



NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

Patentstyret

(21) Oversettelse publisert 2013.06.03

(80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.01.16

(86) Europeisk søknadsnr 08743213.4

(86) Europeisk innleveringsdag 2008.04.22

(87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2010.03.03

(30) Prioritet 2007.04.23, US, 926005 P
2008.03.28, US, 72202 P

(84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR

(73) Innehaver Intarcia Therapeutics, Inc, 24650 Industrial Boulevard, Hayward CA 94545, US-USA

(72) Oppfinner ALESSI, Thomas, R., 25679 Paul Court, Hayward, CA 94541, US-USA
MERCER, Ryan, D., 7594 Carlow Way, Dublin, CA 94568, US-USA
ROHLOFF, Catherine, M., 1994 Deodara Drive, Los Altos, CA 94024, US-USA
YANG, Bing, 802 Kraken Lane, Redwood City, CA 94065, US-USA

(74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) **Benevnelse** **Suspensjonsformuleringer av insulinotrope peptider og anvendelser derav**

(56) **Anførte publikasjoner** US-A- 6 113 938 , US-A1- 2004 002 442 , US-A1- 2004 198 654 , WO-A-00/45790
WO-A-2005/048952 , WO-A-2006/081279 , WO-A-2006/083761 , WO-A-2006/101815
WO-A-2007/075534 , WO-A-2007/084460 , WO-A-2008/021133 , WO-A-2008/061355
INTARCIA THERAPEUTICS: "Intarcia Therapeutics Announces Final Results From A Phase 2 Study Of Injectable Omega Interferon plus Ribavirin for the Treatment of Hepatitis C Genotype-1" NLV PARTNERS PRESS COVERAGE PORTOFOLIO NEWS, [Online] 12 April 2007 (2007-04-12), XP002504917 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nlvpartners.com/press/press_041207b.html> [retrieved on 2008-11-20]

Suspensjonsformuleringer av insulinotrope peptider og anvendelser derav

Teknisk område

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører organisk kjemi, formuleringskjemi og peptidkjemi anvendt på farmasøytisk forskning og utvikling. Aspekter ved den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer suspensjonsformuleringer av insulinotrope peptider til anvendelse på pattedyr og til behandling av sykdommer eller lidelser.

Oppfinnelsens bakgrunn

10 Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) er et viktig hormon og et fragment av det humane proglukagonmolekylet. GLP-1 metaboliseres raskt av en peptidase (dipeptidylpeptidase IV eller DPP-IV). Et fragment av GLP-1, glukagonlignende peptid-1(7-36)-amid (glukagonlignende insulinotropt peptid eller GLIP) er et gastrointestinalt peptid som potensierer frisetting av insulin i fysiologiske konsentrasjoner (Gutniak M., et al., N Engl J Med 1992 14. mai;326(20):1316-
15 22). GLP-1 og GLP-1(7-36)-amid er inkretiner. Inkretiner er gastrointestinale hormoner som forårsaker en økning i mengden av insulin som frisettes fra betaceller etter matinntak.

20 Matinntak og stimulering av det sympatiske nervesystemet stimulerer sekresjon av GLP-1 i tynntarmen hos pattedyr. Enn videre stimulerer GLP-1 produksjon og sekresjon av insulin, frisetting av somatostatin, glukoseutnyttelse gjennom økning av insulinfølsomhet i tillegg til, i dyrestudier, å også stimulere betacellefunksjon og -spredning.

25 GLP-1(7-36)-amid og GLP-1(7-37) normaliserer fastende hyperglykemi hos type 2-diabetikere (Nauck, M.A., et al., Diabet. Med. 15(11):937-45(1998)).

30 Eksendin-4 er et inkretinmimetikum (dvs. det etterligner fysiologiske effekter av inkretiner) utvunnet av *Heloderma suspectum*-gift (Eng, J., et al., J. Biol. Chem. 267:7402-05 (1992)) og viser et strukturelt slektskap med inkretinhormonet GLP-1(7-36)-amid. Eksendin-4 og avkortet eksendin-(9-39)-amid interagerer spesifikt med GLP-1-reseptoren på insulinomaderiverte celler og på

lungemembraner (Göke R, et al., J Biol Chem. 268:19650–55 (1993)). Eksendin-4 har ca. 53 % homologi med humant GLP-1 (Pohl, M., et al., J Biol Chem. 273:9778–84 (1998)). I motsetning til GLP-1 er imidlertid eksendin-4 bestandig mot nedbrytning av DPP-IV. En glycinsubstitusjon overfører resistens mot nedbrytning av DPP-IV (Young, A.A., et al., Diabetes 48(5):1026–34 (1999)).

WO 2006/083761 vedrører løsningsmiddel-/polymerløsninger som suspensjonsvehikler, og en pressemelding fra Intarcia Therapeutics med tittelen "Intarcia Therapeutics Announces Final Results From A Phase 2 Study Of Injectable Omega Interferon plus Ribavirin for the Treatment of Hepatitis C Genotype-1" (NLV Partners Press Coverage Portfolio News, [Online] 12. april 2007), vedrører anvendelse av implanterbar Duros-anordning for behandling av hepatitt C.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører suspensjonsformuleringer omfattende en partikkelformulering og et suspensjonsvehikkel som definert i kravene, samt anordninger som omfatter slike formuleringer, fremgangsmåter for fremstilling av slike anordninger og fremgangsmåter for anvendelse derav.

Spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en suspensjonsformulering omfattende en partikkelformulering omfattende et insulinotropt peptid og én eller flere stabilisatorer valgt fra gruppen bestående av karbohydrater, antioksidanter, aminosyrer, buffere og uorganiske forbindelser som definert i krav 1. Suspensjonsformuleringen omfatter et ikke-vandig, enkeltfaset suspensjonsvehikkel omfattende én eller flere polymerer og ett eller flere løsningsmidler. Suspensjonsvehikkelet oppviser viskøs fluidkarakteristikk, og partikkelformuleringen er dispergert i vehikkelet.

Suspensjonsformuleringen omfatter en partikkelformulering omfattende et insulinotropt peptid, et disakkarid (for eksempel sukrose), metionin og en buffer (f.eks. sitrat), og et ikke-vandig, enkeltfaset suspensjonsvehikkel omfattende én eller flere pyrrolidonpolymerer (for eksempel polyvinylpyrrolidon) og ett eller flere løsningsmidler (f.eks. lauryllaktatlaktat, laurylalkohol, benzylbenzoat eller blandinger derav som definert i krav 1.

35

Eksempler på insulinotrope peptider inkluderer, men er ikke begrenset til, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), eksenatid og derivater eller analoger derav. I en utførelsesform av oppfinnelsen er det insulinotrope peptidet GLP-1(7-36)-amid. I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er det insulinotrope peptidet eksenatid.

5

Partikkelformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter en buffer, for eksempel valgt fra gruppen bestående av sitrat, histidin, sukkinat og blandinger derav.

10

Partikkelformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan videre omfatte en uorganisk forbindelse, for eksempel valgt fra gruppen bestående av sitrat, histidin, sukkinat og blandinger derav NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂, og MgCl₂.

15

Den ene eller de flere stabilisatorene i partikkelformuleringene kan for eksempel omfatte et karbohydrat valgt fra gruppen bestående av laktose, sukrose, trehalose, mannitol, cellobiose og blandinger derav.

20

Den ene eller de flere stabilisatorene i partikkelformuleringene kan for eksempel omfatte en antioksidant valgt fra gruppen bestående av metionin, askorbinsyre, natriumtiosulfat, etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), sitronsyre, cysteiner, tioglyserol, tioglykolsyre, tiosorbitol, butylert hydroksanisol, butylert hydroksyltoluen og propylgallat samt blandinger derav.

25

Den ene eller de flere stabilisatorene i partikkelformuleringene kan omfatte en aminosyre.

30

I en utførelsesform velges løsningsmidlet i suspensjonsvehikkelet ifølge den foreliggende oppfinnelsen fra gruppen bestående av lauryllaktat, laurylalkohol, benzylbenzoat og blandinger derav. Et eksempel på en polymer som kan brukes til å formulere suspensjonsvehikkelet, er et pyrrolidon (f.eks. polyvinylpyrrolidon). I en foretrukket utførelsesform er polymeren et pyrrolidon, og løsningsmidlet er benzylbenzoat.

35

Suspensjonsformuleringen har typisk et totalt fuktighetsinnhold på mindre enn ca. 10 vekt-% og i en foretrukket utførelsesform mindre enn ca. 5 vekt-%.

5 En implanterbar legemiddelavgivelsesanordning kan anvendes til å inneholde og avgis suspensjonsformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en utførelsesform er anordningen en osmotisk avgivelsesanordning.

10 Suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes til å behandle hvilke som helst av en rekke sykdomstilstander eller lidelser hos et individ med behov for behandling, for eksempel diabetes type II. I en utførelsesform avgir en implanterbar legemiddelavgivelsesanordning en suspensjonsformulering ifølge oppfinnelsen med en i det vesentlige jevn hastighet i en periode på ca. en måned til ca. et år. Anordningen kan for eksempel implanteres subkutant på et egnet sted.

15

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter også fremgangsmåter for fremstilling av suspensjonsformuleringer, partikkelformuleringer, suspensjonsvehikler og anordninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen som beskrevet heri.

20

Fagmannen vil lett kunne tenke seg til disse og andre utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen med utgangspunkt i redegjørelsen heri.

Kort beskrivelse av figurene

25 Figur 1A og 1B presenterer sekvensene av to eksempler på insulinotrope peptider: Figur 1A, glukagonlignende peptid 1 (7-36)-amid (GLP-1(7-36)-amid) (SEQ ID NO:1), og figur 1B, syntetisk eksenatidpeptid (SEQ ID NO:2).

30 Figur 2 presenterer data for gjennomsnittlig kroppsvekt for grupper av forsøksdyr behandlet med kontinuerlig avgivelse av eksenatid fra en DUROS[®] (Alza Corporation, Mountain View CA, lisensiert til Intarcia Therapeutics, Inc., Hayward CA)-anordning. I figuren viser den vertikale akse gjennomsnittlig kroppsvekt i gram (Kroppsvekt (g)), og den horisontale akse er dagen (Dag). De overvektige dyrene i gruppe 1 (lukkede diamanter) var kontrollgruppen til hvilken det ble administrert 0 mcg eksenatid fra en DUROS[®]-anordning per dag. Dyrene i gruppe 2 (lukkede kvadrater) var overvektige dyr til hvilke 20 mcg
35 eksenatid ble administrert per dag fra en DUROS[®]-anordning. Dyrene i gruppe 3

(lukkede trekkanter) var magre dyr til hvilke det ble administrert 20 mcg eksenatid per dag.

5 Figur 3 presenterer data for gjennomsnittlige blodglukosekonsentrasjoner hos grupper av forsøksdyr behandlet med kontinuerlig avgivelse av eksenatid fra en DUROS[®]-anordning. I figuren viser den vertikale aksene gjennomsnittlig blodglukose i mg/dl (blodglukose (mg/dl)), og den horisontale aksene er dagen (Dag), hvori hver dag har tre tilknyttede blodglukoseverdier (A, B, C). Dag -1A er en fastende blodglukoseverdi, og dag 8A er en fastende blodglukoseverdi. De 10 overvektige dyrene i gruppe 1 (lukkede diamanter) var kontrollgruppen til hvilken 0 mcg eksenatid ble administrert per dag. Dyrene i gruppe 2 (lukkede kvadrater) var overvektige dyr til hvilke 20 mcg eksenatid ble administrert per dag fra en DUROS[®]-anordning. Dyrene i gruppe 3 (lukkede trekkanter) var magre dyr til hvilke 20 mcg eksenatid ble administrert per dag fra en DUROS[®]- 15 anordning.

Figur 4 presenterer data for gruppevis, gjennomsnittlige HbA1c-verdier for forsøksdyr som ble behandlet med kontinuerlig avgivelse av eksenatid fra en DUROS[®]-anordning. I figuren viser den vertikale aksene gjennomsnittlig prosent 20 av HbA1c (HbA1c (%)), og den horisontale aksene er dagen (Dag). De overvektige dyrene i gruppe 1 (lukkede diamanter) var kontrollgruppen til hvilken 0 mcg eksenatid ble administrert per dag. Dyrene i gruppe 2 (lukkede kvadrater) var overvektige dyr til hvilke 20 mcg eksenatid ble administrert per dag. Dyrene i gruppe 3 (lukkede trekkanter) var magre dyr til hvilke 20 mcg 25 eksenatid ble administrert per dag fra en DUROS[®]-anordning.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

1.0.0 Definisjoner

30 Det må forstås at terminologien som anvendes heri, kun skal tjene det formål å beskrive bestemte utførelsesformer og er ikke ment å være begrensende. Som anvendt i denne spesifikasjonen og vedlagte patentkrav inkluderer entallsformene "en", "et", "-en" og "-et" flertallsformene med mindre konteksten klart tilsier noe annet. Derfor inkluderer for eksempel henvisning til "et løsningsmiddel" en kombinasjon av to eller flere slike løsningsmidler, henvisning

til "et peptid" omfatter ett eller flere peptider, blandinger av peptider og lignende.

