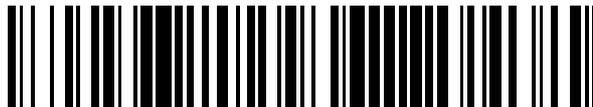


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 667**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2010 PCT/US2010/002591**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11037623**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2010 E 10819152 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2462246**

54 Título: **Rápido establecimiento y/o terminación de la administración sustancial de fármaco en estado estacionario**

30 Prioridad:

24.06.2010 US 358112 P
28.09.2009 US 277724 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2018

73 Titular/es:

INTARCIA THERAPEUTICS, INC (100.0%)
One Marina Park Drive, Suite 1300
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

ALESSI, THOMAS, R. y
LUSKEY, KENNETH, L.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 650 667 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Rápido establecimiento y/o terminación de la administración sustancial de fármaco en estado estacionario

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a la química orgánica, química de formulación y química de péptidos aplicada a la investigación y el desarrollo farmacéuticos. Aspectos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, métodos de tratamiento para una enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, en particular diabetes mellitus de tipo 2.

Antecedentes de la invención

Se han desarrollado varias formas de dosificación de fármacos y métodos de administración de fármacos para la administración de fármacos a mamíferos, en particular, para la administración de fármacos a seres humanos (véase, por ejemplo, the Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18ª edición, publicado por Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ). Tales formas de dosificación incluyen, por ejemplo, el uso de las siguientes vías de administración: oral; inyección (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intratecal o por vía subcutánea); implantación (por ejemplo, subcutánea); y a través de una barrera de piel o mucosa (por ejemplo, sublingual, rectal, vaginal, ocular, nasal, inhalación en los pulmones, tópica o transdérmica). Cada vía de administración tiene fines, ventajas y desventajas específicos.

La vía de administración oral es la más común y generalmente considerada por ser la más conveniente. La administración por vía oral, sin embargo, plantea algunas limitaciones debido a que los fármacos administrados por esta vía se exponen a las rigurosas condiciones del aparato digestivo. Pueden ser requeridas otras vías de administración cuando no pueda usarse la vía oral.

Cuando se preparan fármacos para administración mediante inyección (por ejemplo, administración subcutánea, intramuscular, intravenosa o intratecal), el fármaco puede formularse en varias formas que incluyen formulaciones que prolongan la absorción del fármaco desde el sitio de inyección durante horas, días, o más. Tales formulaciones normalmente se usan para inyección subcutánea. Productos inyectables formulados para administración prolongada normalmente no se administran tan frecuentemente como los medicamentos inyectables que tienen absorción más rápida. Se usa administración subcutánea para muchos fármacos de proteína o péptido debido a que tales fármacos normalmente son descompuestos por el aparato digestivo en formas inactivas si se toman por vía oral. La administración subcutánea de un fármaco normalmente requiere auto-inyección frecuente, por ejemplo, una o más veces al día o inyecciones una vez a la semana.

Cuando se requiere un gran volumen de un medicamento, la administración intramuscular es generalmente la vía de administración preferida. Normalmente, la administración intramuscular de fármacos es mediante inyección en el músculo de la parte superior del brazo, muslo o nalgas. La tasa de absorción de fármaco en la circulación sanguínea depende en gran parte del riego sanguíneo al músculo, es decir, cuanto más riego sanguíneo más fármaco se absorbe.

La administración intravenosa de fármaco requiere que una aguja sea insertada directamente en una vena. Un fármaco puede ser administrado en una dosis única o ser continuamente infundido. Para infusión, una solución de fármaco es o bien administrada usando gravedad (por ejemplo, de una bolsa de plástico plegable) o bien usando una bomba de infusión a través de un tubo insertado en una vena, normalmente en el antebrazo. Una inyección intravenosa puede ser más difícil de administrar que una inyección subcutánea o intramuscular, por ejemplo, debido a que la inserción de una aguja o catéter en una vena puede ser difícil, los fármacos normalmente deben mezclarse dentro de un tiempo relativamente corto antes de empezar la administración, hay una elevada probabilidad de infección (por ejemplo, infecciones con absceso de sitios de inyección producidas por falta de higiene y/o falta de técnica aséptica correcta), y con el tiempo hay daño cicatricial a las venas periféricas.

Cuando los fármacos se administran mediante inyección intravenosa frecuentemente se desea que los médicos sanitarios monitoricen estrechamente a los sujetos para signos de que el fármaco está funcionando y que el fármaco no está causando efectos secundarios no deseados. Normalmente, el efecto de los fármacos administrados por vía intravenosa tiende a durar durante periodos de tiempo más cortos que los fármacos administrados mediante inyección subcutánea o inyección intramuscular. Por tanto, algunos fármacos deben ser administrados por infusión continua para proporcionar efecto terapéutico apropiado. Debido a las dificultades asociadas a la administración intravenosa de fármaco, lo más normalmente se usa en ámbitos hospitalarios o sanitarios; es rara vez usada para el tratamiento auto-administrado a largo plazo.

Varias complicaciones afectan negativamente el cumplimiento con pautas de tratamiento de inyección, que incluyen, pero no se limitan a, las siguientes. Un sujeto que tiene fobia a las agujas, que es particularmente molesto para un sujeto cuando un fármaco debe ser auto-inyectado durante periodos prolongados de tiempo. El cumplimiento también puede ser complicado por la molestia de administración de un fármaco mediante inyección, por ejemplo,

cuando los sujetos están en público u ocupados con actividades diarias. Por tanto, la frecuente auto-administración de un fármaco recuerda a los sujetos su estado de enfermedad y lleva un estigma asociado a la enfermedad y/o tratamiento.

5 Los dispositivos de administración de fármacos osmótica implantables descritos en el presente documento, y el uso de estos dispositivos de administración osmótica en métodos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en sujetos en necesidad de tratamiento, únicamente tratan necesidades sin cumplir de formas de dosificación de fármaco y métodos de tratamiento previamente descritos. Por ejemplo, la presente invención proporciona el tratamiento de sujetos a una dosis de fármaco diana que se administra continuamente con el tiempo con la capacidad para establecer rápidamente y sostener con el tiempo la administración sustancial de fármaco en estado estacionario mientras que también proporciona la capacidad para terminar rápidamente la administración del fármaco. Hasta la fecha, la administración de fármacos mediante inyección no ha sido normalmente capaz de proporcionar el rápido establecimiento y mantenimiento a largo plazo (por ejemplo, tres meses o más) de la administración de fármacos en estado estacionario y, aunque eso fuera posible, el tratamiento usando fármacos administrados mediante inyección (por ejemplo, fármacos formulados para la administración prolongada) no ha sido capaz de ser rápidamente terminado. La presente invención también proporciona la potenciada inducción de tolerancia de sujetos al aumento de dosis de fármaco con respecto a un aumento de dosis realizado por la administración de fármacos mediante inyección.

20 El documento US2008/260840 desvela formulaciones de suspensión de un péptido insulínico tal como GLP-1 o exenatida que comprende uno o más polímeros y uno o más disolventes en dispositivos tales como sistemas de administración osmótica para el tratamiento de diabetes de tipo II.

25 ROHLOFF CATHERINE M ET AL: JOURNAL OF DIABETES SCIENCE AND TECHNOLOGY, DIABETES TECHNOLOGY SOCIETY, US, vol. 2, no. 31 de mayo de 2008, páginas 461-467, describe la prueba del dispositivo DUROS® para la administración del péptido-1 similar al glucagón de acetato de leuprolida o interferón omega.

30 El documento WO 2008/021133 describe un sistema de administración osmótica para administrar una formulación de agente activo.

El documento WO 2010/044867 desvela formulaciones de partículas de fármaco concentrado, formulaciones de suspensión que incluyen las formulaciones de partículas de fármaco y un vehículo de suspensión, y dispositivos para administrar las formulaciones de suspensión.

35 Sumario de la invención

La presente invención proporciona exenatida para su uso en un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en un sujeto, en la que el sujeto es un ser humano, comprendiendo el tratamiento:

40 proporcionar la administración continua de la exenatida de un dispositivo de administración osmótica, teniendo la exenatida la secuencia de aminoácidos de exendina-4, y comprendiendo el dispositivo de administración osmótica:

un depósito impermeable que comprende superficies interior y exterior y primer y segundo extremos abiertos; una membrana semi-permeable en relación de sellado con el primer extremo abierto del depósito;

45 un motor osmótico dentro del depósito y adyacente a la membrana semi-permeable; un pistón adyacente al motor osmótico, en el que el pistón forma una junta móvil con la superficie interior del depósito, el pistón divide el depósito en una primera cámara y una segunda cámara, comprendiendo la primera cámara el motor osmótico;

50 una formulación de suspensión, en el que la segunda cámara comprende la formulación de suspensión y la formulación de suspensión es capaz de fluir, comprendiendo la formulación de suspensión una formulación de partículas que comprende exenatida, y una formulación de vehículo, en el que la formulación de vehículo comprende un disolvente y un polímero, en el que el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en benzoato de bencilo, lactato de laurilo y alcohol láurico, y el polímero es polivinilpirrolidona; y

55 un moderador de la difusión insertado en el segundo extremo abierto del depósito, el moderador de la difusión adyacente a la formulación de suspensión;

en el que (i) la administración sustancial en estado estacionario de la exenatida a una concentración terapéutica se logra dentro de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 5 días o menos, 4 días o menos, 3 días o menos, 2 días o menos, y 1 día o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el ser humano, y

60 (ii) la administración sustancial en estado estacionario de la exenatida del dispositivo de administración osmótica es continua durante un periodo de administración de al menos 3 meses a una dosis de mcg/día de exenatida seleccionada del grupo que consiste en 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día, 60 mcg/día y 80 mcg/día; y

65

en la que el método comprende además un primer periodo de administración continua de la exenatida a una primera dosis de mcg/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de dosis de la exenatida a una segunda dosis de mcg/día, en la que la segunda dosis de mcg/día es mayor que la primera dosis de mcg/día.

5 En la presente divulgación, referencia a un "mimético de incretina" es referencia a "exenatida", excepto donde lo requiera el contexto. El mimético de incretina empleado en la presente invención es exenatida.

10 La administración sustancial en estado estacionario del mimético de incretina del dispositivo de administración osmótica es continua durante un periodo de administración de, por ejemplo al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 4 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 5 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 8 meses a aproximadamente un año, o al menos aproximadamente 9 meses a aproximadamente un año.

15 El método puede comprender además proporcionar una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto antes de la implantación del dispositivo de administración osmótica. La disminución normalmente se obtiene dentro de, por ejemplo, aproximadamente 7 días o menos, aproximadamente 6 días o menos, aproximadamente 5 días o menos, aproximadamente 4 días o menos, aproximadamente 3 días o menos, aproximadamente 2 días o menos, o aproximadamente 1 día o menos. Normalmente, se mantiene una disminución significativa en la glucosa en plasma en ayunas durante el periodo de administración.

20 Por tanto, el método puede comprender además la capacidad de terminar la administración continua del mimético de incretina de forma que la concentración del mimético de incretina sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en el plazo de aproximadamente 6 semividas o menos, aproximadamente 5 semividas o menos, aproximadamente 4 semividas o menos, o aproximadamente 3 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua. Cuando la exenatida es el mimético de incretina, el método puede comprender además la capacidad de terminar la administración continua de forma que la concentración de exenatida sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto después de la terminación de la administración continua en varias horas seleccionadas del grupo que consiste en menos de aproximadamente 72 horas, menos de aproximadamente 48 horas, menos de aproximadamente 24, y menos de aproximadamente 12 horas. En una realización, la terminación de la administración continua se lleva a cabo por eliminación del dispositivo de administración osmótica del sujeto. El mimético de incretina se detecta, por ejemplo, por un radioinmunoensayo.

25 Los dispositivos de administración osmótica para su uso en los métodos de la presente invención pueden comprender los componentes descritos en el presente documento que incluyen, pero no se limitan a, un depósito, una membrana semi-permeable, un motor osmótico, un pistón, una formulación de suspensión y un moderador de la difusión.

30 Las formulaciones de suspensión para su uso en la presente invención normalmente comprenden una formulación de partículas que comprende exenatida, y una formulación de vehículo. La formulación de vehículo comprende un disolvente (benzoato de bencilo, lactato de laurilo y/o alcohol láurico) y un polímero (polivinilpirrolidona).

35 El método comprende un primer periodo de administración continua de exenatida a una primera dosis de mcg/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de dosis de la exenatida a una segunda dosis de mcg/día, en el que la segunda dosis de mcg/día es mayor que la primera dosis de mcg/día.

40 La primera dosis de mcg/día se administra, por ejemplo, por un primer dispositivo de administración osmótica y la segunda dosis de mcg/día se administra por un segundo dispositivo de administración osmótica, y la administración del mimético de incretina de al menos el primer o el segundo dispositivo de administración osmótica es continua durante el periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses. En una realización, la segunda dosis de mcg/día es al menos dos veces superior a la primera dosis de mcg/día. El método puede comprender además al menos un periodo de administración continua más que proporciona un aumento de dosis del mimético de incretina a una dosis de mcg/día más alta con respecto a la segunda dosis de mcg/día.

45 Aumentos de dosis a modo de ejemplo para la exenatida son las siguientes: aproximadamente 10 mcg/día seguido de aproximadamente 20 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguido de aproximadamente 40 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguido de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguido de aproximadamente 80 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguido de aproximadamente 40 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguido de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguido de aproximadamente 80 mcg/día; aproximadamente 40 mcg/día seguido de aproximadamente 60 mcg/día; o aproximadamente 60 mcg/día seguido de aproximadamente 80 mcg/día.

En el presente documento también se desvela un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tratamiento. El método normalmente comprende proporcionar la administración continua de un fármaco de un dispositivo de administración osmótica, en el que la administración sustancial en estado estacionario del fármaco a concentraciones terapéuticas se logra dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 7 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto. La administración sustancial en estado estacionario del fármaco del dispositivo de administración osmótica es normalmente continua durante un periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses, en la que el fármaco tiene una semivida. En una realización, el método comprende la condición de que la enfermedad o afección no es cáncer de próstata.

El método puede comprender además la capacidad de terminar la administración continua de forma que la concentración del fármaco sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre en el plazo de aproximadamente 6 semividas o menos, aproximadamente 5 semividas o menos, aproximadamente 4 semividas o menos, o aproximadamente 3 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua. En una realización, la terminación de la administración continua se lleva a cabo por eliminación del dispositivo de administración osmótica del sujeto. El fármaco es detectado, por ejemplo, por un radioinmunoensayo o cromatografía.

El método comprende un primer periodo de administración continua del fármaco a una primera dosis/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de dosis del fármaco a una segunda dosis/día, en el que la segunda dosis/día es mayor que la primera dosis/día. La primera dosis/día es administrada, por ejemplo, por un primer dispositivo de administración osmótica y la segunda dosis/día se administra por un segundo dispositivo de administración osmótica, y la administración del fármaco de al menos el primer o el segundo dispositivo de administración osmótica es continua durante el periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses. El método puede comprender además al menos un periodo de administración continua más que proporciona un aumento de dosis del fármaco a una mayor dosis/día con respecto a la segunda dosis/día.

Los dispositivos de administración osmótica para su uso en los métodos de la presente invención comprenden los componentes descritos en el presente documento que incluyen, pero no se limitan a, un depósito, una membrana semi-permeable, un motor osmótico, un pistón, una formulación de fármaco o una formulación de suspensión, y un moderador de la difusión. Las formulaciones de fármaco normalmente comprenden un fármaco y una formulación de vehículo.

Estas y otras realizaciones de la presente invención se les ocurrirán fácilmente a aquellos expertos habituales en la materia en vista de la divulgación en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 presenta los datos de un estudio aleatorizado de 29 días de etiqueta abierta de la administración continua subcutánea de exenatida usando un dispositivo de administración osmótica. La figura muestra la concentración de glucosa en plasma en ayunas frente al tiempo durante 28 días de tratamiento. En la figura, el eje vertical es Glucosa en plasma en ayunas media (mg/dl) y el eje horizontal es Días de tratamiento. Los círculos rellenos muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 10 mcg/día. Los triángulos rellenos muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 20 mcg/día. Los diamantes rellenos muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 40 mcg/día. Los cuadrados rellenos muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 80 mcg/día.

La Figura 2 presenta los datos de un estudio aleatorizado de 29 días de etiqueta abierta de la administración continua subcutánea de exenatida usando un dispositivo de administración osmótica. La figura muestra datos farmacocinéticos relacionados con la concentración de exenatida en plasma frente al tiempo durante 28 días de tratamiento terminando en el día 29 y 7 días tras la eliminación. En la figura, el eje vertical es Concentración de exenatida (pg/ml) y el eje horizontal es Tiempo (días). Los diamantes rellenos muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 10 mcg/día. Los cuadrados rellenos muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 20 mcg/día. Los triángulos rellenos muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 40 mcg/día. "X" muestran puntos de datos para un dispositivo osmótico que administra 80 mcg/día. En el día 29, la eliminación del dispositivo de administración osmótica y la caída adjunta en la concentración de exenatida en plasma se indica con una flecha vertical.

La Figura 3 presenta los datos de un estudio aleatorizado de 29 días de etiqueta abierta de la administración continua subcutánea de exenatida usando un dispositivo de administración osmótica. La figura muestra náuseas frente al tiempo en sujetos individuales para dispositivos osmóticos que administran 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día. El eje vertical es el Número de pacientes (sujetos) que sufren náuseas, el eje horizontal para cada concentración de exenatida que se administra se presenta en Semanas. El grado de náuseas se da debajo de la figura como sin náuseas (recuadro transparente), náuseas leves (líneas verticales), náuseas moderadas (líneas horizontales) y náuseas graves (sombreado con rayas).

La Figura 4 presenta una vista en sección transversal parcial de una realización de un dispositivo de administración osmótica útil en la práctica de la presente invención.

La Figura 5 presenta una visión general de un diseño de estudio clínico de fase 2. En la figura, la línea superior muestra una cronología del estudio de fase 2 (12 semanas) y la fase de extensión de 12 semanas. La fase de extensión es las semanas 13-24 y los grupos se aleatorizaron 1:1 a la administración continua de exenatida como se indica en la figura. Grupo 3, exenatida administrada mediante inyección, es la segunda línea. La separación en la línea indica la aleatorización del grupo y el cambio a la administración continua a 40 mcg/día y 60 mcg/día. Grupo 1, exenatida administrada usando un dispositivo de administración osmótica para proporcionar la administración continua a 20 mcg/día, es la tercera línea. La separación en la línea indica la aleatorización del grupo para continuar con 20 mcg/día o aumentar a la dosificación elevada de 60 mcg/día. Grupo 2, exenatida administrada usando un dispositivo de administración osmótica para proporcionar la administración continua a 40 mcg/día, es la cuarta línea. La separación en la línea indica la aleatorización del grupo para continuar con 40 mcg/día o aumentar a la dosificación elevada de 80 mcg/día.

La Figura 6 presenta los datos para la incidencia de náuseas con el tiempo para el tratamiento por la administración continua de exenatida (Grupos 1 y 2) frente al tratamiento por inyección dos veces al día con exenatida (Grupo 3). El eje vertical es la Incidencia semanal de náuseas (%) y el eje horizontal es el tiempo de tratamiento en Semanas. En la figura, Grupo 1, tratamiento por la administración continua de 20 mcg/día de exenatida, se representa por diamantes; Grupo 2, tratamiento por la administración continua de 40 mcg/día de exenatida, se representa por cuadrados; y Grupo 3, tratamiento mediante inyección con 5 mcg BID (inyección dos veces al día) durante 4 semanas (la flecha ilustra aproximadamente el momento de tiempo inicial) seguido de 10 mcg BID durante 8 semanas (la flecha ilustra aproximadamente el momento de tiempo inicial), se representa por triángulos.

La Figura 7 presenta datos que muestran el cambio en porcentaje desde el nivel inicial en la evaluación de Calidad de vida global (QOL) en la semana 8. En la figura, los números en los gráficos de barras representan lo siguiente: n con puntuación de QOL mejorada/n con puntuación de QOL estable/n con puntuación de QOL reducida, respectivamente; para el Grupo 3, 36/0/15; para el Grupo 1, 35/3/9; y para el Grupo 2, 40/1/7. El eje vertical es el cambio desde el nivel inicial en la Puntuación (%; la puntuación de QOL global). Los grupos están dispuestos a lo largo del eje horizontal y los tamaños de grupo se proporcionan bajo cada grupo: Grupo 3, n=51; Grupo 1, n=47; y Grupo 2, n=48.

La Figura 8 presenta datos de un análisis por subescalas de QOL realizado en la semana 8. El eje vertical es el cambio en porcentaje desde el nivel inicial en puntuación para cada una de las cuatro subescalas de QOL: Bienestar, Control médico, Estilo de vida y Comodidad. Las cuatro subescalas de QOL están dispuestas a lo largo del eje horizontal. En la figura, cada barra del gráfico está marcada con el número de grupo. Dentro de cada subescala, los gráficos de barras están presentados en el siguiente orden: Grupo 3, Grupo 1 y Grupo 2.

La Figura 9 presenta una visión general de la fase de extensión para el estado del sujeto en la semana 20. En la figura, la administración continua de exenatida a las dosificaciones indicadas se muestra como "CD." Los tamaños de grupo se presentan a continuación de la dosificación de la fase de extensión. En la fase de extensión para las semanas 13-24, sujetos de cada grupo de tratamiento se aleatorizaron para recibir la administración continua de exenatida a 20, 40, 60 o 80 mcg/día. En la figura, el Grupo 1 es el tratamiento por la administración continua de 20 mcg/día de exenatida durante las primeras 12 semanas; el Grupo 2 es el tratamiento por la administración continua de 40 mcg/día de exenatida durante las primeras 12 semanas; y el Grupo 3 es el tratamiento mediante inyección con inyección de 5 mcg BID (dos veces al día) durante 4 semanas seguido de 10 mcg BID durante 8 semanas durante las primeras 12 semanas. La separación en el grupo indica la aleatorización del grupo en la semana 12 y los recuadros muestran las dosificaciones para el aumento de dosis después de la semana 12. El número en cada grupo en la semana 20 se muestra como "n".

La Figura 10 presenta los datos de la fase de extensión (semanas 13-24) para la incidencia de náuseas con el tiempo. El primer punto (Semana -1) muestra la incidencia de náuseas la semana antes de la aleatorización y el comienzo del protocolo de tratamiento de la fase de extensión. El eje vertical es el porcentaje de Incidencia semanal de náuseas (%) y el eje horizontal es el tiempo de tratamiento en Semanas. En la figura, los datos para la administración continua usando dispositivos osmóticos implantables que administran 20 mcg/día de exenatida se presentan como triángulos rellenos; los datos para la administración continua usando dispositivos osmóticos implantables que administran 20 mcg/día de exenatida en los que los sujetos fueron posteriormente cambiados en la fase de extensión a la administración continua usando dispositivos osmóticos implantables que administran 60 mcg/día de exenatida se presenta como cuadrados; y, los datos para la inyección dos veces al día de exenatida en la que los sujetos se cambiaron en la fase de extensión a la administración continua usando dispositivos osmóticos implantables que administran 60 mcg/día de exenatida se presentan como círculos rellenos.

La Figura 11 presenta los datos de la fase de extensión que muestran el cambio en porcentaje desde el nivel inicial en la evaluación de QOL global en la semana 20. En la figura, los números en cada gráfico de barras representan qué semana (semana 8 o semana 20) se realizó la evaluación de QOL. Los grupos están dispuestos a lo largo del eje horizontal desde la izquierda del siguiente modo: el Grupo 3 (en la semana 8) cambió a la administración continua de exenatida a 40 mcg/día (CD 40 mcg/día); y el Grupo 3 (en la semana 8) cambió a la administración continua de exenatida a 60 mcg/día (CD 60 mcg/día). El eje vertical es el % de cambio desde el nivel inicial para la puntuación de QOL global.

La Figura 12 presenta datos de la fase de extensión adicionales que muestran el cambio en el porcentaje desde el nivel inicial en la evaluación de QOL global en la semana 20. En la figura, los números en cada gráfico de barras representan qué semana (semana 8 o semana 20) se realizó la evaluación de QOL. Los grupos están dispuestos a lo largo del eje horizontal desde la izquierda del siguiente modo: el Grupo 1 (en la semana

8) cambió a la administración continua de exenatida a 60 mcg/día (CD 60 mcg/día); y el Grupo 2 (en la semana 8) cambió a la administración continua de exenatida a 80 mcg/día (CD 80 mcg/día). El eje vertical es el % de cambio desde el nivel inicial para la puntuación de QOL global.

La Figura 13 presenta un perfil competitivo entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado con varios tratamientos de diabetes mellitus de tipo 2. El eje vertical es % de HbA1c. Los tratamientos se presentan en el eje horizontal, del siguiente modo: exenatida administrada por inyección dos veces al día (Tratamiento A); exenatida administrada por inyección una vez a la semana (Tratamiento B); liraglutida administrada por inyección una vez al día (Tratamiento C); tasoglutida administrada por inyección una vez a la semana (Tratamiento D); y tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento A, 8,2). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento A, 7,4). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento A, -0,8).

La Figura 14 presenta un perfil competitivo entre sujetos en el tratamiento de referencia de solo metformina combinado con varios tratamientos de diabetes mellitus de tipo 2. El eje vertical es % de HbA1c. Los tratamientos se presentan en el eje horizontal, del siguiente modo: tratamiento usando sitagliptina (Tratamiento F); y tratamiento usando pioglitazona (Tratamiento G); exenatida administrada por inyección una vez a la semana (Tratamiento B); tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento F, 8,5). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento F, 7,6). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento F, -0,9).

La Figura 15 presenta un perfil competitivo entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado o bien con la administración continua de exenatida o bien con inyección una vez a la semana de exenatida. El eje vertical es % de HbA1c. Los tratamientos se presentan hacia la parte superior de la figura, del siguiente modo: tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E), que incluye los primeros tres conjuntos de gráficos de barras; y tratamiento usando exenatida administrada por inyección una vez a la semana (Tratamiento B), que está resaltado por un recuadro de línea punteada. En el eje horizontal, los sujetos para el tratamiento E se descomponen en grupos basándose en HbA1c del nivel inicial del siguiente modo: todos los sujetos; HbA1c del nivel inicial superior a 7,0; y HbA1c del nivel inicial superior o igual a 7,5. El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento B, 8,6). El porcentaje marcado con un asterisco dentro del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el porcentaje de sujetos que alcanzaron un HbA1c del 7 % o menos (por ejemplo, Tratamiento B, 58 %*). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento B, 7,1). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento B, -1,5).

La Figura 16 presenta un perfil competitivo entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado o bien con la administración continua de exenatida o bien con inyección una vez a la semana de exenatida, en la que los niveles iniciales han sido normalizados. El eje vertical es % de HbA1c. Los tratamientos se presentan hacia la parte superior de la figura, del siguiente modo: tratamiento usando exenatida administrada por inyección una vez a la semana (Tratamiento B); y tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E). La figura se divide por una línea vertical en dos paneles del siguiente modo: a la izquierda y marcado en el eje horizontal están los datos para los sujetos con una HbA1c del nivel inicial inferior a 9,0; y a la derecha y marcado en el eje horizontal están los datos para los sujetos con una HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0. El asterisco que sigue a "Sujetos con HbA1c del nivel inicial \geq 9,0*" significa que aproximadamente un tercio de los sujetos en el Tratamiento B tuvieron HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0; pero solo un sujeto del Tratamiento E tuvo una HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0. El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento B, panel izquierdo, 7,8). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento B, panel izquierdo, 6,7). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento B, panel izquierdo, -1,1).

