

A2

**Aeroszol formájú inzulin alkalmazása 2 típusú diabetes
megelőzésére**

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya inzulin alkalmazása inzulin intrapulmonáris adagolására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amely gyógyszerkészítményből a tüdőbe juttatott inhalált inzulin alkalmas 2 típusú diabetes kialakulását megelőzően vagy azt követően immun-közvetített béta sejt károsodás megelőzésére.

TK

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

Aeroszol formájú inzulin alkalmazása 2 típusú diabetes megelőzésére

A találmány inhalált inzulin alkalmazására vonatkozik 2 típusú diabetes megelőzésére, amely során a humán betegnek inhalált inzulin hatásos mennyiségét adagoljuk. Az inhalált inzulinnal végzett kezelés többek között lelassítja vagy megakadályozza a hasnyálmirigy béta sejt elégtelenség immun-közvetített kifejlődését.

A diabetes mellitus egy súlyos anyagcsere betegség, amelyet a krónikusan megnövekedett vércukorszint jelenléte jellemez. A diabetes mellitus klasszikus szimptómái felnőtteknél a bőséges vizelet és gyötrő szomjúság a plazma cukorszintjének megnövekedett értékével együtt. A normál éhgyomri plazma cukor koncentráció kevesebb, mint 110 mg/dl. Diabeteses betegeknél az éhgyomri koncentráció 126 mg/dl vagy ennél magasabb érték. Általában a diabetes mellitus a hasnyálmirigy béta sejtjeinek hibáival vagy annak károsodásával összefüggésben fejlődik ki.

A primer diabetes mellitus lehet 1 típusú diabetes (említik inzulin-függő diabetes mellitus-ként és/vagy IDDM-ként) és 2 típusú diabetes (ezt említik nem-inzulin-függő diabetes mellitus-ként vagy NIDDM-ként). Az 1 típusú diabetes (fiatalkori kialakulás vagy inzulin-függő diabetes) egy ismert hor-

monhiányos állapot, amelynél úgy tűnik, hogy a hasnyálmirigy béta sejteket a szervezet saját immun mechanizmusa roncsolja. Az 1 típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nincs, vagy kicsi az endogén inzulin kiválasztási kapacitás. Ezeknél a betegeknél extrém hyperglycemia fejlődik ki. Az 1 típusú diabetes végzetes volt egészen addig, amíg bevezették az inzulin pótlási terápiást kb. 70 évvel ezelőtt, először állati eredetű inzulint használva, míg az utóbbi időkben rekombináns DNS technológiával előállított humán inzulint használva. Az 1 típusú diabetes mellitus-nál a béta sejtek pusztulása ahhoz vezet, hogy a szervezet nem képes inzulint termelni, és így krónikus inzulin hiány lép fel. Az ilyen típusú betegeknek általában szubkután injekció formájában inzulint adagolnak tipikusan a hasba vagy a felső combokba.

A 2 típusú diabetest az inzulin rezisztencia jellemzi, azaz az inzulin hatására a perifériális szövetek által kiváltott normál metabolikus válasz elégtelensége. Más szavakkal, az inzulin rezisztencia egy olyan állapot, amelynél a cirkuláló inzulin a normál érték alatti biológiai választ vált ki. Klinikai kifejezéssel, inzulin rezisztencia van jelen, ha a normál vagy megnövekedett vércukorszint tartósan megmarad a normál vagy emelkedett inzulin szint ellenére. A 2 típusú diabetes-szel együtt járó hyperglycemia esetenként megfordítható vagy enyhíthető diétával vagy testtömeg csökkentéssel, ami elegendő ahhoz, hogy a perifériális szövetek szenzitivitását az inzulinnal szemben visszaállítsa. A 2 típusú diabetes mellitus kifejlődése együtt jár a vércukor koncentráció növekedésével, és a glükóz-indukált inzulin szekréció sebességének relatív csökkenésével. Így pél-



dául a késői 2 típusú diabetes mellitus-nál inzulin hiány lehet. Ezt bizonyították az autoimmun patológiában a 2 típusú diabetes-esek egy alcsoportjánál, nevezetesen a "látens autoimmun diabetes felnőtteknél" csoportban, ennek rövidítése LADA (latent autoimmune diabetes in adults).

A 2 típusú diabetes esetén a hasnyálmirigy béta sejtek károsodásának természete még nem tisztázott. Az 1 típusú diabetes-esek hasnyálmirigy béta sejteitől eltérően a 2 típusú diabetes-esek béta sejtjeinek megmarad a képessége az inzulin és amilin szintetizálására és szekretálására.

Az 1 típusú, illetve 2 típusú diabetes mellitus időbeli kifejlődése jelentősen változhat és ténylegesen változik is. A fiatal (például gyermek korú) betegek 1 típusú diabetes-ét addig nem lehet diagnosztizálni, amíg a hasnyálmirigy béta sejtek nagy része el nem pusztul és így krónikus inzulin terápia szükséges. Általában az 1 típusú diabetes néhány év alatt fejlődik ki, attól kezdve, mielőtt a hasnyálmirigy károsodott, addig az időpontig, amíg már nem termel a beteg anyagcsere igényeinek megfelelő mennyiségű inzulint.