5 Med mindre det er definert på annen måte, har alle tekniske og vitenskapelige betegnelser som er brukt heri, samme betydning som vanligvis forstås av fagmannen innen teknikken oppfinnelsen vedrører. Selv om andre fremgangsmåter og materialer som ligner, eller er tilsvarende, de som er beskrevet heri, kan anvendes i utførelsen av den foreliggende oppfinnelsen, er de foretrukne materialene og fremgangsmåtene beskrevet heri.

10

I beskrivelsen og kravene til den foreliggende oppfinnelsen vil den følgende terminologien bli anvendt i samsvar med definisjonene som fremgår nedenfor.

15

Betegnelsene "peptid", "polypeptid" og "protein" anvendes synonymt heri og refererer typisk til et molekyl omfattende en kjede av to eller flere aminosyrer (f.eks. mest typisk L-aminosyrer, men inkluderer også f.eks. D-aminosyrer, modifiserte aminosyrer, aminosyreanaloger og/eller aminosyremimetika). Peptider kan også omfatte ytterligere grupper som modifiserer aminosyrekjeden, for eksempel funksjonelle grupper lagt tilføyd ved hjelp av posttranslasjonell modifikasjon. Eksempler på posttranslasjonsmodifikasjoner inkluderer, men er ikke begrenset til, acetylering, alkylering (inkludert metylering), biotinylering, glutamylering, glycylering, glykosylering, isoprenylering, lipoylering, fosfopanteteinylering, fosforylering, selenering, og C-terminal amidering. Betegnelsen peptid inkluderer også peptider omfattende modifikasjoner av aminoterminalen og/eller karboksyterminalen. Modifikasjoner av den terminale aminogruppen inkluderer, men er ikke begrenset til, des-amino, N-lavere alkyl, N-di-lavere alkyl, og N-acyl-modifikasjoner. Modifikasjoner av den terminale karboksygruppen inkluderer, men er ikke begrenset til, amid, lavere alkylamid, dialkylamid og lavere alkylestermodifikasjoner (f.eks. hvori lavere alkyl er C₁-C₄-alkyl).

20

25

30

Den terminale aminosyren i den ene enden av peptidkjeden har typisk en fri aminogruppe (dvs. aminoterminalen). Den terminale aminosyren i den andre enden av kjeden har typisk en fri karboksylgruppe (dvs. karboksyterminalen). Typisk blir aminosyrer som danner et peptid, nummerert i rekkefølge, startende med aminoterminalen og økende i retning av karboksyterminalen av peptidet.

35

Uttrykket "aminosyrerest" som anvendt heri refererer til en aminosyre som er innlemmet i et peptid med en amidbinding eller et amidbindingsmimetikum.

5 Betegnelsen "insulinotrop" som anvendt heri refererer til en forbindelse, f.eks. et peptid, evne til å stimulere eller påvirke produksjonen og/eller aktiviteten av insulin (for eksempel et insulinotrop hormon). Slike forbindelser stimulerer typisk sekresjonen eller biosyntesen av insulin i et individ.

10 Uttrykket "insulinotrop peptid" som anvendt heri inkluderer, men er ikke begrenset til, glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) samt derivater og analoger derav, og eksenatid samt derivater og analoger derav.

15 Betegnelsen "vehikkel" som anvendt heri refererer til et medium som anvendes til å bære en forbindelse. Vehikler ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter typisk komponenter som polymerer og løsningsmidler. Suspensjonsvehikler ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter typisk løsningsmidler og polymerer som anvendes for å fremstille suspensjonsformuleringer av polypeptidpartikler.

20 Uttrykket "faseseparasjon" som anvendt heri refererer til dannelsen av flere faser (f.eks. flytende faser eller gelfaser) i suspensjonsvehikkelet, så som når suspensjonsvehikkelet kommer i kontakt med det vandige miljøet. I noen utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen blir suspensjonsvehikkelet formulert til å oppvise faseseparasjon ved kontakt med et vandig miljø som har
25 mindre enn ca. 10 % vann.

Uttrykket "enkeltfaset" som anvendt heri refererer til et fast, halvfast, eller flytende homogent system som er tvers igjennom fysisk og kjemisk ensartet.

30 Betegnelsen "dispergert" som anvendt heri refererer til oppløsning, dispergering, suspensjon eller på annen måte fordeling av en forbindelse, for eksempel et peptid, i et suspensjonsvehikkel.

35 Uttrykket "kjemisk stabil" som anvendt heri refererer til dannelse i en formulering av en akseptabel prosentandel av nedbrytningsprodukter produsert

over en definert tidsperiode via kjemiske baner som deamidering, (vanligvis ved hydrolyse), aggregering eller oksidasjon.

5 Uttrykket "fysisk stabil" som anvendt heri refererer til dannelse i en formulering av en akseptabel prosentandel av aggregater (f.eks. dimerer og andre produkter med høy molekylvekt). Videre endrer ikke en fysisk stabil formulering sin fysiske tilstand for eksempel fra flytende til fast form, eller fra amorf form til krystallform.

10 Betegnelsen "viskositet" som anvendt heri refererer typisk til en verdi som er bestemt ut fra forholdet mellom skjærspenning og skjærhastighet (se f.eks. Considine, D.M. & Considine, G.D., Encyclopedia of Chemistry, 4. utgave, Van Nostrand, Reinhold, NY, 1984), hovedsakelig som følger:

$$15 \quad F/A = \mu * V/L \quad (\text{Ligning 1})$$

hvor F/A = skjærspenning (kraft per flateenhet),
 μ = en proporsjonalitetskonstant (viskositet) og
 V/L = hastigheten per lagtykkelse (skjærhastighet).

20 Ut fra dette forholdet defineres viskositet ved forholdet mellom skjærspenning og skjærhastighet. Målinger av skjærspenning og skjærhastighet bestemmes typisk ved hjelp av parallellplatereometri som utføres under utvalgte betingelser (for eksempel ved en temperatur på ca. 37 °C). Andre fremgangsmåter for bestemmelse av viskositet inkluderer måling av en kinematisk viskositet ved
 25 hjelp av et viskosimeter, for eksempel et Cannon-Fenske-viskosimeter, et Ubbelohde-viskosimeter for ugjennomsiktig Cannon-Fenske-løsning eller et Ostwald-viskosimeter. Generelt har suspensjonsvehikler ifølge den foreliggende oppfinnelsen en viskositet som er tilstrekkelig til å hindre at en
 30 partikkelformulering som er suspendert deri, utfelles under lagring og anvendelse til en fremgangsmåte for avgivelse, for eksempel i en implanterbar legemiddelavgivelsesanordning.

35 Betegnelsen "ikke-vandig" som anvendt heri refererer til et totalt fuktighetsinnhold, for eksempel av en suspensjonsformulering, typisk mindre

enn eller lik ca. 10 vekt-%, foretrukket mindre enn eller lik ca. 5 vekt-%, og mer foretrukket mindre enn ca. 4 vekt-%.

5 Betegnelsen "individ" som anvendt heri refererer til et medlem av underrekken *chordata*, inkludert, uten begrensning, mennesker og andre primater, inkludert ikke-humane primater som rhesus macaque, sjimpanser og andre aper og apearter, husdyr som storfe, sauer, griser, geiter og hester; temmede pattedyr som hunder og katter, forsøksdyr, inkludert gnagere som mus, rotter og marsvin, fugler, tamfugl, ville fugler og hønsefugler som kyllinger, kalkuner og 10 andre, ender, gjess og lignende. Betegnelsen brukes ikke om en bestemt alder. Både voksne og nyfødte individer anses dermed som omfattet.

Betegnelsene "legemiddel", "terapeutisk middel" og "fordelaktig middel" anvendes synonymt for å henvise til et hvilket som helst terapeutisk virkestoff 15 som tilføres til et individ for å produsere en ønsket, gunstig virkning. I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er legemiddelet et insulinotropt peptid, f.eks. GLP-1, eksenatid og derivater eller analoger derav. Anordningene og fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er godt egnet for avgivelse av polypeptider samt små molekyler og kombinasjoner derav.

20 Betegnelsen "osmotisk avgivelsesanordning" som anvendt heri refererer typisk til en anordning som anvendes for avgivelse av ett eller flere fordelaktige midler (for eksempel et insulinotropt peptid) til et individ, idet anordningen omfatter for eksempel et reservoar (laget for eksempel av en titanlegering) med et lumen 25 som inneholder en suspensjonsformulering (f.eks. omfattende et insulinotropt peptid) og en osmotisk middelformulering. En stempelanordning plassert i lumenet isolerer suspensjonsformuleringen fra den osmotiske middelformuleringen. En semipermeabel membran posisjonert ved en første distal ende av reservoaret, tilgrensende den osmotiske middelformuleringen, 30 samt en strømningsmodulator (som definerer en avgivelsesåpning gjennom hvilken suspensjonsformuleringen kommer ut av anordningen) som er posisjonert ved en andre distal ende av reservoaret som er tilgrensende suspensjonsformuleringen. Typisk er den osmotiske avgivelsesanordningen implantert i individet, for eksempel subkutan (f.eks. i innsiden, utsiden eller 35 baksiden av overarmen eller i mageområdet).

2.0.0 Generell oversikt over oppfinnelsen

Før den foreliggende oppfinnelsen beskrives i detalj, skal det forstås at denne oppfinnelsen ikke er begrenset til bestemte typer legemiddelavgivelser, bestemte typer legemiddelavgivelsesanordninger, bestemte peptidkilder, spesielle løsningsmidler, spesielle polymerer og lignende, ettersom bruk av slike bestanddeler kan velges på bakgrunn av læren i den foreliggende spesifikasjonen. Det må også forstås at terminologien som brukes her, kun skal tjene det formål å beskrive bestemte utførelsesformer og er ikke ment å være begrensende.

10 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en suspensjonsformulering omfattende en partikkelformulering og et suspensjonsvehikkel. Partikkelformuleringen inkluderer, men er ikke begrenset til, et insulinotropt peptid og én eller flere stabilisatorer. Den ene eller de flere stabilisatorene velges typisk fra gruppen bestående av karbohydrater, antioksidanter, aminosyrer og buffere.

15 Suspensjonsvehikkelet er typisk et ikke-vandig, enkeltfaset suspensjonsvehikkel omfattende én eller flere polymerer og ett eller flere løsningsmidler. Suspensjonsvehikkelet oppviser viskøse væskeegenskaper. Partikkelformuleringen er jevnt dispergert i vehikkelet.

20 I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det insulinotrope peptidet et glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), et derivat av GLP-1 (f.eks. GLP-1(7-36)-amid) eller en analog av GLP-1.

I en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det insulinotrope peptidet eksenatid, et derivat av eksenatid eller en analog av eksenatid.

25

Partikkelformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter typisk én eller flere av de følgende stabilisatorene: ett eller flere karbohydrater (f.eks. et disakkarid, så som laktose, sukrose, trehalose, cellobiose og blandinger derav);

30 én eller flere antioksidanter (f.eks. metionin, askorbinsyre, natriumtiosulfat, etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), sitronsyre, butylert hydroksyltoluen og blandinger derav), og én eller flere buffere (f.eks. sitrat, histidin, sukkinat og blandinger derav). I en foretrukket utførelsesform omfatter partikkelformuleringen et insulinotropt peptid, sukrose, metionin og sitratbuffer.

35 Forholdet mellom insulinotropt peptid og sukrose + metionin er typisk ca. 1/20, ca. 1/10, ca. 1/5, ca. 1/2, ca. 5/1, ca. 10/1 eller ca. 20/1, foretrukket mellom

ca. 1/5 og 5/1, mer foretrukket mellom ca. 1/3 og 3/1. Partikkelformuleringen er foretrukket en partikkelformulering fremstilt ved spraytørking og har et lavt vanninnhold, foretrukket mindre enn eller lik ca. 10 vekt-%, mer foretrukket mindre eller lik ca. 5 vekt-%. I en annen utførelsesform kan partikkelformuleringen lyofiliseres.

Suspensjonsvehikket ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter ett eller flere løsningsmidler og ett eller flere polymerer. Foretrukket er løsningsmidlet valgt fra gruppen bestående av lauryllaktat, laurylalkohol, benzylbenzoat og blandinger derav. Mer foretrukket er løsningsmidlet lauryllaktatet eller benzylbenzoat. Foretrukket er polymeren et pyrrolidon. I noen utførelsesformer er polymeren polyvinylpyrrolidon (f.eks. polyvinylpyrrolidon K-17, som typisk har et omtrentlig gjennomsnittlig molekylvektområde fra 7900 til 10 800). I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen består løsningsmidlet i hovedsak av benzylbenzoat og polyvinylpyrrolidon.

Suspensjonsformuleringen har typisk et lavt totalt fuktighetsinnhold, for eksempel på mindre enn eller lik ca. 10 vekt-% og i en foretrukket utførelsesform på mindre enn eller lik ca. 5 vekt-%.

I et annet aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en implanterbar legemiddelavgivelsesanordning, omfattende en suspensjonsformulering ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en foretrukket utførelsesform er legemiddelavgivelsesanordningen en osmotisk avgivelsesanordning.

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter ytterligere fremgangsmåter for fremstilling av suspensjonsformuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen samt osmotiske avgivelsesanordninger lastet med en suspensjonsformulering ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en utførelsesform inkluderer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en osmotisk avgivelsesanordning omfattende lasting av en suspensjonsformulering i et reservoar i den osmotiske avgivelsesanordningen.

