувыведения или менее лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 5 периодов полувыведения или менее лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 4 периодов полувыведения или менее лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки, или в течение примерно 3 периодов полувыведения или менее лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки. Некоторыми примерами периодов полувыведения лекарственных средств являются следующие: эксенатид - приблизительно 2,5 часа; GLP-1 - приблизительно 2 минуты; GIP - приблизительно 5 минут; PYY - приблизительно 8 минут; глюкагон - приблизительно 6 минут; окситомодулин - приблизительно 6 минут; и GLP-2 - приблизительно 6 минут. В случае, когда вводят более одного лекарственного средства, возможность прекращения непрерывной доставки более одного лекарственного средства такова, что концентрация более одного лекарственного средства становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта в течение примерно 6 периодов полувыведения или менее более одного лекарственного средства, имеющего самым длительным период полувыведения, после прекращения непрерывной доставки. Прекращение непрерывной доставки может быть осуществлено, например, путем извлечения осмотического устройства доставки из субъекта. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство детектируют в образце крови путем радиоиммуноанализа или хроматографии.

[0097] В предпочтительных вариантах реализации пятого аспекта настоящего изобретения указанное лекарственное средство включает полипептид, например, выбранный из следующих: рекомбинантные антитела, фрагменты антител, гуманизированные антитела, одноцепочечные антитела, моноклональные антитела и авимеры; гормон роста человека, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста и фактор роста нервов; цитокины и интерфероны. В других вариантах реализации лекарственное средство включает малую молекулу.

[0098] В дополнительных вариантах реализации пятого аспекта настоящего

изобретения способ лечения заболевания или состояния дополнительно включает первый период непрерывного введения лекарственного средства в первой дозе/сутки с последующим вторым периодом непрерывного введения, обеспечивающим увеличение дозы лекарственного средства до второй дозы/сутки, при этом указанная вторая доза/сутки больше первой дозы/сутки. В некоторых вариантах реализации первую дозу/сутки доставляют посредством первого осмотического устройства доставки, а вторую дозу/сутки доставляют посредством второго осмотического устройства доставки, и доставка лекарственного средства из по меньшей мере первого или второго осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. В одном из вариантов реализации вторая доза/сутки по меньшей мере в два раза больше первой дозы/сутки. Кроме того, данный способ может включать по меньшей мере еще один период непрерывного введения, обеспечивающий увеличение дозы лекарственного средства до более высокой дозы/сутки, по сравнению со второй дозой/сутки. Увеличение дозы может быть осуществлено, например, путем извлечения первого осмотического устройства доставки и имплантации второго осмотического устройства доставки, или путем имплантации второго или дополнительного осмотического устройства доставки, при этом общая доза, доставляемая посредством первого и второго осмотического устройства доставки, дает необходимое увеличение дозы.

[0099] В соответствии с шестым аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему возможность прекращения непрерывной доставки лекарственного средства так, что концентрация указанного лекарственного средства становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта в течение примерно 6 периодов полувыведения лекарственного средства или менее после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 5 периодов полувыведения лекарственного средства или менее после прекращения непрерывной доставки, в течение примерно 4 периодов полувыведения лекарственного средства или менее после прекращения непрерывной доставки, или в течение примерно 3 периодов полувыведения лекарственного средства или менее после прекращения непрерывной доставки. Некоторыми примерами периодов полувыведения лекарственных средств являются следующие: эксенатид - приблизительно 2,5 часа; GLP-1 - приблизительно 2 минуты; GIP - приблизительно 5 минут; PYY - приблизительно 8 минут; глюкагон - приблизительно 6 минут; оксинтомодулин - приблизительно 6 минут; и GLP-2 - приблизительно 6 минут. В некоторых вариантах реализации прекращение непрерывной доставки включает извлечение осмотического устройства доставки из субъекта. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство детектируют в образце крови путем радиоиммуноанализа или хроматографии.

[00100] В соответствии с седьмым аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему первый период непрерывного введения лекарственного средства в первой дозе/сутки с последующим вторым периодом непрерывного введения, обеспечивающим увеличение дозы указанного лекарственного средства до второй дозы/сутки, при этом указанная вторая доза/сутки больше первой дозы/сутки. В некоторых вариантах реализации первую дозу/сутки доставляют посредством первого осмотического устройства доставки, а вторую дозу/сутки доставляют посредством второго осмотического устройства доставки, и доставка лекарственного средства из по меньшей мере первого или второго осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. В

одном из вариантов реализации вторая доза/сутки по меньшей мере в два раза больше первой дозы/сутки. Кроме того, данный способ может включать по меньшей мере один дополнительный период непрерывного введения, обеспечивающий увеличение дозы лекарственного средства до более высокой дозы/сутки, по сравнению со второй дозой/сутки. Увеличение дозы может быть осуществлено, например, путем извлечения первого осмотического устройства доставки и имплантации второго осмотического устройства доставки, или путем имплантации второго или дополнительного осмотического устройства доставки, при этом общая доза, доставляемая посредством первого и второго (или дополнительного) осмотического устройства доставки, дает необходимое увеличение дозы. Данный аспект настоящего изобретения (включающий многочисленные, последовательные непрерывные периоды введения увеличивающихся доз лекарственного средства) обеспечивает улучшенную приспособляемость в отношении увеличения дозы лекарственного средства по сравнению, например, с увеличением дозы на основе инъекции лекарственного средства.

[00101] В вариантах реализации всех аспектов настоящего изобретения, относящихся к способам лечения заболевания или состояния у субъекта, типичное осмотическое устройство доставки содержит следующее: непроницаемый резервуар, включающий внутренние и внешние поверхности, и первый и второй открытые концы; полупроницаемую мембрану, установленную с уплотнением относительно первого открытого конца резервуара; осмотический механизм внутри резервуара и смежный с полупроницаемой мембраной; поршень, смежный с указанным осмотическим механизмом, при этом указанный поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара, поршень делит резервуар на первую камеру и вторую камеру, первая камера содержит осмотический механизм; лекарственный состав или состав в виде суспензии, содержащий лекарственное средство, при этом вторая камера содержит лекарственный состав или состав в виде суспензии, и указанный лекарственный состав или состав в виде суспензии является текучим; и регулятор диффузии, встроенный во второй открытый конец резервуара, указанный регулятор диффузии смежен с составом в виде суспензии. В предпочтительных вариантах реализации резервуар содержит титан или титановый сплав.

[00102] В вариантах реализации всех аспектов настоящего изобретения, относящихся к способам лечения заболевания или состояния у субъекта, лекарственный состав может содержать лекарственное средство и состав-носитель. В качестве альтернативы, составы в виде суспензии применяют в указанных способах и они могут, например, содержать состав в форме частиц, содержащий лекарственное средство, и состав-носитель. Составы-носители для применения в образовании составов в виде суспензии согласно настоящему изобретению могут, например, содержать растворитель и полимер. Примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, бензилбензоат, лауриллактат, лауриловый спирт или их комбинации. Примером полимера является поливинилпирролидон. В предпочтительном варианте реализации состав-носитель по существу состоит из одного растворителя и одного полимера, например, растворителя бензилбензоата и полимера поливинилпирролидона.

[00103] Резервуар осмотических устройств доставки может, например, содержать титан или титановый сплав.

[00104] В вариантах реализации всех аспектов настоящего изобретения имплантированное осмотическое устройство доставки можно применять для обеспечения подкожной доставки.

[00105] В вариантах реализации всех аспектов настоящего изобретения непрерывная

доставка может представлять собой, например, контролируруемую непрерывную доставку нулевого порядка.

3.0.0 Составы и композиции

5 [00106] Лекарственные средства для применения для реализации настоящего изобретения на практике, как правило, равномерно суспендируют, растворяют или диспергируют в носителе в виде суспензии с образованием состава в виде суспензии.

3.1.0 Лекарственные составы в форме частиц

10 [00107] В соответствии с одним из аспектов согласно настоящему изобретению предложены лекарственные составы в форме частиц для фармацевтического применения. Состав в форме частиц, как правило, содержит лекарственное средство и содержит один или более стабилизирующих компонентов. Примеры стабилизирующих компонентов включают, но не ограничиваются ими, углеводы, антиоксиданты, аминокислоты, буферы, неорганические соединения и поверхностно-активные вещества.

3.1.1 Типичные лекарственные средства

15 [00108] Лекарственные составы в форме частиц содержат лекарственное средство. Указанное лекарственное средство может представлять собой любое физиологически или фармакологически активное вещество, в частности, известное для доставки в организм человека или животного. Лекарственные средства, которые могут быть доставлены посредством осмотической системы доставки согласно настоящему
20 изобретению, включают, но не ограничиваются ими, лекарственные средства, действующие на периферические нервы, адренергические рецепторы, холинергические рецепторы, скелетные мышцы, сердечнососудистую систему, гладкие мышцы, систему кровообращения, синоптические участки, нейроэффektorные атриовентрикулярные участки, эндокринную и гормональную системы, иммунологическую систему,
25 репродуктивную систему, костную систему, системы физиологически активных веществ, пищеварительную и выделительную системы, гистаминовую систему или центральную нервную систему. Более того, лекарственные средства, которые могут быть доставлены посредством осмотической системы доставки согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, лекарственные средства, применяемые для
30 лечения инфекционных заболеваний, хронической боли, диабета, аутоиммунных заболеваний, эндокринных нарушений, метаболических расстройств и ревматологических расстройств.

[00109] Подходящие лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, следующие вещества: пептиды, белки, полипептиды (например, ферменты, гормоны,
35 цитокины), полинуклеотиды, нуклеопротеиды, полисахариды, гликопротеины, липопротеины, стероиды, анальгетики, местные анестетики, антибиотические агенты, противовоспалительные кортикостероиды, лекарственные средства для глаз, другие маленькие молекулы для фармацевтического применения (например, рибавирин) или синтетические аналоги данных веществ, а также их смеси.

40 [00110] В одном из вариантов реализации предпочтительные лекарственные средства включают макромолекулы. Указанные макромолекулы включают, но не ограничиваются ими, фармакологически активные пептиды, белки, полипептиды, гены, генные продукты, другие агенты генной терапии или другие малые молекулы. В предпочтительном варианте реализации макромолекулы представляют собой пептиды,
45 полипептиды или белки. Многочисленные пептиды, белки или полипептиды, которые подходят в реализации настоящего изобретения, описаны в настоящем документе. В дополнение к описанным пептидам, белкам или полипептидам, модификации данных пептидов, белков или полипептидов также известны специалисту в данной области

техники и их можно применять в реализации настоящего изобретения в соответствии с руководством, представленным в настоящем описании. Указанные модификации включают, но не ограничиваются ими, аналоги аминокислот, миметики аминокислот, аналоговые полипептиды или производные полипептиды. Более того, лекарственные средства, описанные в настоящем документе, могут быть включены в состав или введены отдельно, или в комбинации (например, с применением смесей лекарственных средств или несколько устройств; патентная публикация США 2009/0202608).

[00111] Примеры белков, которые могут быть включены в лекарственные составы в форме частиц согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, следующие вещества: гормон роста человека; соматостатин; соматропин, соматотропин, аналоги соматотропина, соматомедин-С, соматотропин плюс аминокислота, соматотропин плюс белок; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон, гормон, высвобождающий лютеинизирующий гормон (LHRH), аналоги LHRH, такие как лейпролид или лейпролидацетат, нафарелин и гозерелин, агонисты или антагонисты LHRH; фактор высвобождения гормона роста; кальцитонин; колхицин; гонадотропный высвобождающий гормон; гонадотропины, такие как хорионический гонадотропин; окситоцин, октреотид; вазопрессин; адренокортикотропный гормон; эпидермальный фактор роста; фактор роста фибробластов; тромбоцитарный фактор роста; трансформирующий фактор роста; фактор роста нервов; пролактин; иозинтропин; липрессиновые полипептиды, такие как тиреотропин-высвобождающий гормон; гормон, стимулирующий щитовидную железу; секретин; панкреозимин; энкефалин; глюкагон; миметики инкретина; эндокринные агенты, секретируемые внутри и распределяемые через кровотоки и т.п.

[00112] Дополнительные белки, которые могут быть включены в лекарственные составы в форме частиц, включают, но не ограничиваются ими, следующие вещества: альфа-антитрипсин; фактор VII; фактор VIII; фактор IX и другие факторы свертывания крови; инсулин и родственные инсулину соединения (например, суспензия изофан-инсулина, суспензия протамин-цинк-инсулина, глобин-цинк-инсулин, суспензия цинк-инсулина длительного действия); пептидные гормоны; адренокортикостимулирующий гормон, гормон, стимулирующий щитовидную железу, и другие гормоны гипофиза; эритропоэтин; факторы роста, такие как грапулоцитарный колониестимулирующий фактор; гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор; инсулиноподобный фактор роста 1; тканевой активатор плазминогена; CD4; 1-деамино-8-D-аргининвазопрессин; антагонист рецептора интерлейкина-1; фактор некроза опухоли, рецептор фактора некроза опухоли; белки-супрессоры опухолевого роста; ферменты поджелудочной железы; лактазу; цитокины, включая лимфокины, хемокины или интерлейкины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-2; цитотоксические белки; супероксиддисмутазу; эндокринные агенты, секретируемые внутри и распределяемые у животного через кровотоки; рекомбинантные антитела, фрагменты антител, гуманизированные антитела, одноцепочечные антитела, моноклональные антитела; авимеры и т.п.

[00113] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают применение пептидных гормонов, например, миметиков инкретина (например, GLP-1 или эксенатида), а также пептидных аналогов указанных пептидов и пептидных производных указанных пептидов; PYY (также известный как пептид YY, пептид тирозин-тирозин), а также пептидных аналогов указанного пептида и пептидных производных указанного пептида, например, PYY(3-36); оксинтомодулина, а также пептидных аналогов указанного пептида и пептидных производных указанного пептида;

и желудочного ингибиторного пептида (GIP), а также пептидных аналогов указанного пептида и пептидных производных указанного пептида.

[00114] Другие варианты реализации включают применение пептидов интерферона (например, альфа-, бета-, гамма-, лямбда-, омега-, тау-, консенсус- и вариантных интерферонов, а также аналогов указанных пептидов или производных указанных пептидов, таких как пегилированные формы, а также их смесей; см., например, *The Interferons: Characterization and Application*, by Anthony Meager (Editor), Wiley-VCH (May 1, 2006)).

[00115] Было показано, что GLP-1, включая три формы указанного пептида GLP-1 (1-37), GLP-1 (7-37) и GLP-1 (7-36)амид, а также пептидные аналоги GLP-1 стимулируют секрецию инсулина (т.е. являются инсулинотропными), которая индуцирует поглощение глюкозы клетками и приводит к уменьшению сывороточных концентраций глюкозы (см., например, Mojsov, S., *Int. J. Peptide Protein Research*, 40:333-343 (1992)).

[00116] Многочисленные пептидные производные и пептидные аналоги GLP-1, демонстрирующие инсулинотропное действие, известны в данной области техники (см., например, патенты США 5118666; 5120712; 5512549; 5545618; 5574008; 5574008; 5614492; 5958909; 6191102; 6268343; 6329336; 6451974; 6458924; 6514500; 6593295; 6703359; 6706689; 6720407; 6821949; 6849708; 6849714; 6887470; 6887849; 6903186; 7022674; 7041646; 7084243; 7101843; 7138486; 7141547; 7144863; и 7199217), а также из клинических исследований (например, таспоглутид и албиглутид). Одним из примеров пептидного производного GLP-1, подходящего для реализации настоящего изобретения на практике, является Виктоза® Victoza® (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd DK) (лираглутид; патенты США 6268343, 6458924, 7235627). Виктоза® (лираглутид) для инъекций один раз в сутки коммерчески доступна в Соединенных Штатах, Европе и Японии. В настоящем описании для удобства семейство пептидов GLP-1, производных пептидов GLP-1 и аналогов пептидов GLP-1, обладающих инсулинотропной активностью, носит общее название «GLP-1».

[00117] Молекула эксенатида содержит аминокислотную последовательность эксендина-4 (Kolterman O.G., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(7):3082-9 (2003)), и ее получают путем химического синтеза или рекомбинантной экспрессии. Эксенатид для инъекций два раза в сутки коммерчески доступен в Соединенных Штатах и Европе, и продается под торговым названием Баета® (Byetta®) (Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA). Эксендин-3 и эксендин-4 известны в данной области техники и их первоначально выделяли из *Heloderma spp.* (Eng, J., et al., *J. Biol. Chem.*, 265:20259-62 (1990); Eng, J., et al., *J. Biol. Chem.*, 267:7402-05 (1992)). Было предложено применение эксендина-3 и эксендина-4 для лечения сахарного диабета 2 типа и предотвращения гипергликемии (см., например, патент США 5424286). В данной области техники известны многочисленные пептидные производные и пептидные аналоги эксенатида (включая, например, агонистов эксендина-4) (см., например, патенты США 5424286; 6268343; 6329336; 6506724; 6514500; 6528486; 6593295; 6703359; 6706689; 6767887; 6821949; 6849714; 6858576; 6872700; 6887470; 6887849; 6924264; 6956026; 6989366; 7022674; 7041646; 7115569; 7138375; 7141547; 7153825; и 7157555). Одним из примеров производного эксенатида, подходящего в реализации настоящего изобретения, является ликсисенатид (также известный как ZP10, AVE0010) (см., например, патент США 6528486), который находится на этапе клинических исследований. В настоящем описании для удобства семейство пептидов эксенатида (например, включая эксендин-3, эксендин-4 и эксендин-4-амид), пептидных производных эксенатида и пептидных аналогов эксенатида носит общее название «эксенатид».

[00118] PYY представляет собой амид пептида, состоящий из 36 аминокислотных

остатков. PYY замедляет перистальтику кишечника и кровоток (Laburthe, M, Trends Endocrinol Metab. 1 (3): 168-74 (1990), опосредует кишечную секрецию (Cox, H.M., et al., Br J Pharmacol 101(2):247-52 (1990); Playford, R.J., et al., Lancet 335(8705): 1555-7 (1990)) и стимулирует чистую абсорбцию (MacFayden, R.J., et al., Neuropeptides 7(3):219-27 (1986)).

5 Были идентифицированы два основных варианта *in vivo*, PYY(1-36) и PYY(3-36) (например, Eberlein, G.A., et al., Peptides 10(4), 797-803 (1989)). Последовательность PYY, а также его пептидные аналоги и пептидные производные известны в данной области техники (например, патент США 5574010 и 5552520).

[00119] Оксинтомодулин представляет собой встречающийся в природе пептидный гормон, состоящий из 37 аминокислот, содержащийся в толстой кишке, который, как было обнаружено, подавляет аппетит и способствует потере массы (Wynne K, et al., Int J Obes (Lond) 30(12): 1729-36(2006)). Последовательность оксинтомодулина, а также его пептидные аналоги и пептидные производные известны в данной области техники (например, Bataille D, et al., Peptides 2(Suppl 2):41-44 (1981); и патентная публикация США 2005/0070469 и 2006/0094652).

[00120] GIP представляет собой инсулинотропный пептидный гормон (Efendic, S., et al., Horm Metab Res. 36:742-6 (2004)), он секретируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и тощей кишки в ответ на абсорбированный жир и углевод, которые стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой. GIP циркулирует в качестве биологически активного пептида, состоящего из 42 аминокислот. GIP также известен как глюкозозависимый инсулинотропный белок. GIP представляет собой регуляторный пептид желудочно-кишечного тракта, состоящий из 42-аминокислот, который стимулирует секрецию инсулина из бета-клеток поджелудочной железы в присутствии глюкозы (Tseng, C., et al., PNAS 90:1992-1996 (1993)). Последовательность GIP, а также его пептидные аналоги и пептидные производные известны в данной области техники (например, Meier J.J., Diabetes Metab Res Rev. 21(2):91-117 (2005); Efendic S., Horm Metab Res. 36(11-12):742-6 (2004)).

[00121] Примерами периодов полувыведения некоторых из указанных пептидов являются следующие: эксенатид - приблизительно 2,5 часа; GLP-1 приблизительно 2 минуты; GIP - приблизительно 5 минут; PYY - приблизительно 8 минут; глюкагон - приблизительно 6 минут; оксинтомодулин - приблизительно 6 минут; и GLP-2 - приблизительно 6 минут.

[00122] Примером лекарственных составов в форме частиц для применения в реализации настоящего изобретения, является эксенатид. Данные примеры не являются ограничивающими.