Az 1 típusú diabetes kezelése így szükségessé teszi a pótló mennyiségű inzulin adagolását parenterális úton. Megfelelő diétával és a vércukor állandó monitorizálásával kombinációban az 1 típusú diabetes-es betegek többségénél elérhető a vércukorszint bizonyos szabályozása.

Az 1 típusú diabetes-szel szemben a 2 típus diabetes kezelésénél gyakran nem szükséges inzulin alkalmazása és maga az állapot több évtizeden át fejlődik ki. A 2 típusú diabetes kezelésénél általában diétás terápiát és életstílus módosítást alkal-

maznak, tipikusan 6-12 héten át az első időszakban. A diabetes-es diéta jellemzői alkalmas, de összességében nem sok kalória bevitel, rendszeres étkezés, a telített zsírtartalmú ételek csökkentése egyidejűleg a politelítetlen zsírsavtartalom növelésével, továbbá az élelmi rostok bevitelének növelése. Az életstílus módosítás rendszeres mozgást jelent, ami elősegíti mind a testsúly csökkenést, mind csökkenti az inzulin rezisztencia mértékét. Ha egy megfelelő mozgásterápia, diéta és életstílus módosítás után az éhgyomri hyperglycemia még mindig fennáll, a diagnózis "primer diéta eredménytelenség", ilyenkor vagy orális adagolású hyperglycemia-s szer vagy inzulin terápia közvetlen alkalmazása szükséges a vércukorszint szabályozására és így a betegség által okozott komplikációk minimalizálására. A 2 típusú diabetes-es betegeknek, akinek állapota nem javul a diétával és a testsúly csökkentéssel, orális, nem inzulin hyperglycemia-s szereket, például szulfonil-karbamidokat vagy biguanidokat adagolnak. Az inzulin terápiát olyan egyéb 2 típusú diabetes-es betegeknek alkalmazzák, akiknél megállapították a primer diéta elégtelenséget, de nem elhízottak vagy olyanoknál, akiknél már megállapították a primer diéta eredménytelenséget és nem reagáltak a szekunder orális hyperglycemia-s kezelésre sem.

A találmányunk 2 típusú diabetes megelőzésére szolgáló inhalációs inzulin készítményre vonatkozik, amellyel végzett kezelésnél a humán betegeknek megelőzés céljából inhalációs aeroszolos formájú inzulin hatásos mennyiségét adagoljuk. Így maga az inzulin egy aeroszolizált szemcsés inzulin, amely belé-

legzésre kerül, azaz amelyet pulmonárisan (mély tüdőbe) adagolunk.

Az "inzulin" a szakterületen ismert polipeptid, amelyet diabetes kezelésére alkalmaznak lényegében tiszta formában, vagy különböző kereskedelmi készítmények formájában, amelyek még excipienseket is tartalmaznak. A kifejezés magába foglalja a természetesen extrahált humán inzulint, a rekombináns úton előállított humán inzulint, a szarvasmarha és/vagy sertés forrásból extrahált inzulint, a rekombináns úton előállított szarvasmarha és sertés inzulint, valamint ezek keverékét. Az "inzulin" kifejezés ugyancsak magában foglalja az inzulin analógokat is, amelyekben a polipeptid láncon belül egy vagy több aminosav alternatív aminosavval van helyettesítve és/vagy egy vagy több aminosav hiányzik vagy egy vagy több további aminosav van kapcsolva a polipeptid lánchoz. Általában az ilyen inzulin analógokat a találmány értelmében "szuper inzulin analógoknak" nevezzük, ezeknél az inzulin azon képessége, hogy befolyásolja a szérum glükóz szintet, lényegesen megnövelt, viszonyítva a konvencionális inzulinhoz, valamint a heptoszelektív inzulin analógokhoz, amelyek aktívabbak a májban, mint a zsírszövetben. A találmánynál alkalmazhatunk aeroszolizált inhalált inzulint, amely monomer, ilyen például a lispro inzulin.

Az "inhalált inzulin" aeroszolizált nedves vagy száraz szemcsés inzulintartalmú készítmény, amelyet pulmonáris úton adagolunk oly módon, hogy a beteg "belélegzi" az inzulintartalmú aeroszolt a tüdőbe, általában úgy, hogy az aeroszolt a szájon keresztül a tüdőbe szívja be. A készítmény tartalmazhat