I et annet aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling av diabetes (for eksempel diabetes mellitus type 2 eller svangerskapsdiabetes) hos et individ med behov for slik behandling, omfattende

avgivelse av en suspensjonsformulering ifølge den foreliggende oppfinnelsen fra en osmotisk avgivelsesanordning med en i det vesentlige jevn hastighet. Typisk avgis suspensjonsformuleringen for en periode på ca. en måned til ca. et år, foretrukket ca. tre måneder til ca. et år. Fremgangsmåten kan videre inkludere subkutan innsetting av en osmotisk avgivelsesanordning, lastet med en suspensjonsformulering ifølge den foreliggende oppfinnelsen, i individet.

I ytterligere aspekter vedrører den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for stimulering av insulinsekresjon, undertrykking av glukagonsekresjon, forsinking av gastrisk tømming, behandling av diabetisk relaterte lidelser, behandling av hyperglykemi, behandling av fedme, kontroll av appetitt, reduksjon av vekt og regulering av gastrointestinal motilitet.

2.1.0 Formuleringer og sammensetninger

2.1.1 Partikkelformuleringer

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning omfattende en suspensjonsformulering av et insulinotrop peptid, for eksempel GLP-1 eller eksenatid. Suspensjonsformuleringen omfatter et ikke-vandig, enkeltfasert vehikkel omfattende minst én polymer og minst ett løsningsmiddel. Vehikkelet oppviser foretrukket viskøse væskeegenskaper. Peptidkomponenten omfatter det insulinotrope peptidet i en partikkelformulering som er dispergert i vehikkelet. Typisk inkluderer partikkelformuleringen en stabiliserende komponent omfattende én av flere stabilisatorkomponenter valgt fra gruppen bestående av karbohydrater, antioksidanter, aminosyrer, buffere og uorganiske forbindelser.

Insulinotrope peptider som er nyttige i utførelsen av den foreliggende oppfinnelsen, inkluderer, men er ikke begrenset til, GLP-1 og eksenatid.

Bell, G.I., et al., (Nature 302:716–718 (1983)) fant at proglukagon (Lund, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:345–349 (1982), Patzelt, et al., Nature, 282:260–266 (1979)) inneholdt tre diskrete, sterkt homologe peptidregioner som ble betegnet som glukagon, glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glukagonlignende peptid 2 (GLP-2). Lopez, et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:5485–5489

(1983)) viste at peptidsekvensen til GLP-1 var en sekvens av 37 aminosyrer og at peptidsekvensen av GLP-2 var en sekvens av 34 aminosyrer.

5 Studier av strukturen av rotte-preproglukagon avdekket et lignende mønster av proteolytisk spaltning som resulterer i dannelsen av glukagon, GLP-1, og GLP-2 (Heinrich, G., et al. *Endocrinol.*, 115:2176–2181 (1984)). Sekvenser av GLP-1 hos menneske, rotte, kveg og hamster ble funnet å være identiske (Ghiglione, M., et al., *Diabetologia*, 27:599–600 (1984)).

10 Spalting av preproglukagon ga først GLP-1(1-37), et 37-aminosyrepeptid som har dårlig insulinotrop aktivitet. En etterfølgende spaltning av peptidbindingen mellom aminosyrerestene 6 og 7 produserer et biologisk aktivt GLP-1 betegnet som GLP-1(7-37) (iht. konvensjon ble aminoterminalen til GLP-1(7-37) tildelt nummer 7 og karboksyterminalen nummer 37). Omtrent 80 % av GLP-1(7-37)
15 som produseres i pattedyr, amideres ved C-terminalen etter fjerning av den terminale glycinresten i L-celler, noe som resulterer i GLP-1(7-36)-amid. De biologiske effektene og den metabolske omsetningen av den frie syren GLP-1(7-37), og amidet, GLP-1(7-36)-amid, er i hovedsak de samme. Sekvensen til GLP-1(7-36)-amid er presentert i figur 1A.

20 GLP-1 (inkludert tre former av peptidet, GLP-1(1-37), GLP-1(7-37) og GLP-1(7-36)-amid, samt analoger av GLP-1) har vist seg å stimulere insulinsekresjon (dvs. det er insulinotrop), som induserer glukoseopptak i celler og medfører reduksjon i serumglukosenivåer (se for eksempel Mojssov, S., *Int. J. Peptide Protein Research*, 40:333–343 (1992)). En annen GLP-1-analog er liraglutid, som er en langtidsvirkende DPP-4-resistent GLP-1-reseptoragonist. Liraglutid har 97 % identitet med GLP-1(7-37). Liraglutid kalles også NN-2211 og [Arg34, Lys26]-(N-epsilon-(gamma-Glu(N-alfa-heksadekanoyl))-GLP-1(7-37) (se f.eks. US-patent nr. 6 969 702).

30 En rekke GLP-1-derivater og -analoger som viser insulinotrop aktivitet, er kjent i teknikken (se f.eks. US-patent nr. 5 118 666, 5 120 712, 5 512 549, 5 545 618, 5 574 008, 5 574 008, 5 614 492, 5 958 909, 6 191 102, 6 268 343, 6 329 336, 6 451 974, 6 458 924, 6 514 500, 6 593 295, 6 703 359, 6 706 689, 6 720 407,
35 6 821 949, 6 849 708, 6 849 714, 6 887 470, 6 887 849, 6 903 186, 7 022 674, 7 041 646, 7 084 243, 7 101 843, 7 138 486, 7 141 547, 7 144 863 og

7 199 217). For å forenkle drøftingen heri betegnes familien av GLP-1-derivater og -analoger som har insulinotrop aktivitet, under ett som GLP-1.

5 Gastrisk hemmende peptid (GIP) er også et insulinotrop peptid (Efendic, S., et al. Horm Metab Res. 36:742–6 (2004)). GIP er et hormon utskilt fra slimhinnene i duodenum og jejunum som respons på absorbert fett og karbohydrat som stimulerer bukspyttkjertelen til å utsondre insulin. GIP er også kjent som glukoseavhengig insulinotrop polypeptid. GIP er et 42-aminosyre-gastrointestinalt regulatorisk peptid som stimulerer insulinsekresjon fra 10 pankreatiske betaceller i nærvær av glukose (Tseng, C., et al. PNAS 90:1992–1996 (1993)).

Eksendinene er peptider som ble isolert fra giften av gilaøglen. Eksendin-4 finnes i giften fra *Heloderma suspectum* (Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 265:20259–62 15 (1990); Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 267:7402–05 (1992); US-patent nr. 5 424 286). Eksendinene har noe sekvenslikhet med flere medlemmer av den glukagonlignende peptidfamilien, med den høyeste homologien, 53 %, med GLP-1(7-36)-amid (Goke, et al., J. Biol. Chem., 268:19650–55 (1993)).

20 Eksendin-4 virker på GLP-1-reseptorer på insulinutsondrende beta-TC1-celler, dispergerte akinærceller fra bukspyttkjertelen hos marsvin og parietale celler fra magen. Eksendin-4-peptidet stimulerer også frisetting av somatostatin og hemmer frisetting av gastrin i isolerte mager (Goke, et al, J. Biol. Chem. 268:19650–55 (1993); Schepp et al, Eur. J. Pharmacol., 69:183–91 (1994), 25 Eissele, et al., Life Sci., 55:629–34 (1994)). Basert på deres insulinotrope aktiviteter er anvendelsen av eksendin-3 og eksendin-4 foreslått til behandling av diabetes mellitus og forebygging av hyperglykemi (US-patent nr. 5 424 286).

30 Tallrike eksendin-4-derivater og -analoger (inkludert blant annet eksendin-4-agonister) som viser insulinotrop virkning, er kjent i teknikken (se f.eks. US-patent nr. 5 424 286, 6 268 343, 6 329 336, 6 506 724, 6 514 500, 6 528 486, 6 593 295, 6 703 359, 6 706 689, 6 767 887, 6 821 949, 6 849 714, 6 858 576, 6 872 700, 6 887 470, 6 887 849, 6 924 264, 6 956 026, 6 989 366, 7 022 674, 7 041 646, 7 115 569, 7 138 375, 7 141 547, 7 153 825 og 7 157 555). 35 Eksenatid er et syntetisk peptid som har den samme 39-aminosyresekvensen som eksendin-4. Eksenatid er et peptidinkretinmimetikum som oppviser

glukoregulatoriske aktiviteter som ligner det inkretinhormon-glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) hos pattedyr. Inkretinhormonene er hormoner som forårsaker en økning i mengden av insulin som frigjøres når glukosenivåene er normale, eller spesielt når de er forhøyet. Inkretinhormoner påvirker andre aktiviteter som er definert av insulinsekresjon, for eksempel kan de redusere glukagonproduksjon og forsinke gastrisk tømming. Videre kan inkretinhormonene forbedre insulinfølsomheten og muligens øke regenerering av celleøyer.

5

10

For å forenkle drøftingen heri betegnes familien av eksendin-4-peptider, inkludert syntetiske versjoner (f.eks. eksenatid), derivater og analoger som har insulinotrop aktivitet, under ett som eksenatid.

15

20

25

I ett aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen partikkelformuleringer av insulinotrope peptider som kan anvendes til å fremstille suspensjonsformuleringer. De insulinotrope peptidene ifølge den foreliggende oppfinnelsen skal ikke være begrenset av fremgangsmåten for syntese eller produksjon og skal omfatte insulinotrope peptider som er fremstilt fra naturlige kilder, eller syntetisert eller produsert ved rekombinante (enten produsert fra cDNA eller genomisk DNA), syntetiske, transgene og genaktiverede fremgangsmåter. I foretrukne utførelser av den foreliggende oppfinnelsen er det insulinotrope peptidet et GLP-1-peptid eller et eksendinpeptid (som beskrevet heri ovenfor), for eksempel GLP-1(7-36)-amid eller eksenatid. Den foreliggende oppfinnelsen omfatter også kombinasjoner av to eller flere insulinotrope peptider, for eksempel GLP-1(7-36)-amid og GIP.

30

35

Partikkelformuleringer ifølge oppfinnelsen er foretrukket kjemisk og fysisk stabile i minst 1 måned, foretrukket minst 3 måneder, mer foretrukket minst 6 måneder, mer foretrukket minst 12 måneder ved avgivelsestemperatur. Avgivelsestemperaturen er typisk normal kroppstemperatur, for eksempel ca. 37 °C, eller litt høyere, for eksempel ca. 40 °C. Videre er partikkelformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen foretrukket kjemisk og fysisk stabile i minst 3 måneder, foretrukket i minst 6 måneder, mer foretrukket i minst 12 måneder, ved lagringstemperatur. Eksempler på lagringstemperatur inkluderer kjøletemperatur, for eksempel ca. 5 °C eller romtemperatur, for eksempel ca. 25 °C.

5 En partikkelformulering kan anses som kjemisk stabil hvis mindre enn ca. 25 %, foretrukket mindre enn ca. 20 %, mer foretrukket mindre enn ca. 15 %, mer foretrukket mindre enn ca. 10 %, og mer foretrukket mindre enn ca. 5 % nedbrytningsprodukter av peptidpartiklene dannes etter ca. 3 måneder, foretrukket etter ca. 6 måneder, foretrukket etter ca. 12 måneder ved avgivelsestemperatur og etter ca. 6 måneder, etter ca. 12 måneder, og foretrukket etter ca. 24 måneder, ved lagringstemperatur.

10 En partikkelformulering kan anses som fysisk stabil hvis mindre enn ca. 10 %, foretrukket mindre enn ca. 5 %, mer foretrukket mindre enn ca. 3 %, mer foretrukket mindre enn 1 % aggregater av peptidpartiklene dannes etter ca. 3 måneder, foretrukket etter ca. 6 måneder ved avgivelsestemperatur, og ca. 6 måneder, foretrukket i ca. 12 måneder ved lagringstemperatur.

15

For å bevare proteinstabilitet holdes en insulinotrop peptidløsning generelt i frossen tilstand og lyofiliseres eller spraytørkes til fast tilstand. Tg (glassomvandlingstemperatur) kan være en faktor som må tas i betraktning for å oppnå stabile sammensetninger av peptid. Uten å foregi å være bundet av
20 noen spesiell teori er teorien om dannelse av et amorft faststoff med høy Tg for å stabilisere peptider, polypeptider eller proteiner blitt anvendt i farmasøytisk industri. Generelt, hvis et amorft faststoff har en høyere Tg, for eksempel 100 °C, vil peptidprodukter ikke ha mobilitet når de lagres ved romtemperatur eller til og med ved 40 °C, fordi lagringstemperaturen er under Tg. Beregninger
25 med anvendelse av molekylinformasjon har vist at hvis en glassomvandlingstemperatur er høyere enn en lagringstemperatur på 50 °C, er det null mobilitet for molekyler. Ingen molekylmobilitet korrelerer med ingen ustabilitetsproblemer. Tg er også avhengig av fuktighetsnivået i produktformuleringen. Generelt, jo mer fuktighet, desto lavere er Tg i
30 sammensetningen.

I noen aspekter av den foreliggende oppfinnelsen kan følgelig hjelpestoffer med høyere Tg inngå i proteinformuleringen for å forbedre stabiliteten, for eksempel sukrose (Tg = 75 °C) og trehalose (Tg = 110 °C). Foretrukket er
35 partikkelformuleringer formbare til partikler ved hjelp av prosesser som spraytørking, lyofilisering, inntørking, frysetørking, maling, granulering,

ultrasonisk dråpeforming, krystallasjon, presipitering eller andre teknikker som er tilgjengelige i teknikken for å danne partikler fra en blanding av komponenter. Partiklene er foretrukket i det vesentlige ensartet i form og størrelse.