[00123] В другом варианте реализации предпочтительные лекарственные средства включают малые молекулы. Примеры лекарственных средств, которые можно применять для реализации настоящего изобретения на практике, включают, но не ограничиваются ими, следующие лекарственные средства: химиотерапевтические препараты; снотворные средства и седативные средства, такие как пентобарбитал натрия, фенобарбитал, секобарбитал (secobarbital), тиопентал (thiopental), амиды и мочевины, примерами которых являются диэтилизовалерамид и альфа-бромизовалерилмочевина, уретаны или дисульфаны; гетероциклические снотворные средства, такие как диоксопиперидины и глутаримиды; антидепрессанты, такие как изокарбоксазид (isocarboxazid), ниаламид (nialamide), фенелзин (phenelzine), имипрамин (imipramine), транилципромин (tranylcypromine), паргилин (pargyline); транквилизаторы, такие как хлорпромазин (chlorpromazine), промазин (promazine), флуфеназин (fluphenazine), резерпин (reserpine), дезерпидин (deserpidine), мепробамат (meprobamate),

бензодиазепины, такие как хлордiazепоксид (chlordiazepoxide); противосудорожные средства, такие как примидон (primidone), дифенилгидантоин (diphenylhydantoin), этотоин (ethltoin), фенетурид (pheneturide), этосуксимид (ethosuximide); миорелаксанты и средства против болезни Паркинсона, такие как мефенезин (mephenesin), метокарбомал (methocarbomal), тригексилфенидил (trihexyphenidyl), бипериден (biperiden), леводопа (levo-dopa), также известная как L-допа и L-бета-3-4-дигидроксифенилаланин; 5
анальгетики, такие как морфин (morphine), кодеин (codeine), меперидин (mepерidine), налорфин (nalorphine); жаропонижающие и противовоспалительные агенты, такие как аспирин, салициламид, салициламид натрия, напроксин (naproxin), ибупрофен (ibuprofen); 10
местные анестетики, такие как прокаин (procaine), лидокаин (lidocaine), наепаин (naepaine), пиперокаин (piperocaine), тетракаин (tetracaine), дибукаин (dibucane); спазмолитические средства и противоязвенные средства, такие как атропин (atropine), скополамин (scopolamine), метскополамин (methscopolamine), оксифеноний (охуphenonium), папаверин (papaverine), простагландины, такие как PGE₁, PGE₂, PGF₁альфа, PGF₂альфа, PGA;

15
противомикробные средства, такие как пенициллин (penicillin), тетрациклин (tetracycline), окситетрациклин (охytetracycline), хлортетрациклин (chlorotetracycline), хлорамфеникол (chloramphenicol), сульфонамиды, тетрациклин, бацитрацин (bacitracin), хлортетрациклин, эритромицин (erythromycin), изониазид (isoniazid), рифампин (rifampin), этамбутол (ethambutol), пипразинамид (pyrazinamide), рифабутин (rifabutin), рифапентин (rifapentine), 20
цикloserин (cycloserine), этионамид (ethionamide), стрептомицин (streptomycin), амикацин/канамицин (amikacin/kanamycin), капреомицин (capreomycin), п-аминосалициловая кислота, левофлоксацин (levofloxacin), моксифлоксацин (moxifloxacin) и гатифлоксацин (gatifloxacin); противомаларийные средства, такие как 4-аминохинолины, 8-аминохинолины, 25
пириметамин; мефлохин (mefloquine); атоваквон-прогуанил (atovaquone-proguanil); хинин (quinine); доксициклин (doxycycline); артемизинин (artemisinin) (сесквитерпеновый лактон) и производные; средства против лейшманиоза (например, меглумибы антимионат (meglumine antimoniate), натрия стибоглюконат (sodium stibogluconate), амфотерицин (amphotericin), милтефозин (miltefosine) и паромомицин (paromomycin)); средства против 30
трипаносомоза (например, бензнидазол (benznidazole) и нифуртимокс (nifurtimox)); средства против амебиаза (например, метронидазол (metronidazole), тинидазол (tinidazole) и дилоксанид фуроат (diloxanide furate)); противопротозойные средства (например, эфлорнитин (eflornithine), фуразолидон (furazolidone), меларсопрол (melarsoprol), метронидазол, орнидазол (ornidazole), паромомицина сульфат, пентамидин (pentamidine), 35
пириметамин и тинидазол); гормональные агенты, такие как преднизолон (prednisolone), кортизон (cortisone), кортизол (Cortisol) и триамцинолон (triamcinolone), андрогенные стероиды (например, метилтестостерон (methyltestosterone), флуоксиместерон (fluoxmesterone)); эстрогенные стероиды (например, 17-альфа-эстрадиол и тинилэстрадиол (thinyl estradiol)); прогестагенные стероиды (например, 17-альфа-гидроксипрогестерона ацетат, 19-нор-прогестерон, норэтиндрон (norethindrone)); симпатомиметические 40
лекарственные средства, такие как эпинефрин (epinephrine), амфетамин (amphetamine), эфедрин (ephedrine), норэпинефрин (norepinephrine); сердечнососудистые лекарственные средства, такие как прокаинамид (procainamide), амилнитрат (amyl nitrate), нитроглицерин, дипиридамола (dipyridamole), нитрат натрия, маннитола нитрат; мочегонные средства, 45
такие как ацетазоламид (acetazolamide), хлоротиазид (chlorothiazide), флуметиазид (flumethiazide); противопаразитарные агенты, такие как бефениума гидроксинафтоат (bephenium hydroxynaphthoate), дихлорофен (dichlorophen), энитабас (enitabas), дапсон (dapson); противоопухолевые агенты, такие как мехлорэтамин (mechlorethamine),

урамусти́н (uracil mustard), 5-фторурацил, 6-тиогуанин и прокарбазин (procarbazine); гипогликемические лекарственные средства, такие как толбутамид (tolbutamide), ацетогексамид (acetohexamide), толазамид (tolazamide), хлорпропамид (chlorpropamide); питательные агенты, такие как витамины, незаменимые аминокислоты и незаменимые жиры; лекарственные средства для глаз, такие как пилокарпин-основание (pilocarpine base), пилокарпина гидрохлорид, пилокарпина нитрат; противовирусные лекарственные средства, такие как дизопроксилфумарат (disoproxil fumarate), ацикловир (aciclovir), цидофовир (cidofovir), докозанол (docosanol), фамцикловир (famciclovir), фомивирсен (fomivirsen), фоскарнет (foscarnet), ганцикловир (ganciclovir), идоксуридин (idoxuridine), пенцикловир (penciclovir), трифлуридин (trifluridine), тромантадин (tromantadine), валацикловир (valaciclovir), валганцикловир (valganciclovir), видарабин (vidarabine), амантадин (amantadine), арбидол (arbidol), осельтамивир (oseltamivir), перамивир (peramivir), римаитадин (rimantadine), занамивир (zanamivir), абакавир (abacavir), диданозин (didanosine), эмтрицитабин (emtricitabine), ламивудин (lamivudine), ставудин (stavudine), зальцитабин (zalcitabine), зидовудин (zidovudine), тенофовир (tenofovir), эфавиренз (efavirenz), делавирдин (delavirdine), невирапин (nevirapine), ловирид (loviride), ампренавир (amprenavir), атазанавир (atazanavir), дарунавир (darunavir), фосампренавир (fosamprenavir), индинавир (indinavir), лопинавир (lopinavir), нелфинавир (nelfinavir), ритонавир (ritonavir), саквинавир (saquinavir), типранавир (tipranavir), энфувиртид (enfuvirtide), адефовир (adefovir), фомивирсен (fomivirsen), имиквимод (imiquimod), инозин (inosine), подофиллотоксин (podophyllotoxin), рибавирин, вирамидин (viramidine), гибридные блокаторы, специфично нацеленно воздействующие на вирусные поверхностные белки или вирусные рецепторы (например, ингибитор gp-41 ингибитор (T-20), ингибитор CCR-5); средства против тошноты, такие как скополамин, дименгидринат (dimenhydrinate); идоксуридин (idoxuridine), гидрокортизон, эзерин (eserine), фосфолин йодид (phospholine iodide), а также другие полезные лекарственные средства.

[00124] Указанные лекарственные средства также могут быть в различных формах, включая, но не ограничиваясь ими, следующие формы: незаряженные молекулы; компоненты молекулярных комплексов; и фармакологически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, лаураты, пальмитаты, фосфат, нитрат, борат, ацетат, малеат, тартрат, олеаты или салицилаты. Для кислых лекарственных средств можно использовать соли металлов, аминов или органических катионов, например, четвертичного аммония. Более того, простые производные лекарственного средства, такие как сложные эфиры, простые эфиры, амиды и т.п., имеющие характеристики растворимости, подходящие для цели настоящего изобретения, также можно применять в настоящем изобретении.

[00125] Вышеуказанные лекарственные средства и другие лекарственные средства, известные специалисту в данной области техники, подходят для способов лечения различных состояний, включая, но не ограничиваясь ими, следующие состояния: хроническую боль, гемофилию и другие заболевания крови, эндокринные нарушения, метаболические расстройства, ревматологические расстройства, диабет (включая сахарный диабет 1 типа и 2 типа), лейкоз, гепатит, почечную недостаточность, инфекционные заболевания (включая бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию (например, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С, вирусом гепатита В, вирусом желтой лихорадки, вирусом Западного Нила, вирусом Денге, вирусом Марбург, вирусом Эбола и т.д.) и паразитарную инфекцию), наследственные заболевания (такие как дефицит цереброзидазы и дефицит

аденозиндезаминазы), гипертонию, септический шок, аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса, системная красная волчанка, рассеянный склероз и ревматоидный артрит), шоковые и вызывающие истощение расстройства, кистозный фиброз, непереносимость лактозы, болезни Крона, воспалительное заболевание
5 кишечника, раковые опухоли желудочно-кишечного тракта (включая рак толстой кишки и рак прямой кишки), рак молочной железы, лейкоз, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак почки, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак эндометрия и другие раковые опухоли. Более того, некоторые из вышеуказанных агентов подходят для лечения инфекционных заболеваний,
10 требующих длительного лечения, включая, но не ограничиваясь ими, туберкулез, малярию, лейшманиоз, трипаносомоз (сонная болезнь и болезнь Шагаса) и паразитических червей.

[00126] Количество лекарственного средства в лекарственных составах в форме частиц представляет собой количество, необходимое для доставки терапевтически
15 эффективного количества агента для достижения желаемого терапевтического эффекта у субъекта, которому доставляют указанное лекарственное средство. На практике данное количество будет варьироваться в зависимости от таких переменных факторов, как, например, конкретный агент, тяжесть состояния и желаемый терапевтический эффект. Полезные агенты и их единицы дозирования известны из уровня техники в
20 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., (2005), McGraw Hill; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1995), Mack Publishing Co.; и Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1.00 edition (2005), Lippincott Williams & Wilkins. Более того, частицы высококонцентрированного лекарственного средства описаны в патентной публикации США 2010/0092566. Как правило, для осмотической
25 системы доставки объем камеры, содержащей лекарственный состав, составляет от примерно 100 мкл до примерно 1000 мкл, более предпочтительно от примерно 140 мкл до примерно 200 мкл. В одном из вариантов реализации объем камеры, содержащей лекарственный состав, составляет примерно 150 мкл.

[00127] Лекарственные составы в форме частиц согласно настоящему изобретению
30 предпочтительно химически и физически стабильны в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев при температуре доставки. Температура доставки, как правило, представляет собой нормальную температуру тела человека, например, примерно 37°C или чуть выше, например, примерно 40°C.
35 Более того, лекарственные составы в форме частиц согласно настоящему изобретению предпочтительно химически и физически стабильны в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев при температуре хранения. Примеры температур хранения включают температуру охлаждения, например, примерно 5°C; или комнатную
40 температуру, например, примерно 25°C.

[00128] Лекарственный состав в форме частиц можно считать химически стабильным, если менее чем примерно 25%, предпочтительно менее чем примерно 20%, более предпочтительно, менее чем примерно 15%, более предпочтительно менее чем примерно 10% и, более предпочтительно, менее чем примерно 5% продуктов распада частиц
45 лекарственного средства образуется через примерно 3 месяца, предпочтительно через примерно 6 месяцев, предпочтительно через примерно 12 месяцев при температуре доставки и через примерно 6 месяцев, через примерно 12 месяцев и предпочтительно через примерно 24 месяца при температуре хранения.

[00129] Лекарственный состав в форме частиц можно считать физически стабильным, если менее чем примерно 10%, предпочтительно менее чем примерно 5%, более предпочтительно, менее чем примерно 3%, более предпочтительно менее примерно 1% агрегатов лекарственного средства образуется через примерно 3 месяца, предпочтительно через примерно 6 месяцев при температуре доставки и примерно 6 месяцев, предпочтительно примерно 12 месяцев при температуре хранения.

[00130] В случае, когда лекарственное средство в лекарственном составе в форме частиц представляет собой белок, раствор указанного белка хранят в замороженном состоянии и лиофилизируют или сушат распылением до твердого состояния. Tg (температура стеклования) может являться одним из факторов, которые необходимо учитывать при получении стабильных композиций белка. Не желая быть связанными рамками какой-либо конкретной теории, в фармацевтической промышленности была использована теория образования аморфного твердого вещества с высокой Tg для стабилизации пептидов, полипептидов или белков. В целом, если аморфное твердое вещество имеет более высокую Tg, такую как 100°C, пептидные продукты не будут обладать подвижностью при хранении при комнатной температуре или даже при 40°C, поскольку температура хранения ниже Tg. Расчеты с использованием молекулярной информации показали, что если температура стеклования выше температуры хранения на 50°C, присутствует нулевая подвижность молекул. Нулевая подвижность молекул коррелирует с большей стабильностью. Tg также зависит от концентрации влаги в составе продукта. В целом, чем больше влажность, тем ниже Tg композиции.

[00131] Соответственно, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения наполнители с более высокой Tg могут быть включены в белковый состав для повышения стабильности, например, сахароза (Tg=75°C) и трегалоза (Tg=110°C). Предпочтительно, составы в форме частиц формируются в частицы с использованием способов, таких как сушка распылением, лиофилизация, обезвоживание, сушка методом сублимации, измельчение, грануляция, ультразвуковое образование капель, кристаллизация, осаждение, или других технологий, доступных в данной области техники для образования частиц из смеси компонентов. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения частицы сушат распылением. Предпочтительно, частицы являются по существу одинаковыми по форме и размеру.

[00132] Частицы, как правило, доводят до размера так, чтобы их можно было доставлять посредством имплантируемого осмотического устройства доставки лекарственного средства. Одинаковая форма и размер частиц, как правило, помогает обеспечивать согласующуюся и равномерную скорость высвобождения из указанного устройства доставки; однако также можно использовать состав в форме частиц, имеющий отличные от нормальных характеристики распределения частиц по размерам. Например, в типичном имплантируемом осмотическом устройстве доставки, имеющем отверстие для доставки, размер частиц составляет менее чем примерно 30%, более предпочтительно составляет менее чем примерно 20%, более предпочтительно составляет менее чем примерно 10% от диаметра указанного отверстия для доставки. В одном из вариантов состава в форме частиц для применения с осмотической системой доставки, при этом диаметр отверстия для доставки указанного имплантата составляет примерно 0,5 мм, размеры частиц могут составлять, например, от менее чем примерно 150 микрон до примерно 50 микрон. В одном из вариантов состава в форме частиц для применения с осмотической системой доставки, при этом диаметр отверстия для доставки указанного имплантата составляет примерно 0,1 мм, размеры частиц могут составлять, например, от менее чем примерно 30 микрон до примерно 10 микрон. В одном из

вариантов реализации указанное отверстие составляет примерно 0,25 мм (250 микрон), и размер частиц составляет от примерно 2 микрон до примерно 5 микрон.

[00133] Как правило, частицы составов в форме частиц при включении в носитель в виде суспензии не оседают через менее чем примерно 3 месяца, предпочтительно не оседают через менее чем примерно 6 месяцев, более предпочтительно не оседают через менее чем примерно 12 месяцев, более предпочтительно не оседают через менее чем примерно 24 месяца при температуре доставки и наиболее предпочтительно не оседают через менее чем примерно 36 месяцев при температуре доставки. Носители в виде суспензии, как правило, имеют вязкость от примерно 5000 до примерно 30000 пуаз, предпочтительно от примерно 8000 до примерно 25000 пуаз, более предпочтительно от примерно 10000 до примерно 20000 пуаз. В одном из вариантов реализации носитель в виде суспензии имеет вязкость примерно 15000 пуаз плюс-минус примерно 3000 пуаз. В общем, более мелкие частицы, как правило, имеют более низкую скорость оседания в носителях в виде вязкой суспензии, чем более крупные частицы. Соответственно, частицы с размерами от микронов до нанометров, как правило, являются предпочтительными. В составе в виде вязкой суспензии частицы от примерно 2 микрон до примерно 7 микрон согласно настоящему изобретению не будут оседать в течение по меньшей мере 20 лет при комнатной температуре на основе исследований имитационного моделирования. В одном из вариантов состава в форме частиц согласно настоящему изобретению для применения в имплантируемом осмотическом устройстве доставки включены частицы с размерами менее чем примерно 50 микрон, более предпочтительно, менее чем примерно 10 микрон, более предпочтительно, в диапазоне от примерно 2 микрон до примерно 7 микрон.

[00134] В одном из вариантов реализации лекарственный состав в форме частиц содержит лекарственное средство, описанное выше, один или более стабилизаторов и возможно буфер. Указанный стабилизатор может представлять собой, например, углевод, антиоксидант, аминокислоту, буфер, неорганическое соединение или поверхностно-активное вещество. Количества стабилизаторов и буфера в составе в форме частиц может быть определено экспериментально на основе активности указанных стабилизаторов и буферов и желаемых характеристик состава в свете идей, представленных в настоящем описании. Как правило, количество углевода в составе определяют исходя из проблем агрегации. В целом, количество углевода не должно быть слишком большим, с тем чтобы избежать способствования росту кристаллов в присутствии воды вследствие избытка углевода, несвязанного с лекарственным средством. Как правило, количество антиоксиданта в составе определяют исходя из проблем окисления, тогда как количество аминокислоты в составе определяют исходя из проблем окисления и/или по формуемости частиц в ходе сушки распылением. Как правило, количество буфера в составе определяют исходя из проблем предварительной обработки, проблем стабильности и формуемости частиц в ходе сушки распылением. Буфер может быть необходим для стабилизации лекарственного средства во время обработки, например, приготовления раствора и сушки распылением, когда все наполнители сольюбилизируют.

[00135] Примеры углеводов, которые могут быть включены в состав в форме частиц, включают, но не ограничиваются ими, моносахариды (например, фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-манноза и сорбоза), дисахариды (например, лактоза, сахароза, трегалоза и целлобиоза), полисахариды (например, раффиноза, мелицитоза, мальтодекстрины, декстраны и крахмалы) и альдитолы (ациклические полиолы; например, маннит, ксилит, мальтит, лактит, ксилит, сорбит, пиранозилсорбит и

миоинозит). Предпочтительные углеводы включают дисахариды и/или невосстанавливающие сахара, такие как сахароза, трегалоза и раффиноза.

[00136] Примеры антиоксидантов, которые могут быть включены в состав в форме частиц, включают, но не ограничиваются ими, метионин, аскорбиновую кислоту, тиосульфат натрия, каталазу, платину, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), лимонную кислоту, цистеины, тиоглицерин, тиогликолевую кислоту, тиосорбит, бутилированный гидроксанизол, бутилированный гидрокситолуол и пропилгаллат. Кроме того, аминокислоты, которые легко окисляются, можно использовать в качестве антиоксидантов, например, цистеин, метионин и триптофан. Предпочтительный антиоксидант представляет собой метионин.

[00137] Примеры аминокислот, которые могут быть включены в состав в форме частиц, включают, но не ограничиваются ими, аргинин, метионин, глицин, гистидин, аланин, L-лейцин, глутаминовую кислоту, изолейцин, L-треонин, 2-фениламин, валин, норвалин, пролин, фенилаланин, триптофан, серин, аспарагины, цистеин, тирозин, лизин и норлейцин. Предпочтительные аминокислоты включают те аминокислоты, которые легко окисляются, например, цистеин, метионин и триптофан.

[00138] Примеры буферов, которые могут быть включены в состав в форме частиц, включают, но не ограничиваются ими, цитрат, гистидин, сукцинат, фосфат, малеат, трис, ацетат, углевод и gly-gly. Предпочтительные буферы включают цитрат, гистидин, сукцинат и трис.

[00139] Примеры неорганических соединений, которые могут быть включены в состав в форме частиц, включают, но не ограничиваются ими, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂ и MgCl₂.

[00140] Кроме того, состав в форме частиц может содержать другие наполнители, такие как поверхностно-активные вещества и соли. Примеры поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, Полисорбат 20, Полисорбат 80, ПЛЮРОНИК® (PLURONIC®) (BASF Corporation, Mount Olive, NJ) F68 и додецилсульфат натрия (SDS). Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, хлорид кальция и хлорид магния.

[00141] Все компоненты, включенные в состав в форме частиц, как правило, являются приемлемыми для фармацевтического применения у млекопитающих, в частности, у людей.

[00142] Таким образом, выбранное лекарственное средство или комбинацию лекарственных средств включают в состав высушенных порошков в твердом состоянии, которые сохраняют максимальную химическую и биологическую стабильность лекарственного средства. Состав в форме частиц обеспечивает стабильность при длительном хранении при высокой температуре и, следовательно, позволяет доставлять субъекту стабильное и биологически эффективное лекарственное средство в течение длительных периодов времени.

3.2.0 Составы-носители и составы в виде суспензий

[00143] В соответствии с одним из аспектов носитель в виде суспензии обеспечивает стабильную среду, в которой диспергирован лекарственный состав в форме частиц. Лекарственные составы в форме частиц химически и физически стабильны (как описано выше) в носителе в виде суспензии. Носитель в виде суспензии, как правило, содержит один или более полимеров и один или более растворителей, образующих раствор достаточной вязкости для равномерного суспендирования частиц, содержащих лекарственное средство. Носитель в виде суспензии может содержать дополнительные компоненты, включая, но не ограничиваясь ими, поверхностно-активные вещества,

антиоксиданты и/или другие соединения, растворимые в указанном носителе.

[00144] Вязкость носителя в виде суспензии, как правило, достаточна для предотвращения оседания лекарственного состава в форме частиц во время хранения и применения в способе доставки, например, в имплантируемом осмотическом устройстве доставки. Носитель в виде суспензии является биоразлагаемым в том отношении, что указанный носитель в виде суспензии разлагается или распадается в течение периода времени в ответ на биологическую среду, тогда как частица лекарственного средства растворяется в биологической среде и активный фармацевтический компонент (т.е. лекарственное средство) в указанной частице абсорбируется.

[00145] Растворитель, в котором растворяют полимер, может влиять на характеристики состава в виде суспензии, такие как поведение лекарственного состава в форме частиц во время хранения. Растворитель может быть выбран в комбинации с полимером так, чтобы полученный носитель в виде суспензии демонстрировал разделение фаз при контакте с водной средой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения растворитель может быть выбран в комбинации с полимером так, чтобы полученный носитель в виде суспензии демонстрировал разделение фаз при контакте с водной средой, содержащей менее приблизительно 10% воды.

[00146] Растворитель может представлять собой приемлемый растворитель, который не смешивается с водой. Растворитель также может быть выбран так, чтобы полимер был растворим в указанном растворителе в высоких концентрациях, например, при концентрации полимера больше примерно 30%. Примеры растворителей, подходящих в реализации настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, лауриловый спирт, бензилбензоат, бензиловый спирт, лауриллактат, деканол (также называемый дециловым спиртом), этилгексиллактат и длинноцепочечные (от C₈ до C₂₄) алифатические спирты, эфиры или их смеси. Растворитель, используемый в носителе в виде суспензии, может быть «сухим» в том отношении, что он имеет низкое содержание влаги. Предпочтительные растворители для применения в приготовлении носителя в виде суспензии включают лауриллактат, лауриловый спирт, бензилбензоат и их смеси.

[00147] Примеры полимеров для приготовления носителей в виде суспензии согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, полиэфир (например, полимолочная кислота или полимолочная-полигликолевая кислота), полимер, содержащий пирролидоны (например, поливинилпирролидон, имеющий молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 2000 до приблизительно 1000000), сложный эфир или простой эфир ненасыщенного спирта (например, винилацетат), блок-сополимер полиоксиэтилен-полиоксипропилен или их смеси. Поливинилпирролидон можно охарактеризовать его К-значением (например, К-17), которое представляет собой индекс вязкости. В одном из вариантов реализации полимер представляет собой поливинилпирролидон, имеющий молекулярную массу от 2000 до 1000000. В предпочтительном варианте реализации полимер представляет собой поливинилпирролидон К-17 (как правило, имеющий приблизительно среднюю молекулярную массу в диапазоне 7900 - 10800). Полимер, используемый в носителе в виде суспензии, может включать один или более разных полимеров, или может включать различные сорта одного полимера. Полимер, используемый в носителе в виде суспензии, также может быть сухим или иметь низкое содержание влаги.

[00148] В общем, носитель в виде суспензии для применения в настоящем изобретении может варьироваться по композиции исходя из желаемых рабочих характеристик. В одном из вариантов реализации носитель в виде суспензии может содержать от примерно

40 масс.% до примерно 80 масс.% полимера (полимеров) и от примерно 20 масс.% до примерно 60 масс.% растворителя (растворителей). Предпочтительные варианты носителя в виде суспензии включают носители, образованные из полимера (полимеров) и растворителя (растворителей), комбинированных в следующих соотношениях:

5 примерно 25 масс.% растворителя и примерно 75 масс.% полимера; примерно 50 масс.% растворителя и примерно 50 масс.% полимера; примерно 75 масс.% растворителя и примерно 25 масс.% полимера. Соответственно, в некоторых вариантах реализации носитель в виде суспензии может содержать выбранные компоненты и в других вариантах реализации по существу состоять из выбранных компонентов.

10 [00149] Носитель в виде суспензии может демонстрировать ньютоновское поведение. Носитель в виде суспензии, как правило, изготавливают с обеспечением вязкости, поддерживающей однородную дисперсию состава в форме частиц в течение заранее определенного периода времени. Это помогает облегчить получение состава в виде суспензии, предназначенного для обеспечения контролируемой доставки лекарственного

15 средства, содержащегося в лекарственном составе в форме частиц. Вязкость носителя в виде суспензии может варьироваться в зависимости от желаемого применения, размера и типа состава в форме частиц и загрузки состава в форме частиц в носителе в виде суспензии. Вязкость носителя в виде суспензии можно варьировать путем изменения типа или относительного количества используемого растворителя или полимера.