például száraz por inhalálóból származó inhalálásra szolgáló részecskéket, ilyen kapható például: Inhale Therapeutics Systems, San Carlos, CA. Az inhalált inzulin készítmény lehet szemcsés inzulintartalmú készítmény is, amely egy hajtóanyagban van szuszpendálva. Más megoldásnál a készítmény lehet nedves aeroszol, azaz folyékony aeroszol, amely egy vizes inzulin oldatból folyékony ködképző rendszerrel van előállítva (Laube, Journal of Aerosol Medicine, 4. kötet, No. 3, 1991, és US 5 320 094). Maga az aeroszol készítmény nem különösebben kritikus úgyhogy a por lehet száraz por vagy nedves inzulintartalmú aeroszol, amelyet porlasztással nyerünk, egészen addig, amíg a részecskeméret, legyen az folyékony vagy száraz, olyan, hogy lehetővé teszi a mély tüdőbe való bejutást, ahol úgy gondoljuk, hogy a tüdő alveola-k szolgálnak mint bejutási pontok a tüdőből a vérbe. Általában a részecskeméret kisebb, mint kb. 10 μm . Az "inhalált inzulin" kifejezés eltér az "intranazálisan adagolt inzulin" kifejezéstől, amelynél az inzulin adagolása a nazális utakon keresztül történik, és amely könnyen abszorbeálódik a véráramban a nazális nyálkahártyákon keresztül.

A találmányunk értelmében az inhalált inzulin "megelőzi" a diabetest, a "megelőzés" ("prevenció") kifejezés azt jelenti, hogy az inzulintartalmú aeroszolt a betegeknek a 2 típusú diabetes klinikai megjelenése előtt adagoljuk annak érdekében, hogy a betegség kialakulását késleltessük, ez a késleltetési periódus néhány hónap- vagy évtől elkezdve lényegében állandó megelőzést is jelenthet. Az ilyen megelőzésénél az orvos általában megállapítja a beteg hajlamát a 2 típusú diabetes kialaku-

lására úgy, hogy diagnosztizálja a betegnél egy vagy több valamely következő állapot meglétét, amelyet "prekurzor állapotnak" tekintünk, ami utal a 2 típusú diabetes későbbi tényleges kialakulására.

1. Gyengébb éhgyomri glükóz érték, ami azt jelenti, hogy a betegnél nem a normál éhgyomri glükóz koncentrációt mérik, azaz a kisebb, mint 110 mg/dl értéket, de az érték nem éri el a 126 mg/dl vagy ennél magasabb értéket. Ilyen szituációban a betegnél megállapítják a gyengébb éhgyomri glükóz értéket, de ez még nem diagnosztizálható, mint diabeteses állapot.

2. Gyengébb glükóz tolerancia, azaz egy olyan állapot, amelynél a beteg nem ad normális választ a standard orális glükóz tolerancia teszt esetén, ezt a gyengült glükóz toleranciát állapítják meg, ha a cukorszint 140-190 mg/dl közötti érték 2 órával 70 mg cukor bevitelét követően.

3. Nők, akinél terhességi diabetest állapítottak meg, de akik még nem cukorbetegek. A női betegek ezen prekurzor állapotában a terhesség alatt egyszer vagy többször diabetest diagnosztizáltak, de a terhesség elmúltával diabetest már nem lehetett diagnosztizálni.

A találmány értelmében a "prevenció" kifejezés jelenti azt is, hogy a betegeknek inhalált inzulint adagolunk a 2 típusú diabetes kifejlődésének lassítására vagy akár teljes megakadályozására akkor is, ha az már klinikailag látható és/vagy miután azt diagnosztizálták. Ez olyan betegeket jelent, amelyeknél 2 típusú diabetest olyan korai stádiumban diagnosztizáltak, amikor exogén inzulin a cukor metabolizmus szabályozásához még nem szükséges. Az inhalált inzulin mindazonáltal ennél a pont-

nál előírható, nem a cukor metabolizmus szabályozására, hanem a 2 típusú diabetes kifejlődésének lassítására és/vagy megakadályozására immunológiai hatásai révén. Ezzel kapcsolatban megjegyezzük, hogy a 2 típusú diabetesre sok esetben jellemző a hasnyálmirigy béta sejtek fokozatos pusztulása egy immunológiai mechanizmus révén, például limfociták révén, amely folyamat lassan, hosszú éveken, évtizedeken át megy végbe és így alakul ki a 2 típusú diabetes. Úgy gondoljuk, hogy az inhalált inzulin adagolásával többek között az ilyen limfociták hatását nyomjuk el. Így néhány betegnél, akik inhalált inzulint kaptak, lelassult a 2 típusú diabetes kialakulása és ennek az az előnye, hogy az ilyen betegeknek késleltethető az inzulin beadagolás a glükóz metabolizálására. E helyett az ilyen betegek kezelhetők csupán diétával, mozgással és/vagy nem inzulin terápiával sokkal hosszabb időtartamon át, mint akik inhalációs inzulin kezelést nem kaptak. Más betegeknek a 2 típusú diabetes kifejlődése megakadályozható és ennek az az eredménye, hogy soha nem szükséges exogén inzulin adagolása a vércukorszint szabályozására.

Az inhalált inzulin adagolását előnyösen attól az időponttól kezdve végezzük, hogy a betegnél megállapították a diabetes rizikóját (azaz kimutatható nála az egy vagy több előzőekben említett prekursor állapot) vagy ténylegesen diagnosztizálták a 2 típusú diabetest, legkésőbb addig az időpontig, amíg exogén inzulin adagolása válik szükségessé a cukor metabolizmus szabályozására.