5 En typisk spraytørkeprosess kan for eksempel inkludere lasting av en sprøytevæske inneholdende et peptid, for eksempel et insulinotropt peptid (f.eks. GLP-1(7-36)-amid eller eksenatid), og stabiliserende hjelpestoffer i et prøve-kammer. Prøvekammeret holdes typisk ved en ønsket temperatur, f.eks. kjøling til romtemperatur. Kjøling fremmer generelt proteinets stabilitet. En
10 løsning, emulsjon eller suspensjon innføres i spraytørkeren der fluidet atomiseres til dråper. Dråpene kan dannes ved anvendelse av en roterende forstøver, trykkdyse, pneumatisk dyse eller sonisk dyse. Dråpetåken bringes umiddelbart i kontakt med en tørkegass i et tørkekammer. Tørkegassen fjerner løsningsmiddelet fra dråpene og fører partiklene til et oppsamlingskammer.
15 Faktorer som kan påvirke utbyttet ved spraytørking inkluderer, men er ikke begrenset til, lokaliserte ladninger på partikler (som kan fremme adhesjon av partiklene til spraytørkeren) og partiklenes aerodynamikk (som kan gjøre det vanskelig å samle partiklene). Generelt avhenger utbyttet av spraytørkeprosessen delvis av partikkelformuleringen.

20 I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er partiklene dimensjonert slik at de kan avgis via en implanterbar legemiddelavgivelses-anordning. Ensartet form og størrelse på partiklene bidrar typisk til å tilveiebringe en konsistent og ensartet frisettings-hastighet fra en slik avgivelses-anordning, men det kan
25 imidlertid også anvendes et partikkelpreparat med en ikke-normal partikkelstørrelsesfordeling. I en typisk implanterbar osmotisk avgivelses-anordning som har en avgivelsesåpning, er for eksempel størrelsen på partiklene mindre enn ca. 30 %, foretrukket mindre enn ca. 20 %, mer foretrukket mindre enn ca. 10 %, av diameteren til avgivelsesåpningen. I en
30 utførelsesform av partikkelformuleringen for anvendelse med et osmotisk avgivelsessystem, hvori avgivelsesåpningens diameter i implantatet er innenfor et område på for eksempel ca. 0,1 til ca. 0,5 mm, kan partikkelstørrelser foretrukket være mindre enn ca. 50 mikrometer, mer foretrukket mindre enn ca. 10 mikrometer, foretrukket i et område fra ca. 3 til ca. 7 mikrometer. I en
35 utførelsesform er åpningen ca. 0,25 mm (250 μm), og partikkelstørrelsen er ca. 3–5 μm .

Ifølge oppfinnelsen er partiklene innlemmet i et suspensjonsvehikkel, og i en foretrukket utførelsesform utfelles de ikke i løpet av mindre enn ca. 3 måneder ved avgivelsestemperatur. Generelt sett har mindre partikler en tendens til å ha lavere utfellingsrate i viskøse vehikler enn større partikler. Følgelig er partikler i mikrometer- til nanostørrelse typisk ønskelig. I en utførelsesform av partikkelformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en implanterbar osmotisk avgivelsesanordning, hvori avgivelsesåpningens diameter i implantatet er innenfor et område på for eksempel ca. 0,1 til ca. 0,5 mm, kan partikkelstørrelser foretrukket være mindre enn ca. 50 mikrometer, mer foretrukket mindre enn ca. 10 mikrometer, foretrukket i et område fra ca. 3 til ca. 7 mikrometer.

Partikkelformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter én eller flere insulinotrope peptider, som beskrevet ovenfor, én eller flere stabilisatorer og en buffer. Stabilisatorene kan for eksempel være karbohydrat, antioksidant, aminosyre, buffer eller uorganisk forbindelse. Mengdene av stabilisatorer og buffer i partikkelformuleringen kan bestemmes eksperimentelt basert på stabilisatorenes og buffernes aktiviteter og formuleringens ønskede egenskaper. Typisk bestemmes mengden av karbohydrat i formuleringen ut fra aggregeringshensyn. Generelt bør ikke karbohydratnivået være for høyt for å unngå å fremme krystallvekst i nærvær av vann på grunn av overskytende karbohydrater som ikke er bundet til insulinotropt peptid. Typisk bestemmes mengden av antioksidant i formuleringen ut fra oksidasjonshensyn, mens mengden av aminosyre i formuleringen bestemmes av oksidasjonshensyn og/eller partiklenes formbarhet under spraytørking. Typisk bestemmes mengden av buffer i formuleringen ut fra hensyn til forbehandling, stabilitet og partiklenes formbarhet under spraytørking. Buffer kan være nødvendig for å stabilisere insulinotropt peptid under bearbeiding, f.eks. fremstilling av løsning og spraytørking når alle hjelpestoffer er solubilisert.

Eksempler på karbohydrater som kan inngå i partikkelformuleringen, inkluderer, men er ikke begrenset til, monosakkarider (f.eks. fruktose, maltose, galaktose, glukose, D-mannose og sorbose), disakkarider (f.eks. laktose, sukrose, trehalose og cellobiose), polysakkarider (f.eks. raffinose, melezitose, maltodekstriner, dextraner og stivelse) og alditols (asykliske polyoler, f.eks. mannitol, xylitol,

maltitol, laktitol, xylitol sorbitol, pyranosyl sorbitol og myoinositol). Foretrukne karbohydrater inkluderer ikke-reduserende sukkerarter så som sukrose, trehalose og raffinose.

5 Eksempler på antioksidanter som kan inngå i partikkelformuleringen, inkluderer, men er ikke begrenset til, metionin, askorbinsyre, natriumtiosulfat, katalase, platina, etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), sitronsyre, cysteiner, tioglyserol, tioglykolsyre, tiosorbitol, butylert hydroksanisol, butylert hydroksyltoluen og propylgallat.

10

Eksempler på aminosyrer som kan inngå i partikkelformuleringen, inkluderer, men er ikke begrenset til, arginin, metionin, glycin, histidin, alanin, L-leucin, glutaminsyre, iso-leucin, L-treonin-, 2-fenylamin, valin, norvalin, pralin, fenylalanin, tryptofan, serin, asparagines, cystein, tyrosin, lysin og norleucin.

15

Foretrukne aminosyrer inkluderer aminosyrer som lett oksiderer, f.eks. cystein, metionin og tryptofan.

20

Eksempler på buffere som kan inngå i partikkelformuleringen, inkluderer, men er ikke begrenset til, sitrat, histidin, sukkinat, fosfat, maleat, tris, acetat, karbohydrat og gly-gly. Foretrukne buffere inkluderer sitrat, histidin, sukkinat og tris.

25

Eksempler på uorganiske forbindelser som kan inngå i partikkelformuleringen, inkluderer, men er ikke begrenset til, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂ og MgCl₂.

30

I tillegg kan partikkelformuleringen omfatte andre eksipienter, for eksempel overflateaktive midler, fyllstoffer og salter. Eksempler på overflateaktive midler inkluderer, men er ikke begrenset til, polysorbat 20, polysorbat 80, PLURONIC® (BASF Corporation, Mount Olive, NJ) F68 og natriumdocecylsulfat (SDS). Eksempler på fyllstoffer inkluderer, men er ikke begrenset til, mannitol og glycin. Eksempler på salter inkluderer, men er ikke begrenset til, natriumklorid, kalsiumklorid og magnesiumklorid.

35

Alle komponenter som inngår i partikkelformuleringen, er typisk akseptable for farmasøytisk bruk på pattedyr, i særdeleshet på mennesker.

Tabell 1 nedenfor viser eksempler på områder av partikkelformulerings sammensetninger for partikler som omfatter eksenatid.

5

Tabell 1

	Område (vekt-%)	Foretrukket område (vekt-%)	Mer foretrukket område (vekt-%)
Partikkellasting i suspensjonsformulering	0,1 til 99,9 %	1 til 50 %	5 til 40 %
I partikler			
Eksenatidpeptid	1 til 99 %	5 til 70 %	10 til 60 %
Karbohydrat	0 til 99 %	2,5 til 40 %	5 til 30 %
Antioksidant og/eller aminosyre	0 til 99 %	2,5 til 30 %	5 til 30 %
Buffer	0 til 99 %	10 til 80 %	10 til 70 %

I en utførelsesform omfatter eksenatidpartikkelformuleringen eksenatidpeptid, sukrose (karbohydrat), metionin (antioksidant) og natriumsitrat/sitronsyre (sitratbuffer).

10

Tabell 2 nedenfor viser eksempler på områder av partikkelformulerings sammensetninger for partikler som omfatter GLP-1.

Tabell 2

	Område (vekt-%)	Foretrukket område (vekt-%)	Mer foretrukket område (vekt-%)
Partikkellasting i suspensjonsformulering	0,1 til 99,9 %	1 til 50 %	10-50 %
I partikler			
GLP-1-peptid	1 til 99 %	5 til 95 %	30-90 %

	Område (vekt-%)	Foretrukket område (vekt-%)	Mer foretrukket område (vekt-%)
Karbohydrater og/eller antioksidant og/eller aminoacid	0 til 99 %	0,1 til 30 %	2-20 %
Buffer	0 til 99 %	0,1 til 50 %	2-30 %

Innenfor disse vektprosentområdene for komponenter av partikkelformuleringen er noen foretrukne komponentforholdstall som følger: Insulinotropt peptid (f.eks. eksenatid eller GLP-1) og antioksidant (f.eks. metionin) – 1/10, 1/5, 1/2,5, 1/1, 2,5/1, 5/1, 10/1, foretrukket mellom ca. 1/5 til 5/1, mer foretrukket mellom ca. 1/3 til 3/1 (de samme komponentforholdstallene gjelder forholdet mellom insulinotropt peptid og aminosyre); insulinotropt peptid (f.eks. eksenatid eller GLP-1) og karbohydrat (f.eks. sukrose) – 1/10, 1/5, 1/2,5, 1/1, 2,5/1, 5/1, 10/1, foretrukket mellom ca. 1/5 til 5/1, mer foretrukket mellom ca. 1/3 til 3/1, og/eller insulinotropt peptid (f.eks. eksenatid eller GLP-1) og antioxidant+karbohydrat (f.eks. metionin+sukrose) – 1/20, 1/10, 1/5, 1/2, 5/1, 10/1, 20/1, foretrukket mellom ca. 1/5 til 5/1, mer foretrukket mellom ca. 1/3 til 3/1 (de samme komponentforholdstall gjelder forholdet mellom insulinotropt peptid og aminosyre+karbohydrat). Den foreliggende oppfinnelsen omfatter også områder som svarer til alle disse forholdstallene, for eksempel mellom ca. 1/20 og ca. 20/1, mellom ca. 1/10 og ca. 10/1, mellom ca. 1/5 og ca. 5/1, og så videre, så vel som for eksempel mellom ca. 1/5 og ca. 3/1, og så videre.

Sammenfatningsvis blir insulinotrope peptider formulert til tørkede pulvere i fast tilstand som bevarer maksimal kjemisk og biologisk stabilitet for proteiner eller peptider. Partikkelformuleringen tilbyr langtidslagringsstabilitet ved høy temperatur og tillater derfor avgivelse av stabilt og biologisk effektivt peptid til et individ over lengre perioder.

Fordelingen av partikkelstørrelse i tørt partikkelpulver kan kontrolleres godt (0,1 mikrometer – 20 mikrometer), for eksempel ved hjelp av fremgangsmåtene med spraytørring eller lyofilisering for å fremstille partikkelformuleringene. Prosessparametrene for dannelse av det tørre pulveret er optimale for å produsere partikler med ønsket partikkelstørrelse, densitet og overflateareal.

De valgte hjelpestoffene og bufferen i partikkelformuleringen kan for eksempel tilveiebringe følgende funksjoner: densitetsmodifisering av tørt pulver; bevaring av peptidets kjemiske stabilitet; vedlikehold av peptidets fysiske stabilitet (f.eks. høy glassomvandlingstemperatur og unngåelse av fase- til faseomvandling); produksjon av homogene dispersjoner i suspensjon ved anvendelse av fyllstoffer; modifikasjon av hydrofobisitet og/eller hydrofilitet for å manipulere tørt pulvers løselighet i utvalgte løsningsmidler og manipulering av pH under bearbeiding og vedlikehold av pH i produktet (av hensyn til løselighet og stabilitet).

Partikkelformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er eksemplifisert heri nedenfor med henvisning til eksenatid og GLP-1(7-36)-amid som eksempler på insulinotrope peptider (se eksempel 1 og eksempel 2). Disse eksemplene er ikke ment å være begrensende.

2.1.2 Vehikkel- og suspensjonsformuleringer

I ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer suspensjonsvehikkelet et stabilt miljø der den insulinotrope peptidpartikkelformuleringen er dispergert. Partikkelformuleringene er kjemisk og fysisk stabile (som beskrevet ovenfor) i suspensjonsvehikkelet. Suspensjonsvehikkelet omfatter typisk én eller flere polymerer og ett eller flere løsningsmidler som danner en oppløsning med tilstrekkelig viskositet til jevnt å suspendere partiklene som omfatter det insulinotrope peptidet.