20 [00150] Носитель в виде суспензии может иметь вязкость в диапазоне от примерно 100 пуаз до примерно 1000000 пуаз, предпочтительно от примерно 1000 пуаз до примерно 100000 пуаз. В предпочтительных вариантах реализации носители в виде суспензии, как правило, имеют вязкость при 33°C, составляющую от примерно 5000 до примерно 30000 пуаз, предпочтительно от примерно 8000 до примерно 25000 пуаз,

25 более предпочтительно от примерно 10000 до примерно 20000 пуаз. В одном из вариантов реализации носитель в виде суспензии имеет вязкость, составляющую примерно 15000 пуаз плюс-минус примерно 3000 пуаз, при 33°C. Вязкость может быть измерена при 33°C, при скорости сдвига 10^{-4} /сек с использованием реометра с параллельными пластинами.

30 [00151] Носитель в виде суспензии может демонстрировать разделение фаз при контакте с водной средой; однако, как правило, носитель в виде суспензии по существу не демонстрирует разделение фаз в зависимости от температуры. Например, при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C и при температурном циклировании, таком как циклирование от 4°C до 37°C до 4°C, носитель

35 в виде суспензии, как правило, не демонстрирует разделение фаз.

[00152] Носитель в виде суспензии может быть получен путем комбинирования полимера и растворителя в сухих условиях, например, в сухом боксе. Полимер и растворитель можно комбинировать при повышенной температуре, например, от

40 приблизительно 40°C до приблизительно 70°C, и оставлять для разжижения и образования единой фазы. Указанные ингредиенты могут быть смешаны под вакуумом с удалением пузырьков воздуха, образуемых из сухих ингредиентов. Ингредиенты могут быть комбинированы с использованием традиционного смесителя, такого как смеситель с двойными спиральными лопастями, или подобного смесителя,

45 установленного на скорости приблизительно 40 об/мин. Однако также могут быть использованы более высокие скорости для смешивания ингредиентов. После получения жидкого раствора ингредиентов, носитель в виде суспензии может быть охлажден до комнатной температуры. Можно применять дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) для того, чтобы убедиться в том, что носитель в виде суспензии

представляет собой одну фазу. Более того, компоненты носителя (например, растворитель и/или полимер) можно обрабатывать с по существу уменьшением или по существу удалением пероксидов (например, путем обработки метионином; см., например, публикацию заявки на патент США 2007-0027105).

5 [00153] Лекарственный состав в форме частиц добавляют к носителю в виде суспензии с образованием состава в виде суспензии. В некоторых вариантах реализации состав в виде суспензии может содержать лекарственный состав в форме частиц и носитель в виде суспензии, и в других вариантах реализации по существу состоять из лекарственного состава в форме частиц и носителя в виде суспензии.

10 [00154] Состав в виде суспензии может быть получен путем диспергирования состава в форме частиц в носителе в виде суспензии. Носитель в виде суспензии можно нагревать и к указанному носителю в виде суспензии добавлять состав в форме частиц в сухих условиях. Ингредиенты могут быть смешаны под вакуумом при повышенной температуре, например, от примерно 40°C до примерно 70°C. Ингредиенты могут быть
15 смешаны с достаточной скоростью, такой как от примерно 40 об/мин до примерно 120 об/мин, и в течение достаточного количества времени, например, примерно 15 минут, с получением однородной дисперсии состава в форме частиц в носителе в виде суспензии. Смеситель может представлять собой смеситель с двойными спиральными лопастями или другой подходящий смеситель. Полученную смесь можно извлекать из смесителя,
20 герметизировать в сухом контейнере для предотвращения загрязнения состава в виде суспензии водой, и оставлять охлаждаться до комнатной температуры перед дальнейшим применением, например, загрузкой в имплантируемое устройство доставки лекарственного средства, контейнер для однократных доз или контейнер для многократных доз.

25 [00155] Состав в виде суспензии, как правило, имеет общее содержание влаги менее примерно 10 масс.%, предпочтительно менее примерно 5 масс.% и более предпочтительно менее примерно 4 масс.%.

[00156] В предпочтительных вариантах реализации составы в виде суспензии согласно настоящему изобретению являются по существу однородными и текучими для
30 обеспечения доставки лекарственного состава в форме частиц из осмотического устройства доставки субъекту.

[00157] Таким образом, компоненты носителя в виде суспензии обеспечивают биосовместимость. Компоненты носителя в виде суспензии обеспечивают подходящие физико-химические свойства для получения стабильных суспензий лекарственных
35 составов в форме частиц. Данные свойства включают, но не ограничиваются ими, следующие свойства: вязкость суспензии; чистоту носителя; остаточную влагу носителя; плотность носителя; совместимость с сухими порошками; совместимость с имплантируемыми устройствами; молекулярную массу полимера; стабильность носителя; и гидрофобность и гидрофильность носителя. Данными свойствами можно
40 управлять и контролировать их, например, путем вариации композиции носителя и управления соотношением компонентов, применяемых в носителе в виде суспензии.

4.0.0 Доставка составов в виде суспензии

[00158] Составы в виде суспензии, описанные в настоящей заявке, можно применять в имплантируемом осмотическом устройстве доставки лекарственного средства с
45 обеспечением непрерывной, контролируемой и длительной доставки нулевого порядка соединения в течение длительного периода времени, например, в течение недель, месяцев или до примерно одного года или более. Указанное имплантируемое осмотическое устройство доставки лекарственного средства, как правило, способно доставлять состав

в виде суспензии, содержащий лекарственное средство, с желаемой скоростью потока в течение желаемого периода времени. Состав в виде суспензии может быть загружен в имплантируемое осмотическое устройство доставки лекарственного средства посредством традиционных технологий.

5 [00159] Дозу и скорость доставки можно выбирать для достижения желаемой концентрации лекарственного средства в крови, в целом, в течение менее примерно 6 периодов полувыведения указанного лекарственного средства у субъекта после имплантации устройства. Концентрацию лекарственного средства в крови выбирают для достижения оптимальных терапевтических эффектов лекарственного средства, при
10 этом избегая нежелательных побочных эффектов, которые могут быть индуцированы избыточной концентрацией лекарственного средства, в то же время избегая пиков и минимумов, которые могут индуцировать побочные эффекты, связанные с пиковыми или минимальными концентрациями лекарственного средства в плазме крови.

[00160] Имплантируемое осмотическое устройство доставки лекарственного средства, как правило, содержит резервуар, имеющий по меньшей мере одно отверстие, через
15 которое доставляется состав в виде суспензии. Состав в виде суспензии можно хранить в указанном резервуаре. В предпочтительном варианте реализации имплантируемое устройство доставки лекарственного средства представляет собой осмотическое устройство доставки, в котором доставкой лекарственного средства движет явление
20 осмоса. Были описаны некоторые осмотические устройства доставки и их составные части, например, устройство доставки DUROS® или схожие устройства (см., например, патенты США 5609885; 5728396; 5985305; 5997527; 6113938; 6132420; 6156331; 6217906; 6261584; 6270787; 6287295; 6375978; 6395292; 6508808; 6544252; 6635268; 6682522; 6923800; 6939556; 6976981; 6997922; 7014636; 7207982; 7112335; 7163688; патентные публикации
25 США 2005/0175701, 2007/0281024, 2008/0091176 и 2009/0202608).

[00161] Устройство доставки DUROS®, как правило, состоит из цилиндрического резервуара, который содержит осмотический механизм, поршень и лекарственный состав. Указанный резервуар закрыт на одном конце полупроницаемой мембраной с контролируемой скоростью и закрыт на другом конце регулятором диффузии, через
30 который состав в виде суспензии, содержащий лекарственное средство, высвобождается из резервуара лекарственного средства. Поршень отделяет лекарственный состав от осмотического механизма и в нем используют изолирующий слой для предотвращения попадания воды в отделение осмотического механизма в резервуар лекарственного средства. Регулятор диффузии предназначен, совместно с лекарственным составом,
35 для предотвращения попадания жидкости организма в резервуар лекарственного средства через отверстие.

[00162] Устройство DUROS® высвобождает лекарственное средство с заранее определенной скоростью на основе принципа осмоса. Внеклеточная жидкость попадает в устройство DUROS® через полупроницаемую мембрану напрямую в солевой механизм, который расширяется и двигает поршень с медленной и одинаковой скоростью доставки.
40 Движение поршня заставляет лекарственный состав высвобождаться через отверстие или выходное отверстие с заранее определенной абсолютной скоростью. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения резервуар устройства DUROS® загружают составом в виде суспензии, при этом устройство способно доставлять
45 указанный состав в виде суспензии субъекту в течение длительного периода времени (например, примерно 1, примерно 3, примерно 6, примерно 9, примерно 10 или примерно 12 месяцев) с заранее определенной терапевтически эффективной скоростью доставки.

[00163] Скорость высвобождения лекарственного средства из осмотического

устройства доставки, как правило, обеспечивает субъекту заранее определенную целевую дозу лекарственного средства, например, терапевтически эффективную суточную дозу, доставляемую в течение суток; т.е. скорость высвобождения лекарственного средства из устройства обеспечивает существенную стабильную доставку лекарственного средства в терапевтической концентрации субъекту.

[00164] Как правило, для осмотического устройства доставки объем камеры с полезным агентом, содержащей состав полезного агента, составляет от примерно 100 мкл до примерно 1000 мкл, более предпочтительно от примерно 120 мкл до примерно 500 мкл, более предпочтительно от примерно 150 мкл до примерно 200 мкл.

[00165] Как правило, осмотическое устройство доставки имплантируют у субъекта, например, подкожно с обеспечением подкожной доставки лекарственного средства. Устройство (устройства) может быть имплантировано подкожно в либо одну или обе руки (например, во внутренней, наружной или задней части плеча), либо в область живота. Предпочтительные участки в области живота находятся под кожей живота в области, простирающейся ниже ребер и выше линии пояса. Для обеспечения ряда участков для имплантации одного или более осмотических устройств доставки в животе, брюшная стенка может быть разделена на 4 квадранта следующим образом: правый верхний квадрант, простирающийся на 5-8 сантиметров ниже правых ребер и примерно 5-8 сантиметров вправо от средней линии, правый нижний квадрант, простирающийся на 5-8 сантиметров выше линии пояса и 5-8 сантиметров вправо от средней линии, левый верхний квадрант, простирающийся на 5-8 сантиметров ниже левых ребер и примерно 5-8 сантиметров влево от средней линии, и левый нижний квадрант, простирающийся на 5-8 сантиметров выше линии пояса и 5-8 сантиметров влево от средней линии. Это обеспечивает несколько доступных участков для имплантации одного или более устройств однократно или многократно. Имплантацию и извлечение осмотических устройств доставки, как правило, осуществляют медицинские работники с использованием местной анестезии (например, лидокаина).

[00166] Прекращение лечения путем извлечения осмотического устройства доставки из субъекта является простым и дает важное преимущество немедленной остановки доставки лекарственного средства субъекту.

[00167] Составы в виде суспензии также можно применять в инфузионных насосах, например, осмотических насосах ALZET® (DURECT Corporation, Cupertino CA), представляющих собой миниатюрные инфузионные насосы для непрерывного введения доз лабораторным животным (например, мышам и крысам).

5.0.0 Типичные преимущества некоторых аспектов настоящего изобретения

[00168] В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к способам лечения с помощью непрерывной доставки миметиков инкретина (например, эксенатида), например, путем применения имплантируемого осмотического устройства доставки. Эксперименты, описанные в настоящей заявке, показали, что непрерывная доставка эксенатида с применением имплантируемого осмотического устройства доставки оказывала следующие полезные эффекты для субъектов, нуждающихся в лечении: лечение сахарного диабета 2 типа, улучшение гликемического контроля (измеряемого, например, по уровням глюкозы, HbA1c и/или фруктозамина), снижение HbA1c, уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак, снижение уровней глюкозы в крови после приема пищи, уменьшение нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошноты и рвоты) по сравнению с инъекциями два раза в сутки, потерю массы, снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП), снижение систолического артериального давления, лечение гипертонии,

снижение уровней фруктозамина и улучшение качества жизни субъектов, подвергающихся лечению.

[00169] Кроме того, непрерывную доставку миметиков инкретина (например, эксенатида) можно применять при реализации на практике следующих способов: лечение ожирения, контроль аппетита, уменьшение потребления калорий, уменьшение потребления пищи, подавление аппетита, индуцирование анорексии, лечение нарушенной толерантности к глюкозе, лечение постпрандиальной гипергликемии, лечение постпрандиального демпинг-синдрома, лечение гипергликемических состояний, снижение триглицеридов, снижение холестерина, увеличение диуреза, уменьшение концентрации калия в моче, ослабление токсичной гиперволемии, индуцирование быстрого диуреза, предоперационная подготовка пациента, послеоперационное лечение пациента, увеличение почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации, лечение преэклампсии или эклампсии во время беременности, увеличение сердечной сократимости, лечение почечной недостаточности, лечение застойной сердечной недостаточности, лечение нефротического синдрома, лечение отека легких, лечение системного отека, лечение цирроза, лечение нарушенной толерантности к глюкозе, лечение предиабета (уровней глюкозы в крови, которые выше нормальных, но еще не достаточно высокие, чтобы был поставлен диагноз - диабет), лечение сахарного диабета 1 типа (например, в комбинации с инсулином), снижение риска сердечно-сосудистого явления вследствие нарушенной толерантности к глюкозе, снижение риска цереброваскулярного нарушения вследствие нарушенной толерантности к глюкозе, отсрочивание прогрессирования диабета, облегчение диабета, отсрочивание возникновения диабета, индуцирование регенерации β -клеток, восстановление нормогликемии, обеспечение эугликемического контроля, лечение заболевания периферических сосудов, лечение острого коронарного синдрома, лечение кардиомиопатии, лечение гестационного диабета, лечение синдрома поликистоза яичников, лечение или предотвращение нефропатии и лечение диабета, индуцированного различными заболеваниями или состояниями (например, стероид-индуцированного диабета, диабета, индуцированного лечением вируса иммунодефицита человека, латентного аутоиммунного диабета у взрослых, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольной жировой болезни печени, нечувствительности к надвигающейся гипогликемии, рестриктивного легочного процесса, хронического обструктивного заболевания легких, липоатрофии и метаболического синдрома).

[00170] Согласно настоящему изобретению также предложены способы лечения для доставки миметика инкретина, обладающие следующими преимуществами. Непрерывная доставка, например, из осмотического устройства доставки обеспечивает 100% соблюдение режима лечения для субъектов и избавляет от необходимости инъекций два раза в сутки, каждый день, каждую неделю или даже каждый месяц, поскольку устройства, описанные в настоящей заявке, могут доставлять миметик инкретина в течение периодов времени до примерно одного года или больше. Избегание самостоятельной инъекции является особым преимуществом для субъекта, испытывающего боязнь иглы. Более того, применение имплантируемых устройств для непрерывной доставки обеспечивает удобство лечения и позволяет избежать конфликтов планирования, например, с едой, а также устраняет неудобство введения лекарственного средства путем инъекции, например, когда субъекты находятся на людях или заняты повседневной деятельностью. Также частое самостоятельное введение лекарственного средства напоминает субъектам о болезненном состоянии и способствует стигматизации, связанной с заболеванием и/или лечением; в то время как непрерывная доставка

лекарственного средства из имплантированного осмотического устройства может обеспечить субъектам некоторое облегчение от указанных напоминаний и стигмы.

[00171] Согласно настоящему изобретению также предложены способы лечения субъектов при уровнях доз миметиков инкретина, которые ранее считались выше переносимых уровней доз. Например, в настоящем документе описана непрерывная доставка эксенатида для переносимых доз, составляющих по меньшей мере до 80 мкг/сутки.

[00172] В соответствии с другим аспектом согласно настоящему изобретению предложены способы увеличения дозы. В одном из вариантов реализации предложено несколько устройств для непрерывной доставки лекарственного средства, например, миметика инкретина. Каждое устройство может доставлять конкретную дозу лекарственного средства в сутки. Сначала имплантируют устройство с низкой дозой, после чего его извлекают и имплантируют устройство с более высокой суточной дозой. В качестве альтернативы, первое устройство может оставаться на месте и может быть имплантировано второе устройство с увеличением суточной дозы. Согласно другой альтернативе, можно начинать введение доз субъекту с инъекционной формы лекарственного средства (например, инъекции два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в неделю или один или два раза в месяц) и переходить на имплантируемое устройство с обеспечением непрерывной доставки после начального периода. Указанный переход от инъекционной формы к имплантируемому устройству, например, может позволять субъектам или врачам пробовать лекарственное средство и, возможно, наблюдать на предмет каких-либо немедленных неблагоприятных эффектов до имплантации устройства. Переходы от инъекционной формы к имплантируемому устройству также могут быть полезными для лечения субъектов, которые особенно беспокоятся по поводу возможных побочных эффектов лекарственного средства. Кроме того, введение лекарственного средства путем инъекции или путем непрерывной доставки в низкой дозе может обеспечивать приспособляемость в отношении лекарственного средства в низкой дозе до изменения на более высокие и более эффективные терапевтические дозы.

[00173] Оптимальные периоды времени определяют для лекарственного средства относительно того, как долго начальное устройство остается на месте до замены на устройство доставки с более высокой дозой. Подобным образом определяют оптимальные периоды времени продолжения начальной фазы лечения путем инъекции до имплантации осмотического устройства доставки. Например, лечение начинают в низкой дозе с низкой частотой возникновения побочных эффектов (например, в течение примерно 2 недель, примерно 3 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно одного года). Субъект адаптируется к данной дозе и затем имплантируют устройство доставки с более высокой дозой, обеспечивая увеличение дозы. В качестве альтернативы, у субъекта, которого лечили инъекционной формой, увеличение дозы происходит посредством имплантируемого осмотического устройства доставки. На основе данных, представленных в настоящем описании, было показано, что указанные увеличения доз обеспечивают дополнительные полезные эффекты в регуляции глюкозы и потере массы. Примеры начальных доз включают, но не ограничиваются ими, доставку от примерно 1 мкг/сутки до примерно 20 мкг/сутки с последующим увеличением дозы до значений от примерно 5 мкг/сутки до примерно 1000 мкг/сутки. Предпочтительно, увеличение доз миметика инкретина включает, но не ограничивается ими, следующее: примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 20 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 40 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 10 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки;

примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 40 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 20 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; примерно 40 мкг/сутки с последующими примерно 60 мкг/сутки; примерно 40 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки; и примерно 60 мкг/сутки с последующими примерно 80 мкг/сутки. В одном из вариантов реализации настоящего изобретение включает наборы и способы изготовления наборов, содержащих одно или более осмотических устройств доставки с более низкой дозой и одно или более осмотических устройств доставки с более высокой дозой (данные более низкие и более высокие дозы указаны относительно других устройств в наборе). Указанные наборы могут дополнительно содержать имплантер, лидокаин и стерильную область/ вспомогательные материалы.

[00174] В целом, увеличение дозы осуществляют от низкой дозы миметика инкретина, например, от примерно 1 мкг/сутки до примерно 30 мкг/сутки, до высокой дозы, которая больше указанной низкой дозы, до примерно 80 мкг/сутки.

[00175] В соответствии с другим аспектом согласно настоящему изобретению предложен способ лечения диабета без существенного увеличения секреции инсулина с использованием миметика инкретина. В предпочтительном варианте реализации данного аспекта настоящего изобретения указанный миметик инкретина представляет собой эксенатид. Данные, полученные в ходе исследований, описанных в настоящем документе, показали, что в более высоких дозах непрерывной доставки эксенатида (например, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки) достигали эффективного лечения диабета в отсутствие повышения выработки инсулина. Уровни инсулина определяли путем радиоиммуноанализа.

[00176] В соответствии с другим аспектом способы согласно настоящему изобретению обеспечивают введение лекарственного средства, например, миметика инкретина без существенного первоначального высвобождения лекарственного средства, которое, как правило, происходит с депо-инъекциями (например, первоначальное высвобождение лекарственного средства от примерно 5% от всего лекарственного средства в депо-составе до примерно 1% от всего лекарственного средства в депо-составе), которые обеспечивают длительную доставку в течение определенного периода времени (например, депо-инъекции, полученные с использованием поли(лактидов), поли(гликолидов), сополимеров лактида с гликолидом, поли(молочных кислот), поли(гликолевых кислот), сополимеров молочной и гликолевой кислот и их смесей, и сополимеров).

[00177] В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способам обеспечения более значительного уменьшения концентрации глюкозы в плазме крови в более короткий период времени (например, в течение 1-5 дней), которое может быть достигнуто с использованием инъекций два раза в сутки, включая обеспечение непрерывной доставки миметика инкретина, например, эксенатида. В одном из вариантов реализации непрерывную доставку достигают путем применения имплантируемого осмотического устройства доставки.

[00178] Другим преимуществом настоящего изобретения является возможность извлекать устройство доставки, обеспечивающее непрерывную доставку лекарственного средства, и обеспечивать быстрое прекращение доставки лекарственного средства по любой причине, например, в случае инфаркта миокарда, беременности, панкреатита или подозрения на панкреатит, неотложной медицинской помощи (например, прекращение лекарственной терапии) или нежелательных реакций на лекарство.

[00179] Настоящее изобретение уникальным образом направлено на решение

нереализованных потребностей относительно миметиков инкретина для инъекций. Например, один из недостатков эксенатида для инъекций два раза в сутки заключается в том, что более 65% субъектов не вылечиваются или не поддерживаются на целевом для лечения уровне HbA1c. Другой недостаток эксенатида для инъекций два раза в сутки заключается в том, что более 65% данных субъектов перестают соблюдать режим лечения между 6-12 месяцами при попытках соблюдать схему лечения путем инъекций. Также 65% субъектов, которых лечат эксенатидом для инъекций два раза в сутки, имеют избыточную массу тела и нуждаются в длительной потере массы.

[00180] Эксперименты, описанные в настоящей заявке (например, Пример 3), показали, что способы и осмотические устройства, содержащие миметик инкретина, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки согласно настоящему изобретению обеспечивают длительное лечение субъектов в целевых дозах, полное соблюдение субъектом режима лечения и длительную потерю массы. Целевая доза, как правило, обеспечивает существенную стабильную доставку миметика инкретина в терапевтической концентрации субъекту.

[00181] Данные, представленные в разделе «Эксперименты» настоящего описания, показывают, что согласно настоящему изобретению предложены способы и осмотические устройства, содержащие миметики инкретина, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки, при этом существенная стабильная доставка миметика инкретина в терапевтических концентрациях достигается в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или менее, примерно 6 дней или менее, примерно 5 дней или менее, примерно 4 дня или менее, примерно 3 дня или менее, предпочтительно примерно 2 дня или менее и более предпочтительно примерно 1 день или менее, после имплантации осмотического устройства доставки субъекту.

[00182] Эти данные также показывают, что согласно настоящему изобретению предложены способы и осмотические устройства, содержащие миметики инкретина, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки, при этом значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак, по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак до имплантации, достигают после имплантации осмотического устройства доставки субъекту в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или менее, примерно 6 дней или менее, примерно 5 дней или менее, примерно 4 дня или менее, примерно 3 дня или менее, предпочтительно примерно 2 дня или менее и более предпочтительно примерно 1 день или менее, после имплантации осмотического устройства доставки субъекту.