Annak érdekében, hogy kihasználjuk az inhalált inzulin immunológiai hatását a hasnyálmirigy béta sejtek védelmére,

előnyös az inhalált inzulin adagolását a lehető leghamarabb megkezdeni az előtt az időpont előtt, mielőtt a krónikus inzulin adagolást megkezdik a glükóz metabolizmus szabályozására. Ezt azt jelenti, hogy az inhalált inzulin adagolását vagy a prekursor állapot a 2 típusú diabetes kialakulásának kellene megkezdeni. Még ha a 2 típusú diabetest nem is mutatták ki a későbbi kialakulását megelőzően, azaz mielőtt inzulin adagolás lett volna szükséges a cukor szabályozására, az inhalált inzulin adagolását lehet végezni, hogy megtartsuk a béta sejt működést vagy a béta sejt működés bármilyen romlását a vércukor metabolizmus szabályozása mellett.

Így a találmány szerinti megoldás alkalmas a 2 típusú diabetes megelőzésére olyan betegeknél, akiknél kimutatható a prekursor állapot a betegség kifejlődésére utaló rizikó jeleként. Mint a fentiekben említettük, az inhalált inzulin képessége a 2 típusú diabetes megelőzésére kapcsolatban van az inhalált inzulin azon képességével, hogy képes megvédeni a hasnyálmirigy béta sejteket a károsodástól vagy legalábbis a károsodást lassítani képes, amely károsodás egyébként a 2 típusú diabetes kialakulásához és/vagy kifejlődéséhez vezethet. Az inhalált inzulin megelőzésre vonatkozó képessége abból is származik, hogy képes a hasnyálmirigy béta sejtek károsodását akkor is megakadályozni vagy lassítani, ha már a 2 típusú diabetes kialakult.

Összegezve, a találmány szerinti megoldás révén létrehozott "prevenció" egy vagy több valamely következő úton valósul meg:

1. Lassítja a 2 típusú diabetes kialakulását, ha azt a klinikai kialakulás előtt kimutatták. Ez akkor következik be, ha in-

halált inzulin adagolását kezdeményezzük közvetlenül a prekursor állapot kimutatását követően vagy legalábbis a 2 típusú diabetes tényleges klinikai kialakulása előtt. Betegeknél, akiknél már a klinikai diabetes kialakult, a legtöbb, ha nem az összes esetben az állapotuk stabilabb olyan értelemben, hogy a vércukorszint ingadozása kisebb mértékű és kisebb eltéréseket mutat ahhoz képest, mint amikor nem alkalmaztak inzulin inhalációs kezelést. Továbbá, kisebb lehet a nem inhalációs inzulin terápia szükségessége (sportolás, diéta vagy más nem-inhalált inzulin antidiabetikus gyógyszer szedés).

2. Egyes esetekben, amikor a prekursor állapotot kimutatták a klinikai betegség kezdetet megelőzően, a 2 típusú diabetes kifejlődését összességében meg lehet előzni, ami azt jelenti, hogy a betegnél nem szükséges semmiféle diabetikus terápia, beleértve a sportot, diétát szabályozó orális szereket vagy exogén inzulin adagolást az inhalált inzulinon túl, amelyet megelőzésre alkalmaztak.

3. Inhalált inzulinnal kezelt betegeknél a diabetes kifejlődésének lassítása és egyes esetekben teljes megakadályozása, amely betegeknél az állapot klinikailag nyilvánvaló.

A találmányunk szerinti megoldás meglepő, mivel teljesen más megoldást ad a 2 típusú diabetes klinikai állapotának jelenlegi kezelésével szemben, amely jelenleg diéta, sport, mozgás és/vagy gyógyszeres kezelés, amely kezelések a vércukor szabályozását nem immunológiai eszközökkel végzik. Mint már a fentiekben említettük, a vércukorszint szabályozására alkalmazott nem-inzulin gyógyszerek az ismert szulfonkarbamidok és

biguanidok, ezeket a normál glükóz szint visszaállítására alkalmazzák különböző, nem immunológiai mechanizmus szerint.

A. Inhalátorok/adagolás

A találmány szerinti megoldáshoz bármilyen ismert inhaláló készüléket használhatunk, amennyiben azok alkalmasak az inzulin terápiásan hatásos mennyiségének bejuttatására a mély tüdőbe. Ezek közé tartozik bármilyen eszköz, amely lehet száraz por inhaláló, porlasztó, vagy meghatározott dózist adagoló inhaláló. Különösen alkalmasak az ismert inhalálók, amelyeket például a következő márkaneveken forgalmaznak: Turbohaler (Astra), Rotahaler® (Glaxo), Diskus® (Glaxo), az Ultravent porlasztó (Mallinckrodt), Acorn II porlasztó (Marquest medical Products), Ventolin® mért dózist adagoló inhaláló (Glaxo), Spinhaler® por inhaláló (Fisons), stb.