La Figura 17 presenta un perfil competitivo entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado o bien con la administración continua de exenatida o bien con sitagliptina. El eje vertical es % de

HbA1c. Los tratamientos se presentan hacia la parte superior de la figura, del siguiente modo: tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E), que incluye los primeros tres conjuntos de gráficos de barras; y tratamiento usando sitagliptina (Tratamiento F), que está resaltado por un recuadro de línea punteada. En el eje horizontal, los sujetos para el tratamiento E se descomponen en grupos basándose en HbA1c del nivel inicial del siguiente modo: todos los Sujetos; HbA1c del nivel inicial superior a 7,0; y HbA1c del nivel inicial superior o igual a 7,5. El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento F, 8,5). El porcentaje marcado con un asterisco dentro del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el porcentaje de sujetos que alcanzaron un HbA1c del 7 % o menos (por ejemplo, Tratamiento F, 31 %*). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento F, 7,6). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento F, -0,9).

La Figura 18 presenta un perfil competitivo entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado o bien con la administración continua de exenatida o bien con sitagliptina, en el que los niveles de referencia han sido normalizados. El eje vertical es % de HbA1c. Los tratamientos se presentan hacia la parte superior de la figura, del siguiente modo: tratamiento usando sitagliptina (Tratamiento F); y tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E). La figura se divide por una línea vertical en dos paneles del siguiente modo: a la izquierda y marcado en el eje horizontal están los datos para los sujetos con una HbA1c del nivel inicial inferior a 9,0; y a la derecha y marcado en el eje horizontal están los datos para los sujetos con una HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0. El asterisco que sigue a "Sujetos con HbA1c del nivel inicial $\geq 9,0^{**}$ " significa que aproximadamente un tercio de los sujetos en el Tratamiento F tuvieron HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0; pero solo un sujeto del Tratamiento E tuvo una HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0. El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento F, panel izquierdo, 7,7). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento F, panel izquierdo, 7,2). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento F, panel izquierdo, -0,5).

La Figura 19 presenta un perfil competitivo entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado o bien con la administración continua de exenatida o bien con pioglitazona. El eje vertical es % de HbA1c. Los tratamientos se presentan hacia la parte superior de la figura, del siguiente modo: tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E), que incluye los primeros tres conjuntos de gráficos de barras; y tratamiento usando pioglitazona (Tratamiento G), que está resaltado por un recuadro de línea punteada. En el eje horizontal, los sujetos para el tratamiento E se descomponen en grupos basándose en HbA1c del nivel inicial del siguiente modo: todos los Sujetos; HbA1c del nivel inicial superior a 7,0; y HbA1c del nivel inicial superior o igual a 7,5. El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento G, 8,5). El porcentaje marcado con un asterisco dentro del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el porcentaje de sujetos que alcanzaron un HbA1c del 7 % o menos (por ejemplo, Tratamiento G, 43 %*). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento G, 7,3). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento G, -1,2).

La Figura 20 presenta un perfil competitivo entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado o bien con la administración continua de exenatida o bien con pioglitazona, en el que los niveles de referencia han sido normalizados. El eje vertical es % de HbA1c. Los tratamientos se presentan hacia la parte superior de la figura, del siguiente modo: tratamiento usando pioglitazona (Tratamiento G); y tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E). La figura se divide por una línea vertical en dos paneles del siguiente modo: a la izquierda y marcado en el eje horizontal están los datos para los sujetos con una HbA1c del nivel inicial inferior a 9,0; y a la derecha y marcado en el eje horizontal están los datos para los sujetos con una HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0. El asterisco que sigue a "Sujetos con HbA1c del nivel inicial $\geq 9,0^{**}$ " significa que aproximadamente un tercio de los sujetos en el Tratamiento G tuvieron HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0; pero solo un sujeto del Tratamiento E tuvo una HbA1c del nivel inicial superior o igual a 9,0. El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas verticales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del nivel inicial (por ejemplo, Tratamiento G, panel izquierdo, 7,8). El número dentro de y cerca de la parte superior del gráfico de barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el % de HbA1c del punto final para el estudio (por ejemplo, Tratamiento G, panel izquierdo, 6,9). El número dentro de y cerca del eje horizontal del gráfico de

barras (líneas diagonales) asociado a cada tratamiento proporciona el cambio de HbA1c para el estudio (por ejemplo, Tratamiento G, panel izquierdo, -0,9).

La Figura 21 presenta los datos de pérdida de peso comparativos entre sujetos en tratamiento de referencia de solo metformina combinado con varios tratamientos de diabetes mellitus de tipo 2. El eje vertical es el % de pérdida de peso. Los tratamientos se presentan en el eje horizontal, del siguiente modo: tratamiento usando pioglitazona (Tratamiento G); tratamiento usando sitagliptina (Tratamiento F); exenatida administrada por inyección una vez a la semana (Tratamiento B); y tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y 60 mcg/día (Tratamiento E). El número dentro del gráfico de barras asociado a cada tratamiento proporciona el aumento de peso o pérdida para el estudio (por ejemplo, Tratamiento G, +2,8 kg).

Descripción detallada de la invención

1.0.0 Definiciones

Debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares solo, y no pretende ser limitante. Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a "un disolvente" incluye una combinación de dos o más de tales disolventes, referencia a "un péptido" incluye uno o más péptidos, o mezclas de péptidos, referencia a "un fármaco" incluye uno o más fármacos, referencia a "un dispositivo osmótico" incluye uno o más dispositivos osmóticos, y similares.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia a la que la invención se refiere. Aunque otros métodos y materiales similares, o equivalentes, a aquellos descritos en el presente documento pueden usarse en la práctica de la presente invención, los materiales y métodos preferidos se describen en el presente documento.

En la descripción y reivindicación de la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones explicadas a continuación.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente beneficioso" se usan indistintamente para referirse a cualquier sustancia terapéuticamente activa que se administra a un sujeto para producir un efecto beneficioso deseado. La exenatida se usa en la presente invención.

Los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente en el presente documento y normalmente se refieren a una molécula que comprende una cadena de dos o más aminoácidos (por ejemplo, lo más normalmente L-aminoácidos, pero que también incluyen, por ejemplo, D-aminoácidos, aminoácidos modificados, análogos de aminoácidos y/o mimético de aminoácido). Los péptidos pueden existir de forma natural, ser producidos sintéticamente o expresarse recombinantemente. Los péptidos también pueden comprender grupos adicionales que modifican la cadena de aminoácidos, por ejemplo, grupos funcionales añadidos mediante modificación post-traducciona. Ejemplos de modificaciones post-traduccionales incluyen, pero no se limitan a, acetilación, alquilación (incluyendo, metilación), biotilación, glutamilación, glicilación, glucosilación, isoprenilación, lipoilación, fosfopanteteinilación, fosforilación, selenación y amidación del extremo C. El término péptido también incluye péptidos que comprenden modificaciones del extremo amino y/o el extremo carboxi. Modificaciones del grupo amino terminal incluyen, pero no se limitan a, modificaciones de des-amino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior y N-acilo. Modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen, pero no se limitan a, modificaciones de amida, alquil inferior-amida, dialquilamida y éster de alquilo inferior (por ejemplo, en el que alquilo inferior es alquilo C₁-C₄). El término péptido también incluye modificaciones tales como, pero no se limitan a, aquellas descritas anteriormente, de aminoácidos que se encuentran entre los extremos amino y carboxi. En una realización, un péptido puede modificarse mediante adición de un fármaco de molécula pequeña.

El aminoácido terminal en un extremo de la cadena del péptido normalmente tiene un grupo amino libre (es decir, el extremo amino). El aminoácido terminal en el otro extremo de la cadena normalmente tiene un grupo carboxilo libre (es decir, el extremo carboxi). Normalmente, los aminoácidos que constituyen un péptido se numeran en orden, empezando en el extremo amino y aumentando en la dirección del extremo carboxi del péptido.

La expresión "resto de aminoácido", como se usa en el presente documento, se refiere a un aminoácido que se incorpora en un péptido por un enlace amida o un mimético de enlace amida.

La expresión "miméticos de incretina", como se usa en relación con la invención, se refiere a exenatida. También se conocen miméticos de incretina en la bibliografía como "péptidos insulíntrópicos" o "agonistas de receptores de GLP-1".

El término "insulinotrópico", como se usa en el presente documento, normalmente se refiere a la capacidad de un compuesto, por ejemplo, un péptido, para estimular o afectar la producción y/o actividad de insulina (por ejemplo, una hormona insulinotrópica). Tales compuestos normalmente estimulan la secreción o biosíntesis de insulina en un sujeto.

5 El término "vehículo", como se usa en el presente documento, se refiere a un medio usado para llevar un compuesto, por ejemplo, un fármaco. Los vehículos de la presente invención normalmente comprenden componentes tales como polímeros y disolventes. Los vehículos de suspensión de la presente invención normalmente comprenden disolventes y polímeros que se usan para preparar formulaciones de suspensión que
10 comprende además formulaciones de partículas de fármaco.

La expresión "separación de fases", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación de múltiples fases (por ejemplo, fases de líquido o gel) en el vehículo de suspensión, tal como cuando el vehículo de suspensión se pone en contacto con el entorno acuoso. En algunas realizaciones de la presente invención, el vehículo de suspensión se formula para presentar separación de fases tras el contacto con un entorno acuoso que tiene menos de aproximadamente el 10 % de agua.

La expresión "fase única", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema homogéneo sólido, semisólido o líquido que es físicamente y químicamente uniforme todo el tiempo.

El término "disperso", como se usa en el presente documento, se refiere a disolver, dispersar, suspender, o distribuir de otro modo, un compuesto, por ejemplo, una formulación de partículas de fármaco, en un vehículo de suspensión.

La expresión "químicamente estable", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación en una formulación de un porcentaje aceptable de productos de degradación producidos durante un periodo de tiempo definido por vías químicas, tales como desamidación (normalmente mediante hidrólisis), agregación u oxidación.

La expresión "físicamente estable", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación en una formulación de un porcentaje aceptable de agregados (por ejemplo, dímeros y otros productos de peso molecular más alto). Además, una formulación físicamente estable no cambia su estado físico como, por ejemplo, de líquido a sólido, o de forma amorfa a cristalina.

El término "viscosidad", como se usa en el presente documento, normalmente se refiere a un valor determinado a partir de la relación de la tensión de cizallamiento con respecto a la velocidad de cizallamiento (véase, por ejemplo, Considine, D.M. & Considine, G.D., Encyclopedia of Chemistry, 4^a edición, Van Nostrand, Reinhold, NY, 1984) esencialmente del siguiente modo:

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

40 donde F/A = tensión de cizallamiento (fuerza por unidad de área),
 μ = una constante de proporcionalidad (viscosidad), y
 V/L = la velocidad por espesor de capa (velocidad de cizallamiento).

A partir de esta relación, la relación de la tensión de cizallamiento con respecto a la velocidad de cizallamiento define la viscosidad. Mediciones de la tensión de cizallamiento y la velocidad de cizallamiento normalmente se determinan usando reometría de placas paralelas realizada bajo condiciones seleccionadas (por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 37 °C). Otros métodos para la determinación de la viscosidad incluyen la medición de una viscosidad cinemática usando viscosímetros, por ejemplo, un viscosímetro Cannon-Fenske, un viscosímetro Ubbelohde para la solución opaca de Cannon-Fenske, o un viscosímetro Ostwald. Generalmente, los vehículos de suspensión de la presente invención tienen una viscosidad suficiente para prevenir que una formulación de partículas suspensa en ella sedimente durante el almacenamiento y uso en un método de administración, por ejemplo, en un dispositivo de administración de fármacos implantable.

El término "no acuoso", como se usa en el presente documento, se refiere a un contenido global de humedad, por ejemplo, de una formulación de suspensión, normalmente inferior o igual a aproximadamente el 10 % en peso, preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 7 % en peso, más preferentemente inferior o igual a aproximadamente el 5 % en peso, y más preferentemente inferior a aproximadamente el 4 % en peso.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier miembro del subfilo *Chordata*, que incluye, sin limitación, seres humanos y otros primates, que incluyen primates no humanos tales como macacos rhesus y otras especies de mono y chimpancés y otras especies de simios superiores; animales de granja tales como ganado vacuno, ovejas, cerdos, cabras y caballos; mamíferos domésticos tales como perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores tales como ratones, ratas y cobayas; aves, que incluyen aves domésticas, salvajes y de caza tales como pollos, pavos y otras aves gallináceas, patos, gansos y similares. El término no indica una edad o sexo particular. Así, pretenden estar cubiertos tanto individuos adultos como recién nacidos.

El término "dispositivo de administración osmótica", como se usa en el presente documento, normalmente se refiere a un dispositivo usado para la administración de un fármaco (por ejemplo, un mimético de incretina) a un sujeto, en el que el dispositivo comprende, por ejemplo, un depósito (hecho, por ejemplo, de una aleación de titanio) que tiene una luz que contiene una formulación de suspensión que comprende un fármaco (por ejemplo, un mimético de incretina) y una formulación de agente osmótico. Un ensamblaje de pistón situado en la luz aísla la formulación de suspensión de la formulación de agente osmótico. Una membrana semi-permeable está situada en un primer extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agente osmótico y un moderador de la difusión (que define un orificio de administración a través del cual la formulación de suspensión sale del dispositivo) está situado en un segundo extremo distal del depósito adyacente a la formulación de suspensión. Normalmente, el dispositivo de administración osmótica se implanta dentro del sujeto, por ejemplo, por vía subcutánea (por ejemplo, en el interior, exterior, o reverso de la parte superior del brazo; o en el área abdominal). Un dispositivo de administración osmótica a modo de ejemplo es el dispositivo de administración DUROS® (ALZA Corporation, Mountain View, CA).

El término "administración continua", como se usa en el presente documento, normalmente se refiere a una liberación sustancialmente continua de fármaco de un dispositivo de administración osmótica. Por ejemplo, el dispositivo de administración DUROS® libera el fármaco esencialmente a una tasa predeterminada basándose en el principio de osmosis. El fluido extracelular entra en el dispositivo DUROS® a través de la membrana semi-permeable directamente en el motor osmótico que se expande para accionar el pistón a una velocidad de desplazamiento lenta y constante. El movimiento del pistón fuerza a la formulación de fármaco a ser liberada a través del orificio del moderador de la difusión. Así, la liberación del fármaco del dispositivo de administración osmótica es a una tasa lenta, controlada, constante.

El término "administración sustancial en estado estacionario", como se usa en el presente documento, normalmente se refiere a la administración de un fármaco en o cerca de una concentración diana durante un periodo de tiempo definido, en la que la cantidad del fármaco que se administra de un dispositivo osmótico es administración sustancialmente de orden cero. Administración sustancialmente de orden cero de un agente activo (por ejemplo, exenatida) significa que la tasa de fármaco administrado es constante y es independiente del fármaco disponible en el sistema de administración; por ejemplo, para la administración de orden cero, si la tasa de fármaco administrado se representa frente al tiempo y una línea se ajusta a los datos, la línea tiene una pendiente de aproximadamente cero, como se ha determinado por métodos convencionales (por ejemplo, regresión lineal).

La expresión "semivida del fármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cuánto tiempo necesita un fármaco para ser eliminado del plasma sanguíneo a la mitad de su concentración. La semivida de un fármaco se mide normalmente monitorizando cómo un fármaco se degrada cuando se administra mediante inyección o por vía intravenosa. Un fármaco se detecta normalmente usando, por ejemplo, un método de radioinmunoensayo o cromatográfico.

2.0.0 Visión general de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona la materia de la reivindicación 1.

En algunas realizaciones de la presente invención, el periodo de administración es, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 4 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 5 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 8 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 9 meses a aproximadamente un año, o al menos aproximadamente 10 meses a aproximadamente un año.

En algunas realizaciones de la presente invención, la administración sustancial en estado estacionario de un mimético de incretina a concentraciones terapéuticas se logra en el plazo de aproximadamente 5 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 4 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 3 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 2 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, o en el plazo de aproximadamente 1 día o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto. En realizaciones preferidas de la presente invención, la administración sustancial en estado estacionario del mimético de incretina a concentraciones terapéuticas se logra en el plazo de aproximadamente 2 días o menos, más preferentemente en el plazo de aproximadamente 1 día o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto.

En realizaciones adicionales, los métodos de tratamiento de la presente invención proporcionan una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto (con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto antes de la implantación del dispositivo de administración osmótica) que se logra en el plazo de aproximadamente 7 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 6 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración

osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 5 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 4 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 3 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, en el plazo de aproximadamente 2 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, o en el plazo de aproximadamente 1 día o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto. En realizaciones preferidas de la presente invención, la significativa disminución en la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto después de la implantación del dispositivo osmótico, con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto antes de la implantación, se logra en el plazo de aproximadamente 2 días o menos, preferentemente en el plazo de aproximadamente 1 día o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, o más preferentemente en el plazo de aproximadamente 1 día después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto. La significativa disminución en la glucosa en plasma en ayunas normalmente es estadísticamente significativa como se demuestra por la aplicación de una prueba estadística apropiada o es considerada significativa para el sujeto por un profesional médico. Una disminución significativa en la glucosa en plasma en ayunas con respecto al nivel inicial antes de la implantación normalmente se mantiene durante el periodo de administración.

En realizaciones aún adicionales del primer aspecto de la presente invención, los métodos de tratamiento comprenden además la capacidad de terminar la administración continua del mimético de incretina de forma que la concentración del mimético de incretina sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en el plazo de aproximadamente 6 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 5 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 4 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua, o en el plazo de aproximadamente 3 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua. Ejemplos de semividas de miméticos de incretina son exenatida, aproximadamente 2,5 horas, y GLP-1, aproximadamente 2 minutos. El mimético de incretina puede detectarse, por ejemplo, por un radioinmunoensayo. La terminación de la administración continua puede llevarse a cabo, por ejemplo, por eliminación del dispositivo de administración osmótica del sujeto.

En realizaciones relacionadas de la presente invención, los métodos de tratamiento comprenden además la capacidad de terminar la administración continua de exenatida de forma que la concentración de exenatida sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en menos de aproximadamente 72 horas después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 48 horas después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 24 horas después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 18 horas después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 14 horas después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 12 horas después de la terminación de la administración continua, o en menos de aproximadamente 6 horas después de la terminación de la administración continua, o en menos de aproximadamente 4 horas después de la terminación de la administración continua. En realizaciones preferidas, la exenatida es sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en menos de aproximadamente 24 horas después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 18 horas después de la terminación de la administración continua, o más preferentemente en menos de aproximadamente 14 horas después de la terminación de la administración continua.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la presente invención, en el que el mimético de incretina es exenatida, el método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 comprende además la capacidad de terminar la administración continua de forma que la concentración de la exenatida sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto después de la terminación de la administración continua, por ejemplo, en menos de aproximadamente 72 horas, en menos de aproximadamente 48 horas, en menos de aproximadamente 24, o en menos de aproximadamente 12 horas.

El método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 comprende un primer periodo de administración continua de exenatida a una primera dosis de mcg/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de la dosis de exenatida a una segunda dosis de mcg/día, en el que la segunda dosis de mcg/día es mayor que la primera dosis de mcg/día.

En algunas realizaciones, la primera dosis de mcg/día se administra por un primer dispositivo de administración osmótica y la segunda dosis de mcg/día se administra por un segundo dispositivo de administración osmótica, y la administración del mimético de incretina de al menos el primer o el segundo dispositivo de administración osmótica es continua durante el periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses. En una realización, la segunda dosis de mcg/día es al menos dos veces superior a la primera dosis de mcg/día. Además, el método puede comprender al menos un periodo de administración continua más que proporciona un aumento de dosis del mimético de incretina a una dosis de mcg/día más alta con respecto a la segunda dosis de mcg/día. El aumento de dosis puede llevarse a cabo, por ejemplo, por eliminación del primer dispositivo de administración osmótica e implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica, o por implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica o adicional donde la dosis total administrada por el primer y segundo dispositivos de administración osmótica produce el aumento de dosis deseado.

En una realización preferida de la presente invención que comprende el aumento de dosis, el mimético de incretina es una exenatida, y la primera dosis de mcg/día seguida de la segunda dosis de mcg/día para la administración continua están seleccionadas del grupo que consiste en: aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 20 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 40 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguida de aproximadamente 40 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguida de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día; aproximadamente 40 mcg/día seguida de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 40 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día; y aproximadamente 60 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día.

En el presente documento también se desvela un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en un sujeto en necesidad de tratamiento. El método comprende proporcionar la administración continua de un mimético de incretina (por ejemplo, exenatida) de un dispositivo de administración osmótica implantado, en el que (i) se logra una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma en ayunas después de la implantación del dispositivo osmótico en el sujeto, con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas antes de la implantación, en el plazo de aproximadamente 7 días desde la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, (ii) la administración del mimético de incretina es continua durante un periodo de administración, y (iii) se mantiene una disminución significativa en la glucosa en plasma en ayunas durante el periodo. La disminución significativa en la glucosa en plasma en ayunas normalmente es estadísticamente significativa como se demuestra por la aplicación de una prueba estadística apropiada o es considerada significativa para el sujeto por un profesional médico.

En el presente documento también se desvela un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en un sujeto en necesidad de tratamiento que comprende la capacidad de terminar la administración continua de un mimético de incretina de forma que la concentración del mimético de incretina sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en el plazo de aproximadamente 6 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 5 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 4 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua, o en el plazo de aproximadamente 3 semividas o menos del mimético de incretina después de la terminación de la administración continua. Ejemplos de semividas del mimético de incretina incluyen exenatida, aproximadamente 2,5 horas, y GLP-1, aproximadamente 2 minutos.

En el presente documento también se desvela un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, que comprende un primer periodo de administración continua de un mimético de incretina a una primera dosis de mcg/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de dosis del mimético de incretina a una segunda dosis de mcg/día, en el que la segunda dosis de mcg/día es mayor que la primera dosis de mcg/día. En algunas realizaciones, la primera dosis de mcg/día se administra por un primer dispositivo de administración osmótica y la segunda dosis de mcg/día se administra por un segundo dispositivo de administración osmótica, y la administración del mimético de incretina de al menos el primer o el segundo dispositivo de administración osmótica es continua durante el periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses. En una realización, la segunda dosis de mcg/día es al menos dos veces superior a la primera dosis de mcg/día. Además, el método puede comprender al menos un periodo de administración continua adicional que proporciona un aumento de dosis del mimético de incretina a una dosis de mcg/día más alta con respecto a la segunda dosis de mcg/día. El aumento de dosis puede llevarse a cabo, por ejemplo, por eliminación del primer dispositivo de administración osmótica e implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica, o por implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica o adicional donde la dosis total administrada por el primer y segundo dispositivos de administración osmótica (o adicionales) produce el aumento de dosis deseado. Este aspecto de la presente invención (que comprende múltiples periodos de administración continua secuencial de la dosis de aumento del mimético de incretina) proporciona la inducción de tolerancia inmunológica mejorada al aumento de dosis del mimético de incretina con respecto al aumento de dosis basado en la inyección del mimético de incretina.

En realizaciones de todos los aspectos de la presente invención referentes a los métodos para tratar diabetes mellitus de tipo 2, un dispositivo de administración osmótica a modo de ejemplo comprende lo siguiente: un depósito impermeable que comprende superficies interior y exterior y primer y segundo extremos abiertos; una membrana semi-permeable en relación de sellado con el primer extremo abierto del depósito; un motor osmótico dentro del depósito y adyacente a la membrana semi-permeable; un pistón adyacente al motor osmótico, en el que el pistón forma una junta móvil con la superficie interior del depósito, el pistón divide el depósito en una primera cámara y una segunda cámara, comprendiendo la primera cámara el motor osmótico; una formulación de suspensión, en el que la segunda cámara comprende la formulación de suspensión y la formulación de suspensión es capaz de fluir y comprende el mimético de incretina; y un moderador de la difusión insertado en el segundo extremo abierto del depósito, el moderador de la difusión adyacente a la formulación de suspensión. En realizaciones preferidas, el depósito comprende titanio o una aleación de titanio.

En realizaciones de todos los aspectos de la presente invención referentes a métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2, formulaciones de suspensión para su uso en los métodos comprenden una formulación de partículas que comprende exenatida, y una formulación de vehículo. Las formulaciones de vehículo para su uso en la formación de las formulaciones de suspensión de la presente invención comprenden un disolvente y un polímero. Los disolventes incluyen benzoato de bencilo, lactato de laurilo, alcohol láurico, o combinaciones de los mismos. El polímero es polivinilpirrolidona. En una realización preferida, el vehículo de suspensión consiste esencialmente en un disolvente y un polímero, por ejemplo, el disolvente benzoato de bencilo y el polímero polivinilpirrolidona.

El depósito de los dispositivos de administración osmótica puede, por ejemplo, comprender titanio o una aleación de titanio.

También se proporciona como un aspecto de la divulgación un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tratamiento. El método comprende proporcionar la administración sustancial en estado estacionario del fármaco a concentraciones terapéuticas se logra dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 7 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto. La administración sustancial en estado estacionario del fármaco del dispositivo de administración osmótica es continua durante un periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses. El fármaco tiene una semivida conocida o determinada en un sujeto típico. Seres humanos son sujetos preferidos para la práctica de la presente invención. La presente invención incluye un fármaco eficaz para el tratamiento de la enfermedad o afección, además de un dispositivo osmótico que comprende el fármaco para su uso en los presentes métodos de tratamiento de la enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tratamiento. Las ventajas de la presente invención incluyen la mitigación de toxicidades de fármaco asociadas a picos y la atenuación de farmacoterapia inferior a la óptima asociada a puntos mínimos.

En algunas realizaciones de la divulgación, el periodo de administración es, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 4 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 5 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 8 meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente 9 meses a aproximadamente un año, o al menos aproximadamente 10 meses a aproximadamente un año.

En una realización de este aspecto de la divulgación, el método de tratamiento de una enfermedad o afección incluye la condición de que la enfermedad o afección no sea cáncer de próstata.

En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación, la administración sustancial en estado estacionario de un fármaco a concentraciones terapéuticas se logra dentro de un periodo de aproximadamente 7 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, aproximadamente 5 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, aproximadamente 4 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, aproximadamente 3 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, aproximadamente 2 días o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, o aproximadamente 1 día o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto.

En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación, el establecimiento de la administración sustancial en estado estacionario del fármaco a concentraciones terapéuticas, después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, puede durar un periodo de tiempo más largo, por ejemplo, un periodo de aproximadamente 2 semanas o menos, o dentro de menos de aproximadamente 6 semividas del fármaco dentro del sujeto después de la implantación del dispositivo.