[00183] Данные также показывают, что согласно настоящему изобретению предложена возможность прекращения непрерывной доставки так, что концентрация миметика инкретина становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта после прекращения непрерывной доставки через менее примерно 6 периодов полувыведения лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки, через менее примерно 5 периодов полувыведения лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки, через менее примерно 4 периодов полувыведения лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки или через менее примерно 3 периодов полувыведения лекарственного средства после прекращения непрерывной доставки. Более того, данные показывают, что лечение путем непрерывной доставки миметика инкретина обеспечивало большее снижение HbA1c, чем лечение путем инъекции.

[00184] Данные также показывают, что способы и осмотические устройства, содержащие миметик инкретина, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки, описанной в настоящем документе, обеспечивают улучшенную приспособляемость в отношении увеличения дозы указанного миметика инкретина, по сравнению с инъекцией миметика инкретина.

[00185] Кроме того, эти данные, представленные в настоящем описании, демонстрируют значительное преимущество имплантированного осмотического устройства доставки согласно настоящему изобретению перед введением миметика инкретина посредством инъекции с точки зрения полученных данных о качестве жизни для вылечиваемых субъектов.

[00186] Сравнительные данные, описанные ниже, показывают превосходные результаты лечения с применением способов и осмотических устройств, содержащих миметик инкретина, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки согласно настоящему изобретению, в комбинации с лечением метформином, по сравнению с другими способами лечения. Указанные другие способы лечения включают инъекцию эксенатида два раза в сутки, инъекцию эксенатида один раз в неделю, инъекцию лираглутида один раз в сутки, инъекцию таспоглутида один раз в неделю, перорально вводимый один раз в сутки ситаглиптии и перорально вводимый один раз в сутки пиоглитазон.

[00187] Таким образом, способы и осмотические устройства, содержащие миметик инкретина, например, эксенатид, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки, описанной в настоящем документе, обеспечивают новый стандарт эффективного лечения. Настоящее изобретение обеспечивает превосходное снижение HbA1c, улучшенную потерю массы и полное соблюдение режима лечения, а также длительный гликемический контроль по сравнению с применением ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) (например, ситаглиптина), тиазолидиндионов (TZDs) (например, пиоглитазона), других миметиков инкретина для инъекций (например, лираглутида и таспоглутида) и инъекцией эксенатида два раза в сутки или один раз в неделю. Более того, настоящее изобретение обеспечивает лучшую переносимость лечения миметиком инкретина, поскольку не требуются самостоятельные инъекции, и способы и осмотические устройства, содержащие миметик инкретина, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки обеспечивают улучшенную переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта.

Эксперименты

[00188] Следующие примеры представлены для предоставления специалисту в данной области техники полного раскрытия и описания того, как реализовывать настоящее изобретение на практике, но указанные примеры не предназначены для ограничения объема того, что авторы рассматривают в качестве изобретения. Были предприняты попытки обеспечить точность в отношении используемых числовых значений (например, количеств, концентраций, процентных изменений и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, температура приведена в градусах Цельсия и давление является атмосферным или близким к нему.

[00189] Композиции, применяемые для реализации способов согласно настоящему изобретению, соответствуют спецификациям относительно необходимого содержания и чистоты фармацевтических продуктов. Дополнительные примеры составов в виде суспензии, содержащих миметика инкретина, можно найти в патентных публикациях США 2006/0193918, 2008/0260840 и 2010/0092566.

Пример 1

Описание типичного осмотического устройства доставки

[00190] Были разработаны составы в виде суспензии, содержащие частицы эксенатида, суспендированные в носителях растворитель/полимер, для лечения сахарного диабета 2 типа. Составы в виде суспензии загружали в устройство DUROS® для подкожной имплантации для доставки эксенатида с постоянной и согласующейся скоростью.

[00191] На Фиг.4 изображен пример системы доставки DUROS®, подходящей для реализации настоящего изобретения. На Фиг.4 показано осмотическое устройство доставки 10, содержащее резервуар 12. Поршень в сборе 14 расположен в полости резервуара и делит указанную полость на две камеры. В данном примере камера 16 содержит состав полезного агента, а камера 20 содержит состав осмотического агента. Полупроницаемая мембрана 18 расположена на первом дистальном конце резервуара, смежном с камерой 20, содержащей состав осмотического агента. Регулятор диффузии 22 расположен, стыкуя связь, на втором дистальном конце резервуара 12, смежном с камерой 16, содержащей состав в виде суспензии, содержащий лекарственное средство. Регулятор диффузии 22 содержит отверстие для доставки 24. Регулятор диффузии 22 может представлять собой любое подходящее поточное устройство, имеющее отверстие для доставки. В данном варианте реализации путь потока 26 образуется между регулятором диффузии с резьбой 22 и шагами резьбы 28, образованными на внутренней поверхности резервуара 12. В альтернативных вариантах реализации регулятор диффузии может, например, (i) быть запрессован (или притерт) через отверстие и может контактировать с гладкой внутренней поверхностью резервуара или (ii) содержать две части с наружной оболочкой, созданной и устроенной для расположения в отверстии, внутреннее ядро, встроенное в наружную оболочку, и канал для жидкости, имеющий спиральную форму, заданный между наружной оболочкой и внутренним ядром (например, патентная публикация США 2007/0281024).

[00192] Жидкость всасывается в камеру 20 через полупроницаемую мембрану 18. Состав полезного агента распределяется из камеры 16 через отверстие для доставки 24 в регуляторе диффузии 22. Поршень в сборе 14 соприкасается и плотно идет по внутренней стенке резервуара 12, таким образом, изолируя состав осмотического агента в камере 20 и жидкость, всасываемую через полупроницаемую мембрану 18, от состава полезного агента в камере 16. В состоянии равновесия состав в виде суспензии высвобождается через отверстие для доставки 24 в регуляторе диффузии 22 со скоростью, соответствующей скорости, с которой внешняя жидкость всасывается в камеру 20 через полупроницаемую мембрану 18. То есть устройство доставки DUROS® высвобождает лекарственное средство с заранее определенной скоростью на основе принципа осмоса. Внеклеточная жидкость попадает в устройство доставки DUROS® через полупроницаемую мембрану напрямую в осмотический механизм, который расширяется и двигает поршень с медленной и согласованной скоростью передвижения. Движение поршня заставляет лекарственный состав высвобождаться через отверстие регулятора диффузии.

[00193] Полупроницаемая мембрана 18 может быть в форме пробки, которая гибко установлена с уплотнением относительно внутренней поверхности резервуара 12. На Фиг.4 показано, что она имеет ребра, которые служат для того, чтобы полупроницаемая мембрана 18 соприкасалась за счет трения с внутренней поверхностью резервуара 12.

[00194] Данные устройства доставки DUROS® обеспечивают непрерывную и контролируемую подкожную доставку эксенатида нулевого порядка с согласующейся скоростью, которая дает некоторые преимущества, такие как лечение сахарного диабета 2 типа; например, относительно постоянные терапевтические концентрации эксенатида

в крови позволяют лучше контролировать концентрации глюкозы в крови и могут уменьшать риск вторичного заболевания, иным образом связанного с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа. Данные устройства доставки DUROS® обеспечивают продолжительность лечения от примерно от 3 до примерно 12 месяцев

5

[00195] В отличие от инъекций эксенатида один раз в сутки или два раза в сутки, устройства доставки DUROS® поддерживают согласующиеся концентрации эксенатида в крови. Это имеет особенно важное значение во время всех периодов приема пищи и в течение ночи. Устройства доставки DUROS® не требуют какого-либо действия со

10

стороны субъекта для обеспечения соблюдения режима лечения. [00196] Кроме того, данные устройства доставки DUROS® могут обладать преимуществами с точки зрения безопасности по сравнению с инъекциями эксенатида один раз в сутки или два раза в сутки, или депо-составами эксенатида. Доставка нулевого порядка исключает пиковые концентрации эксенатида в крови, как правило, наблюдаемые в случае инъекций один раз в сутки или два раза в сутки, которые, по

15

видимому, связаны с нежелательными реакциями, например, частой тошнотой, и минимальные концентрации, которые могут быть связаны со сниженной эффективностью. Другая желаемая особенность данных устройств доставки DUROS® заключается в том, что они могут быть быстро и легко извлечены в кабинете врача для

20

Пример 2

Данные клинического исследования фазы 1b по непрерывной доставке эксенатида

25

[00197] Клиническое исследование фазы 1b планировали как многоцентровое рандомизированное открытое исследование с тремя центрами и в общем 44 субъектами. Указанное клиническое исследование фазы 1b планировали и проводили для оценки безопасности и переносимости непрерывной подкожной доставки немодифицированного синтетического эксенатида, содержащего аминокислотную последовательность эксендиин-4, посредством устройств доставки DUROS® (ITCA 650) у субъектов с

30

недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2 типа. В данном исследовании осмотические устройства доставки имплантировали подкожно в области живота под кожу живота. [00198] При исследовании субъектов рандомизировали для получения доз, составляющих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки или 80 мкг/сутки из ITCA 650.

35

В каждую группу входили 10-12 субъектов для каждой из четырех дозовых групп. Лечение проводили в течение 28 дней с 7-дневным периодом последующего наблюдения. Таким образом, данное исследование представляло собой 29-дневное исследование, которое соответствовало всего 28 дням лечения.

[00199] А. Демографические данные группы для исследования

40

[00200] Критерии включения/исключения были следующими: субъектам было 30-70 лет, и сахарный диабет 2 типа был диагностирован более чем за 6 месяцев до скрининга. У субъектов был недостаточно контролируемый сахарный диабет 2 типа, но они следовали стабильным лечебным схемам диеты и физических упражнений отдельно или в комбинации с монотерапией метформином, монотерапией TZD или

45

комбинированной терапией метформин плюс TZD. У субъектов уровни гемоглобина A1c (HbA1c) были больше или равны 6,5% и меньше или равны 10%. У субъектов концентрация глюкозы в плазме крови натощак составляла меньше 270 мг/дл и концентрация С-пептида натощак составляла больше 0,8 нг/мл.

[00201] Исследовали следующие 4 дозовые группы: Группа 1, 10 мкг/сутки эксенатида, доставляемого посредством устройств доставки DUROS®; Группа 2, 20 мкг/сутки эксенатида, доставляемого посредством устройств доставки DUROS®; Группа 3, 40 мкг/сутки эксенатида, доставляемого посредством устройств доставки DUROS®; и
5 Группа 4, 80 мкг/сутки эксенатида, доставляемого посредством устройств доставки DUROS®.

[00202] Демографические данные групп для исследования представлены в Таблице 1.

[00203]

10

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Возраст (годы)				
Средний	56,4	57,4	52,1	56,7
Диапазон	44-68	47-70	37-67	49-63
15 Пол (М/Ж)	8/4	7/4	4/6	7/4
Масса (кг)				
Средняя	95,7	94,3	88,5	89,5
Диапазон	75,5-130,2	55,7-120,4	56,1-125,8	58,1-130,3
HbA1c (%)				
Средний	7,7%	7,9%	7,4%	7,4%
20 Диапазон	6,5-10,2	6,7-9,8	6,5-9,4	6,6-9,4
Предшествующее лечение:				
Диета и физические упражнения	8,3%		20,0%	36,4%
Метформин	91,7%	90,9%	80,0%	45,4%
25 Метформин + TZD		9,1%		18,2%

[00204] Распределение субъектов в исследовании представлено в Таблице 2.

[00205]

30

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
n	12	11	10	11
Завершили исследование	11 (92%)	11 (100%)	10(100%)	7 (64%)
Выбывшие субъекты	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (36%)
35 Нежелательные явления	1	0	0	1
Отозвали информированное согласие	0	0	0	3

[00206] В. Данные фармакодинамики

[00207] Следующие данные измерений фармакодинамики получали в результате
40 исследования эксенатида, доставляемого посредством устройств доставки DUROS®.

[00208] Концентрация глюкозы в плазме крови натощак (определяемая стандартными методами) уменьшалась в течение 24 часов (Фиг.1) после начала лечения (т.е. имплантации устройств доставки DUROS®) и значительно отличалась от исходного
45 уровня до конечного в группе 20 мкг/сутки, группе 40 мкг/сутки и группе 80 мкг/сутки, как показано в Таблице 3. В Таблице 3 приведены данные рандомизированного открытого 29-дневного исследования непрерывной подкожной доставки эксенатида с применением осмотического устройства доставки. В таблице показано изменение концентраций глюкозы в плазме крови натощак в конце 28-дневного лечения для

осмотических устройств, доставляющих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки. Средние значения в таблице приведены в единицах мг/дл. Уменьшения концентраций глюкозы в плазме крови натощак для осмотических устройств, доставляющих 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки, были статистически значимыми.

5 [00209] Соответственно, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способам и осмотическим устройствам, содержащим эксенатид, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки эксенатида, при этом существенная стабильная доставка эксенатида в терапевтических концентрациях достигается в течение периода времени, составляющего примерно 7
10 дней или менее, предпочтительно примерно 2 дня или менее и более предпочтительно примерно 1 день или менее, после имплантации осмотического устройства доставки субъекту. В родственном варианте реализации настоящее изобретение обеспечивает значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак, по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак до имплантации, достигаемое после
15 имплантации осмотического устройства доставки субъекту в течение периода времени, составляющего примерно 7 дней или менее, предпочтительно примерно 2 дня или менее и более предпочтительно примерно 1 день или менее, после имплантации осмотического устройства доставки субъекту.

[00205]

20

Таблице 3		
	Среднее \pm S.D.	p-значение
10 мкг/сутки	-5,6 \pm 34,33	0,5175
20 мкг/сутки	-31,2 \pm 24,20	0,0039
40 мкг/сутки	-42,0 \pm 33,16	0,0003
25 80 мкг/сутки	-28,8 \pm 32,25	0,0014

[00211] Лечение эксенатидом, доставляемым посредством устройств доставки DUROS® в количестве 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки, приводило к клинически значимым средним уменьшениям концентрации глюкозы через два часа после приема пищи от предварительного лечения до конечной точки, как показано в Таблице 4.

30 Наблюдали очевидную зависимость доза-ответ. Измерение уменьшений концентрации глюкозы через два часа после приема пищи проводили стандартными методами. В Таблице 4 данные показывают изменение концентраций глюкозы через два часа после приема пищи в конце 28-дневного лечения для осмотических устройств, доставляющих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки. Средние значения в таблице
35 приведены в единицах мг/дл. Уменьшения концентраций глюкозы через два часа после приема пищи для осмотических устройств, доставляющих 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки, были статистически значимыми.

[00212]

40

Таблица 4		
	Среднее \pm S.D.	p-значение
10 мкг/сутки	-16,3 \pm 24,78	0,1699
20 мкг/сутки	-34,7 \pm 32,39	0,0135
40 мкг/сутки	-47,1 \pm 70,45	0,0012
80 мкг/сутки	-69,6 \pm 44,35	<0,0001

45

[00213] Площадь под кривой (AUC) глюкозы и отношение конечной точки к предварительному лечению существенно отличались от исходной AUC в группе 20 мкг/сутки, группе 40 мкг/сутки и группе 80 мкг/сутки; наблюдали тенденцию к уменьшению данных показателей в дозе 10 мкг/сутки. Расчеты AUC проводили стандартными

методами.

[00214] После имплантации устройств доставки DUROS® концентрации эксенатида в плазме крови возрастали до равновесной воздействующей концентрации в течение 24-48 часов и сохранялись на протяжении всего периода лечения (Фиг.2). После извлечения устройств доставки DUROS® концентрации эксенатида падали до недетектируемых концентраций в течение 24 часов (Фиг.2). Эксенатид детектировали с использованием радиоиммуноанализа. Соответственно, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способам и осмотическим устройствам, содержащим эксенатид, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки эксенатида, которые обеспечивают возможность прекращения непрерывной доставки так, что концентрация эксенатида становится по существу недетектируемой в образце крови субъекта после прекращения непрерывной доставки через менее примерно 72 часа, предпочтительно менее примерно 24.

[00215] Уровни HbA1c (как показано в Таблице 5) и фруктозамина значительно отличались от исходных уровней до конечных во всех группах лечения. Определения HbA1c и фруктозамина проводили стандартными методами. В Таблице 5 приведены данные рандомизированного открытого 29-дневного исследования непрерывной подкожной доставки эксенатида с применением осмотического устройства доставки. В таблице показано изменение HbA1c на 29 день (относительно 1 дня исследования; т.е. начала непрерывной доставки) для осмотических устройств, доставляющих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки. Средние значения в таблице представляют собой изменения HbA1c плюс-минус стандартное отклонение (S.D.). Снижения HbA1c для всех осмотических устройств (т.е. доставляющих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки) были статистически значимыми.

[00216]

Доза	Среднее изменение HbA1c±S.D.	p-значение
10 мкг/сутки	-0,54±0,39	0,0010
20 мкг/сутки	-0,62±0,31	<0,0001
40 мкг/сутки	-0,45±0,31	0,0013
80 мкг/сутки	-0,73±0,36	0,0018

[00217] Масса тела уменьшалась во всех группах лечения и значительно отличались от исходного уровня до конечного в группе 80 мкг/сутки (Таблица 6). В Таблице 6 приведены данные рандомизированного открытого 29-дневного исследования непрерывной подкожной доставки эксенатида с применением осмотического устройства доставки. В таблице показано изменение массы тела в конце 28-дневного лечения для осмотических устройств, доставляющих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки. Средние значения в таблице приведены в килограммах (кг).

[00218]

Доза	Среднее±S.D.	p-значение
10 мкг/сутки	-0,27±,91	0,3415
20 мкг/сутки	-0,28±1,51	0,5485
40 мкг/сутки	-1,13±1,60	0,0524
80 мкг/сутки	-3,09±2,13	0,0086

[00219] В то время как наблюдали очевидную зависимость доза-ответ в отношении нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), данные явления возникали в ранние сроки после имплантации устройства (устройств)

и уменьшались в течение первой недели у большинства субъектов. Данные проявления тошноты в зависимости от времени у индивидуальных субъектов представлены на Фиг.3.

[00220] Таким образом, лечение эксенатидом, доставляемым с применением устройств доставки DUROS® в дозах 10, 20 и 40 мкг/сутки, хорошо переносилось в течение 28 дней лечения. Равновесные концентрации эксенатида быстро достигались и сохранялись на протяжении всего курса лечения. Извлечение устройств доставки DUROS® обеспечивало быстрое прекращение лечения, и концентрации эксенатида падали до недетектируемых концентраций в течение 24 часов. Значительные уменьшения концентрации глюкозы в плазме крови натощак и концентрации глюкозы через два часа после приема пищи наблюдали в течение 1-5 дней и они сохранялись на протяжении всего 28-дневного периода лечения в дозовых группах 20, 40, 80 мкг/сутки. Значительные уменьшения HbA1c наблюдали во всех группах лечения. Масса тела уменьшалась во всех группах лечения.

[00221] Лечение субъектов с сахарным диабетом 2 типа с помощью устройств доставки DUROS®, обеспечивающих 10 мкг/сутки, 20 мкг/сутки, 40 мкг/сутки и 80 мкг/сутки, было безопасным и хорошо переносилось; связанных с лечением клинически значимых изменений в отношении безопасности, основных показателей состояния организма или данных медицинского осмотра не наблюдали. В то время как наблюдали очевидную зависимость доза-ответ в отношении нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), данные явления возникали в ранние сроки (в течение первой недели) после имплантации устройства (устройств) и имели тенденцию к уменьшению со временем.

[00222] Эти данные показали, что устройства доставки DUROS®, обеспечивающие непрерывную доставку эксенатида, обладали следующими преимуществами: высокоэффективный контроль глюкозы; снижение частоты, тяжести и продолжительности побочных эффектов; устранение необходимости в самостоятельной инъекции; значительная потеря массы; и 100% соблюдение назначенного лечения. Дополнительными преимуществами лечения сахарного диабета 2 типа с помощью данных устройств являлась способность быстро достигать равновесных терапевтических концентраций эксенатида у субъекта после имплантации; способность обеспечивать длительную стабильную доставку эксенатида; способность обеспечивать значительное уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови натощак (по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак до имплантации осмотического устройства); и возможность быстрого прекращения лечения при необходимости.

Пример 3

Данные клинического исследования фазы 2 для непрерывной доставки эксенатида

[00223] Клиническое исследование фазы 2 планировали как многоцентровое рандомизированное открытое исследование с 50 центрами и в общем 155 субъектами. Указанное исследование фазы 2 планировали и проводили для сравнения эффективности, безопасности и переносимости лечения с помощью непрерывной подкожной доставки немодифицированного синтетического эксенатида, содержащего аминокислотную последовательность эксендина-4, посредством устройств доставки DUROS® (ITCA 650) с инъекциями два раза в сутки немодифицированного синтетического эксенатида, содержащего аминокислотную последовательность эксендина-4, у субъектов с недостаточно контролируемым вылечиваемым метформином сахарным диабетом 2 типа. В данном исследовании субъектов сначала рандомизировали для получения либо 20 или 40 мкг/сутки ITCA 650 в течение 12 недель, либо инъекций эксенатида два раза

в сутки в количестве 5 мкг два раза в сутки в течение 4 недель с последующими 10 мкг два раза в сутки в течение 8 недель. Затем субъектов рандомизировали для получения 20, 40, 60 или 80 мкг/сутки ИТСА 650 в течение еще 12 недель. В данном исследовании осмотические устройства доставки (ИТСА 650) имплантировали подкожно в области живота под кожу живота.

[00224] В каждую группу входили приблизительно 50 субъектов для каждой из трех групп следующим образом: Группа 1, группа, получавшая лечение с помощью имплантированных осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению, которые доставляли 20 мкг/сутки; Группа 2, группа, получавшая лечение с помощью имплантированных осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению, которые доставляли 40 мкг/сутки; и Группа 3, группа, получавшая лечение с помощью инъекций эксенатида два раза в сутки в количестве 5 мкг два раза в сутки в течение 4 недель с последующими 10 мкг два раза в сутки в течение 8 недель. Обзор дизайна исследования представлен на Фиг.5. Продленная фаза представляла собой недели 13-24 и группы рандомизировали 1:1 для непрерывной доставки эксенатида, как показано на данной фигуре. В начале продленной фазы для каждого субъекта извлекали любое имплантированное осмотическое устройство доставки и имплантировали осмотическое устройство доставки, обеспечивающее непрерывную доставку эксенатида в заданной дозе. Например, если субъект изначально был в Группе 1, получавшей лечение путем непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки, и получал увеличение до дозы, составляющей 60 мкг/сутки, то в начале продленной фазы извлекали осмотическое устройство, доставляющее 20 мкг/сутки, и имплантировали новое устройство, доставляющее 60 мкг/сутки. Для субъектов, изначально получавших лечение путем инъекции, указанные инъекции прекращали и имплантировали осмотические устройства доставки в начале продленной фазы. Исследование завершили 15 июля 2010 года.

[00225] Соответственно, результаты исследования фазы 2 позволяют оценить безопасность и эффективность лечения с применением непрерывной доставки эксенатида по сравнению с инъекциями эксенатида два раза в сутки при сахарном диабете 2 типа в течение 13-24-недельного периода лечения. Более того, данное исследование позволяет оценить увеличение дозы лечения путем непрерывной доставки эксенатида и возможность перехода субъектов от лечения эксенатида с помощью инъекций эксенатида два раза в сутки к лечению путем непрерывной доставки.

