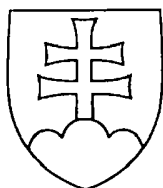


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **21. 6. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/300 049**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 6. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT:

(11), (21) Číslo dokumentu:

904-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/00

(71) Prihlasovateľ: **PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;**

(72) Pôvodca: **Landschulz William Harras, New London, CT, US;**

(74) Zástupca: **Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob zníženia rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti a poklesu hladiny cukru v krvi v dôsledku hladu u diabetických pacientov**

(57) Anotácia:
Inhalovaný inzulín v dávke zodpovedajúcej dávke subkutánne a/alebo transdermálne podávaného inzulínu je možné použiť na zníženie rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti a na zníženie koncentrácie glukózy v dôsledku hladovania u diabetických pacientov.

SK 904-2002 A3

SPÔSOB ZNÍŽENIA RÝCHLOSTI ZVYŠOVANIA TELESNEJ HMOTNOSTI A ZNÍŽENIE HLADINY CUKRU V DÔSLEDKU HLADOVANIA V KRVÍ U DIABETICKÝCH PACIENTOV

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka spôsobu zníženia rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti a/alebo spôsobu zníženia hladiny cukrov v dôsledku hladovania v krvi u diabetických pacientov, ktorí užívajú exogénny inzulín za účelom regulácie hladiny cukrov v krvi a ktorí tento inzulín užívajú inak ako pulmonálne, pričom uvedený spôsob zahŕňa podávanie inzulínu pacientovi pulmonálnou cestou, t.j. vo forme inhalovaného inzulínu. Ďalej sa uvedený vynález týka zavedenia liečby inhalovaným inzulínom u pacientov, u ktorých existuje riziko zvyšovania telesnej hmotnosti alebo vyvinutia zvýšenej hladiny cukru v dôsledku hladovania v krvi.

Doterajší stav techniky

Diabetes mellitus je vážna porucha metabolizmu, ktorá je definovaná prítomnosťou chronicky zvýšenej hladiny glukózy v krvi. Klasickými symptómami diabetes mellitus u dospelých ľudí sú polyúria a polydipsia spolu so zvýšenou hladinou glukózy v plazme. Normálne koncentrácie glukózy v plazme u vyhladovaného človeka sú nižšie ako 110 mg/dl. U vyhladovaných diabetických pacientov sú uvedené koncentrácie 126 alebo viac mg/dl. Všeobecne diabetes mellitus vzniká v dôsledku poškodenia alebo porúch β -buniek pankreasu.

Primárne sa diabetes mellitus označuje ako diabetes typu 1 (ktorý sa rovnako označuje ako inzulín-dependentný diabetes mellitus, alebo IDDM) a ako diabetes typu 2 (ktorý sa rovnako označuje ako inzulín-nedependentný

diabetes mellitus, alebo NIDDM). Diabetes typu 1 (ktorý prepukne v mladistvom veku a ktorý je inzulín-dependentný) je veľmi dobre známy stav charakterizovaný hormonálnou nedostatočnosťou, ktorý je zrejme spôsobený tým, že β -bunky pankreasu sú zničené vlastným telesným imunitným obranným systémom. Pacienti trpiaci diabetes mellitus typu 1 majú veľmi malú alebo nemajú vôbec žiadnu schopnosť vnútornej sekrécie inzulínu a u týchto pacientov dochádza k vyvinutiu extrémnej hyperglykémie. Diabetes typu 1 bol fatálnym ochorením až do zavedenia inzulínovej substitučnej terapie približne pred 70 rokmi, pričom pri tejto terapii sa používali najprv inzulíny zo zvieracích zdrojov a v poslednej dobe sa pri tejto terapii používa ľudský inzulín vyrobený pomocou technológie využívajúcej rekombinantnú DNA.