Egy előnyös kiviteli formánál az inzulint száraz por formájában inhaláljuk egy kézi eszköz segítségével, mint amelyet például a következő szabadalmi leírásokban ismertetnek: US 6 089 228 5 458 135 5 775 320 5 785 049 5 740 794, és WO 93/00951, ezen publikációk teljes terjedelmükben referenciaként szolgálnak. Ilyen eszköz beszerezhető például az alábbi cégtől: Inhale Therapeutics Systems, San Carlos, CA.

B. Készítmények

A találmány értelmében bármilyen készítményt alkalmazhatunk, amellyel lehetséges az inzulint aeroszol formájában kialakítani és inhalálás útján intrapulmonáris módon a betegnek adagolni. Az ilyen készítményekkel kapcsolatos közelebbi információt és az aeroszolak szállítására alkalmas eszközöket ismertetnek például a következő szakirodalmi helyen:

Remington's Pharmaceutical Sciences, A. R. Gennaro szerk. (legutolsó kiadv.) Mack Publishing Company. Az inzulin készítményekkel kapcsolatos még a következő publikáció: Sciarra és társai, Journal of Pharmaceutical Sciences, 65. kötet, No. 4, 1976.

A találmány szerinti megoldásnál különböző inzulintartalmú aeroszol készítményeket alkalmazhatunk. Az ilyen készítményekben a hatóanyag inzulin, amely előnyösen rekombináns humán inzulin, de lehet állati forrásokból extrahált inzulin is. Az inzulin lehet továbbá inzulin analóg, amely humán inzulin analóg és amely rekombináns úton van előállítva. Bár az inzulin és/vagy analóg lehet önmagában mint egyetlen hatóanyag jelen, ehhez társíthatunk további hatóanyagot is, például szulfonil-karbamidot. Azonban, az ilyen szulfonil-karbamidokat általában külön adagoljuk a még pontosabb dózis adagolására és a szérum glükóz szint szabályozására.

Függetlenül a hatóanyagtól, az inzulin készítmények különböző alap típusai alkalmazhatók a találmány szerinti megoldásunknál. Az összes készítmény tartalmaz inzulint, előnyösen intrapulmonáris adagoláshoz alkalmas gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt. Egy első készítményben alacsony forráspontú, nagy illékonyságú hajtóanyagot kombinálunk a hatóanyaggal és a gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval. A hatóanyag lehet például szuszpenzió vagy száraz poranyag a hajtóanyagban vagy a hatóanyagot egy oldat formájában viszszük a hajtóanyagba. Mindkét készítmény könnyen bevihető a tartályba, amely egy szeleppel van ellátva a nyílásnál. Mivel a hajtóanyag nagy illékonyságú, azaz alacsony a forráspontja, a

tartály nyomás alatt van. Így, ha alacsony forráspontú hajtóanyagot alkalmazunk, azt a nyomás alatt lévő fém dobozban, folyékony állapotban tartjuk. Ha a szelepet működésbe hozzuk, a hajtóanyag felszabadul és az erő hatására a hatóanyag a fém dobozból a hajtóanyaggal együtt kikerül. A hajtóanyag hirtelen elpárolog a környezeti atmoszféra hatására, ez a párolgás oly gyorsan következik be, hogy lényegében tiszta hatóanyag kerül a beteg tüdejébe. Ez a "flash-ing" jelenség, amely alacsony forráspontú hajtóanyagok alkalmazásánál következik be, nagy mértékben fokozza a találmány szerinti megoldás gyakorlati alkalmazhatóságát szemben a porlasztó készülékekkel vagy olyan készítményekkel, amelyeknél nem alkalmazunk hajtóanyagot és ezen megoldással nagy mennyiségű hatóanyag juttatható be igen rövid idő alatt. Továbbá, mivel a tüdőbe lényegében tiszta hatóanyag kerül, könnyebb követni és könnyebb pontosabban szabályozni a dózist, ami egy kritikus jellemzője a találmány szerinti megoldásnak. Ennek megfelelően az adagoló eszköznel előnyösen alacsony forráspontú hajtóanyagot alkalmazunk, ilyenek például a klórfluorkarbonok vagy szénhidrogének, például trifluormetán vagy diklórdifluormetán. Nem-klórfluorkarbon tartalmú hatóanyagot is kifejlesztettek, amelyek alacsony forráspontú hajtóanyagok, ezek alkalmazása is nyilvánvaló a szakember számára a találmány szerinti megoldásnál.

Egy másik készítmény formánál az inzulint oldat formájában alakítjuk ki. Ennél a kivitelnél a száraz port előnyösen vi-
zes oldószerben oldjuk, így egy oldatot alakítunk ki, amelyet egy porózus membránon keresztüljuttatva hozunk létre aero-

szolt az inhaláláshoz. Az ilyen oldat lehet bármilyen típusú, amely kereskedelmi forgalomban van injekció céljára és/vagy lehet más oldat, amely intrapulmonáris adagolásra alkalmas. Ilyen alkalmas oldat vizes aeroszol kialakítására porlasztóval például a 0,9% sóoldat oldat, ilyet ismertetnek az US 320 094 számú szabadalmi leírásban.