[00226] В. Демографические данные группы для исследования

[00227] Критерии включения/исключения были следующими: субъектам было 18-70 лет, и сахарный диабет 2 типа был диагностирован более чем за 6 месяцев до скрининга. У субъектов был недостаточно контролируемый сахарный диабет 2 типа, но они следовали стабильным лечебным схемам диеты и физических упражнений отдельно или в комбинации с монотерапией метформином. У субъектов уровни HbA1c были больше или равны 7,0% и меньше или равны 10%. У субъектов концентрация глюкозы в плазме крови натощак составляла меньше 240 мг/дл и индекс массы тела (ВМТ) был меньше или равен 40 кг/м².

[00228] Персональные данные групп исследования представлены в Таблице 7.

[00229]

Таблица 7			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
N (объем выборки)	51	51	53
Возраст (годы)	54,0	53,3	53,8

Пол (М/Ж)	25/26	23/28	29/24
Продолжительность диабета (годы)	6,2	8,4	5,2
HbA1c (%)	7,9	8,0	8,0
Масса (кг)	93,5	91,5	93,4
ВМІ (кг/м ²)	33,5	31,8	33,0

[00230] Распределение субъектов в исследовании через 12 недель представлено в Таблице 8.

[00231]

10

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Рандомизированные и получавшие лечение	51	51	53	155
Завершили исследование	47 (92,2)	48 (94,1)	47 (88,7)	142 (91,6)
15 Досрочное отстранение	4 (7,8)	3 (5,9)	6(11,3)	13(8,4)
Отозвали информированное согласие	2 (3,9)	1 (2,0)	2 (3,8)	5 (3,2)
Нежелательное явление	1 (2,0)	2 (3,9)	2 (3,8)	5 (3,2)
Другое	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (3,8)	3(1,9)

[00232] В. Данные фармакодинамики

[00233] (i) Данные на 12 неделе

[00234] Следующие данные измерений фармакодинамики получали в результате данного клинического исследования эксенатида фазы 2.

[00235] Изменения HbA1c через 12 недель лечения представлены в Таблице 9.

[00236]

25

	Объем выборки	Исходный HbA1 c%	HbA1c% на 12 Неделе	Изменение HbA1c
Группа 1	n=47	7,90	6,94	-0,96*
Группа 2	n=47	8,00	6,96	-1,04*
Группа 3	n=47	8,01	7,19	-0,82*

30 *p<0,001 относительно исходного уровня

[00237] Данные показали, что через 12 недель лечения все группы демонстрировали уменьшение HbA1c от исходного уровня до конечного. Лечение эксенатидом путем непрерывной доставки (Группы 1 и 2) обеспечивало более значительные уменьшения HbA1c, чем лечение эксенатидом путем инъекции (Группа 3). Все уменьшения HbA1c были статистически отличными через 12 недель, по сравнению с исходным уровнем; но не между собой. Данное исследование не служило для выявления различий между группами.

[00238] Дальнейший анализ данных показал, что более высокий процент субъектов достигал HbA1c меньше или равного 7% и меньше или равного 6,5% через 12 недель при лечении в соответствии со способами согласно настоящему изобретению с применением непрерывной доставки эксенатида из осмотического устройства доставки, по сравнению с инъекцией два раза в сутки (Таблица 10).

[00239]

45

	Субъекты (на уровне 7% или ниже из всех)	Процент	Субъекты (на уровне 6,5% или ниже из всех)	Процент
Группа 1	30 из 47	64	15 из 47	32
Группа 2	32 из 47	68	12 из 47	26

Группа 3	24 из 47	51	8 из 47	17
----------	----------	----	---------	----

[00240] Масса тела уменьшалась во всех группах лечения и значительно отличались от исходного уровня до конечного через 12 недель лечения во всех группах (Таблица 11).

[00241]

	Субъекты	Средняя потеря массы (в кг)	Процентное изменение (%)
Группа 1	n=47	-0,8±2,4**	-0,9±2,7 5
Группа 2	n=48	-2,0±3,0*	-2,6±3,5
Группа 3	n=47	-1,3±2,5*	-1,5±2,8

*p<0001, относительно исходного уровня
**p<0,05 относительно исходного уровня

[00242] В то время как наблюдали очевидную зависимость доза-ответ в отношении нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), данные явления возникали в ранние сроки после имплантации устройства (устройств) и, как правило, уменьшались в течение нескольких недель у большинства субъектов (Фиг.6). На Фиг.6 видно, что когда дозу инъекций два раза в сутки увеличивали с 5 мкг/сутки до 10 мкг/сутки, число случаев тошноты увеличивалось и оставалось более высоким, чем при исходном уровне доз лечения. Данный результат был противоположен данным, наблюдаемым при непрерывной доставке, при которой общая тенденция была направлена к снижению числа случаев тошноты со временем.

[00243] Согласно Фиг.6, начальная частота тошноты в случае инъекций эксенатида была выше 20% при начальной дозе, составляющей 5 мкг два раза в сутки. Через четыре недели, когда дозу увеличивали до 10 мкг два раза в сутки, частота тошноты снова возрастала до более 20% и сохранялась на данном уровне в течение оставшегося 12-недельного периода.

[00244] В случае лечения в количестве 20 мкг/сутки путем непрерывной доставки начальная частота тошноты составляла примерно 25% и постепенно уменьшалась каждую неделю. В течение первых четырех недель частота тошноты была схожа с инъекциями эксенатида, хотя доставляли в два раза большее количество эксенатида. С 6 недели и далее частота тошноты продолжала падать и составляла менее 10% в конце 12 недели. Продолжительность тошноты была гораздо меньше в группе непрерывной доставки 20 мкг/сутки со средней продолжительностью тошноты 17 дней по сравнению с 47,7 днями в случае инъекций эксенатида.

[00245] В более высокой дозе, составляющей 40 мкг/сутки, вводимой путем непрерывной доставки, частота тошноты была выше, но падала до схожего уровня по сравнению с инъекциями эксенатида с 6 недели и далее, хотя количество эксенатида, которое получал субъект, было в два раза больше количества инъекций эксенатида. В большинстве случаев тошнота была от слабой до умеренной.

[00246] Данные на Фиг.6 показывают, что доставка 20 мкг/сутки путем непрерывной доставки от осмотического устройства доставки приводила к постоянному облегчению симптомов тошноты в течение 12-недельного периода лечения. Более того, данные показывают, что со временем доставка 40 мкг/сутки путем непрерывной доставки из осмотического устройства доставки не приводила к большей тошноте, чем инъекция эксенатида в более низкой дозе два раза в сутки. Эти данные показывают улучшенную переносимость лечения эксенатидом с применением непрерывной доставки по сравнению с инъекциями эксенатида два раза в сутки. Соответственно, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способам и осмотическим устройствам,

содержащим эксенатид, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки эксенатида, которые обеспечивают улучшенную приспособляемость в отношении увеличения дозы эксенатида.

[00247] Кроме того, оценивали качество жизни среди субъектов исследования на исходном уровне и на 8 неделе с использованием валидированного опроса качества жизни DM-SAT (Anderson, RT, et al., Diabetes Care 32:51 (2009)). Исследовали шестнадцать критериев, и субъекты их самостоятельно оценивали по шкале 0-10. Проводили сравнения изменения относительно исходных значений среди всех групп лечения (n ~ 50 субъектов/группа) и получали общую оценку исходя из 16 критериев. Кроме того, 10 указанные 16 критериев группировали по четырем подшкалам самочувствия, образа жизни, медицинского контроля и удобства.

[00248] Данные, представленные на Фиг.7, демонстрируют процентное изменение относительно исходного уровня в общей оценке QOL на 8 неделе. На данной фигуре цифры над столбцами гистограммы означают следующее: n с улучшенным показателем, QOL/n со стабильным показателем QOL/n, со сниженным показателем, QOL соответственно; для Группы 3, 36/0/15; для Группы 1, 35/3/9; и для Группы 2, 40/1/7. Данные показывали, что в среднем субъекты давали общую более высокую оценку QOL лечению эксенатидом, когда указанное лечение обеспечивали путем непрерывной доставки в количестве 20 мкг/сутки (Группа 1) и 40 мкг/сутки (Группа 2) с применением имплантированного осмотического устройства доставки по сравнению с тем, когда эксенатид вводили путем инъекций два раза в сутки (Группа 3). Для инъекций эксенатида (Группа 3) улучшение QOL было чуть больше 10%. Для Групп 1 и 2 улучшение QOL было больше, от 20-30%. Большая часть субъектов, получающих инъекции эксенатида (Группа 3), сообщала о снижении QOL, чем любая из групп непрерывной доставки (Группы 1 и 2). Эти данные продемонстрировали значительное преимущество имплантированного осмотического устройства доставки перед введением эксенатида посредством инъекции с точки зрения полученных данных о качестве жизни для 20 вылечиваемых субъектов.

[00249] Более того, проводили анализ QOL с использованием подшкал на 8 неделе и процентные изменения относительно исходного уровня представлены на Фиг.8. На 30 данной фигуре столбцы обозначены номером Группы, т.е. Группы 3, 1 и 2 соответственно. Данные показывали, что субъекты оценивали непрерывную доставку эксенатида с применением осмотического насоса как обеспечивающую согласованно более высокое QOL, чем эксенатид, вводимый путем инъекции, по каждой из четырех 35 подшкал самочувствия, медицинского контроля, образа жизни и удобства. Эти данные продемонстрировали значительное преимущество имплантированного осмотического устройства доставки перед введением эксенатида посредством инъекции с точки зрения полученных данных о качестве жизни в каждой из четырех подшкал для вылечиваемых 40 субъектов.

[00250] Лечение эксенатидом путем непрерывной доставки приводило к возможным полезным изменениям других параметров по сравнению с лечением с помощью инъекций эксенатида на 12 неделе. Например, изменение значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) относительно исходного уровня к 8 неделе было таким, как показано в Таблице 12.

45 [00251]

Таблица 12		
	Изменение ЛПНП относительно исходного уровня	Процентное изменение
Группа 1	-4,8 мг/дл	-1,63

Группа 2	-5,4 мг/дл	-4,33
Группа 3	+1,2 мг/дл	15,26

[00252] ХЛПНП снижался на 4,8 и 5,4 мг/дл при лечении эксенатидом путем непрерывной доставки в количестве 20 и 40 мкг/сутки соответственно, в то время как он увеличивался на 1,2 мг/дл при лечении эксенатидом путем инъекций. Эти данные демонстрировали более благоприятное действие на снижение ХЛПНП путем лечения с применением непрерывной доставки эксенатида по сравнению с инъекцией два раза в сутки.

[00253] Более того, изменение значений систолического артериального давления в положении сидя относительно исходного уровня к 8 неделе было таким, как показано в Таблице 13.

[00254]

Группа 1	-3,6 мм рт.ст.
Группа 2	-6,8 мм рт.ст.
Группа 3	-4,2 мм рт.ст.

[00255] Систолическое артериальное давление понижалось на 3,6 и 6,8 мм рт.ст. при лечении эксенатидом путем непрерывной доставки в количестве 20 и 40 мкг/сутки соответственно, и понижалось на 4,2 мм рт.ст. при лечении эксенатидом путем инъекций. Эти данные демонстрировали, что все способы лечения оказывали схожее благоприятное действие на снижение систолического артериального давления путем лечения с применением непрерывной доставки эксенатида и инъекции два раза в сутки.

[00256] (ii) Данные на 20 неделе

[00257] Данные продленной фазы для статуса субъекта на 20 неделе представлены на Фиг.9. В продленной фазе для недель 13-24 субъектов из каждой группы лечения рандомизировали для получения непрерывной доставки эксенатида в количестве 20, 40, 60 или 80 мкг/сутки. Изменения процента HbA1c на 20 неделе лечения представлены в Таблице 14.

[00258]

Доза, доставляемая путем непрерывной доставки рандомизированным группам	Объем выборки	Исходный HbA1c%	HbA1c% на 20 неделе	Изменение HbA1c
20 мкг/сутки	n=17	7,88	7,03	-0,85
40 мкг/сутки	n=39	7,83	6,77	-1,06
60 мкг/сутки	n=35	8,06	6,79	-1,27
80 мкг/сутки	n=17	8,07	6,68	-1,39

[00259] Эти данные показали, что увеличение дозы для непрерывной доставки в более высоких дозах, составляющих 60-80 мкг/сутки, приводило к дальнейшему уменьшению HbA1c относительно исходного уровня. Кроме того, наблюдали продолжение потери массы.

[00260] Данные, представленные в Таблице 15, показывают субъектов, достигающих целей лечения HbA1c через 20 недель. Эти данные показали непрерывное уменьшение HbA1c в рандомизированных группах. Более того, данные показали, что увеличение дозы приводило к большему числу субъектов, достигающих целей лечения HbA1c.

[00261]

	Субъекты (на уровне 7% или ниже из всех)	Процент	Субъекты (на уровне 6,5% или ниже из всех)	Процент
20 мкг/сутки	10 из 20	50%	4 из 20	20%
40 мкг/сутки	31 из 39	79%	18 из 39	46%
60 мкг/сутки	28 из 38	74%	18 из 38	47%
80 мкг/сутки	13 из 17	76%	9 из 17	53%

[00262] Таким образом, лечение эксенатидом путем непрерывной доставки с применением имплантируемого осмотического устройства доставки в дозах 20 и 40 мкг/сутки хорошо переносилось в течение 12 недель с сильной активностью в отношении снижения глюкозы. HbA1c снижался на 0,96% и 1,04% при лечении эксенатидом путем непрерывной доставки в дозах 20 и 40 мкг/сутки соответственно, по сравнению со снижением на 0,82% при инъекциях эксенатида. Большее число субъектов достигало целей лечения HbA1c 7% или 6,5% при лечении эксенатидом путем непрерывной доставки по сравнению с инъекциями эксенатида. Потерю массы наблюдали во всех группах лечения. Несмотря на получение в два раза больше эксенатида в течение первых 4 недель лечения, тошнота постепенно снижалась в течение первых шести недель при лечении эксенатидом путем непрерывной доставки в количестве 20 мкг/сутки по сравнению с лечением с помощью инъекций эксенатида, когда тошнота продолжалась с недель 4-12 с числом случаев в неделю $\geq 20\%$. Обе дозы лечения эксенатидом путем непрерывной доставки действовали лучше, чем инъекции эксенатида в целом и во всех четырех подшкалах (самочувствие, медицинский контроль, образ жизни, удобство) опроса QOL, проводимого после 8 недель лечения.

[00263] Кроме того, увеличение дозы при лечении эксенатидом путем непрерывной доставки на 13 неделе приводило к дальнейшему уменьшению HbA1c через 8 недель лечения. Субъекты, получавшие лечение эксенатидом путем непрерывной доставки в количестве 60 мкг/сутки с недель 13-20, демонстрировали уменьшение HbA1c на 1,27% относительно исходного уровня. Субъекты, получавшие лечение эксенатидом путем непрерывной доставки в количестве 80 мкг/сутки с недель 13-20, демонстрировали уменьшение HbA1c на 1,39% относительно исходного уровня.

[00264] (iii) Конечные данные при завершении исследования фазы 2

[00265] Общее распределение субъектов при завершении исследования представлено в Таблице 16.

[00266]

	Группы 1 и 2	Группа 3
Недели 1-12		10
Процент завершения	93%	89%
Исключение вследствие тошноты	3,9%	5,7%
Исключение перед повторной рандомизацией	8,4%	6,4%
Недели 13-24		
Процент завершения	95%	NA* 15
Исключение вследствие тошноты	<1%	NA*

*NA - не применимо

[00267] В Таблице 16 графа «Недели 1-12» показывает распределение исследования в течение первого периода лечения. Был очень высокий процент завершения, 93%, в группах лечения, обеспечивающих непрерывную доставку (Группы 1 и 2). Группы 1 и 2 каждая включала двух субъектов, исключенных вследствие тошноты, и Группа 3 включала трех субъектов, исключенных вследствие тошноты. В таблице графа «Исключение перед повторной рандомизацией» представляет собой субъектов, которые завершили первые 12 недель лечения, но решили не продолжать период лечения 12-

недельной продленной фазы. Конкретные причины данного исключения не были объяснены.

[00268] В Таблице 16 для «Неделя 13-24» всех субъектов лечили с применением непрерывной доставки из имплантированных осмотических устройств доставки. Данный период лечения в исследовании имел очень высокий процент завершения. Только один субъект был исключен из-за тошноты. Данный субъект получал инъекции эксенатида, а затем получал лечение путем непрерывной доставки в количестве 60 мкг/сутки. У субъекта была отмечена тошнота в течение пяти дней, и данный субъект был исключен из исследования.

[00269] Изменения процента HbA1c для недель 13-24 лечения представлены в Таблице 17.

[00270]

Доза, доставляемая путем непрерывной доставки Недели 13-24 (мкг/сутки)	Объем вы-борки	Исходный HbA1c, %	HbA1c, %, на 12 неделе	HbA1c, %, на 24 неделе	Изменение HbA1c	Процент субъектов, достигших HbA1c: ≤7% ≤6,5%	
						≤7%	≤6,5%
20	n=20	7,96	7,10	7,07	-0,89*	60%	20%
40	n=42	7,79	7,07	6,93	-0,86*	71%	43%
60	n=41	8,05	7,08	6,67	-1,38*	73%	49%
80	n=19	8,03	6,83	6,67	-1,36*	79%	63%

*p<0,0001 относительно исходного уровня

[00271] В Таблице 17 данные, приведенные для 12 недели, показывают среднее изменение значений HbA1 от начала лечения (исходный уровень) до 12 недели (конец первого периода лечения) для субъектов после рандомизации и до вступления в период лечения продленной фазы (недели 13-24) (см. Фиг.5). Данные, приведенные для 24 недели, показывают изменения HbA1c, связанные с каждой дозой в конце лечения путем непрерывной доставки в указанных дозах. После лечения эксенатидом путем непрерывной доставки через 24 недели наблюдали дальнейшие уменьшения HbA1c во всех группах лечения. Все указанные уменьшения HbA1c статистически значимы относительно исходного уровня и демонстрируют, что может быть достигнуто дальнейшее уменьшение HbA1c с применением непрерывной доставки эксенатида. Для двух самых высоких доз (т.е. 60 мкг/сутки и 80 мкг/сутки) в обеих группах наблюдали изменение больше чем на 1,3%, что показывает, что увеличение дозы эксенатида, вводимого путем непрерывной доставки, обеспечивало дальнейшее уменьшение HbA1c в течение периода лечения. Процент субъектов с HbA1c на уровне 7% или менее продемонстрировал хороший результат лечения для всех групп, при этом наибольшие улучшения наблюдали при более высоких дозах (60 мкг/сутки, 73%; и 80 мкг/сутки, 79%). Данное исследование не служило для выявления различий между группами.

[00272] Уменьшения HbA1c и процент субъектов, достигших HbA1c меньше 7%, демонстрируют клиническую ценность лечения субъектов с сахарным диабетом 2 типа с применением непрерывной доставки эксенатида в диапазоне разных доз.

[00273] Дальнейший анализ данных HbA1c недель 13-24 для субъектов, получающих непрерывную доставку 60 мкг/сутки эксенатида, показал, что чем выше исходный уровень HbA1c в начале периода лечения продленной фазы, тем большее уменьшение HbA1c наблюдали в конце периода лечения продленной фазы (Таблица 18).

[00274]

Субъекты, получавшие лечение путем непрерывной доставки 60 мкг/сутки	Объем выборки	Исходный HbA1c	HbA1c на 24 неделе	Изменение HbA1c	Процент субъектов, достигших HbA1c равного 7% или менее
Все субъекты	n=41	8,05	6,67	-1,38*	73%
Субъекты, имеющие исходный HbA1c > 7,0	n=36	8,22	6,73	-1,49*	69%
Субъекты, имеющие исходный HbA1c ≥ 7,5	n=27	8,54	6,77	-1,77*	63%

*p<0,0001 относительно исходного уровня

[00275] В Таблице 18 графа «Исходный» представляет собой средний HbA1c для субъектов в начале лечения в начале клинического исследования. Для 41 субъекта, получавшего лечение путем непрерывной доставки 60 мкг/сутки эксенатида с недель 13-24, средний HbA1c составлял 8,05% с падением на 1,38% после лечения. Из данных 41 субъекта, 36 субъектов, у которых исходный HbA1c составлял больше 7, демонстрировали средний HbA1c 8,22% с падением на 1,49% после лечения. Из 41 субъекта, 27 субъектов, у которых исходный HbA1c был больше или равен 7,5, демонстрировали средний HbA1c 8,54% с еще большим падением, составляющим 1,77%, после лечения. Данные результаты также показывают, что лечение субъектов с сахарным диабетом 2 типа с применением непрерывной доставки эксенатида дает желаемый результат лечения, поскольку наблюдали дальнейшее улучшение HbA1c в течение периода лечения и субъекты с более высокими исходными уровнями в начале периода лечения демонстрировали желаемый результат больших уменьшений HbA1c, чем субъекты с более низкими исходными уровнями.

[00276] Масса тела снижалась во всех группах лечения и значительно отличалась от исходного уровня до конечного через 24 недели лечения во всех группах (Таблица 19).

[00277]

Доза, доставляемая путем непрерывной доставки Недели 13-24 (мкг/сутки)	Объем выборки	Средняя потеря массы (в кг)	Процентное изменение (-%)
20	n=20	-0,8	-0,85
40	n=42	-3,6*	-4,0
60	n=41	-3,1*	-3,4
80	n=19	-3,5**	-3,8 10

*p<0,0001 относительно исходного уровня
**p<0,01 относительно исходного уровня

[00278] Самая низкая доза 20 мкг/сутки приводила к средней потере массы, составляющей 0,8 кг. Все более высокие дозы приводили к потере массы, составляющей больше 3 кг; указанные значения также были статистически значимыми.

[00279] Данные, представленные на Фиг.10, показывают число случаев тошноты в течение периода лечения недель 13-24. На данной фигуре первая временная точка (-1 неделя) показывает число случаев тошноты за неделю до рандомизации субъектов для введения доз в продленной фазе. При непрерывной доставке 20 мкг/сутки эксенатида число случаев тошноты оставалось очень низким на протяжении всего периода лечения. При увеличении дозы непрерывной доставки от 20 мкг/сутки до 60 мкг/сутки эксенатида наблюдали увеличение числа случаев тошноты; но лечение хорошо переносилось, как описано ниже. Когда субъектов, получающих 20 мкг/сутки эксенатида в виде инъекций два раза в сутки, лечили в продленной фазе с применением непрерывной доставки 60 мкг/сутки эксенатида, число случаев тошноты было гораздо выше, достигая 50% в течение четвертой недели после увеличения дозы. Таким образом, лечение с помощью

инъекций эксенатида два раза в сутки не способствовало приспособляемости субъектов в отношении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта увеличенных доз эксенатида, в то время как лечение с применением непрерывной доставки эксенатида действительно обеспечивало приспособляемость субъектов в отношении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта увеличенных доз эксенатида. Соответственно, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способам и осмотическим устройствам, содержащим эксенатид, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем непрерывной доставки эксенатида, которые обеспечивают улучшенную приспособляемость в отношении увеличения дозы эксенатида.

[00280] В отношении хорошо переносимого лечения, для субъектов, получавших лечение с применением непрерывной доставки от 20 до 60 мкг/сутки эксенатида, не было исключений из лечения, шесть субъектов сообщали о тошноте во время недель 13-24 и четыре сообщали о тошноте во время недель 1-12. Не было сообщений о рвоте. Четыре из данных субъектов были в центрах, участвующих в фазе продолжения, обеспечивающей лечение с недель 25-48, и все четыре выбирали продолжение лечения с применением непрерывной доставки. Более того, 85% всех подходящих субъектов во всех группах лечения выбирали продолжение лечения в фазе продолжения.