Diabetes typu 2 je charakteristický inzulínovou rezistenciou, t.j. zlyhaním normálnej metabolickej odozvy periférnych tkanív na účinok inzulínu, kombinovanou s relatívnym nedostatkom inzulínu. Inými slovami, inzulínová rezistencia je taký stav, kedy inzulín prítomný v krvnom obehú vyvoláva menšiu ako normálnu biologickú odozvu. Klinicky vyjadrené, pacient trpí inzulínovou rezistenciou, pokiaľ navzdory normálnej alebo zvýšenej koncentrácii inzulínu zostáva v krvi zachovaná normálna alebo zvýšená hladina glukózy. Hyperglykémiu súvisiacu s diabetes typu 2 je niekedy možné zvrátiť alebo zmierniť pomocou diéty alebo znížením telesnej hmotnosti tak, aby sa obnovila citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Progresia diabetes mellitus typu 2 súvisí so zvyšovaním koncentrácie glukózy v krvi a je spojená s relatívnym poklesom rýchlosti sekrécie inzulínu, ktorá je vyvolaná glukózou. Tak môže napríklad v neskorom štádiu diabetes mellitus typu 2 pacient trpieť nedostatkom inzulínu.

Časový vývoj diabetes typu 1 sa môže (a zvyčajne tomu tak skutočne je) značne odlišovať od časového vývoja diabetes typu 2. U mladých (napríklad detských) pacientov, ktorí trpia diabetes typu 1, nemusí byť ich choroba diagnostikovaná až do okamihu, kedy dôjde k zničeniu veľkého množstva β -buniek pankreasu, kedy títo pacienti už potrebujú trvalú inzulínovú terapiu. V bežnom prípade vývoj diabetes typu 1 prebieha v období od niekoľkých rokov pred poškodením pankreasu až do okamihu, kedy pankreas ďalej neprodukuje

také množstvo inzulínu, ktoré stačí na pokrytie pacientových metabolických potrieb. Na rozdiel od diabetes typu 1, liečenie diabetes typu 2 veľmi často nevyžaduje použitie inzulínu a samotný tento chorobný stav sa vyvíja v priebehu niekoľkých desaťročí. Zavedenie terapie diabetes typu 2 zvyčajne zahŕňa vyskúšanie dietetickej terapie a zmeny životného štýlu, pričom táto skúška v prvom prípade trvá zvyčajne 6 až 12 týždňov. Základnými rysmi diabetickej diéty sú dostatočný, ale nie nadbytočný celkový príjem kalórií, obmedzenie obsahu nasýtených tukov v jedle sprevádzané súčasným zvýšením obsahu polynenasýtených mastných kyselín v jedle a zvýšený príjem diétnej vlákniny. Zmeny životného štýlu zahŕňujú pravidelné cvičenie, ktoré pomáha ako regulácii telesnej hmotnosti, tak zníženiu stupňa inzulínovej rezistencie. Ako už bolo uvedené vyššie, v neskorom štádiu diabetes mellitus typu 2 môže pacient trpieť klinicky zisteným nedostatkom inzulínu, takže pacientom postihnutým diabetes typu 2 je nevyhnutne nutné podávať exogénny inzulín, ktorý slúži na reguláciu metabolizmu cukru daného pacienta alebo danej pacientky.

Bez ohľadu na to, či sú pacienti postihnutí diabetes typu 1 alebo typu 2, trpia diabetici špecifickými zdravotnými problémami, ktorými väčšina nediabetikov netrpí. Medzi najzávažnejšie patrí (1) zvyšovanie telesnej hmotnosti, ktoré môže viesť k obezite a ďalšej inzulínovej rezistencii, a (2) chronicky vysoké koncentrácie glukózy v dôsledku hladovania. Tieto problémy sa vyskytujú hlavne u diabetikov, ktorí si sami subkutánne aplikujú inzulín, čo je najbežnejší spôsob podávania inzulínu, ktorý diabetici používajú. Avšak tieto problémy môžu vzniknúť i u pacientov, ktorí si inzulín aplikujú transdermálne. U pacientov, ktorí naberajú na váhe, existuje riziko, že sa nakoniec stanú obeznými a že budú trpieť špecifickými zdravotnými problémami, ktoré súvisia s obezitou, ako je záťaž kladená na srdce a cievny systém spolu so zvýšeným rizikom výskytu srdcového záchvatu a ďalších srdcových ochorení, ktoré sprevádzajú obezitu a/alebo výrazné zvýšenie telesnej hmotnosti. Okrem toho je všeobecne známe, že čím nižšie sa u diabetika koncentrácia glukózy v krvi v dôsledku hladovania pohybuje vo vnútri normálneho rozmedzia, tým existuje menšia pravdepodobnosť, že tento pacient bude trpieť diabetickými

komplikáciami, ako je retinopatia, neuropatia, mŕtvica, srdcový záchvat, ochorenia a/alebo zlyhania obličiek, impotencia, amputácia (t.j. extrémnymi komplikáciami v dôsledku zlého krvného obehu alebo straty citlivosti).