En aún realizaciones adicionales de este aspecto de la divulgación, los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección comprenden además la capacidad de terminar la administración continua del fármaco de forma que la concentración del fármaco sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en el plazo de aproximadamente 6 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 5 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 4 semividas o menos después de la terminación de la administración continua, o en el plazo de aproximadamente 3 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua. Algunos ejemplos de semividas de fármaco son del siguiente modo: exenatida, aproximadamente 2,5 horas; GLP-1, aproximadamente 2 minutos; GIP, aproximadamente 5 minutos; PYY, aproximadamente 8 minutos; glucagón, aproximadamente 6 minutos; oxintomodulina, aproximadamente 6 minutos; y GLP-2, aproximadamente 6 minutos. En la situación donde se administra más de un fármaco, la capacidad de terminar la administración continua del más de un fármaco es tal que la concentración del más de un fármaco sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en el plazo de aproximadamente 6 semividas o menos del más de un fármaco que tiene la semivida más larga después de la terminación de la administración continua. La terminación de la administración continua puede llevarse a cabo, por ejemplo, por eliminación del dispositivo de administración osmótica del sujeto. En algunas realizaciones, el fármaco se detecta en una muestra

de sangre por un radioinmunoensayo o cromatografía.

En realizaciones preferidas de este aspecto de la divulgación, el fármaco comprende un polipéptido, por ejemplo, seleccionado de los siguientes: anticuerpos recombinantes, fragmentos de anticuerpos, anticuerpos humanizados, anticuerpos monocatenarios, anticuerpos monoclonales y avímeros; hormona de crecimiento humana, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante y factor de crecimiento nervioso; citocinas; e interferones. En otras realizaciones, el fármaco comprende una molécula pequeña.

En realizaciones adicionales de este aspecto de la divulgación, el método de tratamiento de una enfermedad o afección comprende además un primer periodo de administración continua del fármaco a una primera dosis/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de dosis del fármaco a una segunda dosis/día, en el que la segunda dosis/día es mayor que la primera dosis/día. En algunas realizaciones, la primera dosis/día se administra por un primer dispositivo de administración osmótica y la segunda dosis/día se administra por un segundo dispositivo de administración osmótica, y la administración del fármaco del al menos el primer o el segundo dispositivo de administración osmótica es continua durante el periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses. En una realización, la segunda dosis/día es al menos dos veces superior a la primera dosis/día. Además, el método puede comprender al menos un periodo de administración continua más que proporciona un aumento de la dosis del fármaco a una mayor dosis/día con respecto a la segunda dosis/día. El aumento de dosis puede llevarse a cabo, por ejemplo, por eliminación del primer dispositivo de administración osmótica e implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica, o por implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica o adicional donde la dosis total administrada por el primer y segundo dispositivos de administración osmótica produce el aumento de dosis deseado.

En un sexto aspecto, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tratamiento que comprende la capacidad de terminar la administración continua de un fármaco de forma que la concentración del fármaco sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto en el plazo de aproximadamente 6 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 5 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua, en el plazo de aproximadamente 4 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua, o en el plazo de aproximadamente 3 semividas o menos del fármaco después de la terminación de la administración continua. Algunos ejemplos de semividas de fármaco son del siguiente modo: exenatida, aproximadamente 2,5 horas; GLP-1, aproximadamente 2 minutos; GIP, aproximadamente 5 minutos; PYY, aproximadamente 8 minutos; glucagón, aproximadamente 6 minutos; oxintomodulina, aproximadamente 6 minutos; y GLP-2, aproximadamente 6 minutos. En algunas realizaciones, la terminación de la administración continua comprende la eliminación del dispositivo de administración osmótica del sujeto. En algunas realizaciones, el fármaco se detecta en una muestra de sangre por un radioinmunoensayo o cromatografía.

En un séptimo aspecto, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tratamiento, que comprende un primer periodo de administración continua de un fármaco a una primera dosis/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de la dosis del fármaco a una segunda dosis/día, en el que la segunda dosis/día es mayor que la primera dosis/día. En algunas realizaciones, la primera dosis/día se administra por un primer dispositivo de administración osmótica y la segunda dosis/día se administra por un segundo dispositivo de administración osmótica, y la administración del fármaco de al menos el primer o el segundo dispositivo de administración osmótica es continua durante el periodo de administración de al menos aproximadamente 3 meses. En una realización, la segunda dosis/día es al menos dos veces superior a la primera dosis/día. Además, el método puede comprender al menos un periodo de administración continua adicional que proporciona un aumento de la dosis del fármaco a una mayor dosis/día con respecto a la segunda dosis/día. El aumento de dosis puede llevarse a cabo, por ejemplo, por eliminación del primer dispositivo de administración osmótica e implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica, o por implantación de un segundo dispositivo de administración osmótica o adicional donde la dosis total administrada por el primer y segundo dispositivos de administración osmótica (o adicionales) produce el aumento de dosis deseado. Este aspecto de la presente invención (que comprende múltiples periodos de administración continua secuenciales de dosis de aumento del fármaco) proporciona la inducción de tolerancia inmunológica mejorada al aumento de dosis del fármaco con respecto a, por ejemplo, el aumento de dosis basado en la inyección del fármaco.

En realizaciones de todos los aspectos de la presente invención referentes a métodos de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, un dispositivo de administración osmótica a modo de ejemplo comprende lo siguiente: un depósito impermeable que comprende superficies interior y exterior y primer y segundo extremos abiertos; una membrana semi-permeable en relación de sellado con el primer extremo abierto del depósito; un motor osmótico dentro del depósito y adyacente a la membrana semi-permeable; un pistón adyacente al motor osmótico, en el que el pistón forma una junta móvil con la superficie interior del depósito, el pistón divide el depósito en una primera cámara y una segunda cámara, comprendiendo la primera cámara el motor osmótico; una formulación de fármaco o formulación de suspensión que comprende el fármaco, en el que la segunda cámara comprende la

formulación de fármaco o formulación de suspensión y la formulación de fármaco o formulación de suspensión es capaz de fluir; y un moderador de la difusión insertado en el segundo extremo abierto del depósito, el moderador de la difusión adyacente a la formulación de suspensión. En realizaciones preferidas, el depósito comprende titanio o una aleación de titanio.

5 En realizaciones de todos los aspectos de la presente invención referentes a métodos de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, la formulación de fármaco puede comprender el fármaco y una formulación de vehículo. Alternativamente, se usan formulaciones de suspensión en los métodos y pueden, por ejemplo, comprender una formulación de partículas que comprende el fármaco y una formulación de vehículo. Formulaciones de vehículo para su uso en formar las formulaciones de suspensión de la presente invención pueden, por ejemplo, comprender un disolvente y un polímero. Ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, benzoato de bencilo, lactato de laurilo, alcohol láurico, o combinaciones de los mismos. Un ejemplo de un polímero es una polivinilpirrolidona. En una realización preferida, el vehículo de suspensión consiste esencialmente en un disolvente y un polímero, por ejemplo, el disolvente benzoato de bencilo y el polímero polivinilpirrolidona.

15 El depósito de los dispositivos de administración osmótica puede comprender, por ejemplo, titanio o una aleación de titanio.

20 En realizaciones de todos los aspectos de la presente invención, el dispositivo de administración osmótica implantado puede usarse para proporcionar administración subcutánea.

En realizaciones de todos los aspectos de la presente invención, la administración continua puede ser, por ejemplo, administración continua controlada de orden cero.

25 **3.0.0 Formulaciones y composiciones**

Los fármacos para su uso en la práctica de la presente invención normalmente están uniformemente suspensos, disueltos o dispersos en un vehículo de suspensión para formar una formulación de suspensión.

30 **3.1.0 Formulaciones de partículas de fármaco**

En un aspecto, la presente divulgación proporciona formulaciones de partículas de fármaco para uso farmacéutico. La formulación de partículas normalmente comprende un fármaco e incluye uno o más componentes estabilizantes. Ejemplos de componentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a, hidratos de carbono, antioxidantes, aminoácidos, tampones, compuestos inorgánicos y tensioactivos.

35 **3.1.1 Fármacos**

40 La molécula de exenatida tiene la secuencia de aminoácidos de exendina-4 (Kolterman O.G., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88(7):3082-9 (2003)) y se produce por síntesis química o expresión recombinante. La exenatida inyectable dos veces al día está comercialmente disponible en los Estados Unidos y Europa, y se comercializa con el nombre comercial Byetta® (Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA). La exendina-3 y exendina-4 son conocidas en la técnica y fueron originalmente aisladas de *Heloderma* spp. (Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 265:20259-62 (1990); Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 267:7402-05 (1992)). Se ha propuesto el uso de exendina-3 y exendina-4 para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 y la prevención de hiperglucemia (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.424.286). Se conocen en la técnica numerosos derivados del péptido y análogos del péptido exenatida (incluyendo, por ejemplo, agonistas de exendina-4) (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 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; y 7.157.555). Un ejemplo de un derivado de exenatida útil en la práctica de la presente invención es lixisenatida (también conocida como ZP10, AVE0010) (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 6.528.486), que está en ensayos clínicos. Para facilitar la referencia en el presente documento, la familia de péptidos de exenatida (por ejemplo, que incluye exendina-3, exendina-4 y exendina-4-amida), derivados de péptidos de exenatida y análogos de péptidos de exenatida se denomina conjuntamente "exenatida."

La semivida de la exenatida es aproximadamente 2,5 horas.

60 La cantidad de fármaco en formulaciones de partículas de fármaco es aquella la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente para lograr el resultado terapéutico deseado en el sujeto al que el fármaco está siendo administrado. En la práctica, esto variará dependiendo de variables tales como, por ejemplo, el agente particular, la gravedad de la afección y el efecto terapéutico deseado. Agentes beneficiosos y sus cantidades de unidades de dosificación son conocidas para el estado de la técnica en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª ed., (2005), McGraw Hill; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (1995), Mack Publishing Co.; y Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1.00 edición (2005), Lippincott Williams & Wilkins. Además, partículas de fármaco altamente concentradas se describen en la publicación

de patente de EE.UU. N.º 2010/0092566. Normalmente, para un sistema de administración osmótica, el volumen de la cámara que comprende la formulación de fármaco está entre aproximadamente 100 µl y aproximadamente 1000 µl, más preferentemente entre aproximadamente 140 µl y aproximadamente 200 µl. En una realización, el volumen de la cámara que comprende la formulación de fármaco es aproximadamente 150 µl.

Formulaciones de partículas de fármaco de la invención son preferentemente químicamente y físicamente estables durante al menos 1 mes, preferentemente al menos 3 meses, más preferentemente al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses a la temperatura de administración. La temperatura de administración normalmente es la temperatura normal del cuerpo humano, por ejemplo, aproximadamente 37 °C, o ligeramente más alta, por ejemplo, aproximadamente 40 °C. Además, las formulaciones de partículas de fármaco de la presente invención son preferentemente químicamente y físicamente estables durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses, a la temperatura de almacenamiento. Ejemplos de temperaturas de almacenamiento incluyen temperatura de refrigeración, por ejemplo, aproximadamente 5 °C; o temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 25 °C.

Una formulación de partículas de fármaco puede considerarse químicamente estable si menos de aproximadamente el 25 %, preferentemente menos de aproximadamente el 20 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 15 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, y más preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, de los productos de las partículas de fármaco descompuestos se forman después de aproximadamente 3 meses, preferentemente después de aproximadamente 6 meses, preferentemente después de aproximadamente 12 meses a la temperatura de administración y después de aproximadamente 6 meses, después de aproximadamente 12 meses, y preferentemente después de aproximadamente 24 meses a la temperatura de almacenamiento.

Una formulación de partículas de fármaco puede considerarse físicamente estable si menos de aproximadamente el 10 %, preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 3 %, más preferentemente menos del 1 %, de agregados del fármaco se forman después de aproximadamente 3 meses, preferentemente después de aproximadamente 6 meses, a la temperatura de administración y aproximadamente 6 meses, preferentemente aproximadamente 12 meses, a la temperatura de almacenamiento.

Cuando el fármaco en la formulación de partículas de fármaco es una proteína, la solución de proteína se mantiene en una condición congelada y se liofiliza o seca por pulverización a un estado sólido. La T_g (temperatura de transición vítrea) puede ser un factor a considerar en el logro de composiciones de proteína estables. Aunque no se pretende quedar ligado a teoría particular alguna, la teoría de la formación de un sólido amorfo a alta T_g para estabilizar péptidos, polipéptidos o proteínas ha sido utilizada en la industria farmacéutica. Generalmente, si un sólido amorfo tiene una T_g más alta, tal como 100 °C, los productos de péptido no tendrán movilidad cuando se almacenen a temp ambiente o incluso a 40 °C debido a que la temperatura de almacenamiento está por debajo de T_g. Cálculos usando información molecular han mostrado que si una temperatura de transición vítrea está por encima de una temperatura de almacenamiento de 50 °C, hay movilidad cero para las moléculas. La movilidad cero de las moléculas se correlaciona con mejor estabilidad. La T_g también depende de la concentración de humedad en la formulación de producto. Generalmente, cuanto más humedad, más baja es la T_g de la composición.

Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente invención, excipientes con T_g más alta pueden incluirse en la formulación de proteína para mejorar la estabilidad, por ejemplo, sacarosa (T_g=75 °C) y trehalosa (T_g=110 °C). Preferentemente, las formulaciones de partículas pueden formarse en partículas usando procesos tales como secado por pulverización, liofilización, desecación, liofilización, molienda, granulación, creación de gotas ultrasónicas, cristalización, precipitación, u otras técnicas disponibles en la materia para formar partículas a partir de una mezcla de componentes. En una realización de la invención, las partículas se secan por pulverización. Las partículas son preferentemente sustancialmente uniformes en forma y tamaño.

Las partículas se dimensionan normalmente de forma que puedan administrarse mediante un dispositivo de administración de fármacos osmótica implantable. La forma y tamaño uniformes de las partículas normalmente ayudan a proporcionar una velocidad de liberación constante y uniforme de un dispositivo de administración tal; sin embargo, también puede usarse una preparación de partículas que tiene un perfil de distribución del tamaño de partícula no normal. Por ejemplo, en un dispositivo de administración osmótica implantable típico que tiene un orificio de administración, el tamaño de las partículas es inferior a aproximadamente el 30 %, más preferentemente es inferior a aproximadamente el 20 %, más preferentemente es inferior a aproximadamente el 10 %, del diámetro del orificio de administración. En una realización de la formulación de partículas para su uso con un sistema de administración osmótica, en la que el diámetro del orificio de administración del implante es aproximadamente 0,5 mm, los tamaños de partícula pueden ser, por ejemplo, inferiores a aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros. En una realización de la formulación de partículas para su uso con un sistema de administración osmótica, en la que el diámetro del orificio de administración del implante es aproximadamente 0,1 mm, los tamaños de partícula pueden ser, por ejemplo, inferiores a aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros. En una realización, el orificio es aproximadamente 0,25 mm (250 micrómetros) y el tamaño de partícula es aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros.

Normalmente, las partículas de las formulaciones de partículas, cuando se incorporan en un vehículo de suspensión, no sedimentan en menos de aproximadamente 3 meses, preferentemente no sedimentan en menos de aproximadamente 6 meses, más preferentemente no sedimentan en menos de aproximadamente 12 meses, más preferentemente no sedimentan en menos de aproximadamente 24 meses a la temperatura de administración, y lo más preferentemente no sedimentan en menos de aproximadamente 36 meses a la temperatura de administración. Los vehículos de suspensión normalmente tienen una viscosidad de entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 30.000 poise, preferentemente entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 25.000 poise, más preferentemente entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 20.000 poise. En una realización, el vehículo de suspensión tiene una viscosidad de aproximadamente 15.000 poise, más o menos aproximadamente 3.000 poise. En términos generales, partículas más pequeñas tienden a tener una velocidad de sedimentación más baja en vehículos de suspensión viscosos que partículas más grandes. Por consiguiente, normalmente son deseables partículas de tamaño micrométrico a nanométrico. En la formulación de suspensión viscosa, partículas de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 7 micrómetros de la presente invención no sedimentarán durante al menos 20 años a temperatura ambiente basándose en los estudios de modelado por simulación. En una realización de la formulación de partículas de la presente invención, para su uso en un dispositivo de administración osmótica implantable, comprende partículas de tamaños inferiores a aproximadamente 50 micrómetros, más preferentemente inferiores a aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente en un intervalo de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 7 micrómetros.

En una realización, una formulación de partículas de fármaco comprende un fármaco, como se ha descrito anteriormente, uno o más estabilizadores, y opcionalmente un tampón. Los estabilizadores pueden ser, por ejemplo, hidrato de carbono, antioxidante, aminoácido, tampón, compuesto inorgánico, o tensioactivo. Las cantidades de estabilizadores y tampón en la formulación de partículas pueden determinarse experimentalmente basándose en las actividades de los estabilizadores y tampones y las características deseadas de la formulación, en vista de las enseñanzas de la presente memoria descriptiva. Normalmente, la cantidad de hidrato de carbono en la formulación se determina por cuestiones de agregación. En general, la cantidad de hidratos de carbono no debe ser demasiado alta como para evitar promover el crecimiento de cristales en presencia de agua debido al exceso de hidrato de carbono no unido al fármaco. Normalmente, la cantidad de antioxidante en la formulación se determina por cuestiones de oxidación, mientras que la cantidad de aminoácido en la formulación se determina por cuestiones de oxidación y/o la capacidad de moldeo de las partículas durante el secado por pulverización. Normalmente, la cantidad de tampón en la formulación se determina por cuestiones de pre-procesamiento, cuestiones de estabilidad y la capacidad de moldeo de las partículas durante el secado por pulverización. Puede requerirse tampón para estabilizar el fármaco durante el procesamiento, por ejemplo, preparación de soluciones y secado por pulverización, cuando se solubilizan todos los excipientes.

Ejemplos de hidratos de carbono que pueden incluirse en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos (por ejemplo, fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa y sorbosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, trehalosa y celobiosa), polisacáridos (por ejemplo, rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos y almidones) y alditoles (polioles acíclicos; por ejemplo, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol, piranosil sorbitol y mioinsitol). Hidratos de carbono preferidos incluyen disacáridos y/o azúcares no reductores, tales como sacarosa, trehalosa y rafinosa.

Ejemplos de antioxidantes que pueden incluirse en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, metionina, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio, catalasa, platino, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido cítrico, cisteínas, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiosorbitol, hidroxianisol butilado, hidroxiltolueno butilado y galato de propilo. Además, pueden usarse aminoácidos que fácilmente se oxidan como antioxidantes, por ejemplo, cisteína, metionina y triptófano. Un antioxidante preferido es metionina.

Ejemplos de aminoácidos que pueden incluirse en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, arginina, metionina, glicina, histidina, alanina, L-leucina, ácido glutámico, iso-leucina, L-treonina, 2-fenilamina, valina, norvalina, pralina, fenilalanina, triptófano, serina, asparaginas, cisteína, tirosina, lisina y norleucina. Aminoácidos preferidos incluyen aquellos que se oxidan fácilmente, por ejemplo, cisteína, metionina y triptófano.

Ejemplos de tampones que pueden incluirse en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, citrato, histidina, succinato, fosfato, maleato, tris, acetato, hidrato de carbono y gly-gly. Tampones preferidos incluyen citrato, histidina, succinato y tris.

Ejemplos de compuestos inorgánicos que pueden incluirse en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂ y MgCl₂.

Además, la formulación de partículas puede incluir otros excipientes, tales como tensioactivos, y sales. Ejemplos de tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, Polisorbato 20, Polisorbato 80, PLURONIC® (BASF Corporation, Mount Olive, NJ) F68 y dodecilsulfato de sodio (SDS). Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

Todos los componentes incluidos en la formulación de partículas normalmente son aceptables para uso farmacéutico en mamíferos, en particular, en seres humanos.

En resumen, un fármaco seleccionado o combinación de fármacos se formula en polvos secados en estado sólido, que preservan la máxima estabilidad química y biológica del fármaco. La formulación de partículas ofrece estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo a alta temperatura, y por tanto, permite la administración a un sujeto de fármaco estable y biológicamente eficaz durante periodos prolongados de tiempo.

3.2.0 Formulaciones de vehículo y formulaciones de suspensión

En un aspecto, el vehículo de suspensión proporciona un entorno estable en el que se dispersa la formulación de partículas de fármaco. Las formulaciones de partículas de fármaco son químicamente y físicamente estables (como se ha descrito anteriormente) en el vehículo de suspensión. El vehículo de suspensión normalmente comprende uno o más polímeros y uno o más disolventes que forman una disolución de viscosidad suficiente para suspender uniformemente las partículas que comprenden el fármaco. El vehículo de suspensión puede comprender componentes adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, antioxidantes y/u otros compuestos solubles en el vehículo.

La viscosidad del vehículo de suspensión normalmente es suficiente para prevenir que la formulación de partículas de fármaco sedimente durante el almacenamiento y uso en un método de administración, por ejemplo, en un dispositivo de administración osmótica implantable. El vehículo de suspensión es biodegradable por que el vehículo de suspensión se disgrega o descompone durante un periodo de tiempo en respuesta a un entorno biológico, mientras que la partícula de fármaco se disuelve en el entorno biológico y el componente farmacéutico activo (es decir, el fármaco) en la partícula se absorbe.

El disolvente en el que el polímero se disuelve puede afectar las características de la formulación de suspensión, tal como el comportamiento de la formulación de partículas de fármaco durante el almacenamiento. Un disolvente puede seleccionarse en combinación con un polímero de manera que el vehículo de suspensión resultante presente separación de fases tras el contacto con el entorno acuoso. En algunas realizaciones de la invención, el disolvente puede seleccionarse en combinación con el polímero de manera que el vehículo de suspensión resultante presente separación de fases tras el contacto con el entorno acuoso que tiene menos de aproximadamente alrededor el 10 % de agua.

El disolvente puede ser un disolvente aceptable que no es miscible con agua. El disolvente también puede seleccionarse de manera que el polímero sea soluble en el disolvente a altas concentraciones, tales como a una concentración de polímero superior a aproximadamente el 30 %. Ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, alcohol láurico, benzoato de bencilo, alcohol bencílico, lactato de laurilo, decanol (también llamado alcohol decílico), hexil-lactato de etilo y alcoholes alifáticos (C₈ a C₂₄) de cadena larga, ésteres, o mezclas de los mismos. El disolvente usado en el vehículo de suspensión puede ser "seco", porque tiene un bajo contenido de humedad. Los disolventes para su uso en la formulación del vehículo de suspensión incluyen lactato de laurilo, alcohol láurico, benzoato de bencilo, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de polímeros para la formulación de vehículos de suspensión incluyen, pero no se limitan a, a poliéster (por ejemplo, ácido poliláctico o ácido poliláctico-poliglicólico), un polímero que comprende pirrolidonas (por ejemplo, polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 1.000.000), éster o éter de un alcohol insaturado (por ejemplo, acetato de vinilo), copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, o mezclas de los mismos. La polivinilpirrolidona puede caracterizarse por su valor de K (por ejemplo, K-17), que es un índice de viscosidad. En una realización, el polímero es polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 2.000 a 1.000.000. En una realización preferida, el polímero es polivinilpirrolidona K-17 (normalmente que tiene un intervalo de peso molecular promedio aproximado de 7.900 – 10.800). El polímero usado en el vehículo de suspensión puede incluir uno o más polímeros diferentes o puede incluir diferentes grados de un único polímero. El polímero usado en el vehículo de suspensión también puede ser seco o tener un bajo contenido de humedad.

En términos generales, un vehículo de suspensión para su uso en la presente invención puede variar en composición basándose en las características de rendimiento deseadas. En una realización, el vehículo de suspensión puede comprender de aproximadamente el 40 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de polímero(s) y aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso de disolvente(s). Realizaciones preferidas de un vehículo de suspensión incluyen vehículos formados de polímero(s) y disolvente(s) combinados a las siguientes relaciones: aproximadamente 25 % en peso de disolvente y aproximadamente 75 % en peso de polímero; aproximadamente 50 % en peso de disolvente y aproximadamente 50 % en peso de polímero; aproximadamente 75 % en peso de disolvente y aproximadamente 25 % en peso de polímero. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el vehículo de suspensión puede comprender componentes seleccionados y en otras realizaciones consisten esencialmente en componentes seleccionados.

- 5 El vehículo de suspensión puede presentar comportamiento newtoniano. El vehículo de suspensión normalmente se formula para proporcionar una viscosidad que mantiene una dispersión uniforme de la formulación de partículas durante un periodo de tiempo predeterminado. Esto ayuda a facilitar la preparación de una formulación de suspensión adaptada para proporcionar la liberación controlada del fármaco contenido en la formulación de partículas de fármaco. La viscosidad del vehículo de suspensión puede variar dependiendo de la aplicación deseada, el tamaño y tipo de la formulación de partículas, y la carga de la formulación de partículas en el vehículo de suspensión. La viscosidad del vehículo de suspensión puede ser variada alterando el tipo o cantidad relativa del disolvente o polímero usado.
- 10 El vehículo de suspensión puede tener una viscosidad que oscila de aproximadamente 100 poise a aproximadamente 1.000.000 poise, preferentemente de aproximadamente 1.000 poise a aproximadamente 100.000 poise. En realizaciones preferidas, en los vehículos de suspensión normalmente tienen una viscosidad, a 33 °C, de entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 30.000 poise, preferentemente entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 25.000 poise, más preferentemente entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 20.000 poise. En una realización, el vehículo de suspensión tiene una viscosidad de aproximadamente 15.000 poise, más o menos aproximadamente 3.000 poise, a 33 °C. La viscosidad puede medirse a 33 °C, a una velocidad de cizallamiento de 10^{-4} /s, usando un reómetro de placas paralelas.
- 15 El vehículo de suspensión puede presentar separación de fases cuando se pone en contacto con el entorno acuoso; sin embargo, normalmente el vehículo de suspensión sustancialmente no presenta separación de fases en función de la temperatura. Por ejemplo, a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 70 °C y tras el ciclado de temperatura, tal como ciclado de 4 °C a 37 °C a 4 °C, el vehículo de suspensión normalmente no presenta separación de fases.
- 20 El vehículo de suspensión puede prepararse combinando el polímero y el disolvente bajo condiciones secas, tales como en una caja seca. El polímero y el disolvente pueden combinarse a una temperatura elevada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, y dejarse que licue y forme la fase única. Los componentes pueden ser mezclados a vacío para eliminar las burbujas de aire producidas a partir de los componentes secos. Los componentes pueden combinarse usando una mezcladora convencional, tal como una cuchilla de hélice doble o mezcladora similar, establecida a una velocidad de aproximadamente 40 rpm. Sin embargo, también pueden usarse velocidades más altas para mezclar los componentes. Una vez se logra una solución líquida de los componentes, el vehículo de suspensión puede enfriarse a temperatura ambiente. Puede usarse calorimetría diferencial de barrido (DSC) para verificar que el vehículo de suspensión es una fase única. Además, los componentes del vehículo (por ejemplo, el disolvente y/o el polímero) pueden tratarse para reducir sustancialmente o eliminar sustancialmente peróxidos (por ejemplo, mediante tratamiento con metionina; véase, por ejemplo, la solicitud de publicación de patente de EE.UU. N.º 2007-0027105).
- 25 La formulación de partículas de fármaco se añade al vehículo de suspensión para formar una formulación de suspensión. En algunas realizaciones, la formulación de suspensión puede comprender una formulación de partículas de fármaco y un vehículo de suspensión y en otras realizaciones consiste esencialmente en una formulación de partículas de fármaco y un vehículo de suspensión.
- 30 La formulación de suspensión puede prepararse dispersando la formulación de partículas en el vehículo de suspensión. El vehículo de suspensión puede calentarse y añadirse la formulación de partículas al vehículo de suspensión bajo condiciones secas. Los componentes pueden mezclarse a vacío a una temperatura elevada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C. Los componentes pueden mezclarse a una velocidad suficiente, tal como de aproximadamente 40 rpm a aproximadamente 120 rpm, y durante una cantidad suficiente de tiempo, tal como aproximadamente 15 minutos, para lograr una dispersión uniforme de la formulación de partículas en el vehículo de suspensión. La mezcladora puede ser una cuchilla de hélice doble u otra mezcladora adecuada. La mezcla resultante puede sacarse de la mezcladora, sellarse en un recipiente seco para prevenir que el agua contamine la formulación de suspensión, y dejarla enfriar hasta temperatura ambiente antes del uso adicional, por ejemplo, carga en un dispositivo de administración de fármacos implantable, recipiente de dosis unitaria o recipiente de dosis múltiples.
- 35 La formulación de suspensión normalmente tiene un contenido de humedad global inferior a aproximadamente el 10 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente el 5 % en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente el 4 % en peso.
- 40 En realizaciones preferidas, las formulaciones de suspensión de la presente invención son sustancialmente homogéneas y capaces de fluir para proporcionar la administración de la formulación de partículas de fármaco del dispositivo de administración osmótica al sujeto.
- 45 En resumen, los componentes del vehículo de suspensión proporcionan biocompatibilidad. Componentes del vehículo de suspensión ofrecen propiedades químico-físicas adecuadas para formar suspensiones estables de formulaciones de partículas de fármaco. Estas propiedades incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente: viscosidad de la suspensión; pureza del vehículo; humedad residual del vehículo; densidad del vehículo; compatibilidad con los
- 50
- 55
- 60
- 65

polvos secos; compatibilidad con dispositivos implantables; peso molecular del polímero; estabilidad del vehículo; e hidrofobia e hidrofilia del vehículo. Estas propiedades pueden ser manipuladas y controladas, por ejemplo, por variación de la composición del vehículo y manipulación de la relación de componentes usada en el vehículo de suspensión.