Viskositeten i suspensjonsvehikkelet er typisk tilstrekkelig til å hindre at partikkelformuleringen som er suspendert deri, utfelles under lagring og anvendelse til en fremgangsmåte for avgivelse, for eksempel i en implanterbar legemiddelavgivelsesanordning. Suspensjonsvehikkelet er biologisk nedbrytbart ved at suspensjonsvehikkelet desintegreres eller brytes ned over et tidsrom som respons på et biologisk miljø. Desintegreringen av suspensjonsvehikkelet kan oppstå ved én eller flere fysiske eller kjemiske nedbrytende prosesser, for eksempel ved enzymatisk virkning, oksidasjon, reduksjon, hydrolyse (f.eks. proteolyse), forskyvning (f.eks. ionebytte) eller oppløsning ved solubilisering, emulsjon eller micelledannelse. Etter at suspensjonsvehikkelet desintegreres,

absorberes komponenter i suspensjonsvehikket eller dissiperes på annen måte av kroppen og omgivende vev hos pasienten.

5 Løsningsmidlet som polymeren er oppløst i, kan påvirke egenskapene til suspensjonsformuleringen, så som atferden til den insulinotrope peptidpartikkelformuleringen under lagring. Et løsningsmiddel kan velges i kombinasjon med en polymer, slik at det resulterende suspensjonsvehikket oppviser faseseparasjon ved kontakt med det vandige miljøet. I noen utførelsesformer av oppfinnelsen kan løsningsmidlet velges i kombinasjon med 10 polymeren slik at det resulterende suspensjonsvehikket oppviser faseseparasjon ved kontakt med det vandige miljøet som har mindre enn ca. 10 % vann.

Løsningsmidlet kan være et akseptabelt løsningsmiddel som er ikke blandbart 15 med vann. Løsningsmidlet kan også velges slik at polymeren er oppløselig i løsningsmidlet ved høye konsentrasjoner, for eksempel ved en polymerkonsentrasjon som er større enn ca. 30 %. Typisk er imidlertid det insulinotrope peptidet i det vesentlige uløselig i løsningsmidlet. Eksempler på løsningsmidler som er nyttige i utførelsen av den foreliggende oppfinnelsen, 20 inkluderer, men er ikke begrenset til, laurylalkohol, benzylbenzoat, benzylalkohol, laurylalkohollaktat, dekanol (også kalt decylalkohol), etylheksyllaktat og langkjedede (C_8 til C_{24}) alifatiske alkoholer, estere eller blandinger derav. Løsningsmidlet som anvendes i suspensjonsvehikket, kan være "tørt" ved at det har et lavt fuktighetsinnhold. Foretrukne løsningsmidler 25 for anvendelse i formulering av suspensjonsvehikket omfatter lauryllaktat, laurylalkohol, benzylbenzoat og kombinasjoner derav.

Eksempler på polymerer for formulering av suspensjonsvehiklene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, en polyester 30 (f.eks. polymelkesyre eller polylaktidpolyglykolsyre), pyrrolidon (f.eks. polyvinylpyrrolidon (PVP) med en molekylvekt i området fra ca. 2000 til ca. 1 000 000), ester eller eter av en umettet alkohol (f.eks. vinylacetat), polyoksyetylenpolyoksypropylen-blokkopolymer eller blandinger derav. I en utførelsesform er polymeren PVP med en molekylvekt fra 2000 til 1 000 000. I 35 en foretrukket utførelsesform er polymeren polyvinylpyrrolidon K-17 (som typisk har en omtrentlig gjennomsnittlig molekylvekt i området fra 7900 til 10 800).

Polyvinylpyrrolidon kan karakteriseres ved sin K-verdi (f.eks. K-17), som er en viskositetsindeks. Polymeren som anvendes i suspensjonsvehikkelet, kan omfatte én eller flere forskjellige polymerer eller kan omfatte forskjellige graderinger av én enkelt polymer. Løsningsmidlet som anvendes i suspensjonsvehikkelet, kan også være tørt eller ha et lavt fuktighetsinnhold.

Generelt sett kan et suspensjonsvehikkel ifølge den foreliggende oppfinnelsen variere i sammensetning basert på de ønskede ytelsesegenskapene. I en utførelsesform kan suspensjonsvehikkelet omfatte ca. 40 % til ca. 80 % (vekt-%) polymer(er) og ca. 20 % til ca. 60 % (vekt-%) løsningsmiddel/-midler. Foretrukne utførelser av et suspensjonsvehikkel omfatter vehikler dannet av polymer(er) og løsningsmiddel/løsningsmidler kombinert i følgende forhold: ca. 25 % løsningsmiddel og ca. 75 % polymer, ca. 50 % løsningsmiddel og ca. 50 % polymer, ca. 75 % løsningsmiddel og ca. 25 % polymer.

Suspensjonsvehikkelet kan oppvise newtonsk atferd. Suspensjonsvehikkelet er typisk formulert for å gi en viskositet som opprettholder en ensartet dispersjon av partikkelformuleringen i en forhåndsbestemt tidsperiode. Dette bidrar til å lette dannelsen av en suspensjonsformulering som er skreddersydd for å tilveiebringe kontrollert avgivelse av det insulinotrope peptidet med en ønsket hastighet. Suspensjonsvehikkelets viskositet kan variere avhengig av ønsket anvendelsesområde, størrelse og type partikkelformulering, og lastingen av partikkelformuleringen i suspensjonsvehikkelet. Suspensjonsvehikkelets viskositet kan varieres ved å endre typen eller den relative mengden av løsningsmidlet eller polymeren som anvendes.

Suspensjonsvehikkelet kan ha en viskositet varierende fra ca. 100 poise til 1 000 000 poise, foretrukket fra ca. 1000 poise til ca. 100 000 poise. Viskositeten kan måles ved 37 °C, ved en skjærhastighet på 10^{-4} /sek ved hjelp av et parallellplate-rheometer. I noen utførelsesformer varierer suspensjonsvehikkelets viskositet fra ca. 5000 poise til ca. 50 000 poise. I foretrukne utførelsesformer ligger viskositetsområdet mellom ca. 12 000 til ca. 18 000 poise ved 33 °C.

Suspensjonsvehikkelet kan oppvise fase-separasjon når det bringes i kontakt med det vandige miljøet, imidlertid oppviser typisk suspensjonsvehikkelet i det

vesentlige ingen faseseparasjon som en funksjon av temperatur. Suspensjonsvehikkelet oppviser for eksempel typisk ingen faseseparasjon ved en temperatur som varierer fra ca. 0 °C til ca. 70 °C og ved temperatursykluser så som sykluser fra 4 °C til 37 °C til 4 °C.

5

Suspensjonsvehikkelet kan fremstilles ved å kombinere polymeren og løsningsmidlet under tørre betingelser, for eksempel i en tørr kasse. Polymeren og løsningsmidlet kan kombineres ved en forhøyet temperatur, så som fra ca. 40 °C til ca. 70 °C, og tillates å kondensere og danne enkeltfasen. Ingrediensene kan blandes under vakuum for å fjerne luftbobler som produseres fra de tørre ingrediensene. Ingrediensene kan kombineres ved hjelp av et konvensjonelt blandeapparat, for eksempel et blandeapparat med dobbel spiralblad eller lignende, innstilt på en hastighet på ca. 40 o/min. Imidlertid kan det også benyttes høyere hastigheter for å blande ingrediensene. Når en flytende løsning av ingrediensene er oppnådd, kan suspensjonsvehikkelet avkjøles til romtemperatur. Differensialskanningskalorimetri (DSC) kan anvendes for å kontrollere at suspensjonsvehikkelet er en enkeltfase. Videre kan komponentene i vehikkelet (f.eks. løsningsmidlet og/eller polymeren) behandles slik at peroksider i vesentlig grad reduseres eller i vesentlig grad fjernes (f.eks. ved behandling med metionin, se f.eks. U.S. patentsøknad nr. 2007-0027105).

10

15

20

Partikkelformuleringen, omfattende et insulinotropt peptid, settes til suspensjonsvehikkelet for å danne en suspensjonsformulering. Suspensjonsformuleringen kan fremstilles ved å dispergere partikkelformuleringen i suspensjonsvehikkelet. Suspensjonsvehikkelet kan oppvarmes og partikkelformulering settes til suspensjonsvehikkelet under tørre forhold. Ingrediensene kan blandes under vakuum ved en forhøyet temperatur, slik som fra ca. 40 °C til ca. 70 °C. Ingrediensene kan blandes ved en tilstrekkelig høy hastighet, slik som fra ca. 40 o/min til ca. 120 o/min, og i en tilstrekkelig tidsperiode, for eksempel ca. 15 minutter, for å oppnå en ensartet dispersjon av partikkelformuleringen i suspensjonsvehikkelet. Blandeapparatet kan være et blandeapparat med dobbelt spiralblad eller et annet egnet blandeapparat. Den resulterende blandingen kan fjernes fra blandeapparatet, forsegles i en tørr beholder for å hindre at vann kontaminerer suspensjonsformuleringen, og avkjøles til romtemperatur før ytterligere bruk, for

25

30

35

eksempel lasting i en implanterbar legemiddelavgivelsesanordning, enhetsdoseringsbeholder eller flerdoseringsbeholder.

5 Suspensjonsformuleringen har typisk et totalt fuktighetsinnhold på mindre enn ca. 10 vekt-%, foretrukket mindre enn ca. 5 vekt-%, og mer foretrukket mindre enn ca. 4 vekt-%.

10 Suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er eksemplifisert heri nedenfor med henvisning til eksenatid og GLP-1(7-36)-amid som eksempler på insulinotrope peptider (se eksempel 3 og eksempel 4). Disse eksemplene er ikke ment å være begrensende.

15 Sammenfatningsvis tilveiebringer komponentene i suspensjonsvehikkelet biokompatibilitet. Komponenter i suspensjonsvehikkelet tilbyr egnede kjemisk-fysiske egenskaper for å danne stabile suspensjoner av for eksempel partikkelformuleringer som tørt pulver. Disse egenskapene inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende: suspensjonens viskositet, vehikkelets renhet, vehikkelets restfuktighet, vehikkelets densitet, kompatibilitet med de tørre pulverne, kompatibilitet med implanterbare anordninger, polymerens molekylvekt, vehikkelets stabilitet og vehikkelets hydrofobitet og hydrofilitet. 20 Disse egenskapene kan manipuleres og kontrolleres, for eksempel ved å variere vehikkelets sammensetning og manipulasjon av forholdet mellom komponentene som anvendes i suspensjonsvehikkelet.

3.0.0 Avgivelse av suspensjonsformuleringer

25 Suspensjonsformuleringene beskrevet heri kan anvendes i en implanterbar legemiddelavgivelsesanordning for å tilveiebringe vedvarende tilførsel av en forbindelse over en forlenget tidsperiode, for eksempel over uker, måneder eller opptil ca. ett år. En slik implanterbar legemiddelavgivelsesanordning er typisk i stand til å avgi forbindelsen ved en ønsket strømningshastighet over en ønsket 30 tidsperiode. Suspensjonsformuleringen kan lastes inn i den implanterbare legemiddelavgivelsesanordningen med konvensjonelle teknikker.

Suspensjonsformuleringen kan for eksempel avgis ved hjelp av en osmotisk, mekanisk, elektromekanisk eller kjemisk drevet legemiddelavgivelsesanordning.

Det insulinotrope peptidet avgis ved en strømningshastighet som er terapeutisk effektiv for individet som har behov for behandling med insulinotrop peptid.

5 Det insulinotrope peptidet kan avgis over en periode som strekker seg fra mer enn ca. en uke til ca. et år eller mer, foretrukket i ca. en måned til ca. et år eller mer, mer foretrukket i ca. tre måneder til ca. et år eller mer. Den implanterbare legemiddelavgivelsesplanen kan omfatte et reservoar som har minst én åpning gjennom hvilken det insulinotrope peptidet avgis. Suspensjonsformuleringen kan lagres i reservoaret. I en utførelsesform er den implanterbare legemiddelavgivelsesplanen en osmotisk avgivelsesplan, hvori avgivelse av legemiddelet er osmotisk drevet. Noen osmotiske avgivelsesplaner og deres komponentdeler er blitt beskrevet, for eksempel DUROS[®] avgivelsesplan eller lignende planer (se f.eks. US-patent nr. 5 609 885, 5 728 396, 5 985 305, 5 997 527, 6 113 938, 6 132 420, 15 6 156 331, 6 217 906, 6 261 584, 6 270 787, 6 287 295, 6 375 978, 6 395 292, 6 508 808, 6 544 252, 6 635 268, 6 682 522, 6 923 800, 6 939 556, 6 976 981, 6 997 922, 7 014 636, 7 207 982, 7 112 335, 7 163 688, US-patent nr. 2005-0175701, 2007-0281024 og 2008-0091176).

20 DUROS[®]-avgivelsesplanen består typisk av et sylindrisk reservoar som inneholder den osmotiske motoren, stempelet og legemiddelformuleringen. Reservoaret er avsluttet i den ene enden av en membran med hastighetskontrollert vannpermeabilitet og avsluttet i den andre enden av en diffusjonsmoderator hvorigjennom legemiddelformuleringen frisettes fra legemiddelreservoaret. Stempelet skiller legemiddelformuleringen fra den osmotiske motoren og benytter en tetning for å hindre at vannet i det osmotiske motorrommet trenger inn i legemiddelreservoaret. Diffusjonsmoderatoren er i forbindelse med legemiddelformuleringen konstruert for å hindre kroppsvæske å trenge inn i legemiddelreservoaret gjennom åpningen.