Az inzulint előnyösen inhalációval száraz por formájában adagoljuk. Előnyös inzulin száraz porokat ismertetnek például az US 5 887 848 számú szabadalmi leírásban. Ezen inzulin porok szabadon folyó részecskéket tartalmaznak, amelyek mérete olyan, hogy lehetővé teszi a tüdő alveolus-aiba való bejutást, a méret általában átmérőben kisebb mint 10 μm , előnyösen kisebb, mint 7,5 μm , különösen előnyösen kisebb, mint 5 μm , általában 0,1-5 μm . Az említett részecskeméretetek általában szilárd részecskékre vonatkoznak. Lehetséges nagyobb méretű részecskéket is alkalmazni, amelyek aerodinamikailag könnyűek, de amelyeknél az átlagos átmérő nagyobb, mint 10 μm , így például 5-30 μm . Az ilyen részecskék rázás utáni sűrűsége alacsony, kisebb mint 0,4 g/cm és az átlagos átmérő 1 és 3 μm közötti érték. Ilyen részecskéket ismertetnek az RE37 053 E számú US szabadalmi leírásban, valamint a WO 01/13891 számú közzétételi iratban. Mindegyik esetben az alkalmazott inzulin por mérete olyan, hogy képes legyen a tüdő mélyére bejutni, ahol az alveolusokon keresztül abszorbeálódik.

Más megoldásnál amorf inzulint alkalmazunk, amelyet liofilizálással (fagyasztva szárítással), vákuum szárítással vagy elpárologtató szárítással állítunk elő megfelelő inzulin oldatból az amorf szerkezet kialakítására alkalmas körülmények között.

Az így kapott amorf inzulint ezután őröljük a kívánt részecskeméretre. Kristályos, száraz por inzulint alakíthatunk ki őrléssel vagy sugármalomban végzett őrléssel ömlesztett, kristályos inzulinból. Az inzulin porok egyik előnyös kialakítási módozatánál a kívánt részecskeméretet porlasztva szárítással nyerjük, amelynél a tiszta ömlesztett inzulint (általában kristályos formájú) először fiziológiailag elfogadható pufferban, tipikusan pH=2-9 közötti pH-jú citrát pufferban oldjuk. Az inzulin koncentráció 0,01-1 tömeg%, általában 0,1-0,2 tömeg%. Az oldatokat ezután szokásos porlasztva szárító berendezésben porlasztva szárítjuk, ilyen berendezés szerezhető be például a Buchi, Niro cégtől, stb., így nyerjük a lényegében amorf, szemcsés terméket.

A száraz inzulin por lényegében a kívánt részecskeméret tartományú inzulin részecskéket tartalmazza és lényegében mentes más biológiailag aktív komponensektől, gyógyszerészeti hordozótól, stb. Az ilyen "tisztá készítmények" tartalmazhatnak kevésbé fontos komponenseket, ilyenek a konzerválószerrek, ezek mennyisége általában 10 tömeg%, előnyösen 5 tömeg% alatti érték. Ha ilyen tiszta készítményt alkalmazunk, akkor még nagy dózisok esetében is a szükséges inhalálások száma lényegesen csökkenthető, gyakran egyetlen belélegzés is elegendő.

A találmány szerint felhasználható inzulin porokat adott esetben kombinálhatjuk gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal vagy excipiensekkel, amelyek a légutakba vagy a pulmonáris adagoláshoz alkalmasak. Az ilyen hordozók egyszerűen csak nagyobb tömeget biztosítanak a szereknek, ha szük-



séges az inzulin koncentráció csökkentése a poranyagban, de szolgálhatnak az inzulin stabilitásának fokozására is, valamint a por diszpergálhatóságának növelésére, annak érdekében, hogy az inzulin kijuttatása redukálható legyen, továbbá fokozzák az inzulin kezelhetőségi jellemzőit, így például a folyékonyságát, valamint a konzisztenciáját, hogy a gyártást és a por töltést megkönnyítsék.

A hordozóanyagok lehetnek amorf porok, kristályos porok vagy amorf és kristályos porok kombinációi. Alkalmas anyagok közé tartoznak a szénhidrátok, például monoszacharátok, így fruktóz, galaktóz, glükóz, D-mannóz, szorbóz, stb.; diszacharidok, így laktóz, trehalóz, cellobióz, stb.; ciklodextrinek, így 2-hidroxipropil- β -ciklodextrin vagy poliszacharidok, így raffinóz, maltodextrinek, dextránok, stb.; (b) aminosavak, így glicin, arginin, aszpartinsav, glutaminsav, cisztein, lizin, stb.; (c) szerves sók, például szerves savakkal és bázisokkal kialakított sók, így például nátrium-citrát, nátrium-aszkorbát, magnézium-glükonát, nátrium-glükonát, trometamin-hidroklorid, stb.; (d) peptidek és proteinek, így aszpartám, humán szérum albumin, zselatin, stb.; (e) algitolok, így mannit, xilit, stb. Előnyös hordozók a laktóz, trehalóz, raffinóz, maltodextrinek, glicin, nátrium-citrát, trometamin-hidroklorid, humán szérum albumin és mannit.