5

4.0.0 Administración de formulaciones de suspensión

Las formulaciones de suspensión descritas en el presente documento pueden usarse en un dispositivo de administración de fármacos osmótica implantable para proporcionar administración de orden cero, continua, controlada y sostenida de un compuesto durante un periodo de tiempo prolongado, tal como durante semanas, meses, o hasta aproximadamente un año o más. Un dispositivo de administración de fármacos osmótica implantable normalmente es capaz de administrar la formulación de suspensión, que comprende el fármaco, a un caudal deseado durante un periodo de tiempo deseado. La formulación de suspensión puede cargarse en el dispositivo de administración de fármacos osmótica implantable por técnicas convencionales.

15

Pueden seleccionarse una dosis y tasa de administración para lograr una concentración en sangre deseada de un fármaco generalmente dentro de menos de aproximadamente 6 semividas del fármaco dentro del sujeto después de la implantación del dispositivo. La concentración en sangre del fármaco está seleccionada para dar los efectos terapéuticos óptimos del fármaco mientras que se evitan efectos secundarios no deseables que puedan ser inducidos por el exceso de concentración de fármaco, mientras que al mismo tiempo se evitan picos y puntos mínimos que pueden inducir efectos secundarios asociados a concentraciones en plasma pico o mínimas del fármaco.

20

El dispositivo de administración de fármacos osmótica implantable normalmente incluye un depósito que tiene al menos un orificio a través del cual se administra la formulación de suspensión. La formulación de suspensión puede almacenarse dentro del depósito. En una realización preferida, el dispositivo de administración de fármacos implantable es un dispositivo de administración osmótica, en el que la administración del fármaco es conducida osmóticamente. Se han descrito algunos dispositivos de administración osmótica y sus partes componentes, por ejemplo, el dispositivo de administración DUROS® o dispositivos similares (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 5.609.885; 5.728.396; 5.985.305; 5.997.527; 6.113.938; 6.132.420; 6.156.331; 6.217.906; 6.261.584; 6.270.787; 6.287.295; 6.375.978; 6.395.292; 6.508.808; 6.544.252; 6.635.268; 6.682.522; 6.923.800; 6.939.556; 6.976.981; 6.997.922; 7.014.636; 7.207.982; 7.112.335; 7.163.688; publicaciones de patente de EE.UU. N.º 2005/0175701, 2007/0281024, 2008/0091176 y 2009/0202608).

25

30

El dispositivo de administración DUROS® normalmente consiste en un depósito cilíndrico que contiene el motor osmótico, pistón y formulación de fármaco. El depósito está tapado en un extremo por una membrana semi-permeable de tasa controlada y terminado en el otro extremo por un moderador de la difusión a través del cual la formulación de suspensión, que comprende el fármaco, es liberada del depósito de fármaco. El pistón separa la formulación de fármaco del motor osmótico y utiliza una junta para prevenir que entre el agua en el compartimento del motor osmótico del depósito de fármaco. El moderador de la difusión está diseñado, conjuntamente con la formulación de fármaco, para prevenir que el líquido corporal entre en el depósito de fármaco a través del orificio.

35

40

El dispositivo DUROS® libera un fármaco a una velocidad predeterminada basándose en el principio de osmosis. El fluido extracelular entra en el dispositivo DUROS® a través de una membrana semi-permeable directamente en un motor de sal que se expande para accionar el pistón a una velocidad de administración lenta y uniforme. El movimiento del pistón fuerza a la formulación de fármaco a ser liberada a través del orificio o puerto de salida a una tasa de cizallamiento predeterminada. En una realización de la presente invención, el depósito del dispositivo DUROS® se carga con una formulación de suspensión en la que el dispositivo es capaz de administrar la formulación de suspensión a un sujeto durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, aproximadamente 1, aproximadamente 3, aproximadamente 6, aproximadamente 9, aproximadamente 10, o aproximadamente 12 meses) a una tasa de administración terapéuticamente eficaz predeterminada.

45

50

La tasa de liberación del fármaco del dispositivo de administración osmótica normalmente proporciona al sujeto con una dosis diana predeterminada de un fármaco, por ejemplo, una dosis diaria terapéuticamente eficaz administrada durante el transcurso de un día; es decir, la tasa de liberación del fármaco del dispositivo proporciona la administración sustancial en estado estacionario del fármaco a una concentración terapéutica al sujeto.

55

Normalmente, para un dispositivo de administración osmótica, el volumen de una cámara de agente beneficioso que comprende la formulación de agente beneficioso está entre aproximadamente 100 µl y aproximadamente 1000 µl, más preferentemente entre aproximadamente 120 µl y aproximadamente 500 µl, más preferentemente entre aproximadamente 150 µl y aproximadamente 200 µl.

60

Normalmente, el dispositivo de administración osmótica se implanta dentro del sujeto, por ejemplo, por vía subcutánea para proporcionar administración subcutánea del fármaco. El (Los) dispositivo(s) puede(n) implantarse por vía subcutánea en cualquiera o ambos brazos (por ejemplo, en el interior, exterior, o reverso de la parte superior del brazo) o el abdomen. Localizaciones preferidas en el área abdominal son bajo la piel abdominal en el área que

65

se extiende por debajo de las costillas y por encima de la línea del cinturón. Para proporcionar varias localizaciones para la implantación de uno o más dispositivos de administración osmótica dentro del abdomen, la pared abdominal puede dividirse en 4 cuadrantes del siguiente modo: el cuadrante derecho superior que se extiende 5-8 centímetros por debajo de las costillas derechas y aproximadamente 5-8 centímetros a la derecha de la línea media, extendiéndose el cuadrante derecho inferior 5-8 centímetros por encima de la línea del cinturón y 5-8 centímetros a la derecha de la línea media, extendiéndose el cuadrante izquierdo superior 5-8 centímetros por debajo de las costillas izquierdas y aproximadamente 5-8 centímetros a la izquierda de la línea media, y extendiéndose el cuadrante izquierdo inferior 5-8 centímetros por encima de la línea del cinturón y 5-8 centímetros a la izquierda de la línea media. Esto proporciona múltiples localizaciones disponibles para la implantación de uno o más dispositivos en una o más ocasiones. La implantación y eliminación de dispositivos de administración osmótica son generalmente llevadas a cabo por profesionales médicos usando anestesia local (por ejemplo, lidocaína).

La terminación del tratamiento por eliminación de un dispositivo de administración osmótica de un sujeto es directa, y proporciona la ventaja importante del cese inmediato de la administración del fármaco al sujeto.

Las formulaciones de suspensión también pueden usarse en bombas de infusión, por ejemplo, las bombas osmóticas ALZET® (DURECT Corporation, Cupertino CA) que son bombas de infusión en miniatura para la dosificación continua de animales de laboratorio (por ejemplo, ratones y ratas).

5.0.0 Ventajas a modo de ejemplo de ciertos aspectos de la presente invención

Los experimentos descritos en el presente documento han demostrado que la administración continua de exenatida usando un dispositivo de administración osmótica implantable proporcionó los siguientes beneficios para sujetos en necesidad de tratamiento: tratar diabetes mellitus de tipo 2, mejorar el control glucémico (como se mide, por ejemplo, por niveles de glucosa, HbA1c y/o fructosamina), reducir HbA1c, reducir la glucosa en plasma en ayunas, reducir los niveles de glucosa en sangre post-prandial, reducir los acontecimientos adversos gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y vómitos) con respecto a las inyecciones dos veces al día, pérdida de peso, reducir LDL-C, reducir la tensión arterial sistólica, tratar hipertensión, reducir los niveles de fructosamina y mejorar la calidad de vida para sujetos que reciben tratamiento.

Además, la administración continua de miméticos de incretina (exenatida) puede usarse en la práctica de los siguientes métodos: tratar obesidad, controlar el apetito, reducir el aporte calórico, reducir el consumo de alimentos, suprimir el apetito, inducir anorexia, tratar intolerancia a la glucosa, tratar hiperglucemia post-prandial, tratar el síndrome de evacuación gástrica rápida post-prandial, tratar condiciones hiperglucémicas, reducir triglicéridos, reducir el colesterol, aumentar el flujo de orina, disminuir la concentración de potasio en la orina, aliviar la hipervolemia tóxica, inducir la diuresis rápida, preparación pre-quirúrgica de pacientes, tratamiento post-quirúrgico de pacientes, aumentar el flujo de plasma renal y la velocidad de filtración glomerular, tratar preeclampsia o eclampsia durante el embarazo, aumentar la contractilidad cardíaca, tratar insuficiencia renal, tratar insuficiencia cardíaca congestiva, tratar síndrome nefrótico, tratar edema pulmonar, tratar edema sistémico, tratar cirrosis, tratar intolerancia a la glucosa, tratar pre-diabetes (niveles de glucosa en sangre que son superiores a los normales pero todavía no suficientemente altos como para ser diagnosticados como diabetes), tratar diabetes mellitus de tipo 1 (por ejemplo, en combinación con insulina), reducir el riesgo de un evento cardiovascular debido a intolerancia a la glucosa, reducir el riesgo de un evento cerebrovascular debido a intolerancia a la glucosa, retrasar la progresión de diabetes, mejorar la diabetes, retrasar la aparición de diabetes, inducir la regeneración de células β , restaurar la normoglucemia, proporcionar control euglucémico, tratar enfermedad vascular periférica, tratar síndrome coronario agudo, tratar cardiomiopatía, tratar diabetes gestacional, tratar síndrome del ovario poliquístico, tratar o prevenir nefropatía, y tratar diabetes inducida mediante varias enfermedades o afecciones (por ejemplo, diabetes inducida por esteroides, diabetes inducida por el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, diabetes autoinmunitaria latente en adultos, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, desconocimiento de hipoglucemia, enfermedad pulmonar restrictiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lipoatrofía y síndrome metabólico).

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento para la administración de un mimético de incretina que tiene las siguientes ventajas. La administración continua de, por ejemplo, un dispositivo de administración osmótica garantiza el 100 % de cumplimiento del tratamiento para sujetos y evita la necesidad de inyecciones dos veces al día, diarias, semanales, o incluso mensuales, debido a que los dispositivos descritos en el presente documento pueden administrar un mimético de incretina durante periodos de tiempo de hasta aproximadamente un año o más. La evitación de la auto-inyección es una ventaja particular para un sujeto que tiene fobia a las agujas. Además, el uso de dispositivos implantables para la administración continua proporciona comodidad del tratamiento y evita conflictos de planificación, por ejemplo, con comidas, y también elimina la incomodidad de administración de un fármaco mediante inyección, por ejemplo, cuando los sujetos están en público u ocupados con actividades diarias. Por tanto, la frecuente auto-administración de un fármaco recuerda a los sujetos su estado de enfermedad y lleva un estigma asociado a la enfermedad y/o tratamiento; mientras que la administración continua de un fármaco de un dispositivo osmótico implantado puede ofrecer a los sujetos algún respiro de tales recuerdos y estigma.

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de sujetos a niveles de dosificación de miméticos de incretina que previamente se creía que eran superiores a los niveles de dosificación tolerables. Por ejemplo, la administración continua de exenatida se describe en el presente documento para dosificaciones toleradas de al menos hasta 80 mcg/día.

La presente invención proporciona aumento de la dosificación. En una realización, se proporcionan múltiples dispositivos para la administración continua del mimético de incretina. Cada dispositivo es capaz de administrar una dosis de fármaco particular por día. Un dispositivo de dosis baja se implanta inicialmente, seguido de eliminación e implantación de un dispositivo diario de dosis más alta. Alternativamente, el primer dispositivo puede mantenerse en su sitio e implantarse un segundo dispositivo para aumentar la dosis diaria. En otra alternativa, un sujeto puede ser iniciado por la dosificación con una forma inyectable del fármaco (por ejemplo, inyección de dos veces al día, una vez al día, una vez a la semana, o una vez o dos veces al mes) y pasar a un dispositivo implantable para proporcionar la administración continua después de un periodo inicial. Tal paso de inyectable a implantable puede permitir, por ejemplo, que los sujetos o médicos prueben un fármaco y quizás observen cualquier efecto adverso inmediato antes de la implantación de un dispositivo. Las transiciones de inyectable a implantable pueden ser útiles para el tratamiento de sujetos que están particularmente nerviosos por los posibles efectos secundarios del fármaco. Por tanto, el proporcionar el fármaco mediante inyección o por la administración continua a baja dosis puede permitir la inducción de tolerancia del fármaco a bajas dosis antes de la exposición a dosis terapéuticas más altas y más eficaces.

Se determinan periodos de tiempo óptimos para un fármaco referentes a cuánto un dispositivo inicial permanece en su sitio antes de la sustitución con un dispositivo de administración de dosis mayor. Se determinan similarmente periodos de tiempo óptimos para cuánto una fase de tratamiento inicial mediante inyección continúa antes de la implantación de un dispositivo de administración osmótica. Por ejemplo, el tratamiento comienza a una dosis baja con baja incidencia de efectos secundarios (por ejemplo, durante aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente un año). El sujeto se ajusta a esa dosis y posteriormente se implanta un dispositivo de administración de dosis mayor que proporciona el aumento de dosis. Alternativamente, un sujeto que ha sido tratado con una dosis de forma inyectable aumenta a un dispositivo de administración osmótica implantable. Se mostró tales aumentos de dosis de los datos presentados en el presente documento para lograr beneficios adicionales en la regulación de glucosa y la pérdida de peso. Ejemplos de dosificaciones iniciales incluyen, pero no se limitan a, administración de aproximadamente 1 mcg/día a aproximadamente 20 mcg/día, seguido del aumento de dosis a aproximadamente 5 mcg/día a aproximadamente 1.000 mcg/día. Preferentemente, los aumentos de la dosis de mimético de incretina incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 20 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 40 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 10 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguida de aproximadamente 40 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguida de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 20 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día; aproximadamente 40 mcg/día seguida de aproximadamente 60 mcg/día; aproximadamente 40 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día; y aproximadamente 60 mcg/día seguida de aproximadamente 80 mcg/día. En una realización, la presente invención incluye kits y métodos para la fabricación de kits que comprenden uno o más dispositivos de administración osmótica de dosis más bajas y uno o más dispositivos de administración osmótica de dosis más altas (siendo las dosificaciones más bajas y más altas con respecto a los otros dispositivos en el kit). Tales kits pueden incluir opcionalmente un implantador, lidocaína, y campo/suministros estériles.

Generalmente, el aumento de dosis es de una dosis baja de mimético de incretina, por ejemplo, aproximadamente 1 mcg/día a aproximadamente 30 mcg/día, a una dosis alta superior a la dosis baja a aproximadamente 80 mcg/día.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de la diabetes sin un aumento sustancial en la secreción de insulina usando un mimético de incretina. En una realización preferida de este aspecto de la presente invención, el mimético de incretina es exenatida. Los datos obtenidos en el transcurso de los estudios descritos en el presente documento demostraron que a dosis más altas de la administración continua de exenatida (por ejemplo, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día), se logró el tratamiento eficaz de la diabetes en ausencia de un aumento en la producción de insulina. Los niveles de insulina se midieron por radioinmunoensayo.

En otro aspecto, los métodos de la divulgación permiten la administración de un fármaco, por ejemplo, un mimético de incretina, sin una absorción rápida de fármaco inicial sustancial que normalmente se produce con las inyecciones de depósito (por ejemplo, absorción rápida de fármaco inicial de aproximadamente el 5 % del fármaco total en la formulación de liberación prolongada a aproximadamente el 1 % de fármaco total en la formulación de liberación prolongada) que proporcionan administración sostenida durante un periodo de tiempo (por ejemplo, inyecciones de depósito formuladas usando poli(lactidas), poli(glicolidas), poli(lactidas-co-glicolidas), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos lácticos-co-ácidos glicólicos) y mezclas y copolímeros de los mismos).

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a métodos de proporcionar mayor reducción en la glucosa en plasma sanguíneo en un periodo de tiempo más corto (por ejemplo en el plazo de 1-5 días) que puede lograrse usando inyecciones diarias dos veces al día, que comprende proporcionar la administración continua de un mimético

de incretina, por ejemplo, exenatida. En una realización, la administración continua se logra por el uso de un dispositivo de administración osmótica implantable.

5 Otra ventaja de la presente invención es la capacidad para eliminar el dispositivo de administración que proporciona la administración continua del fármaco y proporciona la rápida terminación de la administración de fármacos por cualquier motivo, por ejemplo, en el caso de infarto de miocardio, embarazo, pancreatitis o presunta pancreatitis, atención médica de urgencias (por ejemplo, terminación de farmacoterapias), o reacciones adversas a fármacos.

10 La presente invención trata exclusivamente necesidades sin cumplir con respecto a los miméticos de incretina inyectables. Por ejemplo, una deficiencia de exenatida inyectable dos veces al día es que más del 65 % de los sujetos no son tratados para o mantenidos a objetivos de tratamiento de HbA1c. Otra desventaja de la exenatida inyectable dos veces al día es que más del 65 % de estos sujetos llegan a ser incumplidores entre 6-12 meses cuando intentan adherirse al programa de tratamiento de inyección. Por tanto, el 65 % de los sujetos tratados con exenatida inyectable dos veces al día tienen sobrepeso y necesitan pérdida de peso sostenida.

15 Los experimentos descritos en el presente documento (por ejemplo, Ejemplo 3) demostraron que los métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden un mimético de incretina para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por administración continua como se expone por la presente invención proporcionan tratamiento sostenido de sujetos en la dosis diana, cumplimiento completo del sujeto con el tratamiento y pérdida de peso sostenida. Una dosis diana normalmente proporciona la administración sustancial en estado estacionario del mimético de incretina a una concentración terapéutica al sujeto.

20 Los datos presentados en la sección experimental en el presente documento demuestran que la presente invención proporciona métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden miméticos de incretina para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua, en los que la administración sustancial en estado estacionario del mimético de incretina a concentraciones terapéuticas se logra dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 7 días o menos, aproximadamente 6 días o menos, aproximadamente 5 días o menos, aproximadamente 4 días o menos, aproximadamente 3 días o menos, preferentemente aproximadamente 2 días o menos, y más preferentemente aproximadamente 1 día o menos, después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto.

25 Los datos también demuestran que la presente invención proporciona métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden miméticos de incretina para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua, en los que se logra una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma en ayunas, con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas antes de la implantación, después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 7 días o menos, aproximadamente 6 días o menos, aproximadamente 5 días o menos, aproximadamente 4 días o menos, aproximadamente 3 días o menos, preferentemente aproximadamente 2 días o menos, y más preferentemente aproximadamente 1 día o menos, después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto.

30 Los datos también demuestran que la presente invención proporciona la capacidad de terminar la administración continua de forma que la concentración de un mimético de incretina sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto, después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 6 semividas del fármaco después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 5 semividas del fármaco después de la terminación de la administración continua, en menos de aproximadamente 4 semividas del fármaco después de la terminación de la administración continua, o en menos de aproximadamente 3 semividas del fármaco después de la terminación de la administración continua. Además, los datos muestran que el tratamiento por la administración continua de un mimético de incretina proporcionó mejores disminuciones en HbA1c que el tratamiento mediante inyección.

35 Por tanto, los datos ilustran que los métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden un mimético de incretina para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua como se describe en el presente documento proporcionaron inducción de tolerancia mejorada al aumento de dosis del mimético de incretina con respecto a la inyección del mimético de incretina.

40 Además, estos datos presentados en el presente documento demuestran una ventaja significativa del dispositivo de administración osmótica implantado de la presente invención con respecto a la administración del mimético de incretina mediante inyección en términos de calidad de vida informada para los sujetos tratados.

45 Los datos comparativos descritos a continuación demuestran los resultados superiores del tratamiento usando los métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden un mimético de incretina para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua de la presente invención, en combinación con terapia con metformina, con respecto a otros métodos de tratamiento. Tales otros métodos de tratamiento incluyen inyección dos veces al día de exenatida, inyección una vez a la semana de exenatida, inyección una vez al día de liraglutida, inyección una vez a la semana de taspoglutida, sitagliptina administrada una vez al día por vía oral

y pioglitazona administrada una vez al día por vía oral.

En resumen, los métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden un mimético de incretina, exenatida, para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua como se describe en el presente documento proporcionan un nuevo estándar de tratamiento eficaz. La presente invención proporciona reducción de HbA1c superior, pérdida de peso mejorada y cumplimiento completo, además de control glucémico a largo plazo con respecto al uso de inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (por ejemplo, sitagliptina), tiazolidindionas (TZDs) (por ejemplo, pioglitazona), otros miméticos de incretina inyectables (por ejemplo, liraglutida y taspoglutida), e inyección dos veces al día o una vez a la semana de exenatida. Además, la presente invención proporciona mejor tolerabilidad del tratamiento de miméticos de incretina debido a que no se requieren auto-inyecciones y los métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden un mimético de incretina para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua proporcionan tolerancia gastrointestinal mejorada.

15 **Parte experimental**

Los siguientes ejemplos se proponen de manera que se proporcione a aquellos expertos habituales en la materia con una divulgación y descripción completas de cómo poner en práctica la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como la invención. Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, concentraciones, cambios de porcentaje, etc.), pero deben considerarse algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, la temperatura es en grados centígrados y la presión es o próxima a atmosférica.

Las composiciones usadas para poner en práctica los métodos de la presente invención cumplen las especificaciones para contenido y pureza requeridas de productos farmacéuticos. Ejemplos adicionales de formulaciones de suspensión que comprenden miméticos de incretina pueden encontrarse en las publicaciones de patente de EE.UU. N.º 2006/0193918, 2008/0260840 y 2010/0092566.

30 Ejemplo 1

Descripción de un dispositivo de administración osmótica típico

Se desarrollaron formulaciones de suspensión que comprenden partículas de exenatida suspendas en vehículos de disolvente/polímero para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2. Las formulaciones de suspensión se cargaron en un dispositivo DUROS® para implantación subcutánea para administrar exenatida a un tasa continua y constante.

La Figura 4 representa un ejemplo de un sistema de administración DUROS® útil en la práctica de la presente invención. En la Figura 4, se muestra que el dispositivo de administración osmótica 10 comprende un depósito 12. Un ensamblaje de pistón 14 está situado en la luz del depósito y divide la luz en dos cámaras. En este ejemplo, la cámara 16 contiene una formulación de agente beneficioso y la cámara 20 contiene una formulación de agente osmótico. Una membrana semi-permeable 18 está situada en un primer extremo distal del depósito, adyacente a la cámara 20 que contiene la formulación de agente osmótico. Un moderador de la difusión 22 está situado en relación de emparejamiento en un segundo extremo distal del depósito 12, adyacente a la cámara 16 que contiene la formulación de suspensión, que comprende el fármaco. El moderador de la difusión 22 incluye un orificio de administración 24. El moderador de la difusión 22 puede ser cualquier dispositivo de flujo adecuado que tenga un orificio de administración. En esta realización, la trayectoria de flujo 26 se forma entre un moderador de la difusión roscado 22 y roscas 28 formadas sobre la superficie interior del depósito 12. En realizaciones alternativas, el moderador de la difusión puede, por ejemplo, (i) ser ajustado a presión (o ajustado por fricción) a través de una abertura y puesto en contacto con una superficie interior lisa del depósito, o (ii) comprender dos piezas con una vaina externa construida y dispuesta para posicionamiento en una abertura, un núcleo interno insertado en la vaina externa, y un canal de fluido que tiene una forma de espiral definida entre la vaina externa y el núcleo interno (por ejemplo, la publicación de patente de EE.UU. N.º 2007/0281024).

El fluido es absorbido en la cámara 20 a través de la membrana semi-permeable 18. La formulación de agente beneficioso es dispensada de la cámara 16 a través del orificio de administración 24 en el moderador de la difusión 22. El ensamblaje de pistón 14 se acopla y sella contra la pared interior del depósito 12, aislando así la formulación de agente osmótico en la cámara 20 y el fluido absorbido a través de la membrana semi-permeable 18 de la formulación de agente beneficioso en la cámara 16. En el estado estacionario, la formulación de suspensión es liberada a través del orificio de administración 24 en el moderador de la difusión 22 a una tasa correspondiente a la tasa a la que el fluido externo es absorbido en la cámara 20 a través de la membrana semi-permeable 18. Es decir, el dispositivo de administración DUROS® libera el fármaco a una tasa predeterminada basándose en el principio de osmosis. El fluido extracelular entra en el dispositivo de administración DUROS® a través de la membrana semi-permeable directamente en el motor osmótico que se expande para accionar el pistón a una velocidad de desplazamiento lenta y constante. El movimiento del pistón fuerza a la formulación de fármaco a ser liberada a través del orificio del moderador de la difusión.

La membrana semi-permeable 18 puede estar en forma de un tapón que está acoplado de forma elástica en relación de sellado con la superficie interior del depósito 12. En la Figura 4 se muestra que tiene rugosidades que sirven para acoplar por fricción la membrana semi-permeable 18 con la superficie interior del depósito 12.