30 DUROS[®]-planen frisetter et terapeutisk middel i en forhåndsbestemt hastighet basert på osmoseprinsippet. Ekstracellulær væske kommer inn i DUROS[®]-planen gjennom en semipermeabel membran direkte til en saltmotor som ekspanderer for å drive stempelet i en langsom og jevn avgivelseshastighet. Stempelets bevegelse tvinger legemiddelformuleringen som skal frisettes gjennom åpningen eller utløpsporten ved en forhåndsbestemt

35

skjærhastighet. I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er beholderen for DUROS[®]-anordningen lastet med en suspensjonsformulering av den foreliggende oppfinnelsen bestående av for eksempel GLP-1(7-36)-amid eller eksenatid, hvori anordningen er i stand til å avgi suspensjonsformuleringen til et individ over et lengre tidsrom (f.eks. ca. 3, ca. 6 eller ca. 12 måneder) ved en forhåndsbestemt, terapeutisk effektiv avgivelseshastighet.

Implanterbare anordninger, for eksempel DUROS[®]-anordningen, tilveiebringer følgende fordeler for administrering av et fordelaktig middelformulering: ekte nulte ordens farmakokinetisk frisetting av det fordelaktige middelet; langvarig frisettingstidsrom (f.eks. opptil ca. 12 måneder) og pålitelig avgivelse og dosering av et fordelaktig middel.

Andre implanterbare legemiddelavgivelsesanordninger kan anvendes ved utøvelsen av den foreliggende oppfinnelsen og kan omfatte implanterbare pumper av regulatortypen som tilveiebringer konstant strømning, justerbar strømning eller programmerbar strømning av forbindelsen, slik som de som er tilgjengelig fra Codman og Shurtleff, Inc. (Raynham, MA), Medtronic, Inc. (Minneapolis, Minnesota) og Tricumed Medizintechnik GmbH (Tyskland).

Implanterbare anordninger, for eksempel DUROS[®]-anordningen, tilveiebringer følgende fordeler for administrering av suspensjonsformuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen: ekte nulte ordens farmakokinetisk frisetting av det insulinotrope peptidet, langvarig frisettingstidsrom (f.eks. opptil ca. 12 måneder) og pålitelig avgivelse og dosering av et fordelaktig middel.

Mengden fordelaktig middel som anvendes i avgivelsesanordningen ifølge oppfinnelsen er mengden som er nødvendig for å avgi en terapeutisk effektiv mengde av midlet for å oppnå det ønskede terapeutiske resultatet. I praksis vil dette variere avhengig av variabler som for eksempel det aktuelle middelet, stedet for avgivelse, tilstandens alvorlighetsgrad og den ønskede terapeutiske effekten. For en osmotisk avgivelsesanordning er typisk volumet til et kammer for det fordelaktige middelet omfattende den fordelaktige middelformuleringen mellom ca. 100 µl til ca. 1000 µl, mer foretrukket mellom ca. 120 µl og ca. 500 µl, mer foretrukket mellom ca. 150 µl og ca. 200 µliter.

Typisk implanteres den osmotiske avgivelsesanordningen i individet, for eksempel subkutan. Anordningen(e) kan innsettes i den ene eller begge armene (f.eks. i innsiden, utsiden eller baksiden av øvre arm) eller i bukhulen. Foretrukne steder i bukhulen er under abdominal hud i området som strekker seg fra undersiden av ribbena til ovenfor midjen. For å tilveiebringe et antall steder for innsetting av én eller flere osmotiske avgivelsesanordninger i bukhulen, kan bukveggen deles i 4 kvadranter som følger: øvre høyre kvadrant strekker seg 5–8 centimeter under høyre ribben og ca. 5–8 centimeter til høyre for midtlinjen, nedre høyre kvadrant strekker seg 5–8 centimeter over midjen og 5–8 centimeter til høyre for midtlinjen, øvre venstre kvadrant strekker seg 5–8 centimeter under venstre ribben og ca. 5–8 centimeter til venstre for midtlinjen, og nedre venstre kvadrant strekker seg 5–8 centimeter over midjen og 5–8 centimeter til venstre for midtlinjen. Dette tilveiebringer flere tilgjengelige steder for implantasjon av én eller flere anordninger for én eller flere anledninger.

15

Suspensjonsformuleringen kan også avgis fra en legemiddelavgivelsesanordning som ikke er implanterbar eller implantert, for eksempel en ekstern pumpe, så som en peristaltisk pumpe som anvendes til subkutan avgivelse i et sykehus.

20

Suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også anvendes i infusjonspumper, for eksempel ALZET® (DURECT Corporation, Cupertino CA) osmotiske pumper som er miniatyr-infusjonspumper for kontinuerlig dosering av forsøksdyr (f.eks. mus og rotter).

25

Suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også anvendes i form av injeksjoner for å gi høyt konsentrerte bolusdoser av biologisk aktive insulinotrope peptider.

30

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen ville den kontinuerlige avgivelsen av for eksempel derivater og analoger av GLP-1, som har korte halveringstider etter injeksjon i mennesker (f.eks. GLP-1(7-36)-amid eller eksenatid) fra en implanterbar anordning være spesielt gunstig. Videre kan anvendelsen av en implanterbar anordning, for eksempel DUROS®-anordningen, for å avgi insulinotrope peptider redusere injeksjonsrelaterte bivirkninger og, med økt doseringsbequemmelighet, tilveiebringe økt etterlevelse av behandling.

35

Varigheten for avgivelse av legemidler fra ett implantat kan være uker eller så lenge som ett år.

5 Noen fordeler og nyttemomenter ved avgivelse av suspensjonsformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen via en osmotisk avgivelsesanordning, for eksempel en DUROS[®]-anordning, inkluderer, men er ikke begrenset til, det følgende. Økt etterlevelse av behandling kan resultere i bedre effekt, og dermed kan økt etterlevelse oppnås ved hjelp av en implantert osmotisk avgivelsesanordning. Behandlingens effekt kan forbedres fordi en implanterbar osmotisk anordning, for eksempel en DUROS[®]-anordning, kan gi kontinuerlig og konsistent avgivelse av legemiddel (f.eks. GLP-1 eller eksenatid) 24 timer i døgnet for å tilveiebringe bedre kontroll av blodglukosenivåer dag og natt. Videre er det antatt at inkretiner og inkretinmimetika kan beskytte betacellene i bukspyttkjertelen og bremse utviklingen av type 2-diabetes mellitus. 10 Døgnkontinuerlig og konsistent avgivelse av legemidler med inkretiner eller inkretinmimetika fra DUROS[®]-anordningen kan dermed gi enda bedre beskyttelse av betacellene og kan tilveiebringe reversering av sykdomsutviklingen. Kontinuerlig avgivelse av insulinotrope peptider (f.eks. GLP-1 eller eksenatid) fra DUROS[®]-anordningen gir også behandlede individer fullstendig fleksibilitet ved planlegging av måltider og dermed en økt livskvalitet sammenlignet med for eksempel behandling med bolusinjeksjoner som må avpasses i tid i forhold til de viktigste måltidene på dagen. Og i motsetning til andre formuleringer for vedvarende frisetting og depotinjeksjoner kan legemiddeldosering ved bruk en DUROS[®]-anordning umiddelbart stanses ved 20 fjerning av anordningen, for eksempel hvis det oppstår et sikkerhetsproblem for et bestemt individ. 25

I tillegg til GLP-1-derivater og -analoger som oppviser insulinotrop virkning, har andre derivater av GLP-1 (f.eks. GLP-1(9-36)-amid) vist seg å redusere 30 blodglukose ved en mekanisme som ikke involverer insulinutskillelse (Deacon, C.F., et al, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 282:E873-E879 (2002)). Enn videre har GLP-1(9-36)-amid vist seg å redusere postprandial glykemi uavhengig av gastrisk tømming og insulinsekresjon (Meier, J.J., et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 290: E1118-E1123 (2006)). Følgelig omfatter den 35 foreliggende oppfinnelsen i et annet aspekt formuleringen av slike GLP-1-derivater til partikler, suspensjon av partiklene i et vehikkel, og avgivelse av

disse suspensjonsformuleringene til individer for å redusere blodglukose og/eller for å redusere postprandial glykemi, hovedsakelig som beskrevet heri ovenfor for GLP-1-derivater og -analoger som viser insulinotrop virkning. I tillegg later GIP(3-42) til å være en svak GIP-reseptorantagonist som ikke utøver insulinrelatert glukoregulering. Slike GLP-derivater kan også formuleres (enkeltvis eller i kombinasjon med andre peptider) i tråd med veiledningen presentert heri.

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter også fremgangsmåter for fremstilling av formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen, inkludert partikkelformuleringer, suspensjonsvehikler og suspensjonsformuleringer beskrevet heri ovenfor.

4.0.0 Anvendelser av suspensjonsformuleringer

Suspensjonsformuleringer som beskrevet heri, tilveiebringer lovende alternativer til insulinbehandling for personer med diabetes mellitus. Diabetes mellitus type 2 eller type 2-diabetes (også kalt ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (NIDDM) eller diabetes med voksen debut) er en stoffskiftesykdom som først og fremst er preget av insulinresistens, relativ insulinmangel og hyperglykemi. Suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, omfattende insulinotrope peptider, er anvendelige for å stimulere insulinsekresjon, undertrykke glukagonsekresjon, forsinke gastrisk tømming og muligens øke insulinsensitivitet i perifert vev som muskler og fett.

Suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være nyttige i behandlingen av diabetes (for eksempel diabetes mellitus og svangerskapsdiabetes) og diabetesrelaterte lidelser (f.eks. diabetisk kardiomyopati, insulinresistens, diabetisk nevropati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, katarakter, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hypertensjon, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, aterosklerose og vevsiskemi, særlig myokardiskemi), så vel som hyperglykemi (f.eks. relatert til behandling med medisiner som øker risikoen for hyperglykemi, inklusive betablokkere, tiaziddiuretika, kortikosteroider, niacin, pentamidin, proteasehemmere, L-asparaginase og noen antipsykotika), reduksjon av matinntak (f.eks. behandling av fedme, appetittkontroll eller vektreduksjon), hjerneslag, senking av

plasmalipider, akutt koronarsyndrom, hibernerende myokard, regulering av gastrointestinal motilitet og øking av urinutskillelsen.

5 I tillegg kan suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen være potensielle regulatorer av appetitt hos personer som behandles med formuleringene.

10 I en utførelsesform administreres suspensjonsformuleringer ved hjelp av en osmotisk avgivelsesanordning som beskrevet ovenfor. Eksempler på mål hastighetene for avgivelse av suspensjonsformuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen, omfattende insulinotrope peptider, inkluderer, men er ikke begrenset til: suspensjonsformuleringer omfattende partikkelformuleringer omfattende GLP-1 (f.eks. GLP-1(7-36)-amid), mellom ca. 20 µg/dag og ca. 900 µg/dag, foretrukket mellom ca. 100 µg/dag og ca. 600 µg/dag, for eksempel 15 på ca. 480 µg/dag, og suspensjonsformuleringer omfattende partikkelformuleringer omfattende eksenatid, mellom ca. 5 µg/dag, og ca. 320 µg/dag, foretrukket mellom ca. 5 µg/dag, og ca. 160 µg/dag, for eksempel på ca. 10 µg/dag til ca. 20 µg/dag. En utgående skjærhastighet for suspensjonsformuleringen fra den osmotiske avgivelsesanordningen fastsettes 20 slik at daglige mål for målgivelseshastighet for det insulinotrope peptidet med rimelighet oppnås ved i det vesentlige kontinuerlig, enhetlig angivelse av suspensjonsformuleringen fra den osmotiske avgivelsesanordningen. Eksempler på utgående skjærhastigheter inkluderer, men er ikke begrenset til, ca. 1 til ca. 1×10^{-7} resiprokt sekund, foretrukket ca. 4×10^{-2} til ca. 6×10^{-4} resiprokt 25 sekund, mer foretrukket 5×10^{-3} til 1×10^{-3} resiprokt sekund.

30 Et individ som behandles med suspensjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, kan også dra nytte av samtidig behandling med andre midler (f.eks. sulfonylurea, meglitinider (f.eks. repaglinid og nateglinid), metformin og kombinasjoner av slike midler), alfaglucosidasehemmere, amylin (samt syntetiske analoger som pramlintid), dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV)-inhibitorer (f.eks. sitagliptin og vildagliptin), og lang-/korttidsvirkende insuliner.

35 Bruk av orale dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV eller DPP-4)-inhibitorer oralt for å hindre spaltning av GLP-1 kan være spesielt nyttig når suspensjonsformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter en GLP-

1-variant som er spaltbar av dipeptidylpeptidase-IV (se f.eks. US-patent nr. 7 205 409).

5 Eksempel 5 presenterer data som viser at avgivelse av en formulering omfattende eksenatid som bruker DUROS[®]-anordningen, resulterte i reduserte blodglukosenivåer og vekttap hos behandlede dyr.

Andre formål kan være åpenbare for fagmannen ved å gjennomgå følgende beskrivelse og krav.