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je spôsob zníženia rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti u diabetického pacienta, ktorý užíva exogénny inzulín na reguláciu koncentrácie cukrov v krvi a ktorý prijíma uvedený inzulín subkutánne a/alebo transdermálne, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie uvedeného inzulínu uvedenému pacientovi pulmonálnou cestou, t.j. vo forme inhalovaného inzulínu. Inzulín dodávaný do tela pacienta pulmonálnou cestou sa v tomto texte (vrátane patentových nárokov) označuje niekedy tiež ako „pulmonálny inzulín,,“, čo je synonymum pre výraz „inhalovaný inzulín,,“.

Predmetom tohto vynálezu ďalej je spôsob zníženia hladiny glukózy v dôsledku hladovania u diabetického pacienta, ktorý užíva exogénny inzulín na reguláciu koncentrácie cukrov v krvi a ktorý prijíma uvedený inzulín subkutánne a/alebo transdermálne, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie uvedeného inzulínu uvedenému pacientovi pulmonálnou cestou.

Predmetom tohto vynálezu tak je spôsob zníženia rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti alebo zníženia hladiny glukózy v dôsledku hladovania v krvi u diabetického pacienta, ktorý užíva exogénny inzulín subkutánne a/alebo transdermálne. V základnom uskutočnení tohto vynálezu sa uvedený pacient jednoducho previedol na nový režim užívania, pri ktorom je potrebný všetok inzulín alebo aspoň jeho časť podávať pacientovi pulmonálnou cestou. Predpokladá sa teda, že predmetný vynález je zvlášť užitočný pre (1) prevedenie diabetických pacientov, ktorí už užívajú inzulín subkutánne a/alebo transdermálne a ktorí už trpia vyššie uvedenými ťažkosťami, celkom alebo čiastočne na pulmonálny inzulín; alebo (2) začatie liečby nových diabetických pacientov, u ktorých existuje predpoklad rizika uvedených ťažkostí, pričom táto

liečba vyžaduje úplné alebo čiastočné podávanie pulmonálneho inzulínu bez toho, aby sa však u týchto pacientov niekedy vyskúšala samotná subkutánna a/alebo transdermálna aplikácia inzulínu, t.j. liečba bez pulmonálneho inzulínu. Zvlášť výhodné je vykonávať predmetný vynález tak, že pacienti, ktorí trpia jedným alebo oboma hore uvedenými problémami, sú prevedení z režimu subkutánne podávaného inzulínu na režim, ktorý vyžaduje úplné alebo čiastočné podávanie inzulínu vo forme inhalovaného inzulínu.

Hore uvedené ťažkosti so zvyšovaním telesnej hmotnosti a s hladinou glukózy v dôsledku hladovania sú dva oddelené stavy, ktoré sa všeobecne musia napravovať alebo liečiť separátne. Liečivo alebo liečba, ktoré(á) napríklad zlepšuje (t.j. znižuje) rýchlosť zvyšovania telesnej hmotnosti, nemusí nevyhnutne viesť k zníženiu hladiny glukózy v dôsledku hladovania, a naopak. Toto tvrdenie potvrdzuje fakt, že zlepšená alebo dokonca úplne najlepšia glykemická regulácia vedie často u diabetických pacientov k zvýšenej rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti. Z tohto dôvodu je v prípade predmetného vynálezu celkom neočakávané, že opisuje spôsob, ktorý je vhodný nielen na zníženie rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti, ale rovnako na zníženie hladiny glukózy v dôsledku hladovania.

Výraz „pacient užívajúci inzulín,, alebo „pacient, ktorý užíva inzulín,, zahrňuje i pacientov, ktorí boli novo diagnostikovaní ako diabetickí a ktorí sa nachádzajú pred začiatkom liečby inzulínom za účelom regulácie hladiny cukrov v krvi. V súlade s tým je predmetný vynález použiteľný pri liečení diabetes typu 2 i typu 1.