5 Estos dispositivos de administración DUROS® permiten administración subcutánea de orden cero, continua y controlada de exenatida a tasa constante, que proporciona varias ventajas como un tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2; por ejemplo, concentraciones terapéuticas en sangre relativamente constantes de exenatida permiten mejor control de las concentraciones de glucosa en sangre y pueden moderar el riesgo de enfermedad secundaria de otro modo asociada a diabetes mellitus de tipo 2 mal controlada. Estos dispositivos de administración DUROS®
10 proporcionan duraciones del tratamiento de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 meses durante un amplio intervalo de dosificaciones con estabilidad preservada de la exenatida.

A diferencia de las inyecciones diarias o de dos veces al día de exenatida, los dispositivos de administración DUROS® mantienen concentraciones en sangre constantes de exenatida. Esto es particularmente importante durante todos los periodos de comida y durante la noche. El dispositivo de administración DUROS® no requiere ninguna acción por parte del sujeto para garantizar el cumplimiento terapéutico.

Además, estos dispositivos de administración DUROS® pueden tener ventajas de seguridad en comparación con inyecciones diarias o de dos veces al día de exenatida o formulaciones de liberación prolongada de exenatida. La administración de orden cero elimina las concentraciones de exenatida en sangre pico normalmente observadas con inyecciones diarias o de dos veces al día que parecen asociarse a reacciones adversas, por ejemplo, náuseas frecuentes, y las concentraciones de punto mínimo que pueden asociarse a eficacia reducida. Una característica deseable adicional de estos dispositivos de administración DUROS® es que pueden ser rápidamente y fácilmente extraídos en la consulta del médico para terminar la administración de fármacos en el caso de reacción adversa al fármaco o cualquier evento que requiera el cese del tratamiento.

Ejemplo 2

Datos del ensayo clínico de fase 1b para la administración continua de exenatida

30 Se diseñó un ensayo clínico de fase 1b como un estudio multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, con tres sitios y un total de 44 sujetos. El ensayo clínico de fase 1b se diseñó y realizó para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración continua subcutánea de exenatida sintética no modificada que tiene la secuencia de aminoácidos de exendina-4 mediante dispositivos de administración DUROS® (ITCA 650) en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 inadecuadamente controlada. En este estudio, los dispositivos de administración osmótica se implantaron por vía subcutánea en el área abdominal bajo la piel abdominal.

En el estudio, los sujetos se aleatorizaron para recibir dosis de 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día o 80 mcg/día de ITCA 650. Hubo 10-12 sujetos por grupo para cada uno de los cuatro grupos de dosis. El tratamiento fue durante 28 días con un periodo de seguimiento de 7 días. Así, esto fue un estudio de 29 días que se correspondió con un total de 28 días de tratamiento.

A. Características demográficas del grupo de estudio

45 Los criterios de inclusión/exclusión fueron del siguiente modo: los sujetos tuvieron 30-70 años de edad y fueron diagnosticados con que tenían diabetes mellitus de tipo 2 durante más de 6 meses antes de la selección. Los sujetos tenían diabetes mellitus de tipo 2 inadecuadamente controlada, pero estuvieron con pautas de tratamiento estables de dieta y ejercicio solo o en combinación con monoterapia de metformina, monoterapia de TZD o terapia de combinación de metformina más TZD. Los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) de los sujetos fueron superiores o iguales al 6,5 % e inferiores o iguales al 10 %. Los sujetos tenían glucosa en plasma en ayunas inferior a 270 mg/dl y péptido C en ayunas superior a 0,8 ng/ml.

Se investigaron los siguientes 4 grupos de dosis: Grupo 1, 10 mcg/día de exenatida administrada por dispositivos de administración DUROS®; Grupo 2, 20 mcg/día de exenatida administrada por dispositivos de administración DUROS®; Grupo 3, 40 mcg/día de exenatida administrada por dispositivos de administración DUROS®; y Grupo 4, 80 mcg/día de exenatida administrada por dispositivos de administración DUROS®.

Las características demográficas de los grupos de estudio se presentan en la Tabla 1.

60

Tabla 1

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Edad (años)				
Media	56,4	57,4	52,1	56,7
Intervalo	44-68	47-70	37-67	49-63
Sexo (M/F)	8/4	7/4	4/6	7/4

Peso (kg)				
Media	95,7	94,3	88,5	89,5
Intervalo	75,5-130,2	55,7-120,4	56,1-125,8	58,1-130,3
HbA1c (%)				
Media	7,7 %	7,9 %	7,4 %	7,4 %
Intervalo	6,5-10,2	6,7-9,8	6,5-9,4	6,6-9,4
Tratamiento previo:				
Dieta y ejercicio	8,3 %		20,0 %	36,4 %
Metformina	91,7 %	90,9 %	80,0 %	45,4 %
Metformina + TZD		9,1 %		18,2 %

La disposición de los sujetos en el estudio se presenta en la Tabla 2.

5

Tabla 2

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
n	12	11	10	11
Completaron el estudio	11 (92 %)	11 (100 %)	10 (100 %)	7 (64 %)
Sujetos retirados	1 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (36 %)
Acontecimientos adversos	1	0	0	1
Retirada del consentimiento	0	0	0	3

B. Datos farmacodinámicos

10 Se obtuvieron los siguientes datos de medición farmacodinámica del estudio de exenatida administrada por dispositivos de administración DUROS®.

15 La glucosa en plasma en ayunas (determinada por métodos convencionales) disminuyó en el plazo de 24 horas (Figura 1) tras el inicio del tratamiento (es decir, implantación de los dispositivos de administración DUROS®) y fue significativamente diferente desde el nivel inicial hasta el punto final en el grupo de 20 mcg/día, el grupo de 40 mcg/día y el grupo de 80 mcg/día como se muestra en la Tabla 3. En la Tabla 3, los datos se muestran a partir del estudio aleatorizado de 29 días de etiqueta abierta de la administración continua subcutánea de exenatida usando un dispositivo de administración osmótica. La tabla muestra el cambio en las concentraciones de glucosa en plasma en ayunas al final del tratamiento de 28 días para dispositivos osmóticos que administran 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día. Valores medios en la tabla se dan en unidades de mg/dl. Las disminuciones en las concentraciones de glucosa en plasma en ayunas para los dispositivos osmóticos que administran 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día fueron estadísticamente significativas.

25 Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden exenatida para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua de exenatida en los que la administración sustancial en estado estacionario de la exenatida a concentraciones terapéuticas se logra dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 7 días o menos, preferentemente aproximadamente 2 días o menos, y más preferentemente aproximadamente 1 día o menos, después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto. En una realización relacionada, la invención proporciona una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma en ayunas, con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas antes de la implantación, lograda después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 7 días o menos, preferentemente aproximadamente 2 días o menos, y más preferentemente aproximadamente 1 día o menos, después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto.

35

Tabla 3

	Media ± D.E.	Valor de p
10 mcg/día	-5,6 ± 34,33	0,5175
20 mcg/día	-31,2 ± 24,20	0,0039
40 mcg/día	-42,0 ± 33,16	0,0003
80 mcg/día	-28,8 ± 32,25	0,0014

40 El tratamiento con exenatida administrada por dispositivos de administración DUROS® a 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día produjo reducciones de la media clínicas y significativas en la glucosa post-prandial a las dos horas desde el pre-tratamiento hasta el punto final como se muestra en la Tabla 4. Se observó una relación dosis-respuesta obvia. La medición de reducciones en la glucosa post-prandial a las dos horas se realizó por métodos convencionales. En la Tabla 4, los datos muestran el cambio en las concentraciones de glucosa postprandial a las 2 horas al final del tratamiento de 28 días para osmóticos que administran 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día. Valores medios en la tabla se dan en unidades de mg/dl. Las disminuciones en las concentraciones de

glucosa postprandial a las 2 horas para los dispositivos osmóticos que administran 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4

	Media ± D.E.	Valor de p
10 mcg/día	-16,3 ± 24,78	0,1699
20 mcg/día	-34,7 ± 32,39	0,0135
40 mcg/día	-47,1 ± 70,45	0,0012
80 mcg/día	-69,6 ± 44,35	<0,0001

El ABC (área bajo la curva) de la glucosa y la relación del punto final durante el pretratamiento fueron significativamente diferentes del ABC del nivel inicial en el grupo de 20 mcg/día, el grupo de 40 mcg/día y el grupo de 80 mcg/día; hubo una tendencia hacia la reducción en estos parámetros a la dosis de 10 mcg/día. Los cálculos de ABC se realizaron por métodos convencionales.

Después de la implantación de los dispositivos de administración DUROS®, las concentraciones plasmáticas de exenatida ascendieron a la concentración de exposición en estado estacionario dentro de 24-48 horas y se mantuvieron durante todo el periodo de tratamiento (Figura 2). Tras la eliminación de los dispositivos de administración DUROS®, las concentraciones de exenatida cayeron a concentraciones indetectables en el plazo de 24 horas (Figura 2). La exenatida se detectó usando un radioinmunoensayo. Por consiguiente, en una realización, la divulgación se refiere a métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden exenatida para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua de exenatida que proporcionan la capacidad de terminar la administración continua de forma que la concentración de exenatida sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto después de la terminación de la administración continua en menos de aproximadamente 72 horas, preferentemente menos de aproximadamente 24.

Los niveles de HbA1c (como se muestra en la Tabla 5) y fructosamina fueron significativamente diferentes desde el nivel inicial hasta el punto final en todos los grupos de tratamiento. Las determinaciones de Hb1Ac y fructosamina se hicieron por métodos convencionales. En la Tabla 5, los datos se muestran a partir del estudio aleatorizado de 29 días de etiqueta abierta de la administración continua subcutánea de exenatida usando un dispositivo de administración osmótica. La tabla muestra el cambio en HbA1c en el día 29 (con respecto al día 1 del estudio; es decir, el inicio de la administración continua) para dispositivos osmóticos que administran 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día. Los valores medios en la tabla son cambio en HbA1c más o menos la desviación estándar (D.E.). Las disminuciones en HbA1c para todos los dispositivos osmóticos (es decir, que administran 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día) fueron estadísticamente significativas.

Tabla 5

Dosis	Cambio medio en HbA1c ± D.E.	Valor de p
10 mcg/día	-0,54 ± 0,39	0,0010
20 mcg/día	-0,62 ± 0,31	<0,0001
40 mcg/día	-0,45 ± 0,31	0,0013
80 mcg/día	-0,73 ± 0,36	0,0018

El peso corporal disminuyó en todos los grupos de tratamiento y fue significativamente diferente desde el nivel inicial hasta el punto final en el grupo de 80 mcg/día (Tabla 6). En la Tabla 6, se muestran los datos del estudio aleatorizado de 29 días de etiqueta abierta de la administración continua subcutánea de exenatida usando un dispositivo de administración osmótica. La tabla muestra el cambio en el peso corporal al final del tratamiento de 28 días para dispositivos osmóticos que administran 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día. Valores medios en la tabla se administran en kilogramos (kg).

Tabla 6

Dosis	Media ± D.E.	Valor de p
10 mcg/día	-0,27 ± ,91	0,3415
20 mcg/día	-0,28 ± 1,51	0,5485
40 mcg/día	-1,13 ± 1,60	0,0524
80 mcg/día	-3,09 ± 2,13	0,0086

Aunque hubo una relación dosis-respuesta aparente con respecto a acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas y vómitos), estos efectos ocurrieron pronto después de la implantación del (de los) dispositivo(s) y se redujeron en el plazo de la primera semana en la mayoría de los sujetos. Los datos para náuseas frente al tiempo en sujetos individuales se presentan en la Figura 3.

En resumen, la terapia con exenatida administrada usando dispositivos de administración DUROS® a la dosis de 10, 20 y 40 mcg/día fue bien tolerada durante 28 días de tratamiento. Las concentraciones en estado estacionario de exenatida fueron rápidamente logradas y se mantuvieron durante todo el transcurso del tratamiento. La eliminación de los dispositivos de administración DUROS® proporcionó la rápida terminación del tratamiento y las concentraciones de exenatida cayeron a concentraciones indetectables en el plazo de 24 horas. Se observaron disminuciones significativas en la glucosa en plasma en ayunas y la glucosa post-prandial a las 2 horas en el plazo de 1-5 días y se mantuvieron durante todo el periodo de tratamiento de 28 días en los grupos de dosis de 20, 40, 80 mcg/día. Se observaron disminuciones significativas en HbA1c en todos los grupos de tratamiento. El peso corporal disminuyó en todos los grupos de tratamiento.

El tratamiento de sujetos que tienen diabetes mellitus de tipo 2 con los dispositivos de administración DUROS® que proporcionan 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día y 80 mcg/día fue seguro y bien tolerado; no se observaron tendencias asociadas al tratamiento clínicamente significativas en los hallazgos de seguridad, constantes vitales o examen físico. Aunque hubo una relación dosis-respuesta aparente con respecto a acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas y vómitos), pareció que estos efectos se produjeron pronto (en el plazo de la primera semana) después de la implantación del (de los) dispositivo(s) y tendieron a disminuir con el tiempo.

Estos datos demostraron que los dispositivos de administración DUROS® que proporcionaron la administración continua de exenatida ofrecieron los siguientes beneficios: control de glucosa altamente eficaz; reducción en la frecuencia, gravedad y persistencia de los efectos secundarios; eliminación de la necesidad de auto-inyección; pérdida de peso significativa; y 100 % del cumplimiento con la terapia prescrita. Ventajas adicionales para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 con estos dispositivos fueron la capacidad de lograr rápidamente concentraciones terapéuticas en estado estacionario de exenatida en un sujeto después de la implantación; la capacidad para proporcionar administración en estado estacionario a largo plazo de exenatida; la capacidad para proporcionar una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma en ayunas (con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas antes de la implantación del dispositivo osmótico); y la capacidad para terminar rápidamente el tratamiento si es deseable.

Ejemplo 3

Datos del ensayo clínico de fase 2 para la administración continua de exenatida

Se diseñó un ensayo clínico de fase 2 como un estudio multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, con 50 sitios y un total de 155 sujetos. El estudio de fase 2 se diseñó y realizó para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento con la administración continua subcutánea de exenatida sintética no modificada que tiene la secuencia de aminoácidos de exendina-4 mediante dispositivos de administración DUROS® (ITCA 650) frente a inyecciones dos veces al día de exenatida sintética no modificada que tiene la secuencia de aminoácidos de exendina-4 en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 tratada con metformina inadecuadamente controlada. En el estudio, los sujetos se aleatorizaron inicialmente para recibir o bien 20 o 40 mcg/día de ITCA 650 durante 12 semanas o bien inyecciones de exenatida dos veces al día (BID) a 5 mcg BID durante 4 semanas seguido de 10 mcg BID durante 8 semanas. Posteriormente, los sujetos se aleatorizaron para recibir 20, 40, 60 o 80 mcg/día de ITCA 650 durante 12 semanas adicionales. En este estudio, se implantaron dispositivos de administración osmótica (ITCA 650) por vía subcutánea en el área abdominal bajo la piel abdominal.

Hubo aproximadamente 50 sujetos por grupo para cada uno de los tres grupos del siguiente modo: Grupo 1, un grupo tratado con dispositivos de administración osmótica implantados de la presente invención que administraron 20 mcg/día; Grupo 2, un grupo tratado con dispositivos de administración osmótica implantados de la presente invención que administraron 40 mcg/día; y Grupo 3, un grupo tratado con inyecciones de exenatida dos veces al día a 5 mcg BID durante 4 semanas seguido de 10 mcg BID durante 8 semanas. Una visión general del diseño del estudio se presenta en la Figura 5. La fase de extensión fue las semanas 13-24 y los grupos se aleatorizaron 1:1 a la administración continua de exenatida como se indica en la figura. Al principio de la fase de extensión para cada sujeto, se eliminó cualquier dispositivo de administración osmótica implantado y se implantó un dispositivo de administración osmótica que proporcionó la administración continua de exenatida a la dosis asignada. Por ejemplo, si un sujeto estuvo inicialmente en el Grupo 1 que estaba tratándose por la administración continua de exenatida a 20 mcg/día y estaba siendo aumentado a una dosis de 60 mcg/día, entonces al principio de la fase de extensión se eliminó el dispositivo osmótico que administraba 20 mcg/día y se implantó un nuevo dispositivo que administraba 60 mcg/día. Para sujetos que estaban tratándose inicialmente mediante inyección, las inyecciones se interrumpieron y se implantaron dispositivos de administración osmótica al principio de la fase de extensión. El estudio se completó el 15 de julio de 2010.

Por consiguiente, los resultados del estudio de fase 2 permiten la evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento usando la administración continua de exenatida frente a inyecciones de exenatida dos veces al día en diabetes mellitus de tipo 2 durante un periodo de tratamiento de 13-24 semanas. Además, el estudio permite la evaluación del aumento de dosis de tratamiento por la administración continua de exenatida y la capacidad de transición de sujetos de tratamiento con inyecciones de exenatida dos veces al día a tratamiento por la administración continua.

A. Características demográficas del grupo de estudio

Los criterios de inclusión/exclusión fueron del siguiente modo. Los sujetos tuvieron 18-70 años de edad y se diagnosticaron con que tenían diabetes mellitus de tipo 2 durante más de 6 meses antes de la selección. Los sujetos tenían diabetes mellitus de tipo 2 inadecuadamente controlada pero estuvieron en pautas de tratamiento estables de dieta y ejercicio solo o en combinación con monoterapia de metformina. Los niveles de HbA1c de los sujetos fueron superiores o iguales al 7,0 % e inferiores o iguales al 10 %. Los sujetos tuvieron glucosa en plasma en ayunas inferior a 240 mg/dl y un índice de masa corporal (IMC) inferior o igual a 40 kg/m².

Las características demográficas de los grupos del estudio se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
N (tamaño de muestra)	51	51	53
Edad (años)	54,0	53,3	53,8
Sexo (M/F)	25/26	23/28	29/24
Duración de diabetes (años)	6,2	8,4	5,2
HbA1c (%)	7,9	8,0	8,0
Peso (kg)	93,5	91,5	93,4
IMC (kg/m ²)	33,5	31,8	33,0

La disposición de los sujetos en el estudio a las 12 semanas se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Aleatorizados y tratados	51	51	53	155
Tratamiento completado	47 (92,2)	48 (94,1)	4 (88,7)	142 (91,6)
Retirada temprana	4 (7,8)	3 (5,9)	6 (11,3)	13 (8,4)
Retirada del consentimiento	2 (3,9)	1 (2,0)	2 (3,8)	5 (3,2)
Acontecimiento adverso	1 (2,0)	2 (3,9)	2 (3,8)	5 (3,2)
Otro	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (3,8)	3 (1,9)

B. Datos farmacodinámicos**(i) Datos en la semana 12**

Se obtuvieron los siguientes datos de medición farmacodinámica a partir de este estudio clínico de fase 2 de exenatida.

Los cambios en HbA1c después de 12 semanas de tratamiento se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9

	Tamaño de muestra	% de HbA1c del nivel inicial	% de HbA1c en la semana 12	Cambio en HbA1c
Grupo 1	n=47	7,90	6,94	-0,96*
Grupo 2	n=47	8,00	6,96	-1,04*
Grupo 3	n=47	8,01	7,19	-0,82*
*p<0,001 se refieren al nivel inicial				

Los datos demostraron que después de 12 semanas de tratamiento todos los grupos mostraron una reducción en HbA1c desde el nivel inicial hasta el punto final. El tratamiento de exenatida por la administración continua (Grupos 1 y 2) proporcionó mejores disminuciones en HbA1c que el tratamiento de exenatida mediante inyección (Grupo 3). Todas las disminuciones en HbA1c fueron estadísticamente diferentes a las 12 semanas en comparación con el nivel inicial; pero no entre sí. El estudio no tenía facultad para detectar diferencias entre grupos.

Análisis adicionales de los datos mostraron que un porcentaje más alto de sujetos alcanzaron HbA1c inferior o igual al 7 % e inferior o igual al 6,5 % a las 12 semanas cuando se trataron siguiendo los métodos de la presente invención usando la administración continua de exenatida de un dispositivo de administración osmótica frente a

inyección dos veces al día (Tabla 10).

Tabla 10

	Sujetos (en o por debajo del 7 % del total)	Porcentaje	Sujetos (en o por debajo del 6,5 % del total)	Porcentaje
Grupo 1	30 de 47	64	15 de 47	32
Grupo 2	32 de 47	68	12 de 47	26
Grupo 3	24 de 47	51	8 de 47	17

- 5 El peso corporal disminuyó en todos los grupos de tratamiento y fue significativamente diferente desde el nivel inicial hasta el punto final después de 12 semanas de tratamiento en todos los grupos (Tabla 11).

Tabla 11

	Sujetos	Pérdida de peso media (en kg)	Cambio en porcentaje (%)
Grupo 1	n=47	-0,8 ± 2,4**	-0,9 ± 2,7
Grupo 2	n=48	-2,0 ± 3,0*	-2,6 ± 3,5
Grupo 3	n=47	-1,3 ± 2,5*	-1,5 ± 2,8
* p<0,001 con respecto al nivel inicial **p<0,05 con respecto al nivel inicial			

- 10 Aunque hubo una relación dosis-respuesta aparente con respecto a acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas y vómitos), estos efectos ocurrieron pronto después de la implantación del (de los) dispositivo(s) y normalmente disminuyeron en el plazo de varias semanas en la mayoría de los sujetos (Figura 6). En la Figura 6 puede observarse que, cuando la dosis de las inyecciones de dos veces al día aumentó de 5 mcg/día a 10 mcg/día, la incidencia de náuseas aumentó y siguió siendo superior que con el nivel de dosificación de tratamiento inicial. Ese resultado fue a diferencia de los datos observados con la administración continua en la que la tendencia global era hacia una incidencia reducida de náuseas con el tiempo.

- 15 Con referencia a la Figura 6, la frecuencia inicial de náuseas con inyecciones de exenatida estuvo por encima del 20 % a la dosis de partida de 5 mcg BID. A las cuatro semanas cuando la dosis aumentó a 10 mcg BID, la frecuencia de náuseas aumentó otra vez a más del 20 % y persistió a esa tasa durante el resto del periodo de 12 semanas.

- 20 Con tratamiento a 20 mcg/día por la administración continua, la frecuencia inicial de náuseas fue aproximadamente el 25 % y disminuyó gradualmente cada semana. Durante las primeras cuatro semanas, la frecuencia de náuseas fue similar a las inyecciones de exenatida aún cuando estaba siendo administrada dos veces la cantidad de exenatida. De la semana 6 en adelante, la frecuencia de náuseas continuó disminuyendo y fue inferior al 10 % al final de la semana 12. La duración de las náuseas fue mucho menos en el grupo de administración continua de 20 mcg/día con una duración media de las náuseas de 17 días frente a 47,7 días con inyecciones de exenatida.

- 30 A la dosis más alta de 40 mcg/día administrada por administración continua, la frecuencia de náuseas fue más alta pero disminuyó a una tasa similar en comparación con las inyecciones de exenatida desde la semana seis en adelante, aún cuando la cantidad de exenatida que el sujeto recibió fue dos veces la de las inyecciones de exenatida. La mayoría de las náuseas fueron de leves a moderadas.

- 35 Los datos en la Figura 6 demuestran que la administración de 20 mcg/día por la administración continua de un dispositivo de administración osmótica produjo mejora continua de los síntomas de náuseas durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Además, los datos demuestran que la administración con el tiempo de 40 mcg/día por la administración continua de un dispositivo de administración osmótica no produjo mayores náuseas que la inyección dos veces al día de exenatida de dosis más baja. Estos datos muestran la tolerabilidad mejorada del tratamiento de exenatida usando la administración continua frente a inyecciones de exenatida dos veces al día. Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden exenatida para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua de exenatida que proporcionan inducción de tolerancia mejorada al aumento de dosis de exenatida.

- 45 Además, se evaluó la calidad de vida entre sujetos del estudio en el nivel inicial y la semana 8 usando el Cuestionario de calidad de vida DM-SAT validado (Anderson, RT, et al., Diabetes Care 32:51 (2009)). Se examinaron dieciséis criterios y los sujetos fueron auto-puntuados en una escala de 0-10. Se hicieron comparaciones de cambio desde el nivel inicial a través de todos los brazos de tratamiento (n~50 sujetos/brazo) y se obtuvo una puntuación suma total de los 16 criterios. Además, los 16 son convenientes.

- 50 Los datos presentados en la Figura 7 muestran el cambio en porcentaje desde el nivel inicial en la evaluación de QOL global en la semana 8. En la figura, los números en los gráficos de barras representan lo siguiente: n con puntuación de QOL mejorada/n con puntuación de QOL estable/n con puntuación de QOL reducida,

respectivamente; para el Grupo 3, 36/0/15; para el Grupo 1, 35/3/9; y para el Grupo 2, 40/1/7. Los datos indicaron que en promedio los sujetos dieron una evaluación de QOL más alta global con respecto al tratamiento de exenatida cuando el tratamiento se proporcionó por la administración continua a 20 mcg/día (Grupo 1) y 40 mcg/día (Grupo 2) usando un dispositivo de administración osmótica implantado frente a cuando la exenatida se administró por inyecciones de dos veces al día (Grupo 3). Para las inyecciones de exenatida (Grupo 3), la mejora de QOL fue un poco superior al 10 %. Para los Grupos 1 y 2, la mejora en QOL fue mayor, del 20-30 %. Una mayor fracción de los sujetos que recibieron inyecciones de exenatida (Grupo 3) informó una disminución en QOL que cualquiera de los grupos de administración continua (Grupos 1 y 2). Estos datos demostraron una ventaja significativa del dispositivo de administración osmótica implantado durante la administración de exenatida mediante inyección en términos de calidad de vida informada para los sujetos tratados.

Además, se realizó un análisis por subescalas de QOL en la semana 8 y el porcentaje de cambios desde el nivel inicial se presenta en la Figura 8. En la figura, las barras se marcan con el número de grupo, es decir, Grupos 3, 1 y 2, respectivamente. Los datos mostraron que los sujetos evaluaron la administración continua de exenatida usando una bomba osmótica proporcionaron QOL coherentemente más alta que la exenatida administrada mediante inyección por cada una de las cuatro subescalas de bienestar, control médico, estilo de vida y comodidad. Estos datos demostraron una ventaja significativa del dispositivo de administración osmótica implantado con respecto a la administración de exenatida mediante inyección en términos de calidad de vida informada en cada una de las cuatro subescalas para sujetos tratados.

El tratamiento con exenatida por la administración continua produjo posibles cambios beneficiosos en otros parámetros con respecto al tratamiento con inyecciones de exenatida en la semana 12. Por ejemplo, el cambio de los valores de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) desde el nivel inicial hasta la semana 8 fue como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12

	Cambio en LDL desde el nivel inicial	Porcentaje de cambio
Grupo 1	-4,8 mg/dl	-1,63
Grupo 2	-5,4 mg/dl	-4,33
Grupo 3	+1,2 mg/dl	15,26

LDL-C disminuyó 4,8 y 5,4 mg/dl con tratamiento de exenatida por la administración continua a 20 y 40 mcg/día, respectivamente, mientras que aumentó 1,2 mg/dl con tratamiento de exenatida mediante inyecciones. Estos datos demostraron un efecto más favorable sobre la reducción de LDL-C mediante tratamiento usando la administración continua de exenatida frente a la inyección dos veces al día.