10 **Eksperimentelt**

Følgende eksempler er fremsatt for å gi fagmannen en komplett redegjørelse og beskrivelse av hvordan man fremstiller og anvender anordninger, fremgangsmåter og formler ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og er ikke ment å begrense omfanget av hva oppfinneren betrakter som oppfinnelsen. Det er gjort bestrebelse for å sikre nøyaktighet med hensyn til tallene som anvendes (f.eks. mengder, temperatur osv.), men det må tas hensyn til visse eksperimentelle feil og avvik. Med mindre annet er angitt, er deler vektdeler, molekylvekt er gjennomsnittlig molekylvekt, temperaturen er i grader celsius, og trykk er ved eller nær atmosfærisk trykk.

20

Sammensetningene som produseres ifølge den foreliggende oppfinnelsen, oppfyller spesifikasjonene for innhold og renhet som kreves av farmasøytiske produkter.

Eksempel 1

25 **Eksenatidpartikkelformuleringer**

Dette eksemplet beskriver fremstilling av eksenatidpartikkelformuleringer.

A. Formulering 1.

30 Eksenatid (0,25 g) ble oppløst i 50 mM natriumsitratbuffer ved pH 6,04. Oppløsningen ble dialysert med en formuleringsløsning inneholdende natriumsitratbuffer, sukrose og metionin. Den formulerte oppløsningen ble deretter spraytørket med Buchi 290 med 0,7 mm dyse, utløpstemperatur på

75 °C, forstøvingstrykk på 100 psi, faststoffinnhold på 2 % og strømningshastighet på 2,8 ml/min. Det tørre pulveret inneholdt 21,5 % eksenatid med 4,7 % restfuktighet og 0,228 g/ml densitet.

B. Formuleringer 2 og 3.

5 Ytterligere to formuleringer av eksenatid ble fremstilt hovedsakelig ved fremgangsmåten som nettopp er beskrevet. Nedenfor her i tabell 3 vises et sammendrag av vektprosentene (vekt-%) av komponentene i formuleringene 1, 2 og 3.

10

Tabell 3

Komponent	Partikkelformulering 1 (vekt-%)	Partikkelformulering 2 (vekt-%)	Partikkelformulering 3 (vekt-%)
Eksenatid	21,5	11,2	50,0
Natriumsitrat*	63,6	74,7	28,4
Sitronsyre*	7,1	9,1	3,6
Sukrose	3,9	2,5	9,0
Metionin	3,9	2,5	9,0

* Natriumsitrat/sitronsyre dannet sitratbuffer for denne partikkelformuleringen.

Eksempel 2

GLP-1-pulver

15 Dette eksemplet beskriver fremstilling av en GLP-1(7-36)-amidpartikkelformulering. GLP-1(7-36)-amid (1,5 g) ble oppløst i 5 mM natriumsitratbuffer ved pH 4. Oppløsningen ble dialysert med en formulering som inneholder natriumsitratbuffer og metionin. Den formulerte oppløsningen ble deretter spraytørket med Buchi 290 med 0,7 mm dyse, utløpstemperatur på 70 °C, forstøvingstrykk på 100 psi, faststoffinnhold på 1,5 % og
20 strømningshastighet på 2,8 ml/min. Det tørre pulveret inneholdt 90 % GLP-1(7-36)-amid.

Eksempel 3**Eksenatidsuspensjonsformulering**

Dette eksemplet beskriver fremstilling av suspensjonsformuleringer omfattende et suspensjonsvehikkel og en eksenatidpartikkelformulering.

5 **A. Suspensjonsformulering med 20 vekt-% eksenatidpartikler.**

En eksenatidpartikkelformulering ble generert ved spraytørking og inneholdt 20 vekt-% eksenatid, 32 vekt-% sukrose, 16 vekt-% metionin og 32 vekt-% sitratbuffer.

10 Et suspensjonsvehikkel ble dannet ved å oppløse polymeren polyvinylpyrrolidon i løsningsmidlet benzylbenzoat i et vektforhold på ca. 50/50. Vehikkelets viskositet var ca. 12 000 til 18 000 poise målt ved 33 °C. Partikler inneholdende peptidet eksenatid ble dispergert gjennom hele vehikkelet med en partikkelkonsentrasjon på 10 vekt-%.

15 **B. Suspensjonsformuleringer av partikkelformuleringer 1, 2 og 3.**

Et suspensjonsvehikkel ble dannet ved å oppløse polymeren polyvinylpyrrolidon K-17 (som typisk har et omtrentlig gjennomsnittlig molekylvektområde på 7900 – 10 800) i løsningsmidlet benzylbenzoat oppvarmet til ca. 65 °C i en tørr atmosfære og redusert trykk ved et vektforhold på ca. 50/50. Vehikkelets viskositet var ca. 12 000 til 18 000 poise målt ved 33 °C. Partikkelformuleringer 1–3, beskrevet i eksempel 1, ble dispergert gjennom hele vehikkelet ved konsentrasjonene (i vektprosent) vist i tabell 4.

Tabell 4

Komponent	Suspensjons- formulering 1 (vekt-%)	Suspensjons- formulering 2 (vekt-%)	Suspensjons- formulering 3 (vekt-%)
Partikkel- formulering 1	21,40	-	-
Partikkel-	-	11,73	-

Komponent	Suspensjons- formulering 1 (vekt-%)	Suspensjons- formulering 2 (vekt-%)	Suspensjons- formulering 3 (vekt-%)
formulering 2			
Partikkel- formulering 3	-	-	10,05
Polyvinyl- pyrrolidon	39,30	44,13	44,98
Benzylbenzoat	39,30	44,13	44,98

Eksempel 4

GLP-1(7-36)-amid-formulering

5 Dette eksemplet beskriver fremstilling av en suspensjonsformulering omfattende et suspensjonsvehikkel og en GLP-1(7-36)-amidpartikkelformulering. En GLP-1(7-36)-amidpartikkelformulering ble generert ved spraytørking og inneholdt 90 vekt-% GLP-1, 5 vekt-% metionin og 5 vekt-% sitratbuffer.

10 Et suspensjonsvehikkel inneholdende polymeren polyvinylpyrrolidon ble oppløst i løsningsmidlet benzylbenzoat i et vektforhold på ca. 50/50. Vehikkelets viskositet var cirka 12 000 til 18 000 poise målt ved 33 °C. Partikler inneholdende peptidet GLP-1(7-36)-amid ble dispergert gjennom hele vehikkelet ved en partikkelkonsentrasjon på 33 vekt-%.

Eksempel 5

15 **Kontinuerlig avgivelse av eksenatid ved anvendelse av DUROS®-anordning resulterte i reduserte blodglukosenivåer og vekttap hos behandlede dyr**

20 Dataene i dette eksemplet viste effekten av kontinuerlig og konsistent avgivelse av en eksenatidformulering fra DUROS®-anordningen på blodglukosenivåer og vekt i Zucker Diabetisk Fatty (ZDF)-rottemodellen for type 2-diabetes.

ZDF-rottemodellen er tidligere blitt beskrevet som en nøyaktig modell for type 2-diabetes basert på nedsatt glukosetoleranse forårsaket av arvet fedmegenmutasjon som fører til insulinresistens (se f.eks. Clark, J., et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 173.: 68–75 (1983); Peterson, R.G., et al., ILAR News 32: 16–19 (1990); Peterson, R.G., In Frontiers in Diabetes Research. Lessons from Animal Diabetes III, redigert av E. Shafrir, pp. 456-458. London: Smith-Gordon (1990); Vrabec, J.T., Otolaryngol. Head Neck Surg 118: 304–308 (1998); Sparks, J.D., et al., Metabolism 47: 1315–1324 (1998)).

10 Studiedesignet presentert i tabell 5 ble anvendt.

Tabell 5

Gruppe	Behandling (mcg*/dag)	ZDF-hastighetstype	Antall hanner
1	Kontroll	Overvektige	6
2	20	Overvektige	6
3	20	Magre	6
* Mikrogram			

15 Rotter (gruppe 2, overvektige, og gruppe 3, magre, n = 6/gruppe) i
 behandlingsgruppene ble eksponert for 20 mcg/dag med eksenatid
 (suspensjonsformulering 2, eksempel 3, tabell 4) kontinuerlig tilført med
 DUROS[®]-anordninger i sju 24-timers perioder (hvor anordningen ble satt inn på
 dag 1 og fjernet på dag 8), mens placeboanordninger ble innsatt i rotter i
 20 kontrollgruppen (gruppe 1, n = 6). DUROS[®]-anordningene ble innsatt subkutan
 i hvert av dyrene.

I løpet av behandlingsperioden ble følgende endepunkter evaluert. Kliniske
 tegn / dødelighet ble vurdert minst én gang om dagen. Kroppsvekt ble fastslått
 25 før implantering, daglig i løpet av observasjonsperioden og ved avslutning.
 Blodglukose ble fastslått som følger: fastende blodprøver tatt på dag -1 og 8, og
 ikke-fastende blodprøver ble tatt tre ganger daglig (4–6 timers mellomrom) på
 dag -1 og 8, med to ikke-fastende blodprøver på dag -1 og 8. Blodglukose ble
 fastslått ved hjelp av et OneTouch Ultra[®] (Johnson og Johnson, New Brunswick
 30 NJ) blodglukoseapparat. Glukosenivåer ble målt tre ganger per dag. Kvantitativ

HbA1c ble bestemt for fastende blodprøver tatt på dag -1 og 8 ved hjelp av en DCA 2000 Plus-analysator (GMI, Inc., Ramsey MN). Serielle blodprøver ble tatt før implantasjon (0), ved 12, 24, 36, 48, 72 timer og ved dag 5 og 7 etter implantasjon. Disse prøvene ble sentrifugert, plasmaet ble høstet og lagret ved -70 °C. Obduksjon inkluderte makroskopisk undersøkelse utført på dag 8 i observasjonsperioden.

Figur 2 presenterer dataene som ble oppnådd for gruppenes gjennomsnittlige kroppsvekt (i gram). Redusert kroppsvekt ble observert hos både overvektige (figur 2; lukkede firkanter) og magre (figur 2; lukkede trekanter) rotter behandlet med eksenatid på dag 4 (overvektige: dag 1 = $329 \pm 15,2$ g versus dag 4 = $296,2 \pm 14,2$ g ($p < 0,01$); og magre: dag 1 = $265,4 \pm 9,1$ g versus dag 4 = $237,6 \pm 7,8$ g ($p < 0,01$). Totalt var det et 10,7 % vekttap hos overvektige behandlede rotter og et 15,1 % vekttap hos magre behandlede rotter ved dag 6. I kontrast til dette viste overvektige rotter med placeboanordninger (figur 2, lukkede diamanter) en svak økning (1,8 %) i kroppsvekt ved dag 6.

Figur 3 presenterer dataene som ble oppnådd for gruppenes gjennomsnittlige blodglukosekonsentrasjoner (i mg/dl). Reduserte blodglukosenivåer fremgikk tydelig hos overvektige behandlede rotter (figur 3, lukkede firkanter) sammenlignet med overvektige kontrollrotter (figur 3, lukkede diamanter) innen 1 dag etter innsetting av DUROS[®]-anordning. Startende på dag 3 var gjennomsnittlige blodglukosenivåer hos overvektige behandlede rotter 163 ± 92 mg/dl, mens overvektige kontrollrotter var 481 ± 47 mg/dl ($p < 0,05$). Mellom dag 3–7 hadde overvektige rotter behandlet med 20 mcg/dag med eksenatid lave blodglukosenivåer som nærmet seg nivåene hos magre dyr, mens placebobehandlede, overvektige rotter hadde gjennomsnittlige blodglukosenivåer på 502 mg/dl. Magre dyr (figur 3, lukkede trekanter) hadde gjennomgående glukosenivåer på rundt 100 mg/dl. Et glukosenivå på 100 mg/dl regnes å være normalt.

Figur 4 presenterer dataene oppnådd for gruppenes gjennomsnittlige HbA1c-verdier i blod. Behandlede overvektige rotter (figur 4; lukkede firkanter) viste en økning på 5,8 % i HbA1c-nivåer, mens overvektige kontrollrotter (figur 4; lukkede diamanter) viste en økning på 6,7 % i løpet av perioden. Selv om det var en nedgang i gjennomsnittlig blodglukosekonsentrasjoner over tid for de

behandlede overvektige rottene, syntes det ikke å være en tilsvarende reduksjon i HbA1c hos disse dyrene. Dette resultatet skyldes trolig at studien ikke var lang nok, ettersom HbA1c-nivåer er proporsjonale med gjennomsnittlige blodglukosekonsentrasjoner over perioder på én til to måneder.

5

Disse dataene viste at kontinuerlig, enhetlig avgivelse av eksenatid medførte glukosesenking sammen med en potent effekt på kroppsvekt hos behandlede dyr. Disse resultatene støtter bruk av DUROS[®]-anordningen til langsiktig dosering av inkretinmimetika ved stasjonære betingelser, for eksempel en suspensjonsformulering omfattende eksenatid, ved behandling av human diabetes.

10

Som det fremgår tydelig for fagmannen kan det foretas ulike modifikasjoner og variasjoner av de ovennevnte utførelsesformene uten at det faller utenfor oppfinnelsens omfang. Slike modifikasjoner og variasjoner er innenfor rammen av denne oppfinnelsen.