Výrazom „zahrňujúci podávanie uvedeného inzulínu uvedenému pacientovi pulmonálnou cestou,, sa v tomto texte v mnohých prípadoch chápe prevedenie pacienta z podávania inzulínu subkutánnou cestou na podávanie inzulínu inhalačnou/pulmonálnou cestou. Ako už bolo opísané vyššie, patentové nároky zahrňujú rovnako situáciu, kedy sa pacient užívajúci exogénny inzulín subkutánne alebo transdermálne len čiastočne prevedie na inhalovaný inzulín, ktorý tak tvorí časť pacientovho nového liečebného režimu, pričom uvedený pacient stále užíva, ako súčasť uvedeného nového liečebného

režimu, inzulín subkutánne a/alebo transdermálne. Tak je podľa predmetného vynálezu možné previesť napríklad pacienta, ktorý užíva inzulín len pomocou subkutánných injekcií, na liečebný režim, ktorý zahŕňa napríklad užívanie jedinej subkutánnej injekcie inzulínu s dlhotrvajúcimi účinkami spolu s inhalovaným inzulínom, ktorý sa užíva pred jedlom.

Výrazom „inzulín,, sa chápe v danej oblasti techniky známy polypeptid, ktorý sa používa pri liečbe diabetes vo v podstate prečistenom stave, a rovnako rôzne, komerčne dostupné formy inzulínu, ktoré zahŕňujú i pomocné látky. Uvedený výraz zahŕňa prirodzený extrahovaný ľudský inzulín, rekombinantne vyprodukovaný ľudský inzulín, inzulín extrahovaný z hovädzieho a/alebo bravčového zdroja, rekombinantne vyprodukovaný bravčový a hovädzí inzulín a ich zmesi. Výraz „inzulín,, rovnako zahŕňa analógy inzulínu, v ktorých je jedna alebo viacero aminokyselín polypeptidového reťazca nahradená (nahradené) inou (inými) aminokyselinou (aminokyselinami) a/alebo v ktorých je z polypeptidového reťazca vynechaná (vynechané) jedna aminokyselina alebo viacero aminokyselín alebo v ktorých bola (boli) do polypeptidového reťazca pridaná (pridané) jedna aminokyselina alebo viacero aminokyselín. Všeobecne skupina takýchto analógov inzulínu podľa predmetného vynálezu zahŕňa „superanalógy inzulínu,, kedy schopnosť daného analógu inzulínu ovplyvňovať hladinu glukózy v sére je podstatne zvýšená v porovnaní s bežným inzulínom, a ďalej hepatoselektívne analógy inzulínu, ktoré sú aktívnejšie v pečeni ako v tukovom tkanive. Podľa predmetného vynálezu je možné používať aerosolizovaný inhalovaný inzulín, ktorý je monomérny, ako je inzulín lispro.

Výrazom „hladina glukózy v dôsledku hladovania,, sa chápe nameraná hodnota koncentrácie glukózy v krvi za konkrétnej kombinácie predpísaných podmienok, ako je napríklad hladina glukózy v krvi meraná po určitom období, kedy pacient nejedol, zvyčajne ráno po prebudení a pred raňajkami. Táto koncentrácia sa môže ľahko merať pomocou mnohých metód, ktoré sú v danej oblasti techniky všeobecne známe, pričom veľa prostriedkov na vykonanie týchto metód je komerčne dostupných, napríklad vo forme kitov. „Normálna,, hodnota hladiny glukózy v dôsledku hladovania je v rozmedzí od 80 mg/dl do

126 mg/dl. O čo nižšie sa vo vnútri uvedeného rozmedzia pohybuje hodnota hladiny glukózy v dôsledku hladovania, o to lepšie pre pacienta. Tento vynález tak, okrem iného, opisuje spôsob zníženia hladiny glukózy v dôsledku hladovania vo vnútri uvedeného rozmedzia a spôsob zníženia hladiny glukózy v dôsledku hladovania na hodnotu ležiacu vo vnútri uvedeného rozmedzia, pokiaľ hladina glukózy v dôsledku hladovania u daného pacienta je pôvodne vyššia ako 126 mg/dl.