Además, el cambio de los valores de tensión arterial sistólica sentado desde el nivel inicial hasta la semana 8 fue como se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13

Grupo 1	-3,6 mmHg
Grupo 2	-6,8 mmHg
Grupo 3	-4,2 mmHg

La tensión arterial sistólica disminuyó 3,6 y 6,8 mmHg con tratamiento de exenatida por la administración continua a 20 y 40 mcg/día, respectivamente, y disminuyó 4,2 mmHg con tratamiento de exenatida mediante inyecciones. Estos datos demostraron que todos los métodos de tratamiento proporcionaron efecto favorable similar sobre la reducción de la tensión arterial sistólica mediante tratamiento usando la administración continua de exenatida e inyección dos veces al día.

(ii) Datos en la semana 20

Los datos de la fase de extensión para el estado del sujeto en la semana 20 se presentan en la Figura 9. En la fase de extensión para las semanas 13-24, los sujetos de cada grupo de tratamiento se aleatorizaron para recibir la administración continua de exenatida a 20, 40, 60 u 80 mcg/día. Los cambios en el porcentaje de HbA1c en la semana 20 de tratamiento se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14

Dosificación administrada por la administración continua a grupos aleatorizados	Tamaño de muestra	% de HbA1c del nivel inicial	% de HbA1c de la semana 20	Cambio en HbA1c
20 mcg/día	n=17	7,88	7,03	-0,85

40 mcg/día	n=39	7,83	6,77	-1,06
60 mcg/día	n=35	8,06	6,79	-1,27
80 mcg/día	n=17	8,07	6,68	-1,39

Estos datos demostraron que el aumento de dosis a la administración continua la dosis más alta de 60-80 mcg/día produjo reducción adicional en HbA1c con respecto al nivel inicial. Además, se observó pérdida de peso continuada.

- 5 Los datos presentados en la Tabla 15 muestran sujetos que alcanzan los objetivos de tratamiento de HbA1c a las 20 semanas. Los datos demostraron la reducción continuada de HbA1c en los grupos aleatorizados. Además, los datos demostraron que el aumento de dosis produjo más sujetos que alcanzaron objetivos de tratamiento de HbA1c.

Tabla 15

	Sujetos (en o por debajo del 7 % del total)	Porcentaje	Sujetos (en o por debajo del 6,5 % del total)	Porcentaje
20 mcg/día	10 de 20	50 %	4 de 20	20 %
40 mcg/día	31 de 39	79 %	18 de 39	46 %
60 mcg/día	28 de 38	74 %	18 de 38	47 %
80 mcg/día	13 de 17	76 %	9 de 17	53 %

10 En resumen, el tratamiento de exenatida por la administración continua usando un dispositivo de administración osmótica implantable a dosis de 20 y 40 mcg/día fue bien tolerado durante 12 semanas con fuerte actividad reductora de glucosa. HbA1c disminuyó el 0,96 % y 1,04 % con tratamiento de exenatida por la administración continua a dosis de 20 y 40 mcg/día, respectivamente, en comparación con una disminución del 0,82 % con inyecciones de exenatida. Más sujetos alcanzaron objetivos de tratamiento de HbA1c del 7 % o 6,5 % con tratamiento de exenatida por la administración continua que con inyecciones de exenatida. Se observó pérdida de peso en todos los grupos de tratamiento. A pesar de recibir el doble de exenatida durante las 4 semanas de tratamiento iniciales, las náuseas disminuyeron progresivamente durante las primeras seis semanas con tratamiento de exenatida por la administración continua a 20 mcg/día en comparación con tratamiento con inyecciones de exenatida donde las náuseas persistieron desde las semanas 4-12 con una incidencia semanal de ≥ 20 %. Ambas dosis de tratamiento de exenatida por la administración continua rindieron mejor que las inyecciones de exenatida en general y en las cuatro subescalas (bienestar, control médico, estilo de vida, comodidad) de un cuestionario de QOL realizado después de 8 semanas de tratamiento.

25 Además, el aumento de dosis con tratamiento de exenatida por la administración continua en la semana 13 produjo reducción adicional de HbA1c después de 8 semanas de terapia. Los sujetos tratados con tratamiento de exenatida por la administración continua a 60 mcg/día desde las semanas 13-20 tuvieron una disminución en HbA1c del 1,27 % desde el nivel inicial. Los sujetos tratados con tratamiento de exenatida por la administración continua a 80 mcg/día desde las semanas 13-20 tuvieron una disminución en HbA1c del 1,39 % desde el nivel inicial.

30 **(iii) Datos finales en el fin del estudio de fase 2**

La disposición global de los sujetos al fin del estudio se presenta en la Tabla 16.

Tabla 16

	Grupos 1 y 2	Grupo 3
Semanas 1-12		
Tasa de terminación	93 %	89 %
Retiradas debido a náuseas	3,9 %	5,7 %
Retiradas antes de la re-aleatorización	8,4 %	6,4 %
Semanas 13-24		
Tasa de terminación	95 %	NA*
Retiradas debido a náuseas	<1 %	NA*
*NA - no aplicable		

40 En la Tabla 16, "Semanas 1-12" presenta la disposición del estudio durante el primer periodo de tratamiento. Hubo una tasa de terminación muy alta, 93 %, en los grupos de tratamiento que proporcionaron la administración continua (Grupos 1 y 2). Los Grupos 1 y 2 tuvieron cada uno dos sujetos retirados debido a náuseas, y el Grupo 3 tuvo tres sujetos retirados debido a náuseas. En la tabla, "Retiradas antes de la re-aleatorización" son sujetos que completaron las primeras 12 semanas de tratamiento, pero optaron por no continuar a través del periodo de tratamiento de la fase de extensión de 12 semanas. No se dieron motivos específicos para estas retiradas.

En la Tabla 16, para "Semanas 13-24," todos los sujetos se trataron usando la administración continua de

dispositivos osmóticos de administración implantados. Este periodo de tratamiento del estudio tuvo una tasa de terminación muy alta. Solo un sujeto se retiró debido a las náuseas. Este sujeto había estado con inyecciones de exenatida y luego recibió tratamiento por la administración continua a 60 mcg/día. El sujeto mencionó náuseas durante cinco días y se retiró del estudio.

5 Los cambios en el porcentaje de HbA1c durante las semanas 13-24 de tratamiento se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17

Dosis administrada por administraciones continuas Semanas 13-24 (mcg/día)	Tamaño de muestra	% de HbA1c del nivel inicial	% de HbA1c de la semana 12	% de HbA1c de la semana 24	Cambio en HbA1c	Porcentaje de sujetos que alcanzaron HbA1c:	
						≤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 con respecto al nivel inicial

10 En la Tabla 17, los datos dados para la semana 12 muestran el cambio promedio en valores de HbA1c desde el inicio del tratamiento (nivel inicial) hasta la semana 12 (el final del primer periodo de tratamiento) para los sujetos después de la aleatorización y antes de la entrada en el periodo de tratamiento de la fase de extensión (semanas 13-24) (véase la Figura 5). Los datos mostrados para la semana 24 muestran los cambios en HbA1c asociados a cada dosis al final del tratamiento por la administración continua a las dosis especificadas. Después del tratamiento con exenatida por administración continua, a las 24 semanas se observaron disminuciones adicionales en HbA1c en todos los grupos de tratamiento. Todas estas reducciones en HbA1c son estadísticamente significativas con respecto al nivel inicial y demuestran que puede obtenerse reducción continuada de HbA1c usando la administración continua de exenatida. Para las dos dosis más altas (es decir, 60 mcg/día y 80 mcg/día), ambos grupos tuvieron un cambio de más del 1,3 % que demostró que el aumento de la dosis de exenatida administrada por la administración continua proporcionó la reducción continuada en HbA1c durante el periodo de tratamiento. El porcentaje de sujetos con HbA1c al 7 % o menos demostró buen resultado del tratamiento para todos los grupos, con las mayores mejoras observadas a la dosis más alta (60 mcg/día, 73 %; y 80 mcg/día, 79 %). El estudio no tuvo facultad para detectar diferencias entre grupos.

25 Las reducciones en HbA1c y el porcentaje de sujetos que alcanzaron un HbA1c inferior al 7 % demuestran el valor clínico del tratamiento de sujetos que tienen diabetes mellitus de tipo 2 usando la administración continua de exenatida durante un intervalo de diferentes dosis.

30 Análisis adicionales de los datos de HbA1c de las semanas 13-24 para sujetos que recibieron la administración continua de 60 mcg/día de exenatida mostraron que cuanto más alto era el nivel de referencia de HbA1c inicial al principio del periodo de tratamiento de la fase de extensión, mayor era la reducción en HbA1c que se observó al final del periodo de tratamiento de la fase de extensión (Tabla 18).

Tabla 18

Sujetos tratados por la administración continua de 60 mcg/día	Tamaño de muestra	HbA1c del nivel inicial	HbA1c de la semana 24	Cambio en HbA1c	Porcentaje de sujetos que alcanzan HbA1c del 7 % o menos
Todos los sujetos	n=41	8,05	6,67	-1,38*	73 %
Sujetos que tienen una HbA1c del nivel inicial > 7,0	n=36	8,22	6,73	-1,49*	69 %
Sujetos que tienen una HbA1c del nivel inicial ≥ 7,5	n=27	8,54	6,77	-1,77*	63 %

*p<0,0001 con respecto al nivel inicial

35 En la Tabla 18, "Nivel inicial" es la HbA1c media de los sujetos al inicio del tratamiento al principio del estudio clínico. Para los 41 sujetos que recibieron tratamiento por la administración continua de 60 mcg/día de exenatida desde las semanas 13-24, la HbA1c media fue del 8,05 % con una disminución del 1,38 % después del tratamiento. De estos 41 sujetos, 36 sujetos que tuvieron una HbA1c del nivel inicial superior a 7 tuvieron una HbA1c media del 8,22 % con una caída del 1,49 % después del tratamiento. De los 41 sujetos, 27 sujetos que tuvieron una HbA1c del nivel inicial superior o igual a 7,5 tuvieron una HbA1c media del 8,54 % con una disminución incluso mayor del 1,77 % después del tratamiento. Estos resultados demuestran además que el tratamiento de sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 usando la administración continua de exenatida proporciona resultado del tratamiento deseable debido a que se observó mejora continua en HbA1c durante el periodo de tratamiento y sujetos con niveles iniciales más altos al

principio del periodo de tratamiento mostraron el resultado deseable de mayores reducciones en HbA1c que los sujetos con niveles iniciales más bajos.

5 El peso corporal disminuyó en todos los grupos de tratamiento y fue significativamente diferente desde el nivel inicial hasta el punto final a las 24 semanas de tratamiento en todos los grupos (Tabla 19).

Tabla 19

Dosis administrada por la administración continua Semanas 13-24 (mcg/día)	Tamaño de muestra	Pérdida de peso media (en kg)	Cambio en porcentaje (en %)
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
* p<0,0001 con respecto al nivel inicial **p<0,01 con respecto al nivel inicial			

10 La dosis más baja de 20 mcg/día tuvo una pérdida de peso promedio de 0,8 kg. Todas las dosis más altas tuvieron más de 3 kg de pérdida de peso; los valores también fueron estadísticamente significativos.

15 Los datos presentados en la figura 10 muestran la incidencia de náuseas durante el periodo de tratamiento de las semanas 13-24. En la figura, el primer momento de tiempo (-1 semana) muestra la incidencia de náuseas la semana antes de la aleatorización de sujetos para la dosificación de la fase de extensión. Con la administración continua de 20 mcg/día de exenatida, la incidencia de náuseas siguió siendo muy baja durante todo el periodo de tratamiento. Con un aumento en la dosis de administración continua de 20 mcg/día a 60 mcg/día de exenatida, hubo un aumento en la incidencia de náuseas; pero el tratamiento fue bien tolerado como se describe más adelante. Cuando los sujetos que recibieron 20 mcg/día de exenatida como inyecciones dos veces al día se trataron en la fase de extensión usando la administración continua de 60 mcg/día de exenatida, la incidencia de náuseas fue mucho más alta alcanzando el 50 % durante la cuarta semana después del aumento de dosis. Así, el tratamiento con inyecciones dos veces al día de exenatida no fue útil en la inducción de tolerancia de sujetos a los efectos secundarios gastrointestinales de elevada dosis de exenatida, mientras que el tratamiento usando la administración continua de exenatida proporcionó la inducción de tolerancia de sujetos a los efectos secundarios gastrointestinales de dosis de exenatida elevada. Por consiguiente, la divulgación se refiere a métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden exenatida para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua de exenatida que proporcionan inducción de tolerancia mejorada al aumento de dosis de exenatida.

30 Con respecto al tratamiento que es bien tolerado, para sujetos tratados usando la administración continua de 20 a 60 mcg/día de exenatida, no hubo retiradas del tratamiento, seis sujetos informaron náuseas durante las semanas 13-24, y cuatro informaron náuseas durante las semanas 1-12. No hubo informes de vómitos. Cuatro de estos sujetos estuvieron en sitios que participaron en una fase de continuación que permitió el tratamiento desde las semanas 25-48 y los cuatro eligieron continuar el tratamiento usando la administración continua. Además, el 85 % de todos los sujetos elegibles en todos los grupos de tratamiento eligieron continuar el tratamiento en la fase de continuación.

40 Además, se evaluaron cambios en la puntuación de QOL del sujeto en la fase de extensión del estudio esencialmente como se ha descrito anteriormente. Con referencia a la Figura 9, los datos presentados en la Figura 11 presentan cambios desde el nivel inicial para puntuaciones de QOL basadas en la posterior aleatorización a dos grupos de tratamiento (es decir, la administración continua de o bien 40 mcg/día o bien 60 mcg/día exenatida) en la fase de extensión de los sujetos originales en el Grupo 3 (inyección dos veces al día de exenatida). Se compararon QOL para sujetos originales del Grupo 3 que se aleatorizaron a la administración continua de 40 mcg/día usando sus datos de QOL de la semana 8 y sus datos de QOL obtenidos en la semana 20. Se compararon los datos de QOL para sujetos originales del Grupo 3 que se aleatorizaron a la administración continua de 60 mcg/día usando sus datos de QOL de la semana 8 y sus datos de QOL obtenidos en la semana 20. Como puede observarse de los datos en la Figura 11, los sujetos que cambiaron de inyecciones de exenatida dos veces al día (Grupo 3) a la administración continua de un dispositivo osmótico implantado (a la dosis de 40 mcg/día o 60 mcg/día de exenatida) informaron aumentos sustanciales en las puntuaciones de QOL.

50 Con referencia a la Figura 9, los datos presentados en la Figura 12 presentan cambios desde el nivel inicial para puntuaciones de QOL basadas en los sujetos originales del Grupo 1 (la administración continua de 20 mcg/día de exenatida) que fueron posteriormente aleatorizados a la administración continua a 60 mcg/día en la fase de extensión, y los sujetos originales del Grupo 2 (la administración continua de 40 mcg/día de exenatida) que fueron posteriormente aleatorizados a la administración continua de 80 mcg/día en la fase de extensión. Se compararon los datos de QOL para estos sujetos usando sus datos de QOL de la semana 8 y sus datos de QOL obtenidos en la semana 20. Como puede apreciarse de los datos presentados en la Figura 12, las puntuaciones de QOL para

5 sujetos tratados por la administración continua que habían elevado sus dosis 2-3 veces en la fase de extensión mantuvieron puntuaciones de QOL más altas (con respecto a aquellos tratados por inyección dos veces al día, véanse la Figura 7 y la Figura 8) incluso a las dosis más altas. Así, la divulgación proporciona métodos de y dispositivos osmóticos que comprenden exenatida para su uso en los métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 por la administración continua de exenatida que proporcionan QOL mejorada a sujetos que están tratándose con exenatida.

10 En resumen, el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 usando la administración continua de exenatida de dispositivos osmóticos implantados proporciona control glucémico a todas las dosis. Los sujetos que empezaron con la administración continua de 20 mcg/día seguida del aumento de dosis a 60 mcg/día experimentaron tolerabilidad superior y reducciones en HbA1c y peso. Además, se observó mejora en QOL informada por los sujetos a todas las dosis de exenatida administradas por la administración continua frente a la inyección dos veces al día de exenatida. Se observó una mayor mejora en QOL en sujetos tratados por la administración continua de exenatida frente a la inyección de exenatida dos veces al día. Por tanto, se observó una marcada mejora de QOL en sujetos que cambian de inyección de exenatida dos veces al día a la administración continua usando dispositivos de administración osmótica implantados.

20 Los métodos y dispositivos de administración osmótica implantables desvelados en el presente documento proporcionan posibilidades únicas de tratamiento óptimo a largo plazo de diabetes mellitus de tipo 2 debido a que es la primera terapia de miméticos de incretina que garantiza el cumplimiento terapéutico del sujeto y elimina la necesidad de auto-inyección.

C. Datos de tratamiento comparativos

25 Este ejemplo trata comparaciones de diferentes enfoques terapéuticos para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 entre sujetos en una referencia de tratamiento de solo metformina. Se compararon los datos del estudio clínico de fase 2 anteriormente descrito de tratamiento usando la administración continua de dispositivos de administración osmótica implantados con los resultados de tratamiento para inyecciones de exenatida dos veces al día y una vez a la semana, además de agentes antidiabéticos orales.

30 La Figura 13 a Figura 21 presentan datos de tratamiento comparativos para los fármacos y métodos de tratamiento expuestos en la Tabla 20.

Tabla 20

Designación de tratamiento en las figuras	Fármaco/ programa de dosificación	Fuente de datos/ estudios
Tratamiento A	Exenatida, inyección dos veces al día (5 mcg por inyección)	DeFronzo RA, et al., Diabetes Care 28(5):1092-1100(2005)
Tratamiento B	Exenatida, inyección una vez a la semana (2 mg/semana)	Bergenstal RM, et al., Lancet 376(9739):431-439 (2010)
Tratamiento C	Liraglutida, inyección una vez al día (1,2 o 1,8 mg/día)	Pratley RE, et al., Lancet 375(9724):1447-1456 (2010)
Tratamiento D	Taspoglutida, inyección una vez a la semana (10 o 20 mg/semana)	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).
Tratamiento E	Exenatida, administración continua de 20 mcg/día o 60 mcg/día usando un dispositivo osmótico implantable (es decir, realizaciones de la presente invención)	El ensayo clínico de fase 2 descrito aquí.
Tratamiento F	Sitagliptina, tomada por vía oral una vez al día (100 mg/día)	Bergenstal RM, et al., Lancet 376(9739):431-439 (2010)
Tratamiento G	Pioglitazona, tomada por vía oral una vez al día (15 mg, 30 mg, o 45 mg)	Bergenstal RM, et al., Lancet 376(9739):431-439 (2010)

35 Liraglutida y taspoglutida son ambos péptidos y miméticos de incretina. La sitagliptina es un inhibidor de DPP-4 de molécula pequeña. La pioglitazona es una TZD y un potente agonista para el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas.

Los datos comparativos presentados en la Figura 13 demuestran que el tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida (Tratamiento E) proporcionaron la mejor reducción en HbA1c durante el periodo de tratamientos de los estudios. Por consiguiente, la administración continua de exenatida como se describe en el presente documento proporcionó reducciones de HbA1c superiores con respecto a la exenatida administrada mediante inyección o bien dos veces al día (Tratamiento A) o bien una vez a la semana (Tratamiento B), además de reducciones superiores en HbA1c con respecto al tratamiento por dos miméticos de incretina diferentes, liraglutida (inyección una vez al día; Tratamiento C) y taspoglutida (inyección una vez a la semana; Tratamiento D).

Los datos comparativos presentados en la Figura 14 demuestran que el tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida (Tratamiento E) proporcionaron excelente disminución de HbA1C a pesar de un nivel inicial más bajo en el inicio del estudio que el tratamiento con sitagliptina (Tratamiento F), pioglitazona (Tratamiento G), o inyecciones de exenatida de una vez a la semana (Tratamiento B). En el estudio de Bergenstal RM, et al. aproximadamente un tercio de los sujetos tuvo un HbA1c de más del 9 %; sin embargo, en los experimentos descritos en el presente documento usando la administración continua de 20 mcg/día o 60 mcg/día de exenatida, solo hubo un sujeto por encima que tenía una HbA1c por encima de 9. Esto explica la diferencia en los niveles iniciales de HbA1c medios.

Los datos comparativos presentados en la Figura 15 demuestran que el tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida (Tratamiento E) proporcionaron una reducción aumentada en HbA1c a pesar de los niveles iniciales más bajos cuando se comparó con la administración de exenatida una vez a la semana. A diferencia del ensayo clínico de fase 2 descrito en el presente documento, que se realizó completamente en los Estados Unidos, el estudio de Bergenstal RM, et al. se realizó en los Estados Unidos, México e India. Esta distribución geográfica produjo un enrolamiento de sujetos que estuvieron menos bien controlados en la monoterapia con metformina y que entraron en el estudio con niveles de HbA1c del nivel inicial más altos. La HbA1c del nivel inicial media en sujetos tratados con inyecciones de exenatida una vez a la semana (Tratamiento B) del estudio de Bergenstal RM, et al., y un tercio de los sujetos enrolados en el estudio de Bergenstal RM, et al., tuvieron niveles de HbA1c del nivel inicial superiores al 9 %. El analizar solo sujetos del Tratamiento E que tenían niveles de HbA1c del nivel inicial más altos demostró que la disminución absoluta en HbA1c es más alta entre sujetos en tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida (Tratamiento E). Esto sugiere que la administración continua de exenatida como se describe por la presente invención puede superar la inyección una vez a la semana de exenatida en poblaciones de estudio similares que tienen HbA1c de nivel inicial alto.

Los datos comparativos presentados en la Figura 16 demuestran que el tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida (Tratamiento E) proporcionaron reducciones robustas de HbA1c con respecto al tratamiento con inyecciones una vez a la semana de exenatida (Tratamiento B). Los cambios de HbA1c del estudio de Bergenstal RM, et al. fueron analizados adicionalmente entre sujetos con HbA1c del nivel inicial inferior al 9 % y sujetos con HbA1c del nivel inicial superior o igual al 9 %. El comparar los resultados del tratamiento de exenatida por la administración continua de la presente invención (Tratamiento E) con el tratamiento usando inyección una vez a la semana de exenatida (Tratamiento B) siguiendo el mismo análisis mostró que las reducciones de HbA1c siguiendo los métodos de tratamiento de la presente invención son tan buenos o mejores como aquellos observados usando inyección de exenatida una vez a la semana.

La misma comparación de resultados de los métodos de tratamiento de la presente invención (Tratamiento E) con los resultados de sujetos en sitagliptina del estudio de Bergenstal RM, et al. sugirieron una ventaja incluso mayor para la administración continua de exenatida para proporcionar mejores reducciones en HbA1c con respecto a sitagliptina (Figura 17). Estos resultados soportan el uso de los dispositivos de administración osmótica de la presente invención para el tratamiento proporcionando la administración continua como una terapia adicional preferida a metformina con respecto a inhibidores de DPP-4 (por ejemplo, sitagliptina). Además, cuando se comparan sujetos con HbA1c inferior a o igual al 9 % del estudio de Bergenstal RM, et al. con sujetos similares del estudio clínico de fase 2 descrito en el presente documento, se observó que los métodos de tratamiento y los dispositivos osmóticos de la presente invención proporcionaron reducciones mucho más sustanciales en HbA1c (Figura 18).

Similarmente, la misma comparación de resultados de los métodos de tratamiento de la presente invención (Tratamiento E) con los resultados de sujetos en pioglitazona del estudio de Bergenstal RM, et al. sugirió que la administración continua de exenatida proporciona mayores reducciones en HbA1c con respecto a pioglitazona (Figura 19). Estos resultados soportan el uso de los dispositivos de administración osmótica de la presente invención para el tratamiento proporcionando la administración continua como una terapia adicional preferida a metformina con respecto a TZD (por ejemplo, pioglitazona). Además, cuando se comparan sujetos con HbA1c inferior o igual al 9 % del estudio de Bergenstal RM, et al. con sujetos similares del estudio clínico de fase 2 descrito en el presente documento, se observó que los métodos de tratamiento y dispositivos osmóticos de la presente invención

proporcionaron reducciones mucho más sustanciales en HbA1c (Figura 20).

Además, la Figura 21 presenta una comparación de pérdida de peso obtenida usando sitagliptina (Tratamiento F), pioglitazona (Tratamiento G), o inyecciones una vez a la semana de exenatida (Tratamiento B) con el tratamiento usando los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención para la administración continua de exenatida (Tratamiento E). Los datos presentados en la figura demuestran que, cuando se comparan los tratamientos, los métodos y dispositivos de administración osmótica de la presente invención proporcionan la mejor pérdida de peso.

Finalmente, todos los sujetos enrolados en el estudio clínico de fase 2 estuvieron recibiendo terapia de solo metformina para el tratamiento de su diabetes mellitus de tipo 2 antes del inicio del estudio. Las dosis de metformina no se modificaron durante el transcurso del estudio clínico de fase 2. Los sujetos se trataron usando la administración continua de 20 mcg/día o 40 mcg/día de exenatida durante 12 semanas o se aleatorizaron a un grupo que se trató por exenatida auto-inyectada dos veces al día (4 semanas a 5 mcg BID seguido de 10 mcg BID durante 8 semanas).

La metformina es conocida por producir ciertos acontecimientos adversos gastrointestinales tales como diarrea, náuseas y vómitos. Los sujetos tratados por la administración continua de 20 mcg/día de exenatida y cuya dosis de exenatida se aumentó entonces a dosis más altas de exenatida continuamente administrada tuvieron menos efectos secundarios adversos gastrointestinales que aquellos sujetos que recibieron inyecciones de exenatida a 20 mcg/día y luego se aumentaron a dosis más altas de exenatida continuamente administrada.

Así, los sujetos que empezaron con exenatida la terapia de administración continua tuvieron mejor inducción de la tolerancia a los efectos de la combinación de exenatida dada con metformina que aquellos que inicialmente recibieron inyecciones de exenatida dada con metformina. Por consiguiente, el usar la administración continua de exenatida de un dispositivo de administración osmótica es la mejor opción de tratamiento de exenatida para la combinación con terapia de metformina con respecto a inyecciones dos veces al día de exenatida.

Los datos del ensayo clínico de fase 2 ilustran que el tratamiento de exenatida por la administración continua proporcionaron los siguientes posibles beneficios: control de glucosa altamente eficaz; reducción en los efectos secundarios gastrointestinales con respecto al tratamiento mediante inyección; eliminación de la necesidad de auto-inyección; pérdida de peso sustancial; y 100 % de cumplimiento de la terapia prescrita.

Ejemplo 4

Diseños del estudio del ensayo clínico de fase 3 para la administración continua de exenatida

Los siguientes diseños del estudio se presentan para fines ilustrativos solo y otros diseños del ensayo clínico de fase 3 son factibles como se entenderá por un experto habitual en la materia.