15

P a t e n t k r a v

- 5 1. Suspensjonsformulering omfattende
en partikkelformulering omfattende et insulinotropt peptid, et disakkarid,
metionin og en buffer, hvori (i) det insulinotrope peptidet er et glukagonlignende
peptid-1 (GLP-1), et derivat av GLP-1, en analog av GLP-1, eksenatid, et derivat
av eksenatid eller en analog av eksenatid, og (ii) vekt/prosent-forholdet mellom
10 insulinotropt peptid og metionin+disakkarid i partikler av partikkelformuleringen
er mellom 1/10 til 10/1, og
et ikke-vandig, enkeltfaset suspensjonsvehikkel som i det vesentlige består av
ca. 20 vekt-% til ca. 60 vekt-% benzylbenzoat og ca. 80 vekt-% til ca. 40 vekt-
% polyvinylpyrrolidon, idet suspensjonsvehikkelet har en viskositet på mellom
15 ca. 12 000 til ca. 18 000 poise ved 33 °C,
hvori suspensjonsvehikkelet oppviser viskøs fluidkarakteristikk, og
partikkelformuleringen er dispergert i vehikkelet.
- 20 2. Formuleringen ifølge krav 1, hvori det insulinotrope peptidet er GLP(7-36)-
amid.
3. Formuleringen ifølge krav 1, hvori det insulinotrope peptidet er syntetisk
eksenatidpeptid med aminosyresekvensen i SEQ ID NO:2.
- 25 4. Suspensjonsformuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–3, hvori
vektprosentforholdet mellom insulinotropt peptid og metionin+disakkarid i
partikler i partikkelformuleringen er mellom 1/5 og 5/1.
5. Formuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–4, hvori bufferen er valgt
30 fra gruppen bestående av sitrat, histidin, sukkinat og blandinger derav.
6. Formuleringen ifølge krav 5, hvori bufferen er et sitrat.
7. Formuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–6, hvori disakkaridet er
35 valgt fra gruppen bestående av laktose, sukrose, trehalose, cellobiose og
blandinger derav.

8. Formuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–7, hvori partikkelformuleringen er et spraytørket preparat av partikler.
- 5 9. Formuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–7, hvori partikkelformuleringen er fremstilt med en fremgangsmåte som omfatter lyofilisering.
- 10 10. Formuleringen ifølge krav 1–9, hvori vehikkelet er ca. 50 % løsningsmiddel og ca. 50 % polymer.
- 15 11. Formuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–10, hvori suspensjonsformuleringen har et totalt fuktighetsinnhold på mindre enn eller lik ca. 10 vekt-%.
- 20 12. Osmotisk avgivelsesanordning omfattende suspensjonsformuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–11.
- 25 13. Suspensjonsformuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av type 2-diabetes hos et individ med behov for slik behandling, idet fremgangsmåten omfatter avgivelse av suspensjonsformuleringen fra en osmotisk avgivelsesanordning med en i det vesentlige jevn hastighet i en periode på ca. én måned til ca. et år.
- 30 14. Formuleringen til anvendelse ifølge krav 13, hvori det insulinotrope peptidet er GLP-1(7-36)-amid og avgivelse av suspensjonsformuleringen ifølge fremgangsmåten er med en i det vesentlige jevn hastighet på mellom ca. 100 µg/dag og ca. 600 µg/dag.
- 30 15. Formuleringen til anvendelse ifølge krav 13, hvori det insulinotrope peptidet er eksenatid, og avgivelse av suspensjonsformuleringen ifølge fremgangsmåten er med en i det vesentlige jevn hastighet på mellom ca. 5 µg/dag og ca. 160 µg/dag.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av en osmotisk avgivelsesanordning omfattende lasting av suspensjonsformuleringen ifølge hvilke som helst av kravene 1–11 inn i et reservoar i den osmotiske avgivelsesanordningen.

SEKVENSLISTE

<110> Alessi, Thomas R

Mercer, Ryan D.

Rohloff, Catherine M.

Yang, Bing

<120> SUSPENSJONSFORMULERINGER AV INSULINOTROPE PEPTIDER
OG ANVENDELSE DERAU

<130> INT 026.30

<140> PCT/US2008/005235

<141> 2008-04-22

<150> US 60/926, 005

<151> 2007-04-23

<150> US 61/072, 202

<151> 2008-03-28

<160> 2

<170> Patent In version 3.5

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

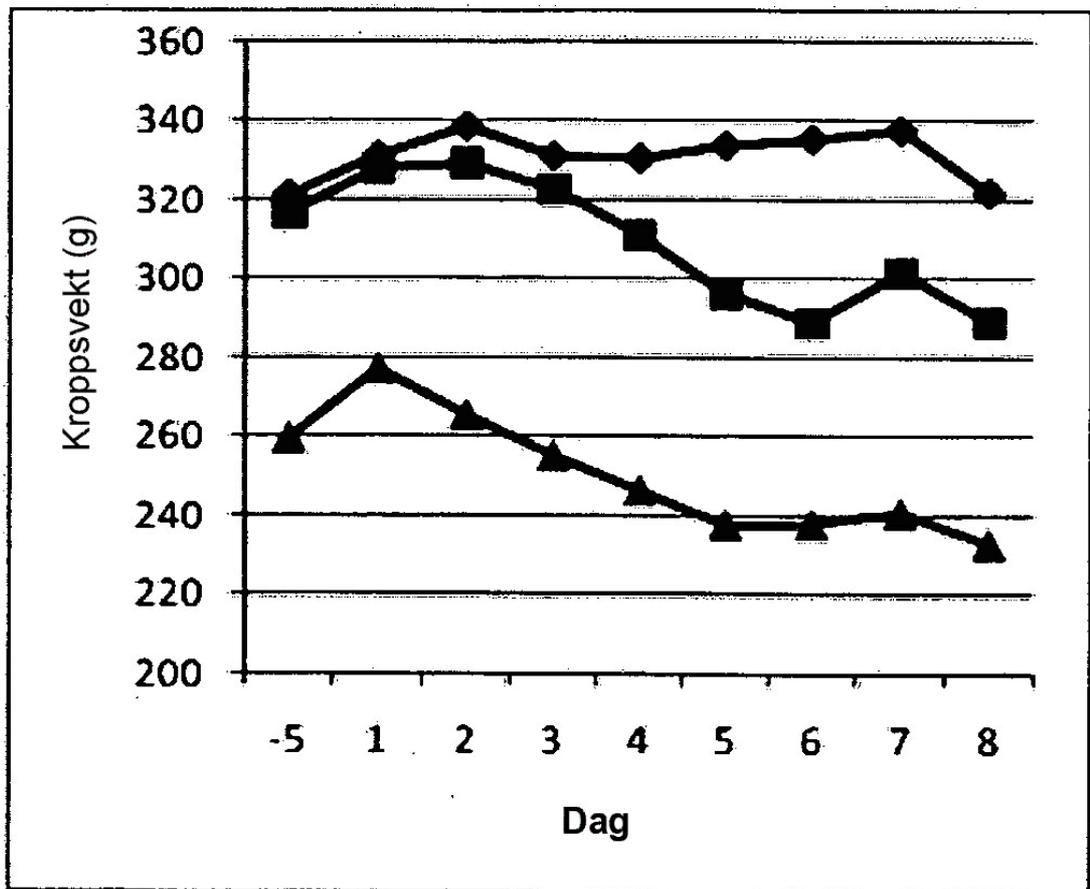
<213> Homo sapiens

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-
Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-
Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH₂

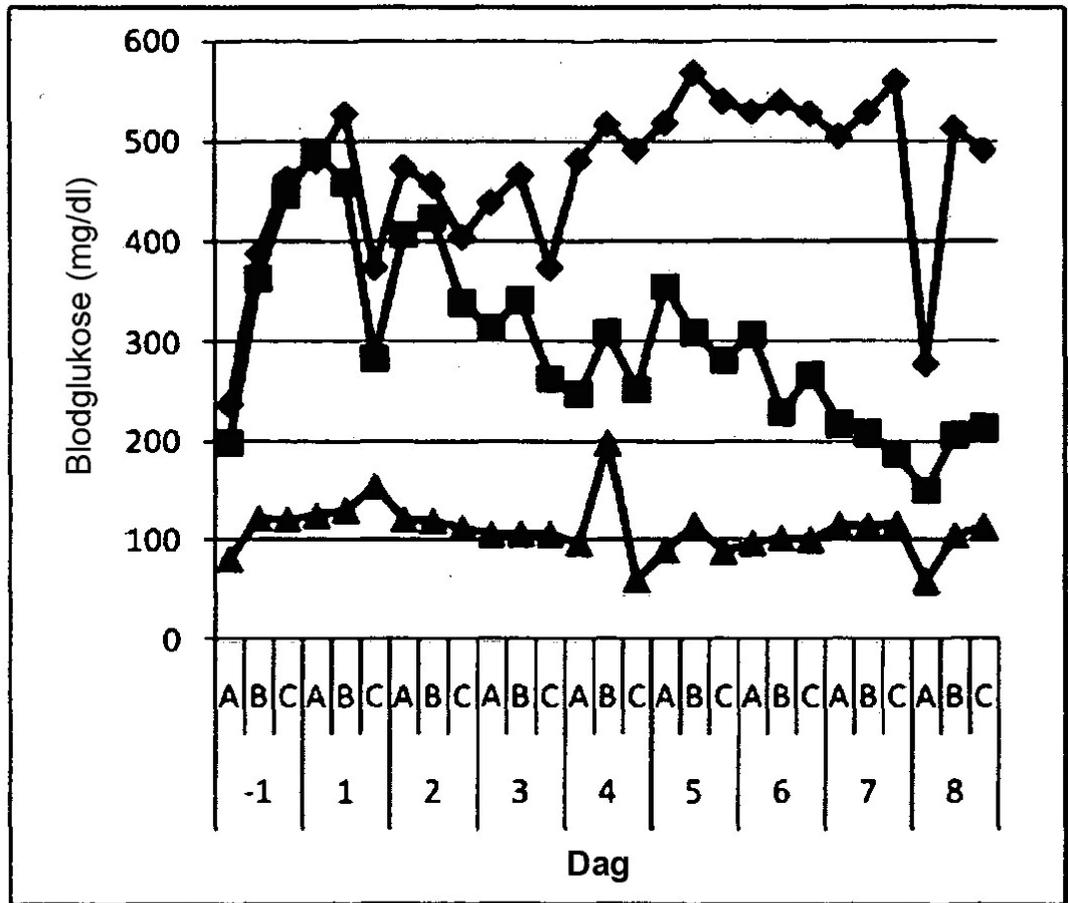
Figur 1A

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-
Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-
Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

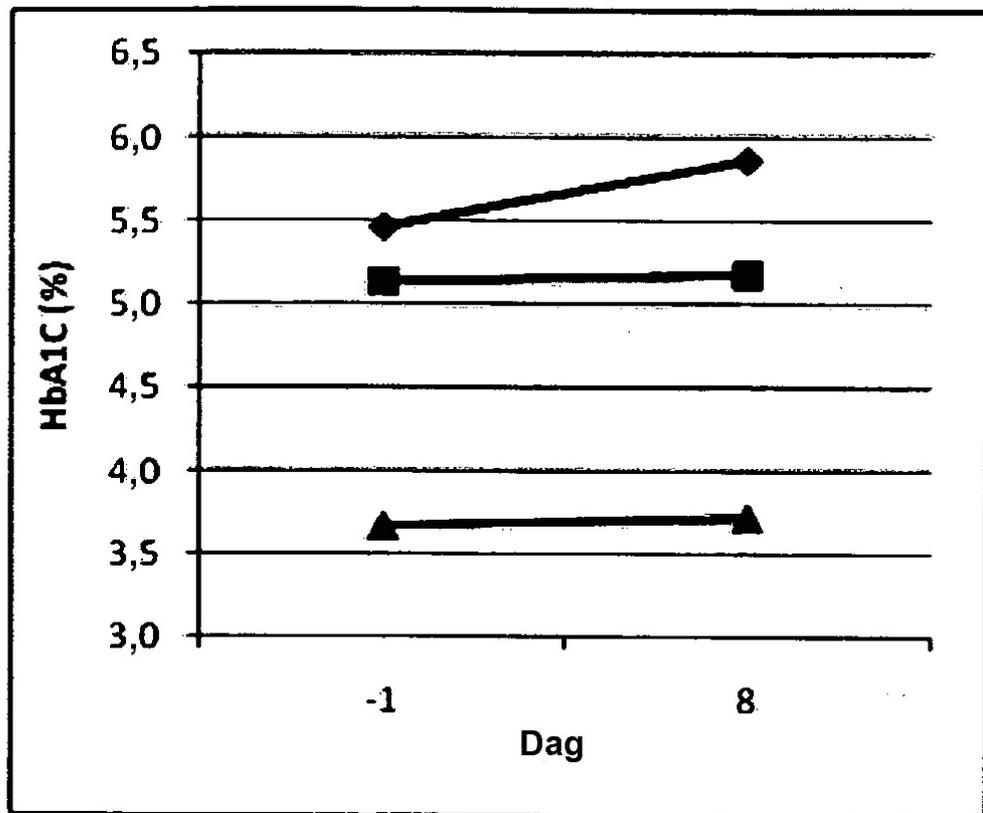
Figur 1B



Figur 2



Figur 3



Figur 4