[00281] Кроме того, изменения показателя QOL субъектов в продленной фазе исследования оценивали по существу, как описано выше. Согласно Фиг.9, данные, представленные на Фиг.11, демонстрируют изменения относительного исходного уровня для показателей QOL на основе последующей рандомизации на две группы лечения (т.е. непрерывная доставка либо 40 мкг/сутки, либо 60 мкг/сутки эксенатида) в продленной фазе первоначальных субъектов в Группе 3 (инъекция эксенатида два раза в сутки). QOL первоначальных субъектов Группы 3, которых рандомизировали для непрерывной доставки 40 мкг/сутки, сравнивали с использованием данных их QOL 8 недели и данных их QOL, полученных на 20 неделе. Данные QOL первоначальных субъектов Группы 3, которых рандомизировали для непрерывной доставки 60 мкг/сутки, сравнивали с использованием данных их QOL 8 недели и данных их QOL, полученных на 20 неделе. Как видно из данных на Фиг.11, субъекты, которые переходили от инъекций эксенатида два раза в сутки (Группа 3) к непрерывной доставке из имплантированного осмотического устройства (в дозах 40 мкг/сутки или 60 мкг/сутки эксенатида) сообщали о значительном повышении показателей QOL.

[00282] Согласно Фиг.9, данные, представленные на Фиг.12, демонстрируют изменения относительного исходного уровня для показателей QOL с учетом данных первоначальных субъектов Группы 1 (непрерывная доставка 20 мкг/сутки эксенатида), которых затем рандомизировали для непрерывной доставки 60 мкг/сутки в продленной фазе, и первоначальных субъектов Группы 2 (непрерывная доставка 40 мкг/сутки эксенатида), которых затем рандомизировали для непрерывной доставки 80 мкг/сутки в продленной фазе. Данные QOL данных субъектов сравнивали с использованием данных их QOL 8 недели и данных их QOL, полученных на 20 неделе. Как видно из данных, представленных на Фиг.12, в отношении показателей QOL для субъектов, которых лечили путем непрерывной доставки, у которых доза повышалась в 2-3 раза в продленной фазе, сохранялись более высокие значения показатели QOL (по сравнению с показателями тех субъектов, которых лечили путем инъекции два раза в сутки, в сравнении с Фиг.7 и Фиг.8) даже в более высоких дозах. Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены способы и осмотические устройства, содержащие эксенатид, для применения в способах лечения сахарного диабета 2 типа путем

непрерывной доставки эксенатида, которые обеспечивают улучшенное QOL субъектам, получающим лечение эксенатидом.

[00283] Таким образом, лечение сахарного диабета 2 типа с применением непрерывной доставки эксенатида из имплантированных осмотических устройств обеспечивает гликемический контроль во всех дозах. Субъекты, начавшие с непрерывной доставки 20 мкг/сутки с последующим увеличением дозы до 60 мкг/сутки, демонстрировали превосходную переносимость, а также уменьшение HbA1c и массы. Кроме того, улучшение сообщаемого субъектами QOL наблюдали во всех дозах эксенатида, вводимых путем непрерывной доставки, по сравнению с инъекцией эксенатида два раза в сутки. Более значительное улучшение QOL наблюдали у субъектов, которых лечили путем непрерывной доставки эксенатида, по сравнению с инъекцией эксенатида два раза в сутки. Также заметное улучшение QOL наблюдали у субъектов, переходящих с инъекции эксенатида два раза в сутки на непрерывную доставку с применением имплантированных осмотических устройств доставки.

[00284] Способы и имплантируемые осмотические устройства доставки согласно настоящему изобретению обеспечивают уникальную возможность длительного оптимального лечения сахарного диабета 2 типа, поскольку данное лечение представляет собой первую терапию миметиком инкретина, обеспечивающую соблюдение режима лечения субъектами и устраняющую необходимость в самостоятельной инъекции.

[00285] С. Сравнительные данные лечения

[00286] В данном примере рассмотрены сравнения разных терапевтических подходов к лечению сахарного диабета 2 типа среди субъектов на фоне лечения только метформином. Данные описанного выше клинического исследования фазы 2 лечения с применением непрерывной доставки из имплантированных осмотических устройств доставки сравнивали с результатами лечения для инъекций эксенатида два раза в сутки и один раз в неделю, а также пероральных противодиабетических средств.

[00287] На фигурах с 13 по 21 представлены сравнительные данные лечения для лекарственных средств и способов лечения, указанных в Таблице 20.

[00288]

30

Обозначение лечения на фигурах	Лекарственное средство/ Режим введения доз	Источник данных/Исследования
Лечение А	Эксенатид, инъекция два раза в сутки (каждая инъекция 5 мкг)	DeFronzo RA, et al., Diabetes Care 28(5): 1092-1100 (2005)
Лечение В	Эксенатид, инъекция один раз в неделю (2 мг/неделя)	Bergenstal RM, et al., Lancet 376(9739):431-439 (2010)
Лечение С	Лираглутид, инъекция один раз в сутки (1,2 или 1,8 мг/сутки)	Pratley RE, et al., Lancet 375(9724):1447-1456(2010)
Лечение D	Таспоглутид, инъекция один раз в неделю (10 или 20 мг/неделя)	Rosenstock J, et al., American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 62-OR (2010); Nauck M, et al., American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 60-OR (2010); Bergenstal R, et al., American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 58-OR (2010).
Лечение E	Эксенатид, непрерывная доставка 20 мкг/сутки или 60 мкг/сутки с применением имплантируемого осмотического устройства (т.е. варианты реализации настоящего изобретения)	Клиническое исследование фазы 2, описанное в настоящей заявке
Лечение F	Ситаглиптин, принимаемый перорально один раз в сутки (100 мг/сутки)	Bergenstal RM, et al., Lancet 376(9739):431-439 (2010)
Лечение G	Пиоглитазон, принимаемый перорально один раз в сутки (15 мг, 30 мг или 45 мг)	Bergenstal RM, et al., Lancet 376(9739):431-439 (2010)

45

[00289] Лираглутид и таспоглутид оба представляют собой пептиды и миметики инкретина. Ситаглиптин представляет собой ингибитор DPP-4 с маленькой молекулой.

Пиоглитазон представляет собой TZD и сильный агонист гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом.

5 [00290] Сравнительные данные, представленные на Фиг.13, демонстрируют, что лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида (Лечение Е) обеспечивало самое лучшее снижение HbA1c в течение периодов лечения данных исследований. Соответственно, непрерывная доставка эксенатида, описанная в настоящем документе, обеспечивала превосходные снижения HbA1c по сравнению с эксенатидом, вводимым путем инъекции либо два раза в сутки (Лечение А), либо один 10 раз в неделю (Лечение В), а также превосходные снижения HbA1c по сравнению с лечением двумя разными миметиками инкретина, лираглутидом (инъекция один раз в сутки; Лечение С) и таспоглутидом (инъекция один раз в неделю; Лечение D).

15 [00291] Сравнительные данные, представленные на Фиг.14, демонстрируют, что лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида (Лечение Е) обеспечивало отличное падение HbA1c несмотря на более низкий исходный уровень в начале исследования, чем лечение ситаглиптином (Лечение F), пиоглитазоном (Лечение G) или инъекциями эксенатида один раз в неделю (Лечение В). В исследовании Bergenstal RM, et al. примерно одна треть субъектов демонстрировала HbA1c больше 9%; однако 20 в экспериментах, описанных в настоящем документе, с применением непрерывной доставки 20 мкг/сутки или 60 мкг/сутки эксенатида был только один субъект, демонстрирующий HbA1c выше 9. Это объясняет различие средних исходных уровней HbA1c.

25 [00292] Сравнительные данные, представленные на Фиг.15, демонстрируют, что лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида (Лечение Е) обеспечивало повышенное снижение HbA1c несмотря на более низкие исходные уровни, по сравнению с введением эксенатида один раз в неделю. В отличие от клинического исследования фазы 2, описанного в настоящей заявке, которое проводили исключительно 30 в Соединенных Штатах, исследование Bergenstal RM, et al. проводили в Соединенных Штатах, Мексике и Индии. Данное географическое распределение приводило к регистрации субъектов, которых меньше контролировали при монотерапии метформином, и которые вступали в исследование с более высокими исходными уровнями HbA1c. Средний исходный уровень HbA1c у субъектов, которых лечили 35 инъекциями эксенатида один раз в неделю (Лечение В) из исследования Bergenstal RM, et al., и одна треть субъектов, зарегистрированных в исследовании Bergenstal RM, et al., демонстрировали исходные уровни HbA1c выше 9%. Анализ только субъектов из Лечения Е, которые демонстрировали более высокие исходные уровни HbA1c, показал, что абсолютное падение HbA1c выше среди субъектов при лечении с применением 40 способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида (Лечение Е). Это показывает, что непрерывная доставка эксенатида, описанная согласно настоящему изобретению, может превосходить инъекцию эксенатида один раз в неделю в схожих популяциях исследования, демонстрирующих высокий исходный HbA1c.

45 [00293] Сравнительные данные, представленные на Фиг.16, демонстрируют, что лечение с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида (Лечение Е) обеспечивало сильные снижения HbA1c по сравнению с лечением с помощью инъекций

эксенатида один раз в неделю (Лечение В). Изменения HbA1c из исследования Bergenstal RM, et al. дополнительно анализировали между субъектами с исходным HbA1c меньше 9% и субъектов с исходным HbA1c больше или равным 9%. Сравнение результатов лечения эксенатидом путем непрерывной доставки согласно настоящему изобретению (Лечение Е) с лечением с использованием инъекции эксенатида один раз в неделю (Лечение В) в соответствии с один и тем же анализом показало, что снижения HbA1c в результате способов лечения согласно настоящему изобретению являются такими же или лучше, чем снижения, наблюдаемые с использованием инъекции эксенатида один раз в неделю.

[00294] Такое же сравнение результатов реализации способов лечения согласно настоящему изобретению (Лечение Е) с результатами для субъектов при лечении ситаглиптином из исследования Bergenstal RM, et al. показало еще большее преимущество непрерывной доставки эксенатида для обеспечения более предпочтительных снижений HbA1c по сравнению с ситаглиптином (Фиг.17). Данные результаты способствуют применению осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для лечения, обеспечивающего непрерывную доставку в качестве предпочтительного дополнительного лечения к лечению метформином, по сравнению с ингибиторами DPP-4 (например, ситаглиптином). Более того, при сравнении субъектов с HbA1c меньше или равным 9% из исследования Bergenstal RM, et al. с аналогичными субъектами из клинического исследования фазы 2, описанного в настоящей заявке, было видно, что способы лечения и осмотические устройства согласно настоящему изобретению обеспечивают гораздо более значительные снижения HbA1c (Фиг.18).

[00295] Подобным образом, такое же сравнение результатов реализации способов лечения согласно настоящему изобретению (Лечение Е) с результатами для субъектов при лечении пиоглитазоном из исследования Bergenstal RM, et al. показало, что непрерывная доставка эксенатида обеспечивает более значительные снижения HbA1c по сравнению с пиоглитазоном (Фиг.19). Данные результаты способствуют применению осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для лечения, обеспечивающего непрерывную доставку в качестве предпочтительного дополнительного лечения к лечению метформином, по сравнению с TZDs (например, пиоглитазоном). Более того, при сравнении субъектов с HbA1c меньше или равным 9% из исследования Bergenstal RM, et al. с аналогичными субъектами из клинического исследования фазы 2, описанного в настоящей заявке, было видно, что способы лечения и осмотические устройства согласно настоящему изобретению обеспечивали гораздо более значительные снижения HbA1c (Фиг.20).

[00296] Более того, на Фиг.21 представлено сравнение потери массы, полученной с применением ситаглиптина (Лечение F), пиоглитазона (Лечение G) или инъекций эксенатида один раз в неделю (Лечение В), с лечением с применением способов и осмотических устройств доставки согласно настоящему изобретению для непрерывной доставки эксенатида (Лечение Е). Данные, представленные на фигуре, показывают, что при сравнении указанных видов лечения, способы и осмотические устройства доставки согласно настоящему изобретению обеспечивают самую лучшую потерю массы.

[00297] Наконец, все субъекты, зарегистрированные в клиническом исследовании фазы 2, получали терапию только метформином для лечения сахарного диабета 2 типа до начала исследования. Дозы метформина не меняли на протяжении клинического исследования фазы 2. Субъектов лечили с применением непрерывной доставки 20 мкг/сутки или 40 мкг/сутки эксенатида в течение 12 недель или рандомизировали на группу,

которую лечили самостоятельно вводимым эксенатидом два раза в сутки (4 недели при 5 мкг два раза в сутки с последующими 10 мкг два раза в сутки в течение 8 недель).

[00298] Известно, что метформин вызывает определенные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота и рвота. У субъектов, которых лечили путем непрерывного введения 20 мкг/сутки эксенатида и у которых дозу эксенатида затем увеличивали до более высоких доз непрерывно вводимого эксенатида, было меньше нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, чем у тех субъектов, которым вводили инъекции эксенатида в количестве 20 мкг/сутки, а затем увеличивали до более высоких доз непрерывно вводимого эксенатида.

[00299] Таким образом, у субъектов, которые начинали с лечения путем непрерывной доставки эксенатида, лучше проходила приспособляемость в отношении эффектов комбинации эксенатида, вводимого с метформином, чем у тех, кто изначально получал инъекции эксенатида с метформином. Соответственно, применение непрерывного введения эксенатида из осмотического устройства доставки является лучшим вариантом лечения эксенатидом для комбинирования с терапией метформином по сравнению с инъекциями эксенатида два раза в сутки.

[00300] Данные клинического исследования фазы 2 показывают, что лечение эксенатидом путем непрерывной доставки обеспечивало следующие возможные преимущества: высокоэффективный контроль глюкозы; уменьшение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с лечением путем инъекции; устранение необходимости в самостоятельной инъекции; значительная потеря массы; и 100% соблюдение назначенного режима лечения.

Пример 4

Дизайны клинического исследования фазы 3 для непрерывной доставки эксенатида [00301] Следующие дизайны исследования представлены исключительно для иллюстрации, и, как будет понятно специалисту в данной области техники, возможны другие дизайны клинического исследования фазы 3.

[00302] А. Первый дизайн исследования

[00303] Одним из дизайнов клинического исследования фазы 3 является следующий. Исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование. Исследуемая группа включает субъектов с сахарным диабетом 2 типа, которых лечили метформином, TZD, сульфонилмочевинной и любой комбинацией метформина, TZD или сульфоилмочевины. Субъекты демонстрируют HbA1c больше 7%. Субъектов рандомизируют 1:2 между плацебо и непрерывной доставкой немодифицированного синтетического эксенатида, содержащего аминокислотную последовательность эксендина-4, с применением имплантируемых осмотических устройств доставки соответственно. Всего 300 субъектов. Дозу эксенатида, используемую для непрерывной доставки, выбирают на основе результатов по завершении исследования фазы 2, включая переносимость, активность в отношении снижения глюкозы и активность в отношении потери массы. Доза для непрерывной доставки, очевидно, включает 3 месяца лечения 20 мкг/сутки и 3 месяца лечения 60 мкг/сутки. Рандомизацию проводили со стратификацией на основе использования сульфоилмочевины и HbA1c (меньше 9% относительно больше или равного 9%).

[00304] Данные для получения и оценки включают следующие данные: HbA1c (первичная конечная точка), концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, массу, липиды, артериальное давление, адипонектин, С-реактивный белок (CRP), кальцитонин и амилазу/липазу. Кроме того, будет проведена оценка QOL.

[00305] Будет либо открытая, либо слепая 26-недельная продленная фаза для длительного лечения с применением непрерывной доставки из имплантированных осмотических устройств доставки.

[00306] В. Второй дизайн исследования

5 [00307] Вторым дизайном клинического исследования фазы 3 является следующий. Исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование 3 фазы, включающее 26-недельное слепое исследование и обязательное 26-недельное продление. Группа исследования включает субъектов с сахарным диабетом 2 типа, получающих лечение диетой и физическими упражнениями
10 и/или пероральное лечение, выбранное из следующего: TZD, сульфонилмочевина, TZD и метформин, сульфонилмочевина и метформин, или TZD и сульфонилмочевина; с исключением лечения только метформином. Исключение лечения только метформином позволяет оценить безопасность большей подгруппы сульфонилмочевины. Критерии включения для субъектов включают стабильную фоновую терапию максимальными
15 дозами. Не будет исключения для риска сердечно-сосудистых заболеваний.

[00308] Субъекты демонстрируют HbA1c больше или равный 7,5%. Субъектов рандомизируют 1:2 между плацебо и непрерывной доставкой немодифицированного синтетического эксенатида, содержащего аминокислотную последовательность эксендина-4, с применением имплантируемых осмотических устройств доставки
20 соответственно. Всего 375 субъектов. Дозы, используемые для непрерывной доставки эксенатида, включают: Группу А (n=150), 13 недель лечения 20 мкг/сутки с последующими 13 неделями лечения 60 мкг/сутки; Группу В (n=150), 13 недель лечения 20 мкг/сутки с последующими 13 неделями лечения 40 мкг/сутки; и Группу С (n=75), контрольную группу плацебо, 13 недель лечения плацебо с последующими 13 неделями
25 лечения плацебо. Первичной конечной точкой исследования является 26 неделя. Существует обязательная слепая продленная фаза с лечением следующим образом: Группа А, 26 недель лечения 60 мкг/сутки; Группа В, 26 недель лечения 40 мкг/сутки; и Группа С, 26 недель лечения 20 мкг/сутки.

[00309] Данные для получения и оценки включают следующие данные: HbA1c
30 (первичная конечная точка), концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, массу, липиды, артериальное давление, адипонектин, С-реактивный белок (CRP), кальцитонин и амилазу/липазу. Кроме того, будет проведена оценка QOL.

[00310] Дополнительные модификации данного исследования могут включать следующее. Добавление рандомизированного двойного слепого контролируемого
35 плацебо клинического исследования 3 фазы, в котором группа исследования включает субъектов с сахарным диабетом 2 типа, который лечат ингибиторами DPP-4 или TZDs в качестве дополнений к лечению метформином (т.е. субъектов лечат ингибитором DPP-4 и метформином или TZD и метформином). Данное исследование представляет собой 26-недельное слепое исследование с обязательным 26-недельным продлением.
40 Исследование контролируется плацебо с плацебо как для непрерывной доставки эксенатида, так и для вводимых перорально лекарственных средств. Общее число субъектов данной группы составляет приблизительно 500. Дозы лечения включают: Группу А (n=170), 13 недель лечения путем непрерывной доставки эксенатида в количестве 20 мкг/сутки с последующими 13 неделями лечения 60 мкг/сутки; Группу В
45 (n=170), 26 недель лечения 45 мг/сутки пиоглнтазона (TZD); и Группу С (n=170), 26 недель лечения 100 мг/сутки ситаглиптина (ингибитор DPP-4). Первичной конечной точкой исследования является 26 неделя. Существует обязательная слепая продленная фаза с лечением следующим образом: Группа А, 26 недель лечения с помощью

непрерывной доставки эксенатида в количестве 60 мкг/сутки; Группа В, 26 недель лечения 45 мкг/сутки пиоглнтазона; и Группа С, 26 недель лечения 100 мкг/сутки ситаглиптина.

5 [00311] Целью данного исследования является демонстрация преимущества лечения с помощью непрерывной доставки эксенатида с применением осмотических устройств доставки в отношении лечения ингибиторами DPP-4 и TZDs.

[00312] Как очевидно специалисту в данной области техники, возможны различные модификации и вариации вариантов реализации, описанных выше, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения. Такие модификации и вариации входят в
10 объем настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения сахарного диабета 2 типа у человека, включающий:

15 обеспечение непрерывной доставки эксенатида из осмотического устройства доставки, включающего

(а) непроницаемый резервуар, содержащий внутренние и внешние поверхности, и первый и второй открытые концы,

(b) полупроницаемую мембрану, установленную с уплотнением относительно первого открытого конца резервуара,

20 (c) осмотический механизм внутри резервуара и смежный с полупроницаемой мембраной;

(d) поршень, смежный с указанным осмотическим механизмом, причем указанный поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара, при этом поршень делит резервуар на первую камеру и вторую камеру, где первая камера
25 содержит осмотический механизм, а вторая камера содержит состав в виде суспензии, и

(e) регулятор диффузии, вставленный во второй открытый конец резервуара, причем указанный регулятор диффузии смежен с составом в виде суспензии, причем указанный состав в виде суспензии содержит состав в виде частиц и состав для доставки, при этом
30 состав в виде частиц содержит частицы эксенатида диаметром от менее чем 10 до 30 микрометров, а состав для доставки содержит (i) растворитель, выбранный из группы, состоящей из бензилбензоата, лауриллактата, и лаурилового спирта, и (ii) полимера, представляющего собой поливинилпирролидон, при этом состав для доставки имеет вязкость от примерно 10000 пуаз до примерно 20000 пуаз при 37°C,

35 при этом по существу стабильная доставка эксенатида в терапевтической концентрации достигается в течение периода времени, составляющего 5 дней или менее после имплантации указанного осмотического устройства доставки человеку, причем указанная по существу стабильная доставка эксенатида из осмотического устройства доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей
40 мере 3 месяца при дозировке эксенатида, выраженной в мкг/день, выбранной из группы, состоящей из примерно 10 мкг/день, примерно 20 мкг/день, примерно 30 мкг/день, примерно 40 мкг/день, примерно 60 мкг/день, и примерно 80 мкг/день.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий обеспечение значительного уменьшения концентрации глюкозы в плазме крови натощак у указанного человека
45 после имплантации осмотического устройства доставки человеку, по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак у указанного человека до имплантации осмотического устройства доставки, в течение нескольких дней, выбранных из группы, состоящей из 7 дней или менее, 6 дней или менее, 5 дней или менее, 4 дней или менее, 3

дней или менее, 2 дней или менее, 1 дня или менее после имплантации осмотического устройства указанному человеку.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное осмотическое устройство доставки можно извлекать из пациента с прекращением непрерывной доставки эксенатида.

5 4. Способ по п.1, отличающийся тем, что терапевтическая концентрация достигается в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из 4 дней или менее, 3 дней или менее, 2 дней или менее, 1 дня или менее.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что эксенатид представляет собой эксенатид с аминокислотной последовательностью эксендина-4.

10 6. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что непрерывная доставка может быть прекращена, так что концентрация эксенатида становится по существу недетектируемой в образце крови человека через менее чем примерно 72 часа после прекращения указанной непрерывной доставки.

15 7. Способ по п.6, отличающийся тем, что прекращение указанной непрерывной доставки представляет собой удаление указанного осмотического устройства из указанного человека.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что эксенатид детектируют по данным радиоиммунологического анализа.

20 9. Способ по любому из пп.1-4, 7, 8, отличающийся тем, что указанный резервуар содержит титан или титановый сплав.

10. Способ по любому из пп.1-4, 7, 8, дополнительно включающий первый непрерывный период введения эксенатида при первом значении дозы, выраженной в мкг/день, с последующим вторым непрерывным периодом введения, обеспечивающим повышение дозы эксенатида до второго значения дозы, выраженной в мкг/день, причем
25 указанное второе значение дозы больше, чем указанное первое значение дозы.