Ezen hordozóanyagokat kombinálhatjuk az inzulinnal a porlasztva szárítás előtt, azaz úgy, hogy a hordozóanyagot a porlasztva szárításhoz készített puffer oldathoz adagoljuk. Ennél a megoldásnál a hordozóanyag szimultán, a részecskékkel együtt alakul ki. Tipikusan, ha a hordozót a porlasztva szárítás-

nál az inzulinnal együtt alakítjuk ki, az inzulin mennyisége az egyes részecskékben tömeg%-ban kifejezve 5-95%, előnyösen 20-80%. A részecskék megmaradó része elsődlegesen hordozóanyag (tipikusan 5-95, általában 20-80 tömeg%), de tartalmazhat puffert, valamint más egyéb, fentiekben említett komponst is. A tüdő alveolar szakaszába szállított hordozóanyag részecskék (azaz amelyeknek kívánt méret $10\mu\text{m}$ alatti érték) szignifikáns mértékben nem befolyásolja az inzulin szisztémás abszorpcióját.

Másik megoldásnál a hordozóanyagot külön állítjuk elő száraz por formájában, majd ezután egyesítjük a száraz por formájú inzulinnal keveréssel. A külön előállított por hordozóanyag általában kristályos (a víz abszorpció elkerülésére), de egyes esetekben amorf vagy kristályos és amorf forma keveréke is lehet. A hordozó részecskék méretét úgy választjuk meg, hogy fokozza az inzulin por folyóképességét, a méretük általában $25-100\mu\text{m}$ közötti érték. Az ilyen mérettartományban lévő hordozóanyagok általában nem penetrálnak a tüdő alveolar részébe és gyakran elválnak az inzulintól az adagoló eszközben az inhalálást megelőzően. Így a tüdő alveolar szakaszába bejutó részecskék lényegében csak inzulint és puffert tartalmaznak. Az előnyös hordozóanyag a kristályos mannit, ennek részecskemérete a fentiek szerinti tartományú.

A találmány szerint alkalmas száraz inzulin porokat más hatóanyagokkal is kombinálhatjuk. Előnyös lehet például kis mennyiségű amilin vagy aktív amilin analóg elkeverése az inzulin porokkal a diabetes kezelésének javítására. Az amilin egy hormon, amely az inzulinnal szekretálódik a hasnyálmirigy béta

sejtekből normál (nem diabetikus) egyedeknél. Úgy gondolják, hogy az amilin modulálja az inzulin aktivitást in vivo és javasolták, hogy az amilin inzulinnal való együttes adagolása javíthatja a vércukorszint szabályozását. Ha az amilint száraz por formájában kombináljuk az inzulinnal a találmány szerinti készítményben, egy különösen alkalmas terméket nyerünk az együttes adagolásra. Az inzulinnal kombinált amilin mennyisége 0,1-10 tömeg% (az inzulin össz tömegére számolva a dózisban), előnyösen 0,5-2,5 tömeg%. Az amilin kereskedelmi forgalomban beszerezhető, például Amylin Corporation, San Diego, Kalifornia, és könnyen formulázható a találmány szerinti készítménnyé. Így például az amilinból vizes vagy más alkalmas oldatot készítünk az inzulinnal együtt, adott esetben hordozók alkalmazásával, majd a kapott oldatból porlasztva szárítással nyerjük a por terméket. A száraz por formájú inzulin készítményt előnyösen aeroszolizáljuk áramló levegővel vagy más fiziológiailag elfogadható gázárammal végzett diszpergálással ismert módon. Egy ilyen alkalmas diszperzió rendszert ismertetnek a 07/910 048 alapszámú (WO 93/00851) számú szabadalmi bejelentésben, amely a jelen bejelentéshez referenciaként szolgál. A leírás tartalmazza az ilyen berendezések teljes működését.

Egy előnyös száraz porkészítményt, amely különösen alkalmazható az előzőekben említett inhaláló készülékben, a WO 98/16205 számú közzétételi irat 3. példájában ismertetnek. Ez porlasztva szárítással nyert száraz por, amely 7,50 mg inzulin, 1,27 mg mannitot, 3,38 mg nátrium-citrátot, 0,026 mg nátrium-hidroxidot és 0,32 mg glicint tartalmaz 1 ml ionmentesí-



tett vízben, az össz szilárdanyag tartalom 12,5 mg/ml pH=7,3 értéknél, a készítményből porlasztva szárítással nyert száraz por átlagos részecskemérete kisebb, mint 5 μ m. A poranyagot a tüdő mélyébe inhaláló készülékkel juttatjuk. A száraz por formájú inzulinnal végzett kezelés előnyös módozatát az előbb említett US 5 997 848 számú szabadalmi leírásban ismertetik.