A. Primer diseño del estudio

Un diseño del estudio de ensayo clínico de fase 3 es del siguiente modo. El estudio es un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo. El grupo de estudio incluye sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 tratados con metformina, TZD, sulfonilurea, y cualquier combinación de metformina, TZD o sulfonilurea. Los sujetos tienen una HbA1c superior al 7 %. Los sujetos se aleatorizan 1:2 entre placebo frente a la administración continua de exenatida sintética no modificada que tiene la secuencia de aminoácidos de exendina-4 usando dispositivos osmóticos de administración implantables, respectivamente. Hay un total de 300 sujetos. La dosis de exenatida usada para la administración continua se selecciona basándose en los resultados al completarse el estudio de fase 2 que incluye tolerabilidad, actividad hipoglucemiante y actividad de pérdida de peso. La dosis para la administración continua probablemente incluirá 3 meses de tratamiento con 20 mcg/día y 3 meses de tratamiento con 60 mcg/día. La aleatorización se estratifica basándose en el uso de sulfonilurea y HbA1c (inferior al 9 % frente a superior o igual al 9 %).

Los datos que van a obtenerse y evaluarse incluyen los siguientes: HbA1c (criterio primario de valoración), glucosa en plasma en ayunas, peso, lípidos, tensión arterial, adiponectina, proteína C reactiva (CRP), calcitonina y amilasa/lipasa. Además, se realizará evaluación de QOL.

Habrá o bien una fase de extensión de 26 semanas de etiqueta abierta o bien una cegada para el tratamiento a largo plazo usando la administración continua de dispositivos de administración osmótica implantados.

B. Segundo diseño del estudio

Un segundo diseño del estudio de ensayo clínico de fase 3 es del siguiente modo. El estudio es un estudio de fase 3 aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo que tiene un estudio cegado de 26 semanas y una extensión de 26 semanas obligatoria. El grupo de estudio incluye sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 tratados con dieta y

5 ejercicio y/o un tratamiento oral seleccionado de los siguientes: una TZD, una sulfonilurea, una TZD y metformina, una sulfonilurea y metformina, o una TZD y una sulfonilurea; con la exclusión de tratamiento de solo metformina. La exclusión del tratamiento de solo metformina proporciona un subconjunto de sulfonilurea más grande para la evaluación de seguridad. Los criterios de inclusión para sujetos incluyen terapia de referencia de dosis máxima estable. No habrá exclusión para riesgo cardiovascular.

10 Los sujetos tienen una HbA1c superior o igual al 7,5 %. Los sujetos se aleatorizan 1:2 entre placebo frente a la administración continua de exenatida sintética no modificada que tiene la secuencia de aminoácidos de exendina-4 usando dispositivos osmóticos de administración implantables, respectivamente. Hay un total de 375 sujetos. Las dosis usadas para la administración continua de exenatida incluyen: Grupo A (n=150), 13 semanas de tratamiento con 20 mcg/día seguida de 13 semanas de tratamiento con 60 mcg/día; Grupo B (n=150), 13 semanas de tratamiento con 20 mcg/día seguida de 13 semanas de tratamiento con 40 mcg/día; y, Grupo C (n=75), el grupo de control de placebo, 13 semanas de tratamiento con placebo seguido de 13 semanas de tratamiento con placebo. El criterio primario de valoración del estudio es la semana 26. Hay una fase de extensión cegada obligatoria con tratamiento del siguiente modo: Grupo A, 26 semanas de tratamiento con 60 mcg/día; Grupo B, 26 semanas de tratamiento con 40 mcg/día; y Grupo C, 26 semanas de tratamiento con 20 mcg/día.

15 Los datos que van a obtenerse y evaluarse incluyen los siguientes: HbA1c (criterio primario de valoración), glucosa en plasma en ayunas, peso, lípidos, tensión arterial, adiponectina, proteína C reactiva (CRP), calcitonina y amilasa/lipasa. Además, se realizará evaluación de QOL.

20 Modificaciones adicionales de este estudio pueden incluir las siguientes. Adición de un ensayo clínico de fase 3 controlado por placebo, aleatorizado, de doble ciego, en el que el grupo de estudio incluye sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 tratados con inhibidores de DPP-4 o TZD como adicionales al tratamiento de metformina (es decir, los sujetos se tratan con un inhibidor de DPP-4 y metformina o una TZD y metformina). El estudio es un estudio cegado de 26 semanas con una extensión de 26 semanas obligatoria. El estudio está controlado por placebo con placebos para tanto la administración continua de exenatida como para fármacos administrados por vía oral. El número total de este grupo de sujetos es aproximadamente 500. La dosis de tratamiento incluye: Grupo A (n=170), 13 semanas de tratamiento por la administración continua de exenatida a 20 mcg/día seguida de 13 semanas de tratamiento con 60 mcg/día; Grupo B (n=170), 26 semanas de tratamiento con 45 mg/día pioglitazona (a TZD); y, Grupo C (n=170), 26 semanas de tratamiento con 100 mg/día sitagliptina (a DPP-4 inhibidor). El criterio primario de valoración del estudio es la semana 26. Hay una fase de extensión cegada obligatoria con tratamiento del siguiente modo: Grupo A, 26 semanas de tratamiento con la administración continua de exenatida a 60 mcg/día; Grupo B, 26 semanas de tratamiento con 45 mg/día pioglitazona; y Grupo C, 26 semanas de tratamiento con 100 mg/día sitagliptina.

35 El fin de este estudio es demostrar la superioridad del tratamiento con la administración continua de exenatida usando dispositivos de administración osmótica al tratamiento con inhibidores de DPP-4 y TZD.

REIVINDICACIONES

1. Exenatida para su uso en un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en un sujeto, en donde el sujeto es un ser humano, comprendiendo el tratamiento:

5 proporcionar la administración continua de la exenatida desde un dispositivo de administración osmótica, teniendo la exenatida la secuencia de aminoácidos de exendina-4 y comprendiendo el dispositivo de administración osmótica:

10 un depósito impermeable que comprende superficies interior y exterior y primer y segundo extremos abiertos;
 una membrana semi-permeable en relación de sellado con el primer extremo abierto del depósito;
 un motor osmótico dentro del depósito y adyacente a la membrana semi-permeable;
 15 un pistón adyacente al motor osmótico, en donde el pistón forma una junta móvil con la superficie interior del depósito, el pistón divide el depósito en una primera cámara y una segunda cámara, comprendiendo la primera cámara el motor osmótico;
 una formulación de suspensión, comprendiendo la segunda cámara la formulación de suspensión y siendo la formulación de suspensión capaz de fluir, comprendiendo la formulación de suspensión una formulación de partículas que comprende exenatida y una formulación de vehículo, en donde la formulación de vehículo comprende un disolvente y un polímero, en el que el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en benzoato de bencilo, lactato de laurilo y alcohol láurico y el polímero es polivinilpirrolidona; y
 20 un moderador de la difusión insertado en el segundo extremo abierto del depósito, el moderador de la difusión adyacente a la formulación de suspensión;

25 en donde (i) la administración sustancial en estado estacionario de la exenatida a una concentración terapéutica se logra dentro de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 5 días o menos, 4 días o menos, 3 días o menos, 2 días o menos, y 1 día o menos después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el ser humano, y (ii) la administración sustancial en estado estacionario de la exenatida desde el dispositivo de administración osmótica es continua durante un periodo de administración de al menos 3 meses a una dosis de mcg/día de exenatida seleccionada del grupo que consiste en 10 mcg/día, 20 mcg/día, 40 mcg/día, 60 mcg/día y 80 mcg/día; y
 30 en donde el método comprende además un primer periodo de administración continua de la exenatida a una primera dosis de mcg/día que va seguido de un segundo periodo de administración continua que proporciona un aumento de dosis de la exenatida a una segunda dosis de mcg/día, en donde la segunda dosis de mcg/día es mayor que la primera dosis de mcg/día.

40 2. La exenatida para el uso de la reivindicación 1, en donde la administración sustancial en estado estacionario de la exenatida desde el dispositivo de administración osmótica es continua durante un periodo de administración seleccionado del grupo que consiste en al menos 3 meses a un año, al menos 4 meses a un año, al menos 5 meses a un año, al menos 6 meses a un año, al menos 8 meses a un año y al menos 9 meses a un año.

45 3. La exenatida para el uso de cualquier reivindicación anterior, que comprende además proporcionar una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto después de la implantación del dispositivo de administración osmótica en el sujeto, con respecto a la concentración de glucosa en plasma en ayunas del sujeto antes de la implantación del dispositivo de administración osmótica, dentro de varios días seleccionados del grupo que consiste en 7 días o menos, 6 días o menos, 5 días o menos, 4 días o menos, 3 días o menos, 2 días o menos y 1 día o menos.

50 4. La exenatida para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el depósito comprende titanio o una aleación de titanio.

55 5. La exenatida para el uso de cualquier reivindicación anterior, que comprende además la capacidad de terminar la administración continua de forma que la concentración de exenatida sea sustancialmente indetectable en una muestra de sangre del sujeto después de la terminación de la administración continua en varias horas seleccionadas del grupo que consiste en menos de 72 horas, menos de 48 horas, menos de 24 horas y menos de 12 horas.

60 6. La exenatida para el uso de la reivindicación 5, en donde la terminación de la administración continua es la retirada del dispositivo de administración osmótica del sujeto.

7. La exenatida para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en donde la exenatida se detecta mediante un radioinmunoensayo.

65 8. La exenatida para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la primera dosis de mcg/día se administra mediante un primer dispositivo de administración osmótica y la segunda dosis de mcg/día se administra mediante un segundo dispositivo de administración osmótica, y la administración de la exenatida desde al menos el

primer o el segundo dispositivos de administración osmótica es continua durante el periodo de administración de al menos 3 meses.

5 9. La exenatida para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la segunda dosis de mcg/día es al menos dos veces superior a la primera dosis de mcg/día.

10 10. La exenatida para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el método comprende al menos un periodo más de administración continua que proporciona un aumento de dosis de la exenatida a una dosis de mcg/día más alta con respecto a la segunda dosis de mcg/día.

15 11. La exenatida para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la primera dosis de mcg/día seguida de la segunda dosis de mcg/día para la administración continua están seleccionadas del grupo que consiste en: 10 mcg/día seguida de 20 mcg/día; 10 mcg/día seguida de 40 mcg/día; 10 mcg/día seguida de 60 mcg/día; 10 mcg/día seguida de 80 mcg/día; 20 mcg/día seguida de 40 mcg/día; 20 mcg/día seguida de 60 mcg/día; 20 mcg/día seguida de 80 mcg/día; 40 mcg/día seguida de 60 mcg/día; 40 mcg/día seguida de 80 mcg/día; y 60 mcg/día seguida de 80 mcg/día.

20 12. La exenatida para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la primera dosis de mcg/día seguida de la segunda dosis de mcg/día para la administración continua es 20 mcg/día seguida de 60 mcg/día.