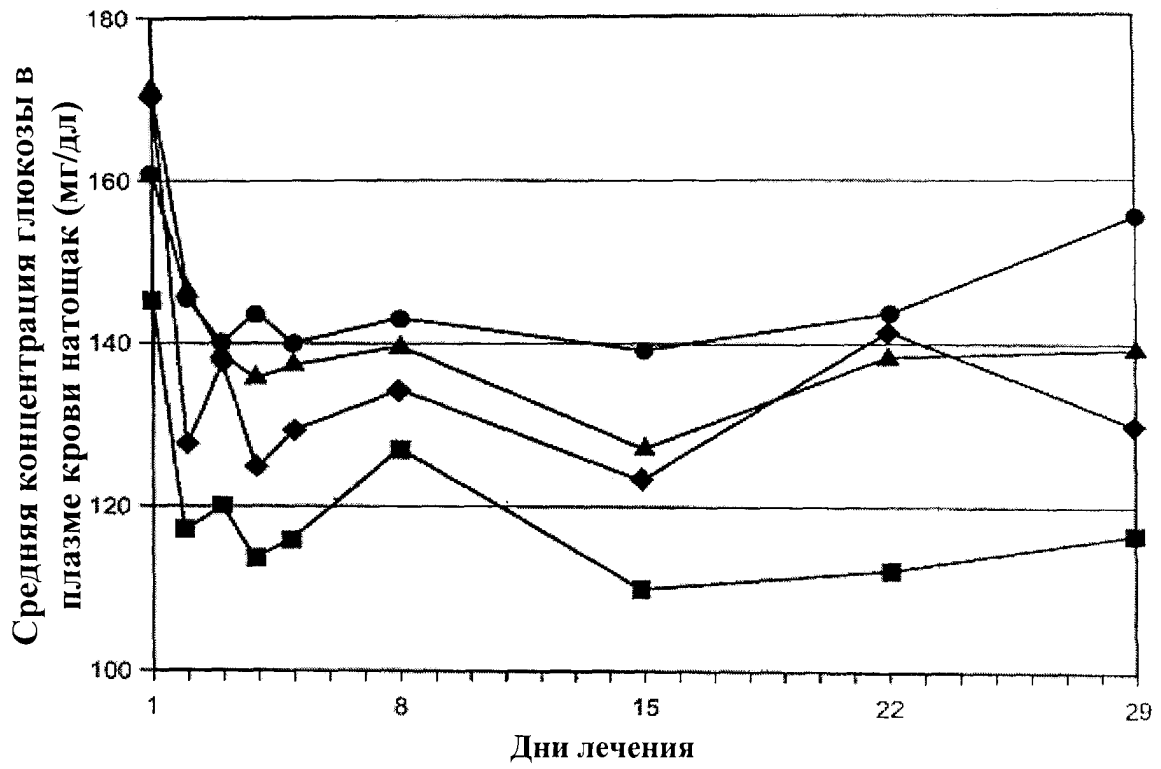
11. Способ по п.10, отличающийся тем, что первую дозу, выраженную в мкг/день, вводят с помощью первого осмотического устройства доставки, и вторую дозу, выраженную в мкг/день, вводят с помощью второго осмотического устройства доставки, и доставка эксенатида из по меньшей мере первого и второго осмотического устройства
30 доставки является непрерывной в течение периода введения, составляющего по меньшей мере 3 месяца.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что второе значение дозы, выраженной в мкг/день, по меньшей мере в два раза больше, чем первое значение дозы, выраженной в мкг/день.

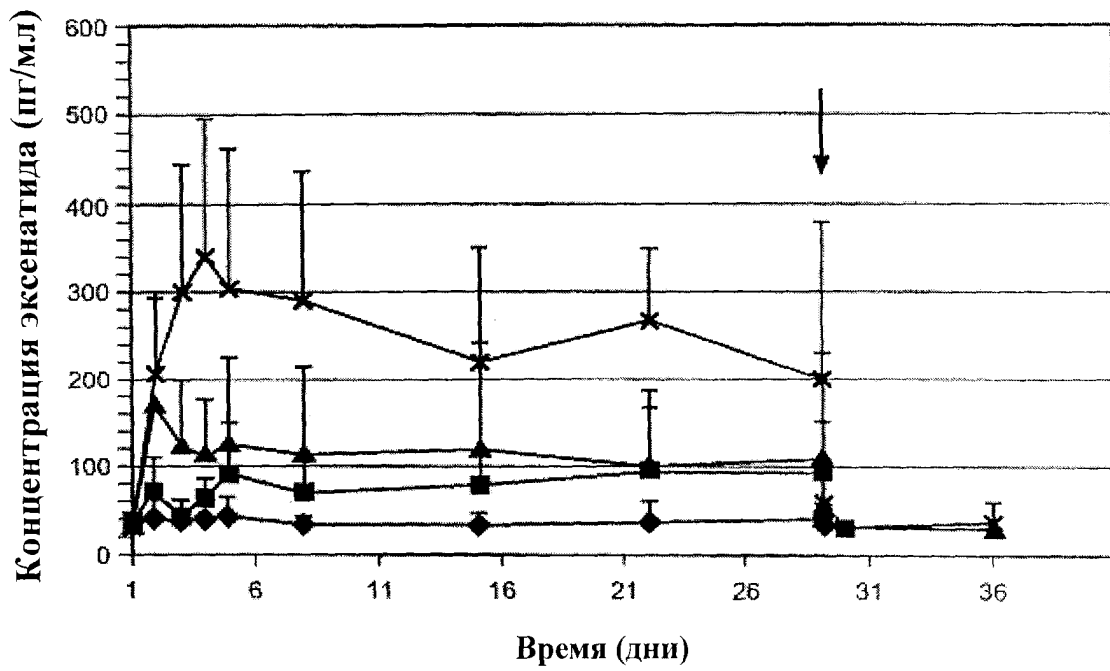
35 13. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанный способ включает третий или более непрерывный период доставки, обеспечивающий увеличение дозы эксенатида до более высокого значения дозы, выраженной в мкг/день, по сравнению со вторым значением дозы, выраженной в мкг/день.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что первое значение дозы с последующим
40 вторым значением дозы, выраженные в мкг/день, для непрерывной доставки выбраны из группы, состоящей из 10 мкг/день с последующей дозой 20 мкг/день, 10 мкг/день с последующей дозой 40 мкг/день, 10 мкг/день с последующей дозой 60 мкг/день, 10 мкг/день с последующей дозой 80 мкг/день, 20 мкг/день с последующей дозой 40 мкг/день, 20 мкг/день с последующей дозой 60 мкг/день, 20 мкг/день с последующей дозой 80
45 мкг/день, 40 мкг/день с последующей дозой 60 мкг/день, 40 мкг/день с последующей дозой 80 мкг/день, 60 мкг/день с последующей дозой 80 мкг/день.

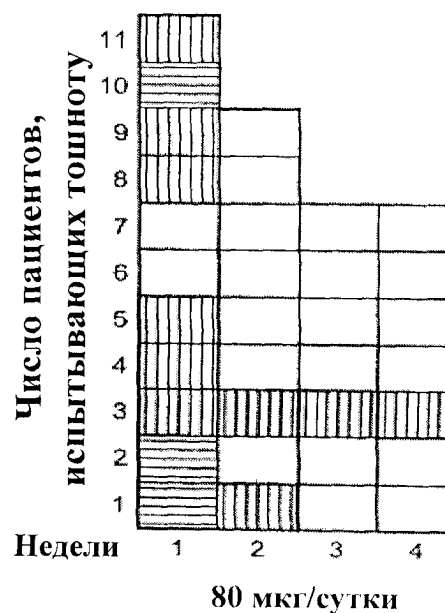
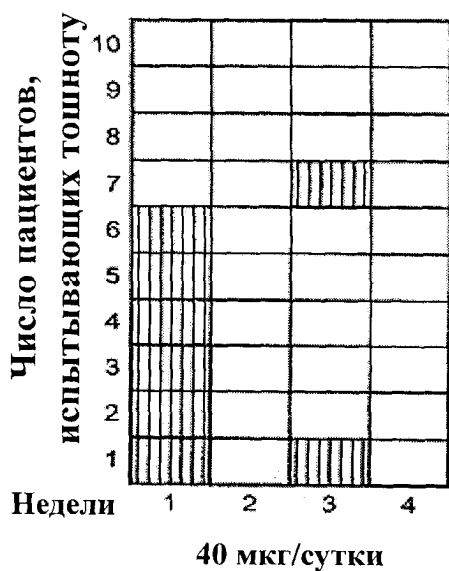
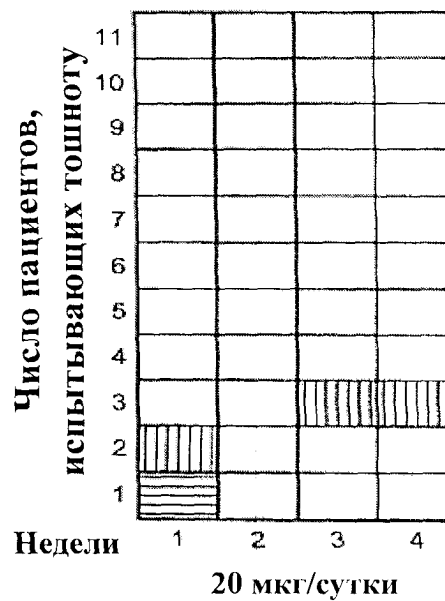
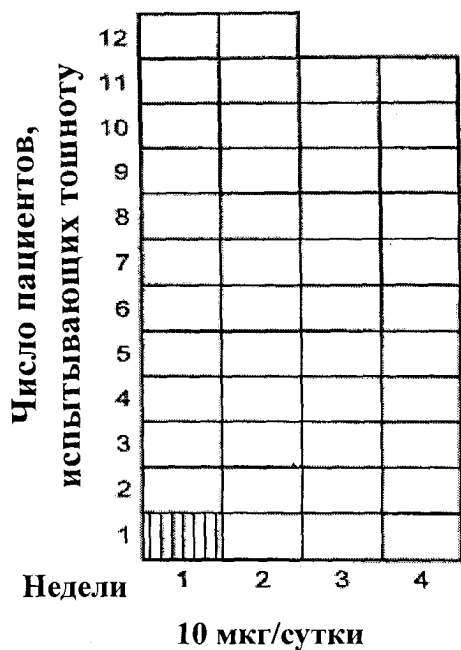
15. Способ по п.14, отличающийся тем, что за первой дозой, составляющей 20 мкг/день, следует вторая доза, составляющая 60 мкг/день.