C. Vizsgálatok

A beteg állapotának vizsgálatára alkalmas teszt, valamint annak megállapítása, hogy az inhalált inzulin megfelelő-e vagy nem, a szakterületen ismert éhgyomri és/vagy szérum, plazma vagy teljes vércukor mérések. A béta sejt működés meghatározását glükóz tolerancia tesztel végezzük, különösen intravénás glükóz tolerancia vizsgálattal. Ennél a módszernél glükóz koncentráció és plazma vagy szérum inzulin koncentrációkat mérünk (ez utóbbiakat általában radioimmun vizsgálattal vagy más hasonló módszerrel végezzük) az ismert mennyiségű, orálisan vagy intravénásan adagolt glükóz adagolása előtt és után. Vannak ismert normál glükóz/inzulin válasz minták az ilyen glükóz adagolásra. A betegek, akiknél béta sejt zavar van a diabetes prekursor állapotok vagy diabetes megléte miatt, általában abnormális glükóz/inzulin választ adnak a glükóz adagolásra. A glükóz és inzulin szintek laboratóriumi méréséhez alkalmas módszerek széles körben ismertek.

Egy kevésbé előnyös alternatívánál C-peptid koncentráció mérést végzünk (radioimmun vagy más hasonló módszerrel) éhgyomorra és/vagy orális vagy intravénás cukor adagolás után, ezzel mérhető a hasnyálmirigy béta sejtek funkcionális integritása.

A szükséges dózist és az adagolási módozatot a kezelőorvos határozza meg általában. Általában, ha az inzulint aeroszol formájában adagoljuk, mint rekombináns úton előállított humán inzulint plusz excipienst, a betegnek beadagolt inhalált inzulin mennyisége 0,5-50 mg naponta, általában 0,5-25 mg naponta, általában 1-4 egyedi száraz por dózisban. Az adagolás maga általában 1-4 inhalálás egy megfelelő inhaláló készülékből vagy porlasztó készülékből. Függetlenül az inhalált inzulin formájától, azaz függetlenül attól, hogy az inzulint száraz por, porlasztóból nyert vizes aeroszol vagy hajtóanyagban szuszpendált, pontosan adagolt dózist kibocsátó inhaláló segítségével adagoljuk a betegnek, a beadagolt inzulin mennyisége ekvivalens szisztémásan adagolt 1,5-150 egységnyi inzulinnal (1 mg inhalált inzulin általában ekvivalens 3 egység (U) szisztémásan bejuttatott rekombináns humán inzulinnal). Az inzulin analógokat, amelyek szuper aktívak, lényegesen kisebb mennyiségben adagolhatjuk lényegében ugyanolyan szérum glükóz szintet csökkentő hatás biztosítására.

Az inhalált inzulinnal létrehozott diabetes prevenciót állatokon mutathatjuk ki, amelyek predisponáltak spontán diabetes kifejlődésére. A megfelelő állatkísérleti modellt Harrison és munkatársai ismertetik (Harrison és mtársai, J. Exp. Med. 184: 2167-2174, 1996), ennél a kísérletnél félig lezárt boxokat alkalmaznak, bennük nyolc csoportba rendezett nem-elhízott diabetikus (Nonobese Diabetic, NOD) egérrel, amelyeket aeroszolizált rekombináns humán inzulinnal kezelnek egy standard elektromos szivattyúhoz és porlasztóhoz kapcsolva. A kísérleti célra más egér törzsek és más fajok is al-

kalmazhatók. Ezeknél az állatoknál az inhalált inzulinnal végzett kezelést követően a hyperglycemia kifejlődéséig eltelt időt viszonyítják a kontroll, csak levegőnek kitett állatokhoz. Egy bizonyos (általában előre meghatározott) kezelési idő után a hasnyálmirigy állapotot értékelik a celluláris, gyulladásos autoimmun aktivitásra. In vitro, csökkent limfocita proliferatív válasz mutatható ki autoantigénekkal szemben, ami korrelációban van a csökkent hasnyálmirigy limfocitás gyulladással. A limfocita proliferációs vizsgálatnál felhasználható autoantigének lehetnek például inzulin, inzulin denaturációs termékek, vagy főbb epitopok, valamint rokon sziget (islet) antigének. A citokin szinteket (így interleukin-4 és interleukin-10) mérhetjük inhalált inzulin esetében, viszonyítva a kontroll állatokhoz, ez alkalmazható a gyulladás ellenes celluláris immunválasz mértékének becslésére.

Szabadalmi igénypontok

1. Inszulin alkalmazása inszulin intrapulmonáris adagolására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amely gyógyszerkészítményből inhalált inszulin alkalmas 2 típusú diabetes kialakulását megelőzően vagy az után immun-közvetített béta sejt elégtelenség megelőzésére.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás amelynél az inhalált inszulin aeroszolizált inszulin formájú és az aeroszol egy oldat atomizálásával van kialakítva.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az inhalált inszulin száraz por formájú.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az inhalált inszulin hatásos mennyisége pontosan adagolt dózist kijuttatni képes inhaláló készülékben lévő oldatból vagy szuszpenzióból hajtóanyaggal van kijuttatva.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amelynek adagolása a 2 típusú diabetes rizikójának vagy tényleges diagnosztizálásának időpontja és az exogén inszulin adagolás megkezdése közötti időtartamon belül történik.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Olchváry Gézáne
szabadalmi ügyvivő

1092 nélkül

2004. 01. 27.

PK