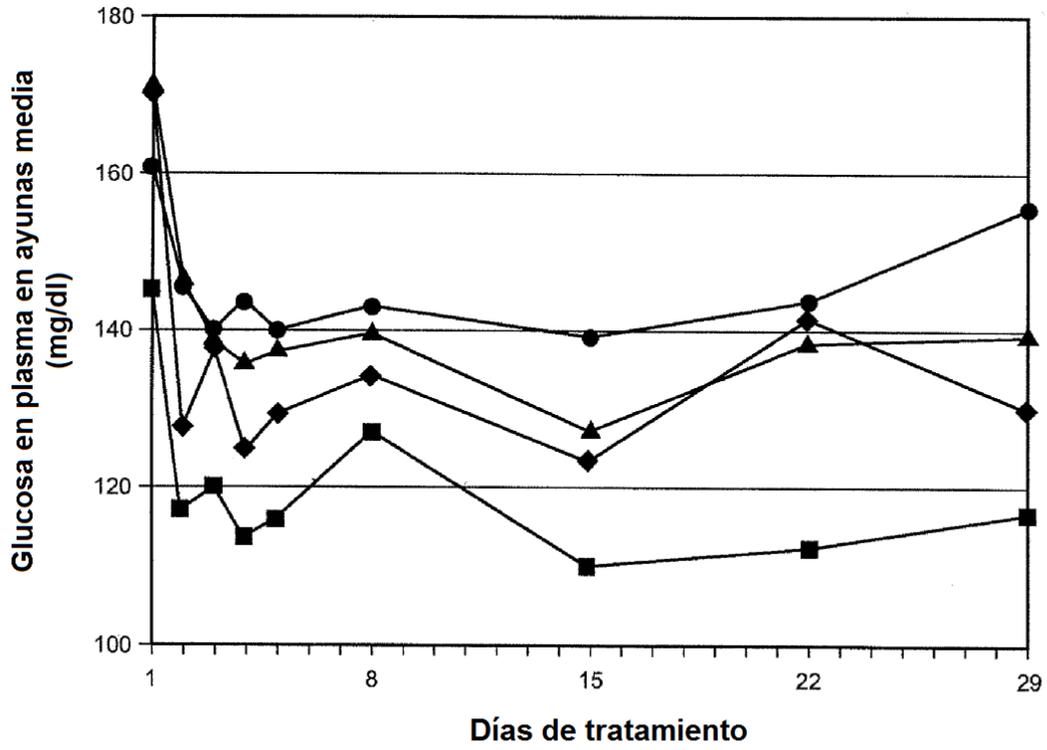


FIG. 1

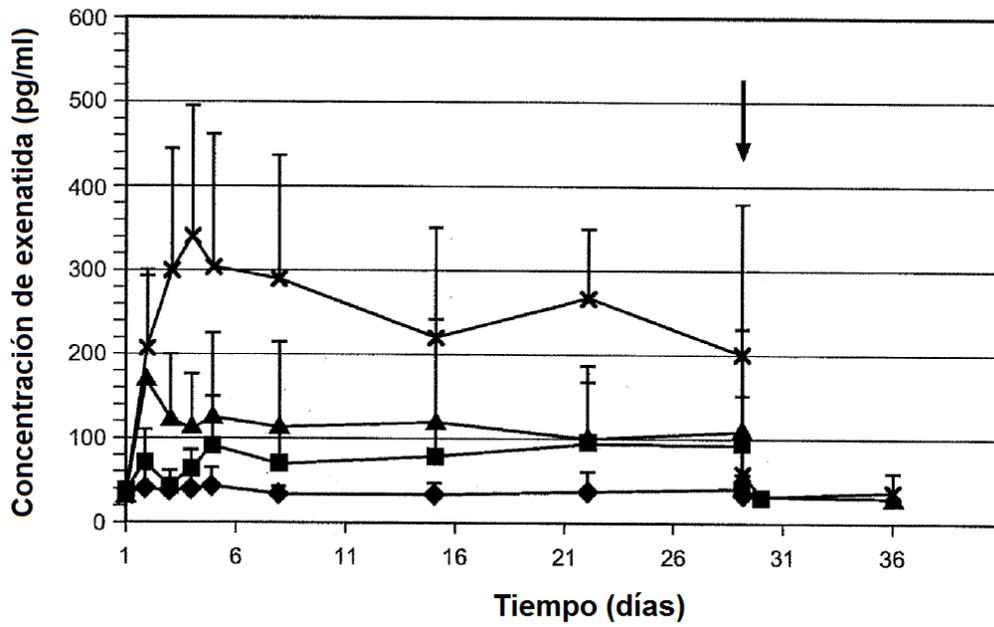


FIG. 2

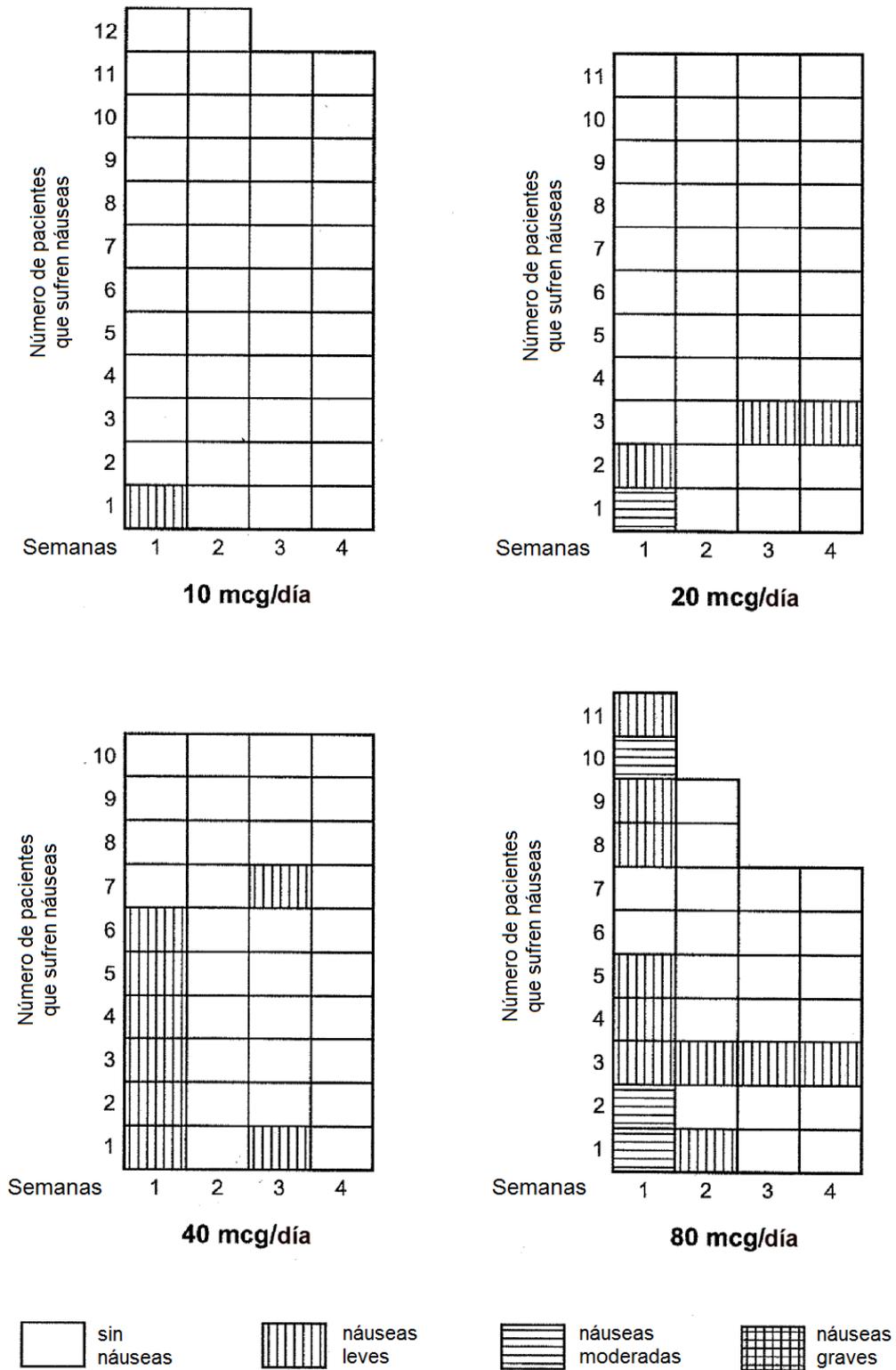


FIG. 3

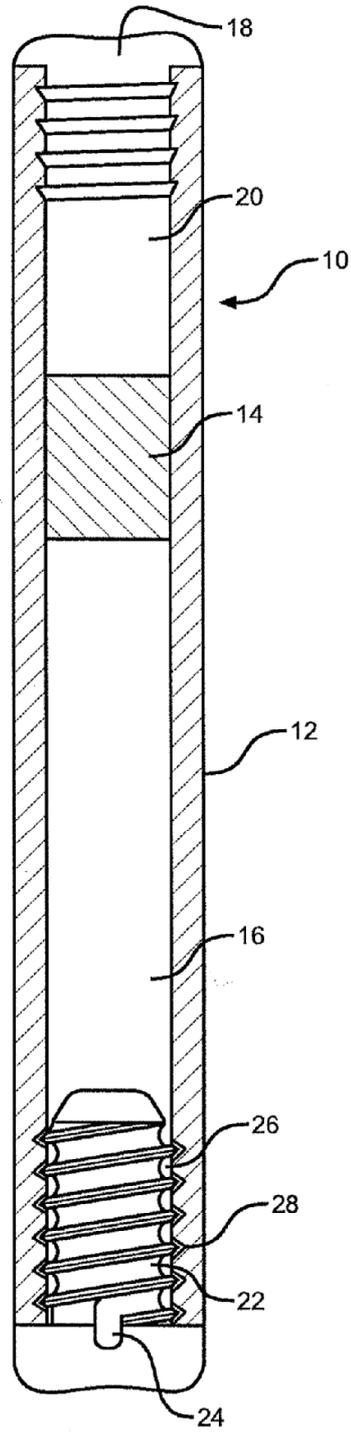


FIG. 4

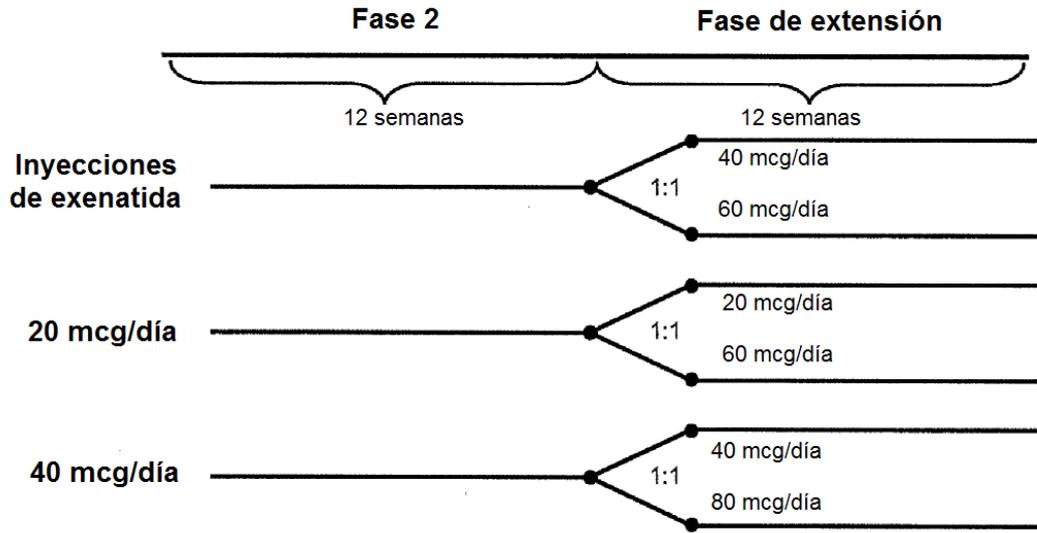


FIG. 5

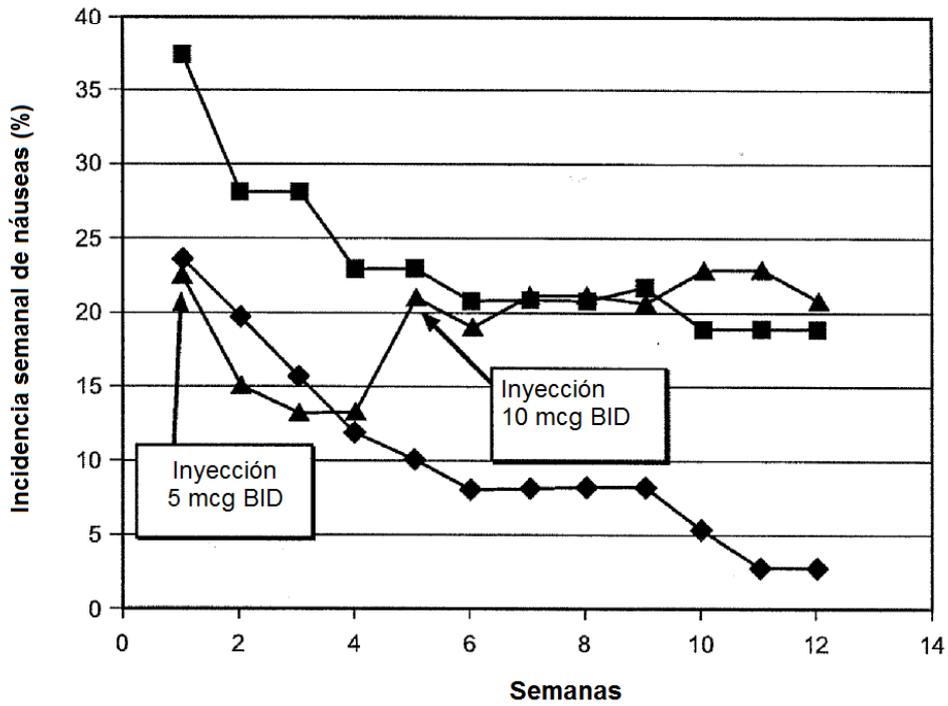


FIG. 6

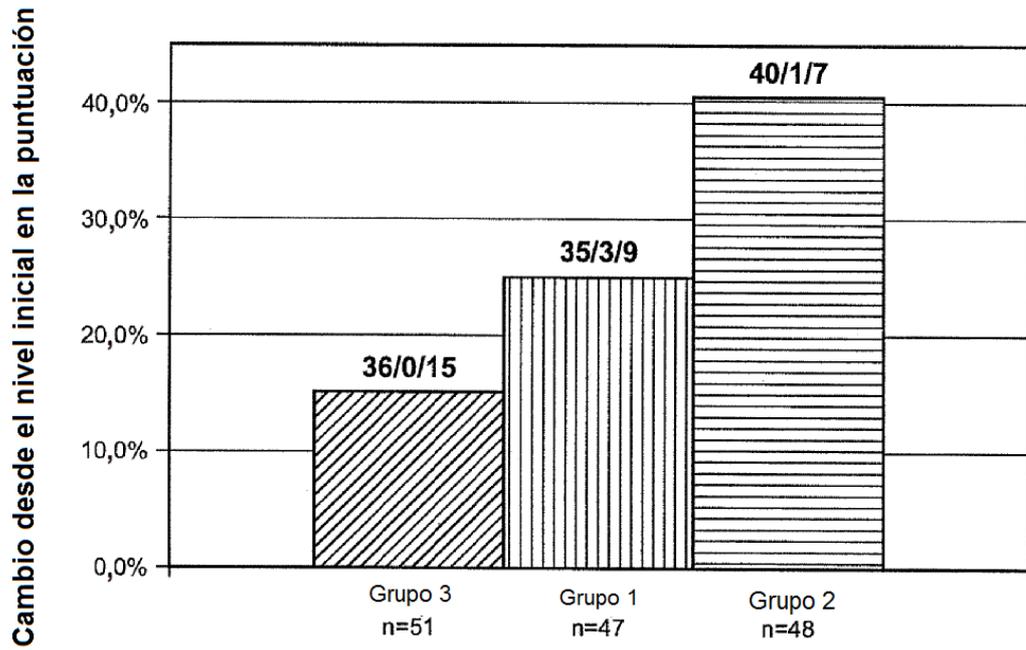


FIG. 7

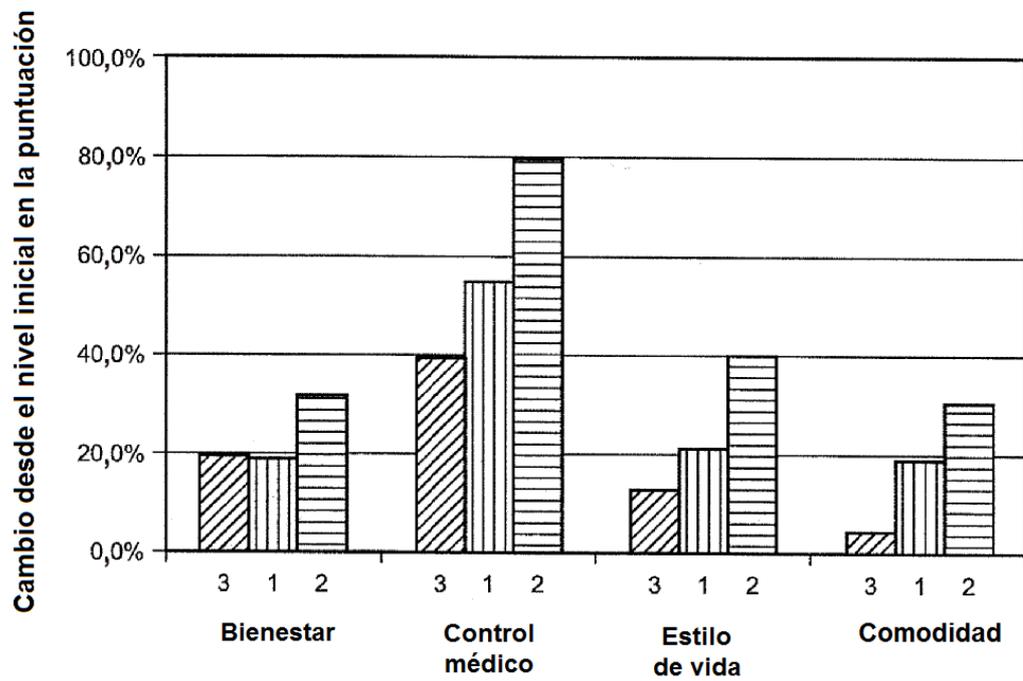


FIG. 8

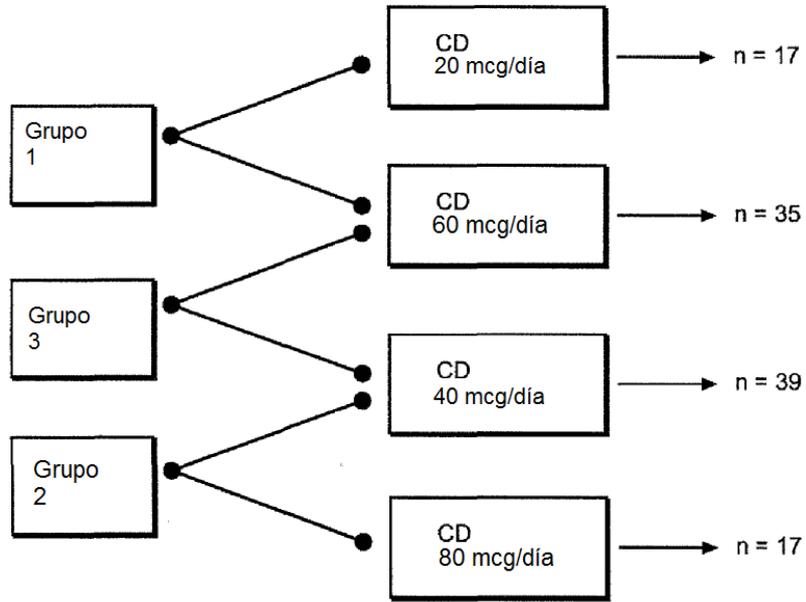


FIG. 9

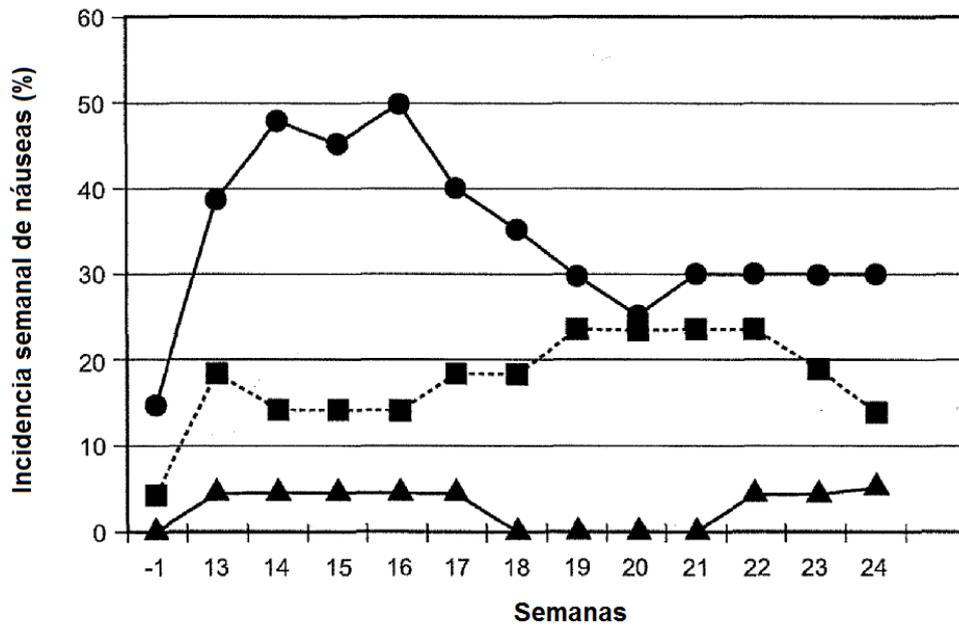


FIG. 10

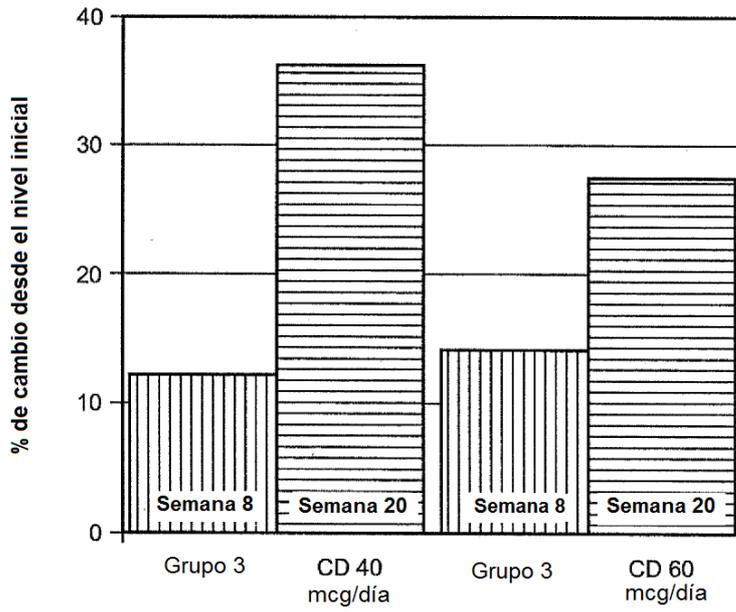


FIG. 11

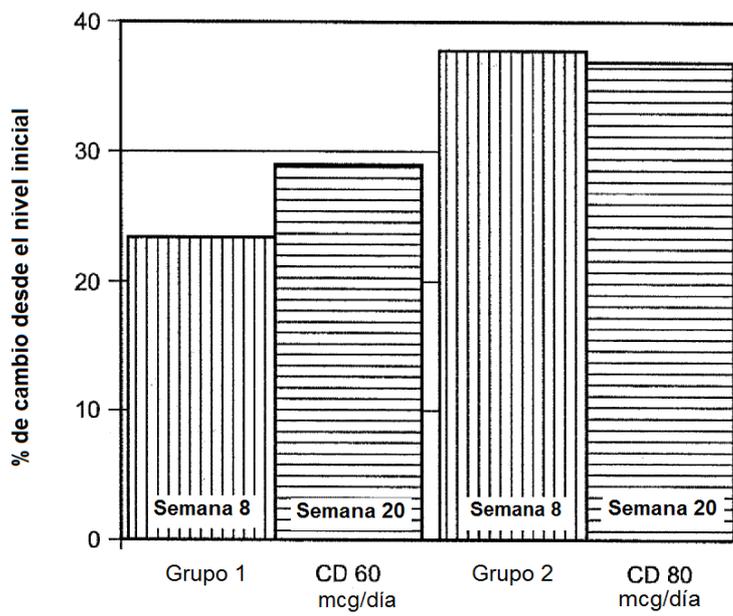


FIG. 12

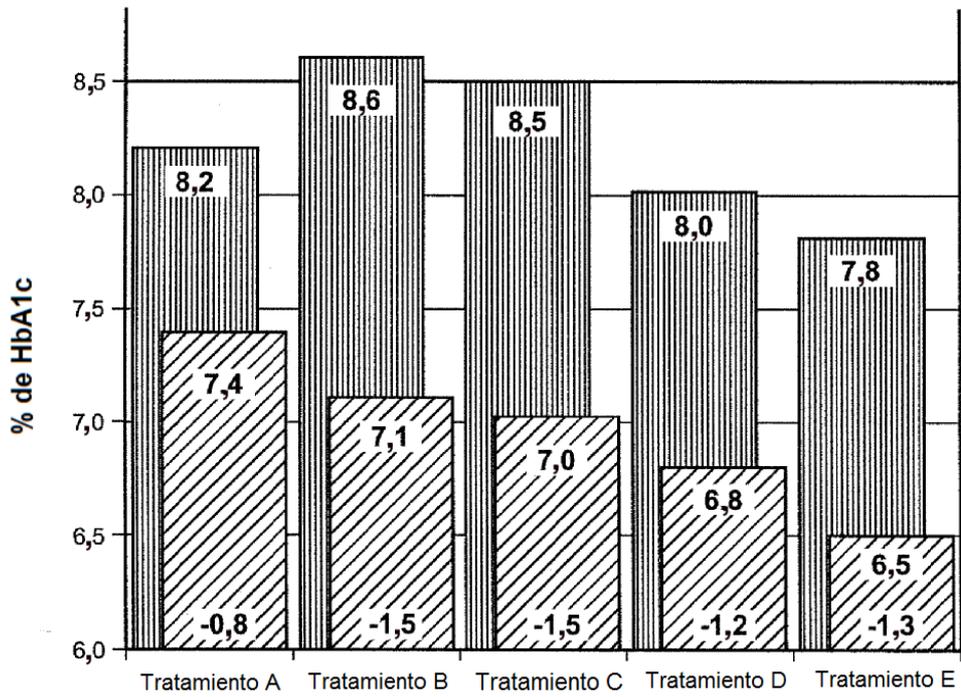


FIG. 13

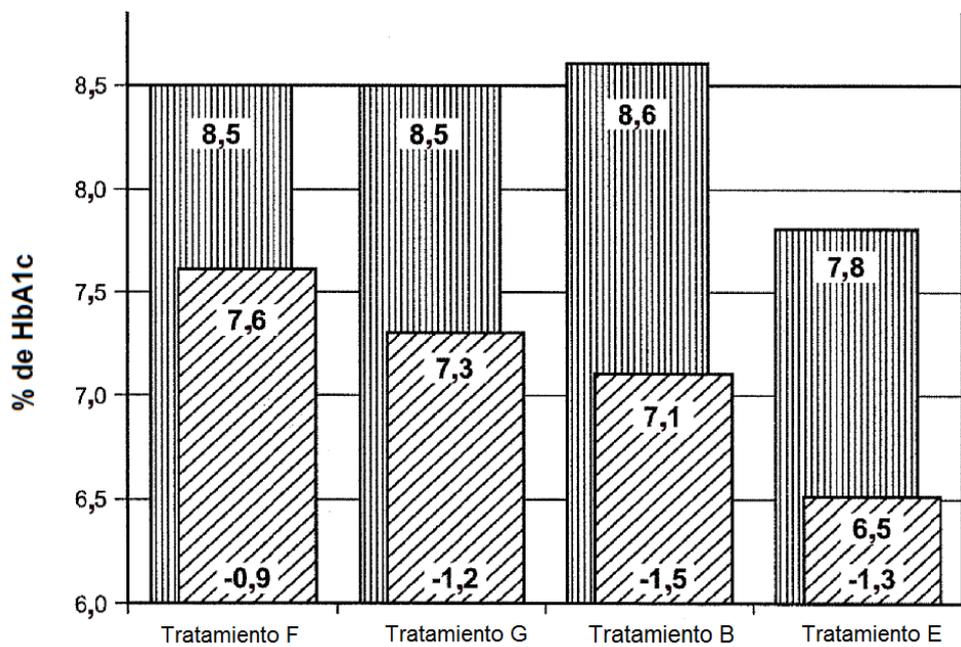


FIG. 14

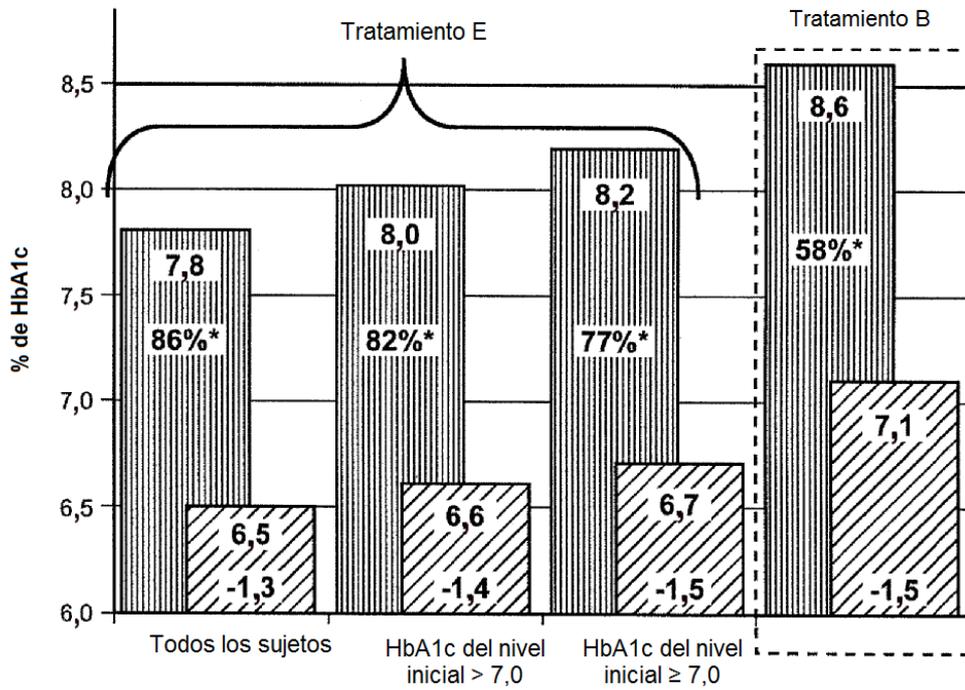


FIG. 15

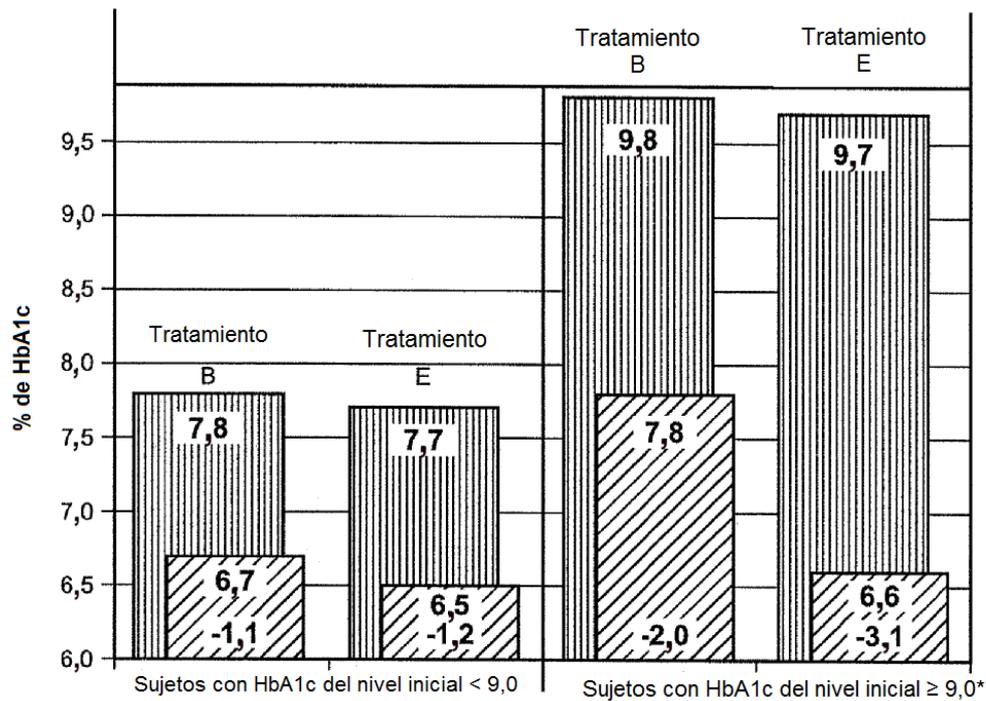


FIG. 16

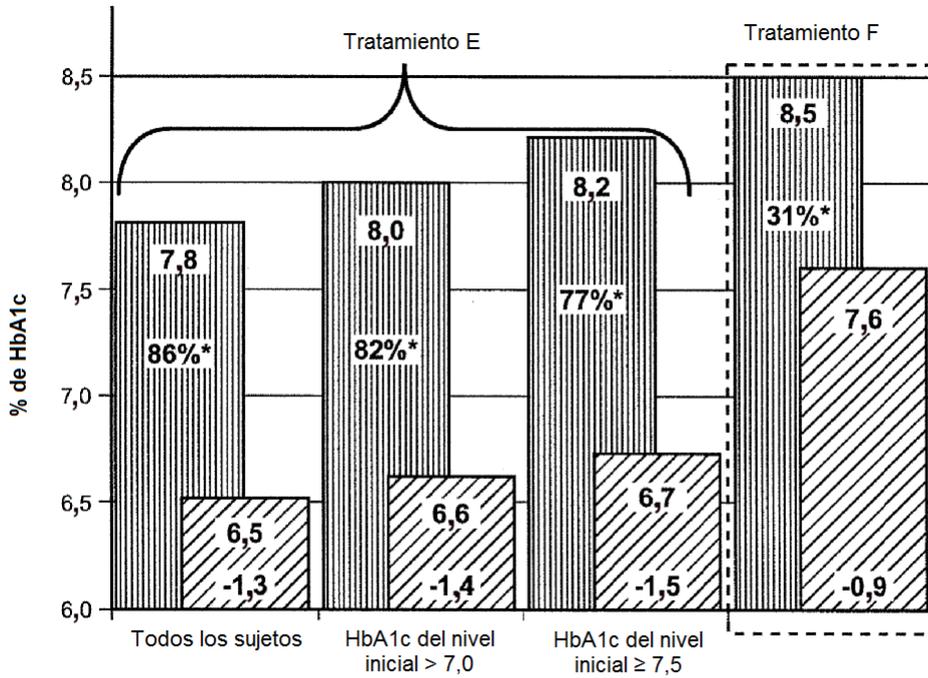


FIG. 17

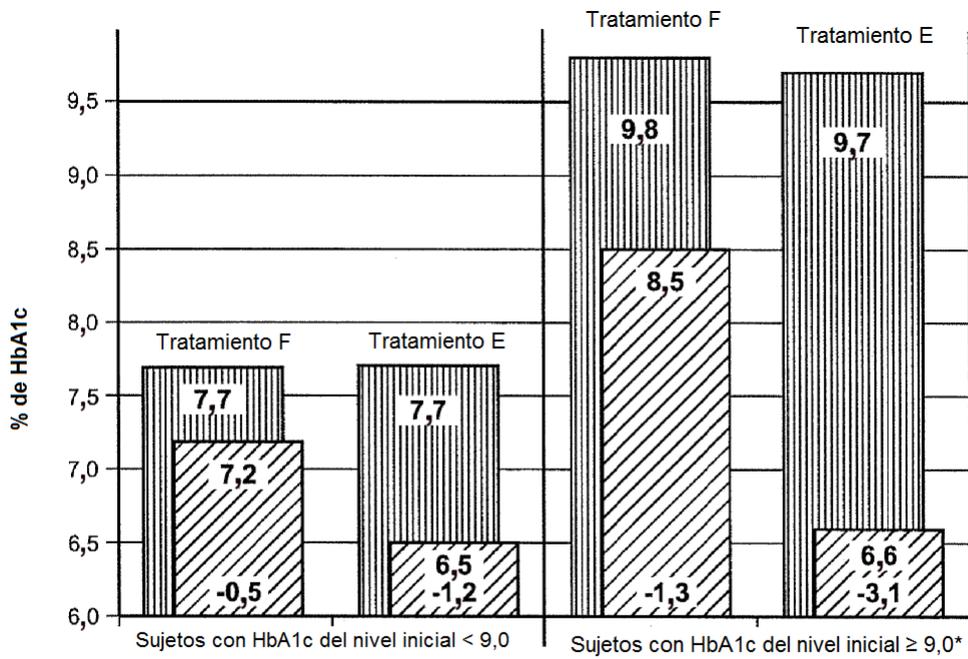


FIG. 18

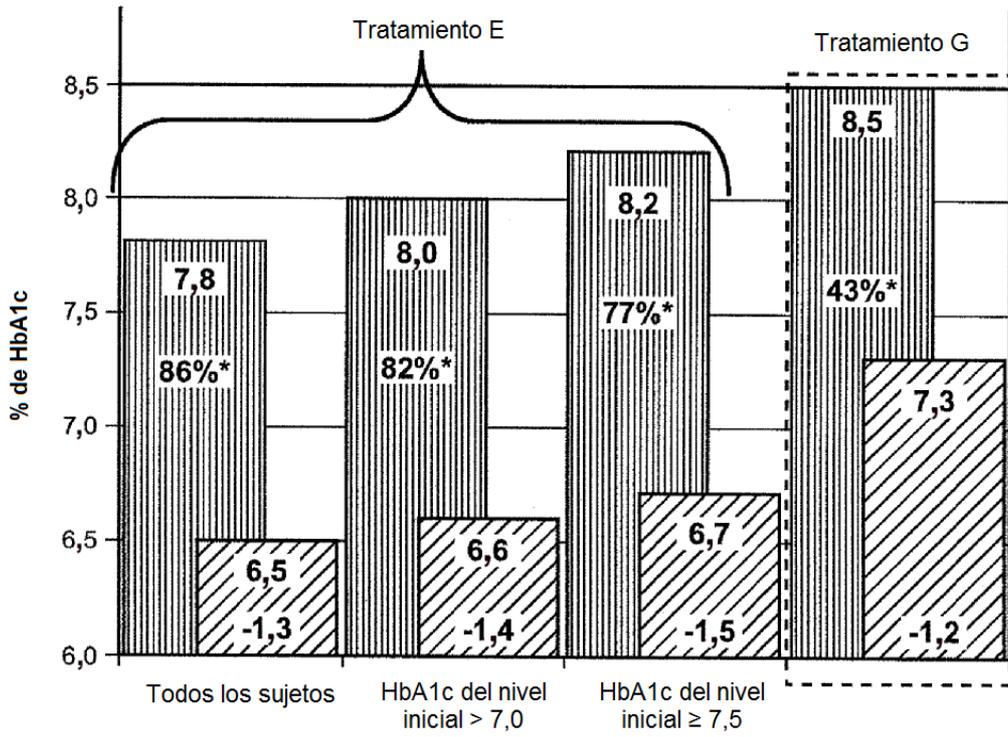


FIG. 19

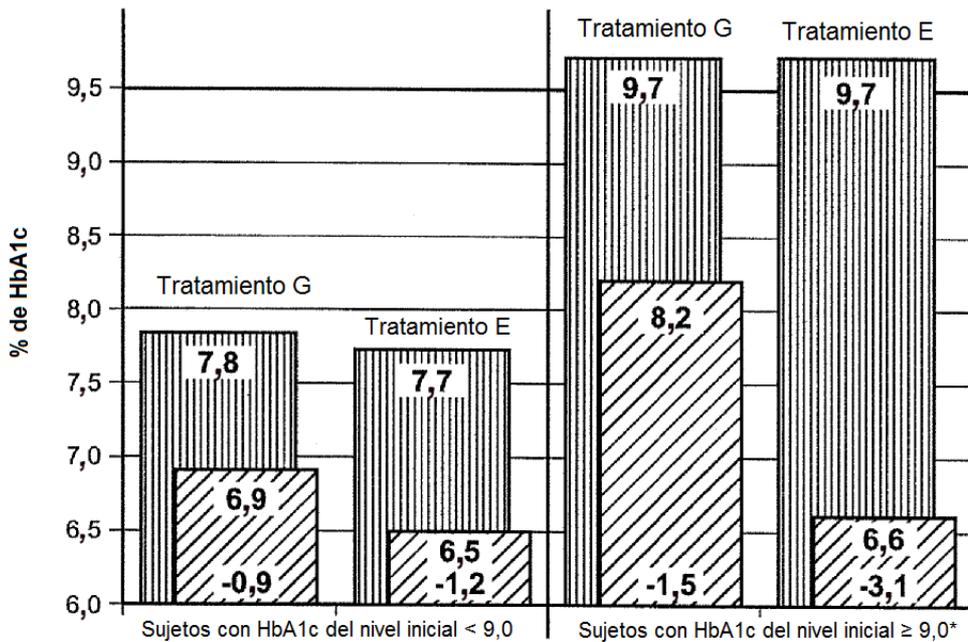


FIG. 20

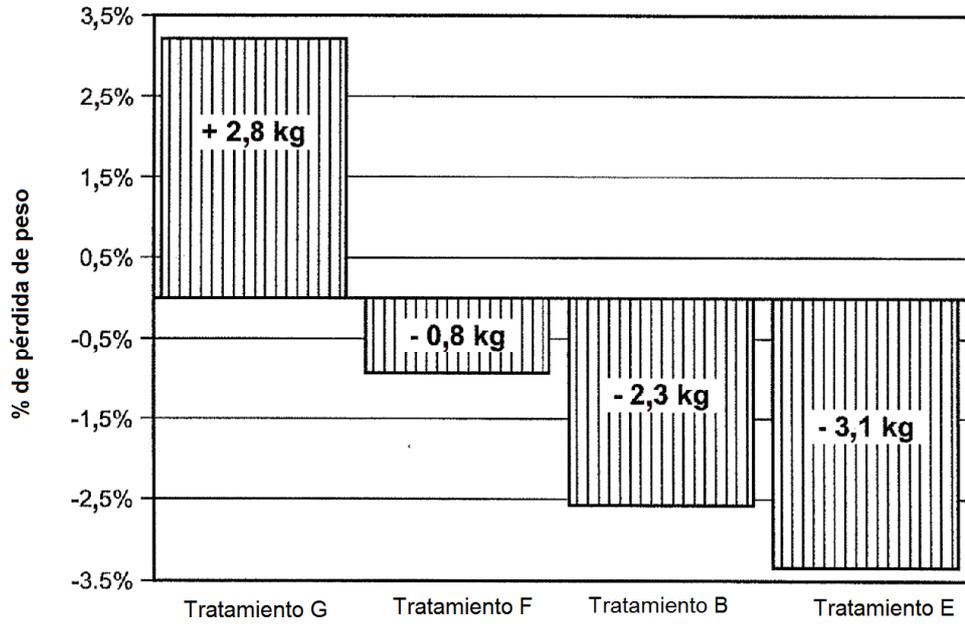


FIG. 21