ФИГ. 1

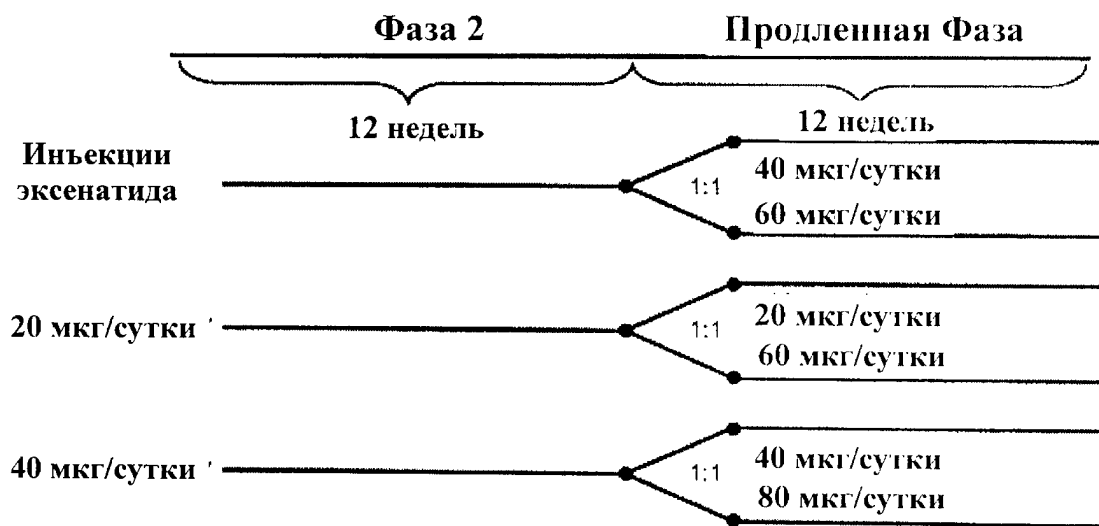


ФИГ. 2

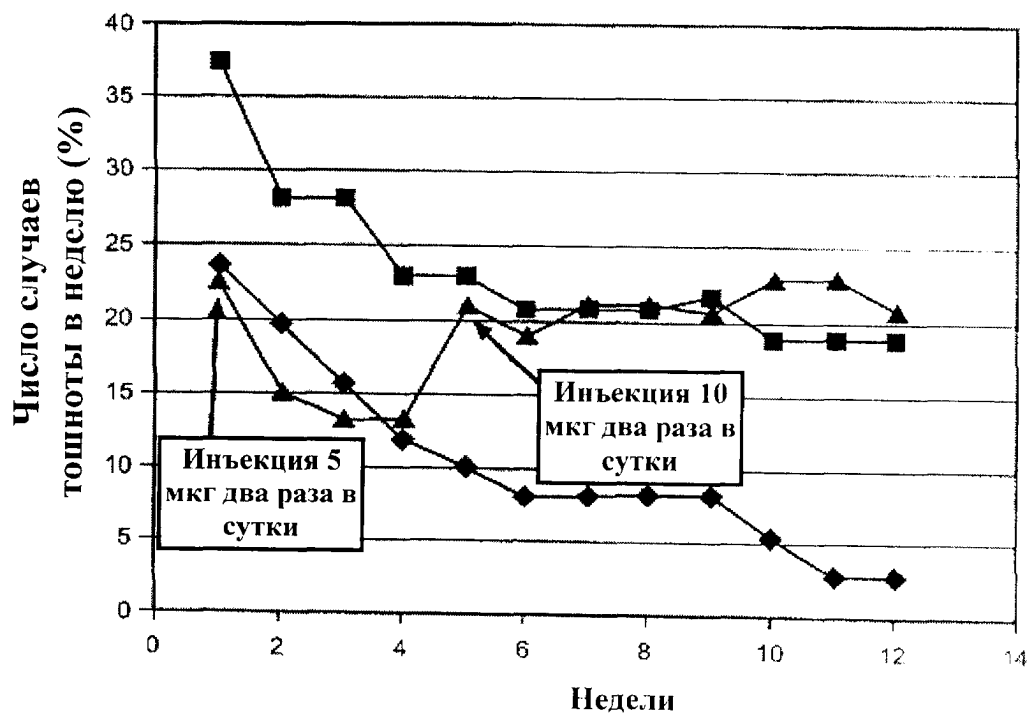


отсутствие тошноты
 легкая тошнота
 умеренная тошнота
 сильная тошнота

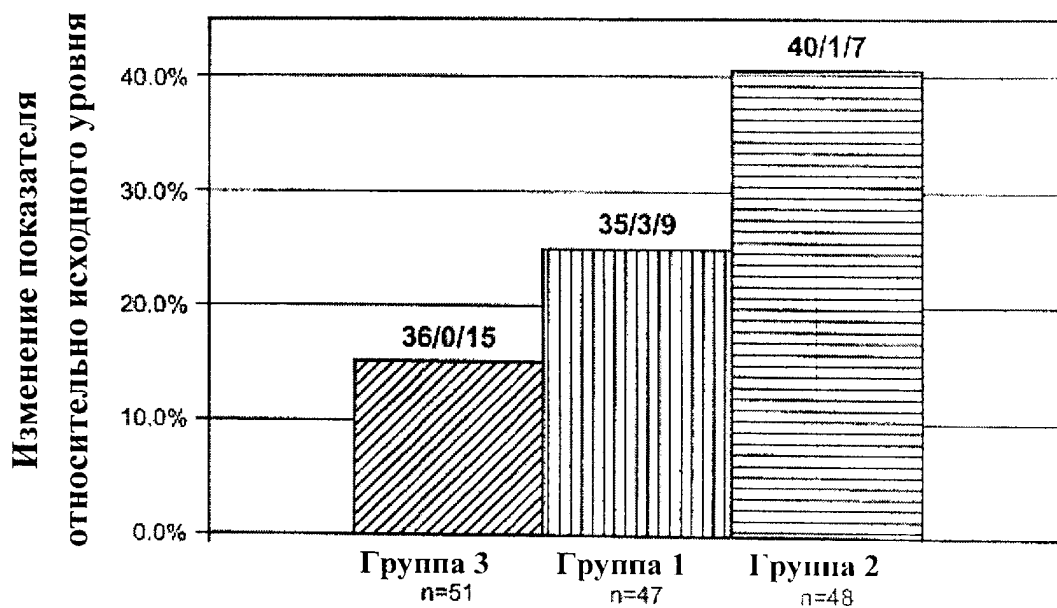
ФИГ. 3



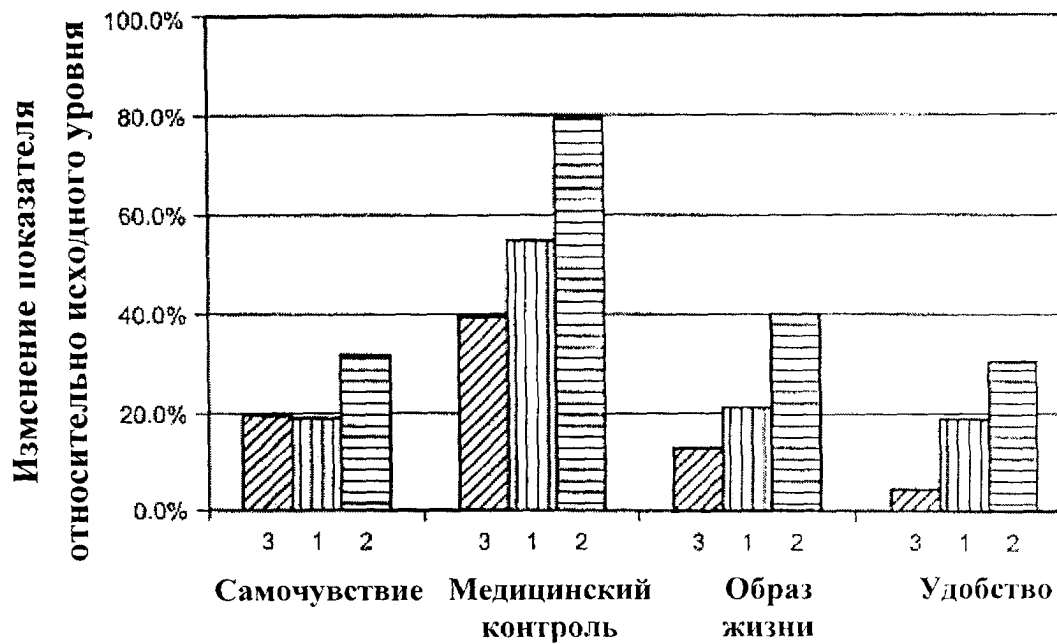
ФИГ. 5



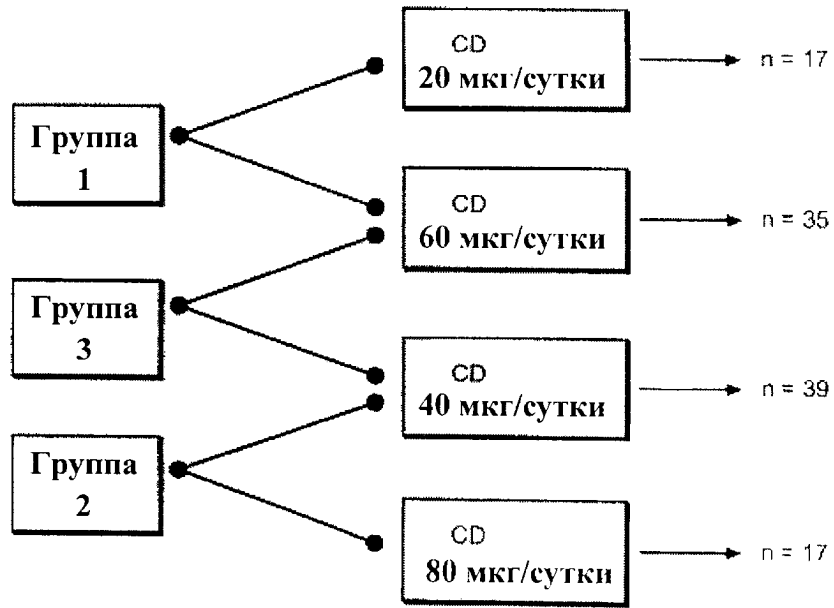
ФИГ. 6



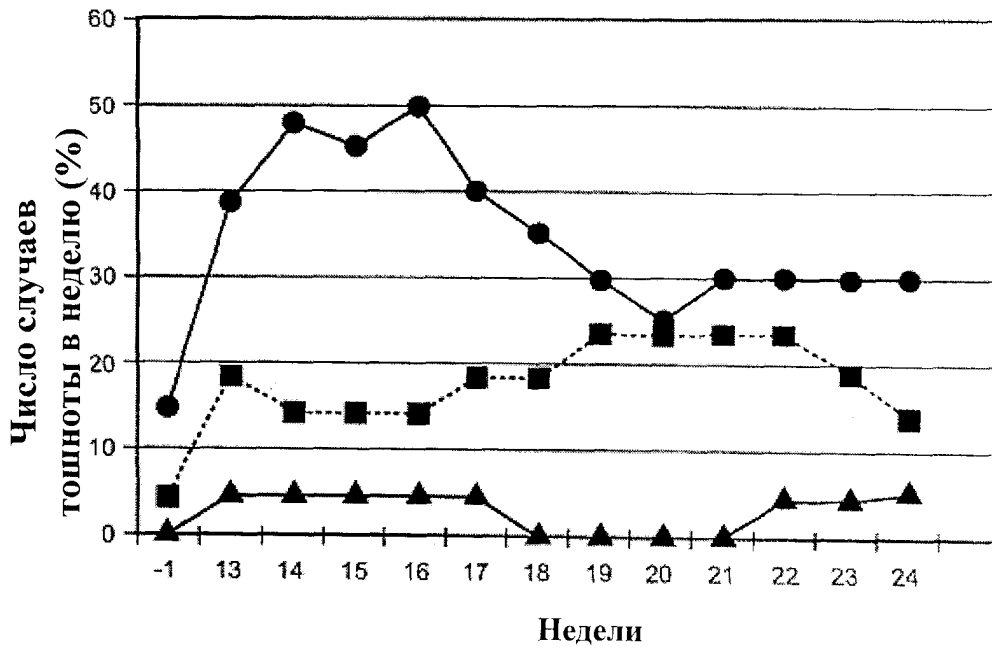
ФИГ. 7



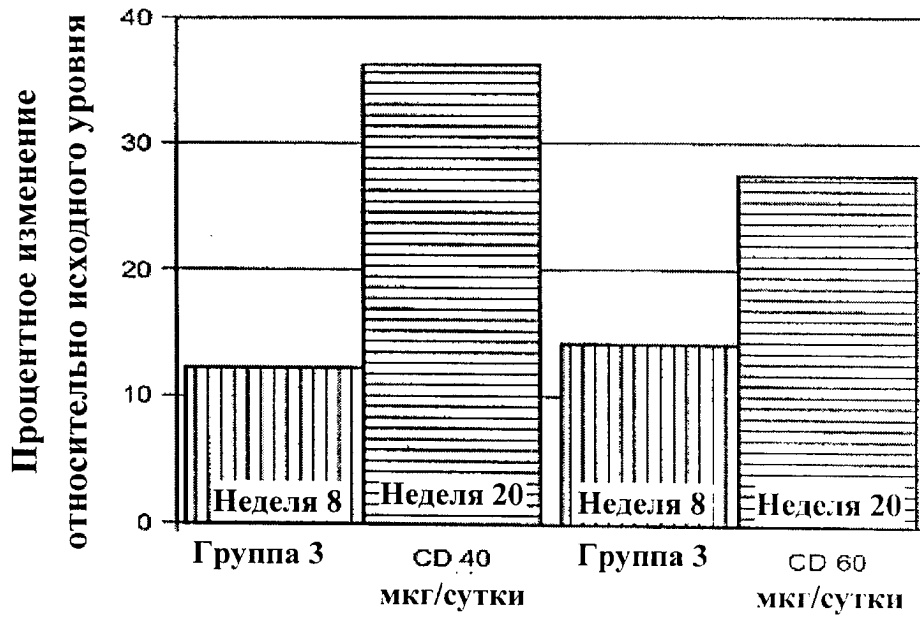
ФИГ. 8



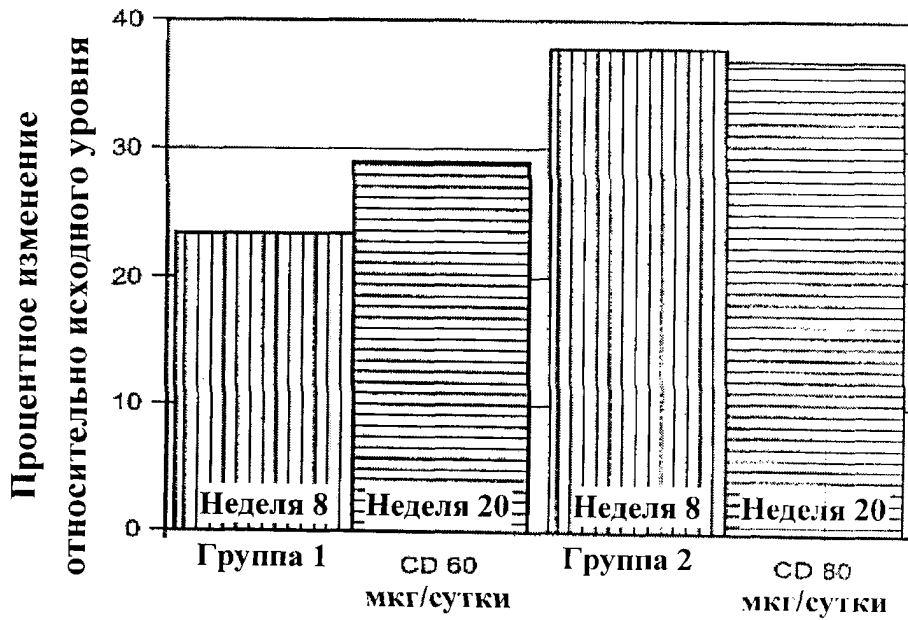
ФИГ. 9



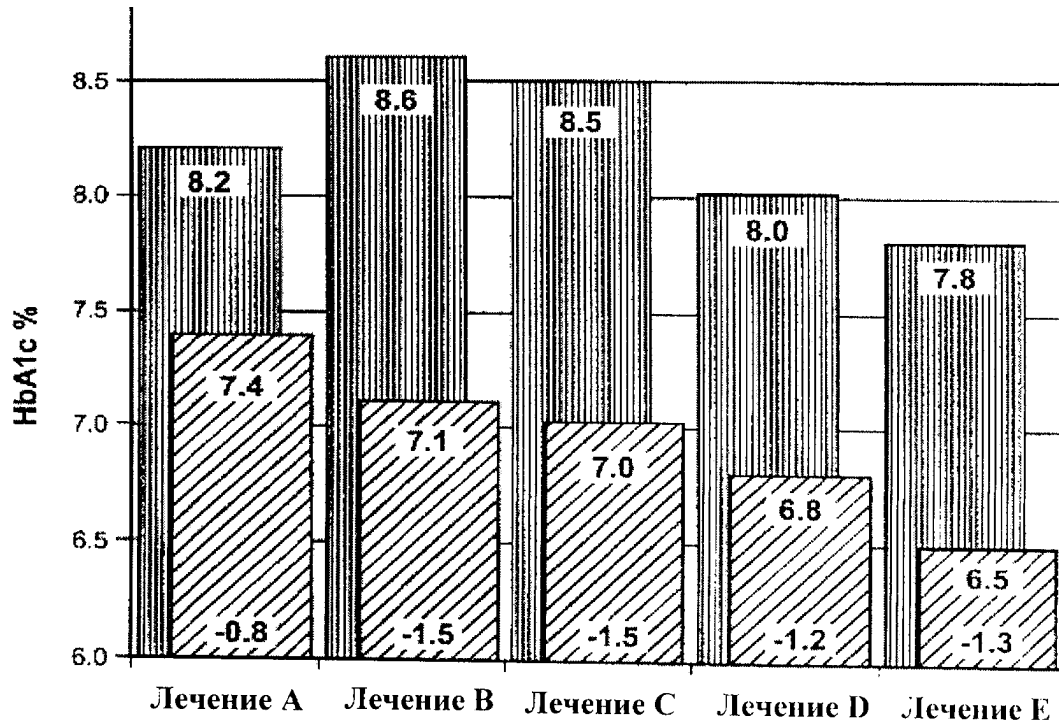
ФИГ. 10



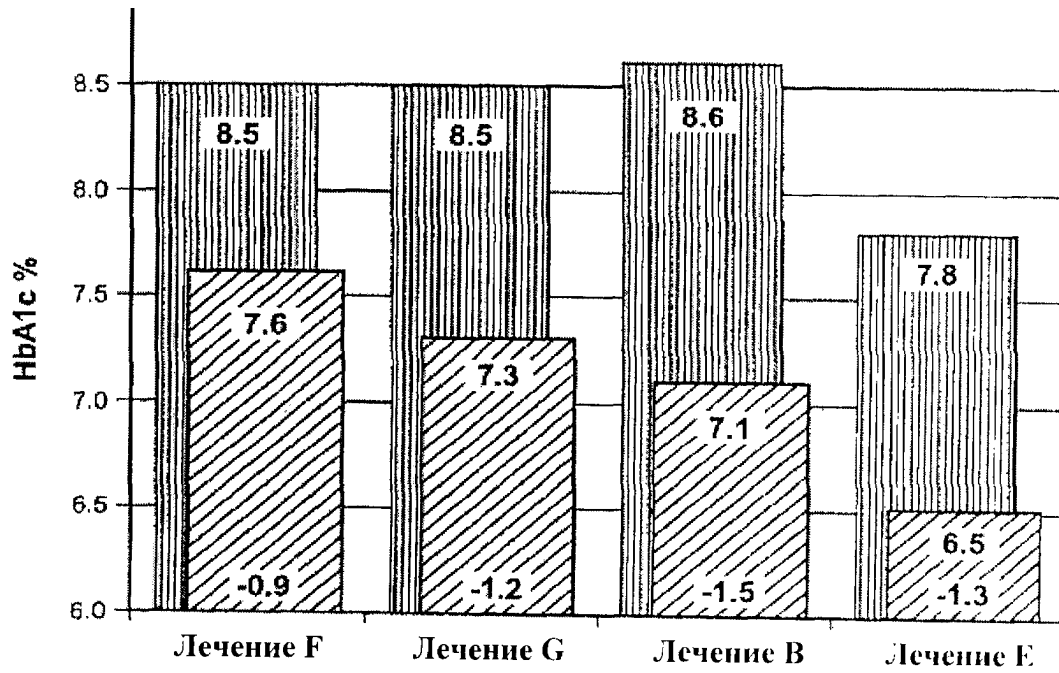
ФИГ. 11



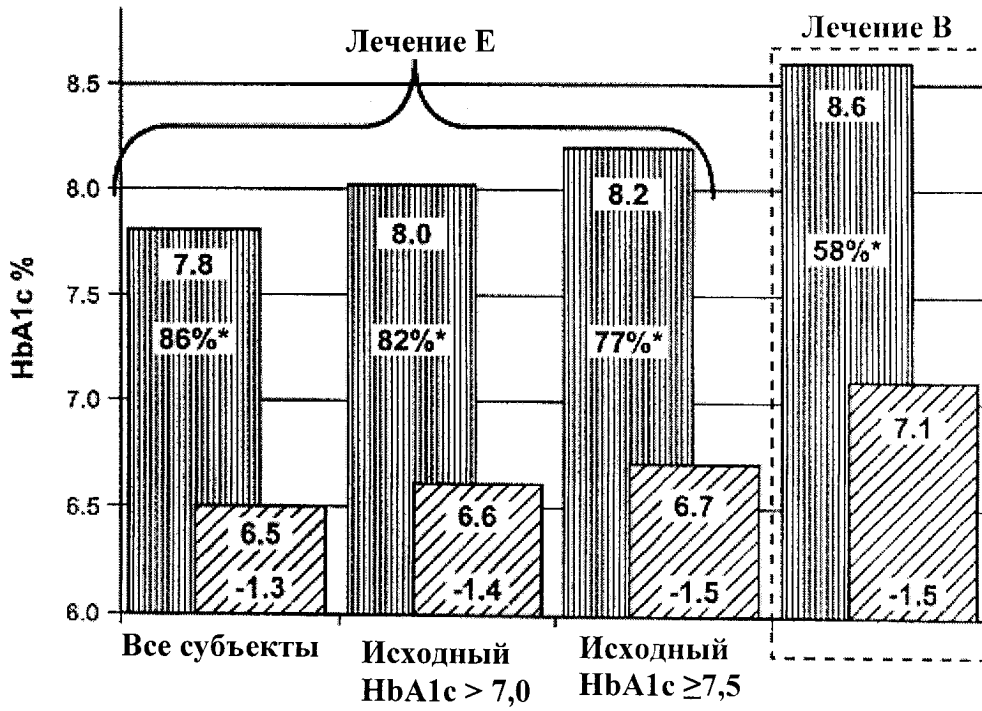
ФИГ. 12



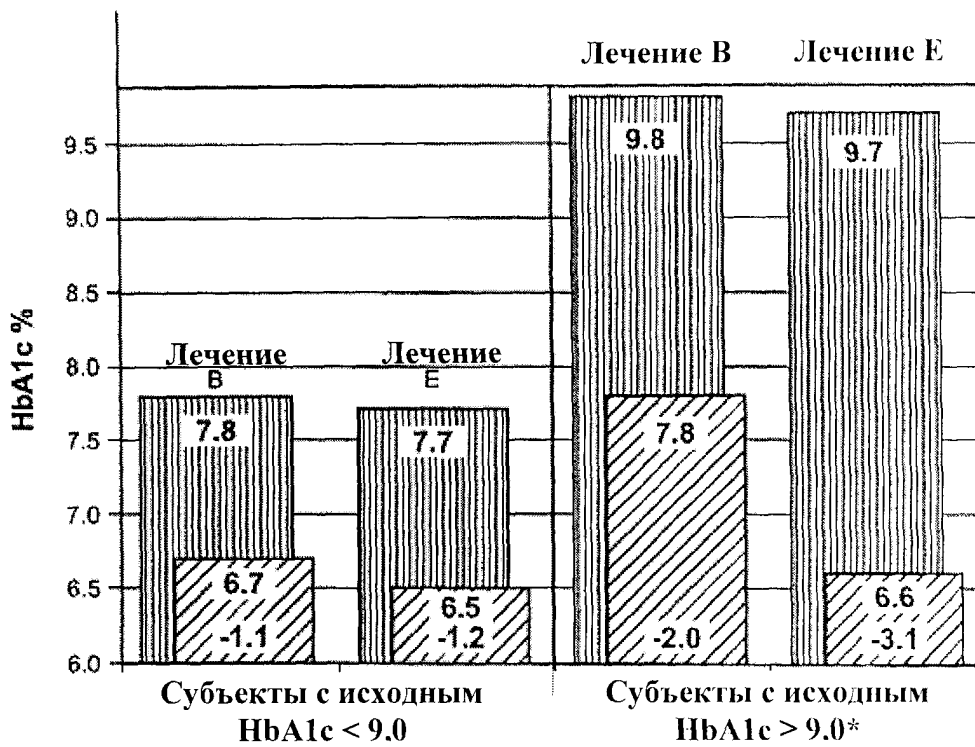
ФИГ. 13



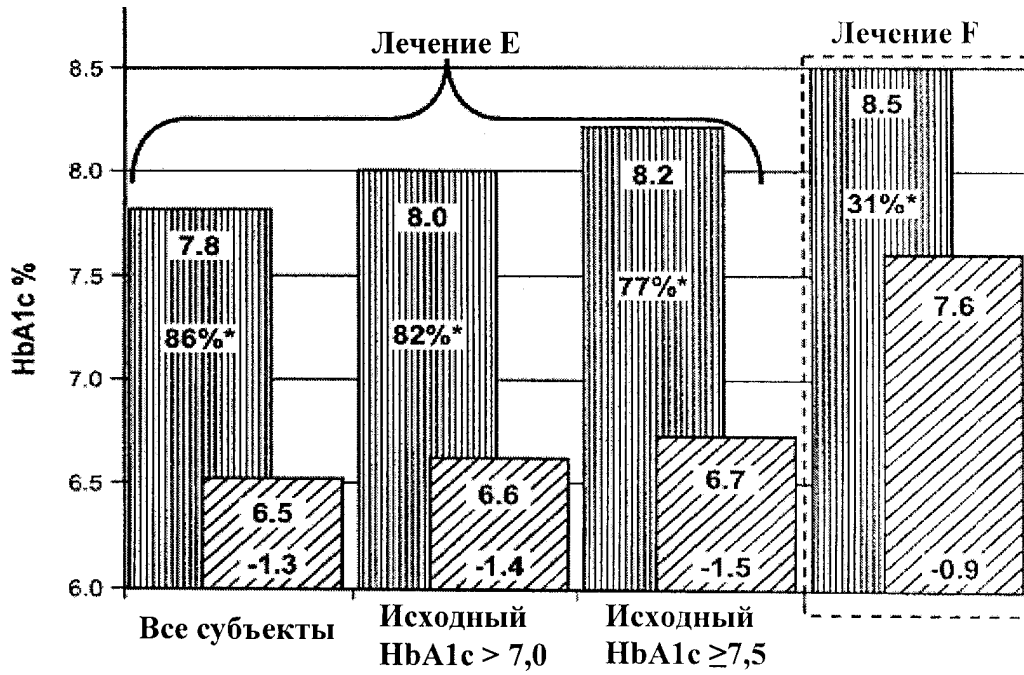
ФИГ. 14



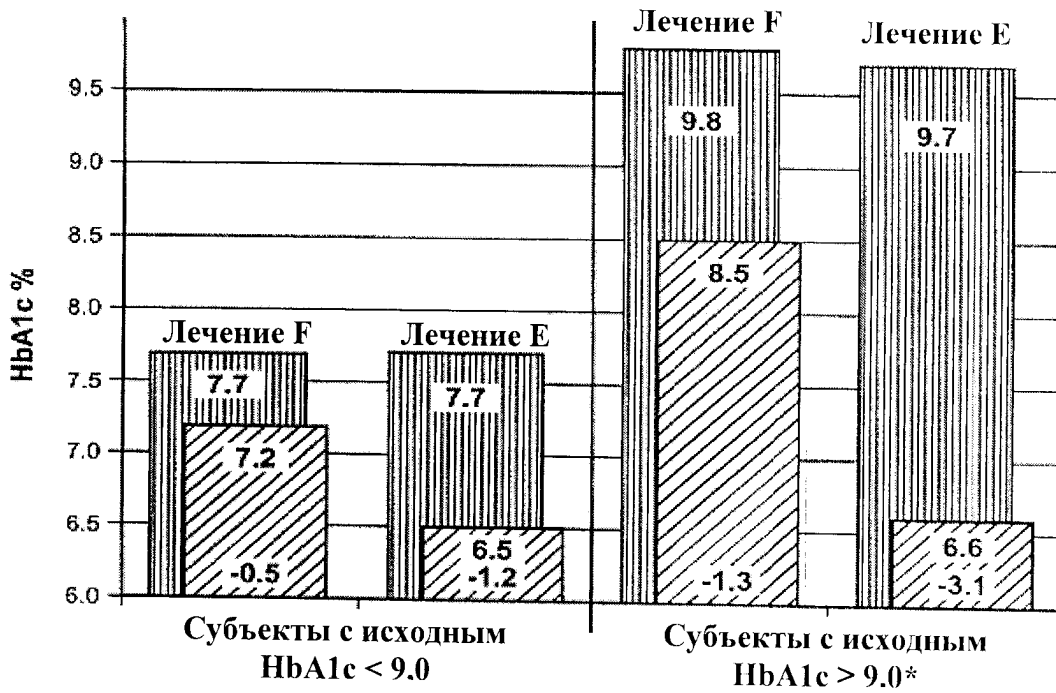
ФИГ. 15



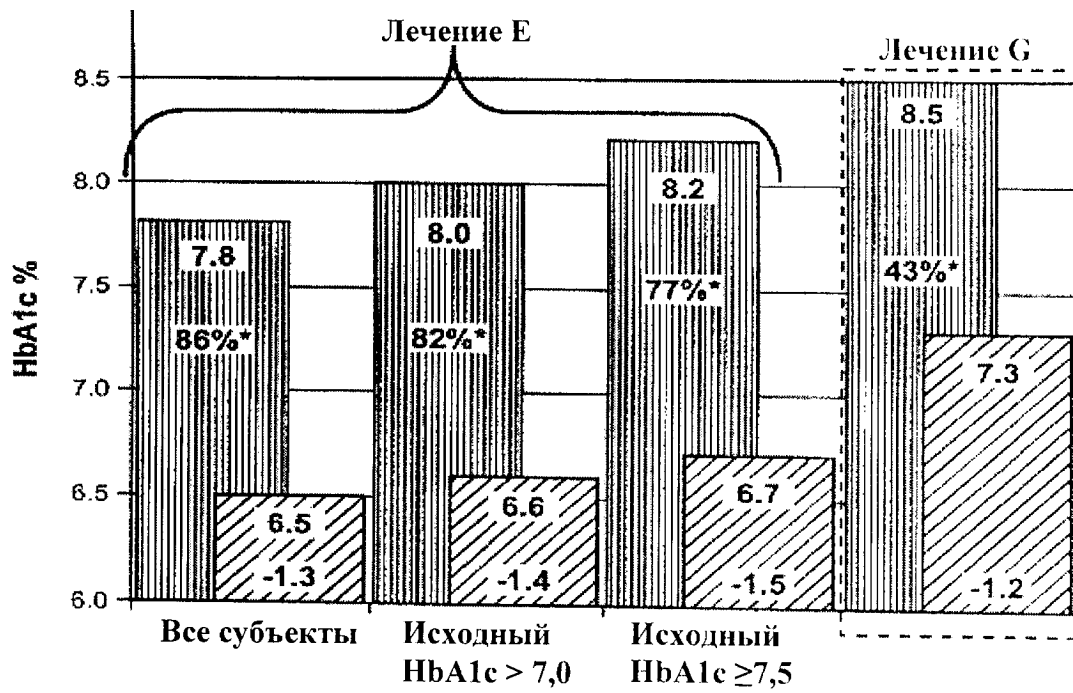
ФИГ. 16



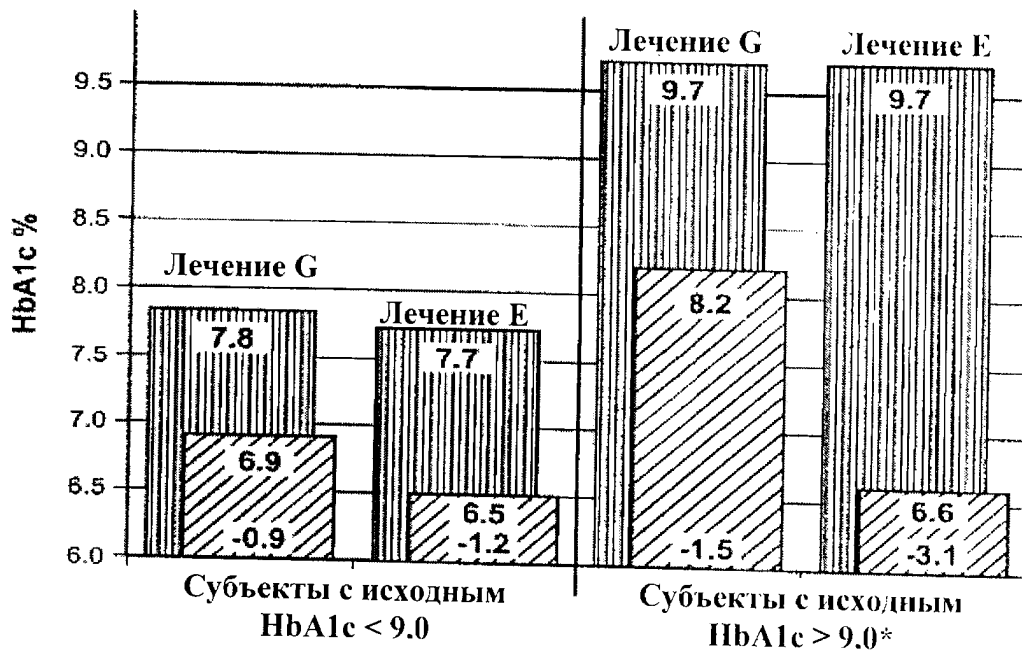
ФИГ. 17



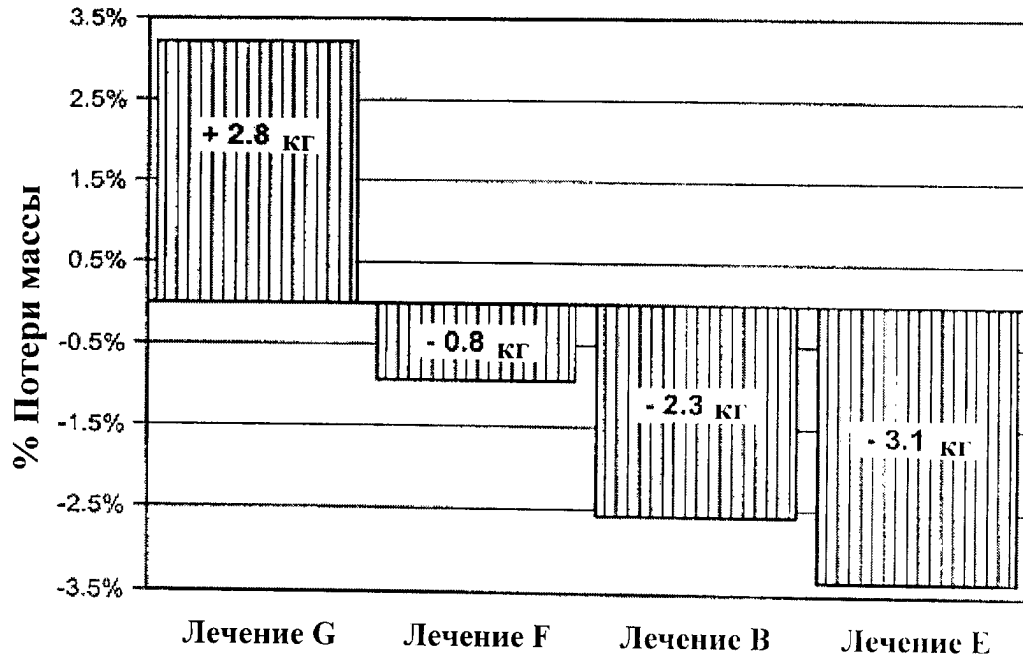
ФИГ. 18



ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21