Podávaním inzulínu „pulmonálnou cestou„ alebo vo forme „pulmonálneho inzulínu„ sa v tomto texte chápe podávanie inzulínu vo forme „inhalovaného inzulínu„. Samotným výrazom „inhalovaný inzulín„ sa v tomto texte chápe aerosólový, mokrý alebo suchý, čiastočkový alebo kvapôčkový farmaceutický prostriedok obsahujúci inzulín, ktorý sa podáva tak, že pacient „vdýchne„ aerosól obsahujúci inzulín do pľúc, zvyčajne hlbokým vdýchnutím uvedeného aerosólu ústami do pľúc. Uvedený farmaceutický prostriedok môže napríklad zahrňovať suché častice, ktoré sa inhalujú z inhalátora kvôli inhalácii suchého prášku, ako je inhalátor dostupný od spoločnosti Inhale Therapeutics Systems, San Carlos, CA, USA. Uvedeným farmaceutickým prostriedkom na podávanie inhalovaného inzulínu môže rovnako byť čiastočkový farmaceutický prostriedok obsahujúci inzulín, ktorý je suspendovaný vo vhodnej hnacej látke. V alternatívnom prípade môže byť uvedeným farmaceutickým prostriedkom mokrý aerosól, t.j. kvapalný aerosól takého typu, ktorý sa pripravuje z vodného roztoku inzulínu pomocou kvapalinového nebulizátorového systému (pozri publikácia Laube, Journal of Aerosol Medicine, 1991, 4, 3; a patent Spojených štátov amerických číslo US 5,320,094, ktorých obsah je zahrnutý v tomto texte ako odkazový materiál). Presná forma aerosólu sa nepokladá za úplne najdôležitejšie hľadisko, takže uvedený prášok môže mať formu suchého prášku alebo mokrého aerosólu obsahujúceho inzulín, ktorý sa pripravuje nebulizátorom, avšak veľkosť častíc uvedeného aerosólu, či už suchého alebo mokrého, musí byť taká, aby uľahčovala prenikanie hlboko do pľúc, pričom sa predpokladá, že pľúcne alveoly slúžia inzulínu ako brány na prestup z pľúc do krvi. Zvyčajne je veľkosť uvedených častíc menšia ako približne 10 μm . „Inhalovaný inzulín„ je nutné odlišovať od „intranazálne podávaného inzulínu„

kedy sa inzulín podáva do nosného priestoru a je do krvného obehu absorbovaný len slabo prostredníctvom nosnej sliznice.

Inhalovaný inzulín podľa predmetného vynálezu sa používa na zníženie rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti a na znižovanie hladiny glukózy v dôsledku hladovania u diabetických pacientov, čo znamená, že inhalovaný inzulín možno podávať pacientom, u ktorých existuje riziko výskytu niektorej z uvedených komplikácií alebo oboch týchto komplikácií. Výraz „existuje riziko výskytu,“ sa týka pacientov, ktorí v minulosti trpeli zvyšovaním telesnej hmotnosti a/alebo vysokými hladinami glukózy v dôsledku hladovania a u ktorých možno preto vďaka ich anamnéze predpokladať výskyt týchto rizikových faktorov. Výraz „existuje riziko výskytu,“ sa týka rovnako pacientov, ktorí síce ešte nemuseli trpieť vysokou rýchlosťou zvyšovania telesnej hmotnosti alebo vysokou hladinou glukózy v dôsledku hladovania, ale ktorých možno inak pokladať za ohrozených týmito komplikáciami, a to vďaka iným faktorom, ako je veľmi slabá glykemická regulácia, t.j. vďaka hladinám glukózy v krvi nad normálnym rozmedzím alebo vďaka takému zvyšovaniu telesnej hmotnosti, ktoré sa pokladá za nadnormálne. U takýchto pacientov sa môže pokladať za žiaduce začať hneď od začiatku s liečbou inhalovaným inzulínom, t.j. bez začatia podávania inzulínu subkutánne alebo transdermálne. Pokiaľ sa u pacienta začalo s liečbou inhalovaným inzulínom, u tohto pacienta sa zvyčajne zaznamená nižšia rýchlosť zvyšovania telesnej hmotnosti a/alebo nižšia konečná absolútna telesná hmotnosť po vyrovnaní zvyšovania telesnej hmotnosti. U uvedeného pacienta sa okrem toho a/alebo alternatívne zaznamenávajú nižšie priemerné hodnoty hladiny glukózy v dôsledku hladovania v porovnaní s pacientmi, ktorí si sami aplikujú inzulín len subkutánne a/alebo transdermálne. Pokiaľ je daný pacient prevedený napríklad z liečebného režimu, kedy si sám subkutánne aplikuje inzulín, na liečbu inhalovaným inzulínom, u tohto pacienta sa zaznamená zníženie rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti, zastavenie zvyšovania telesnej hmotnosti alebo v niektorých prípadoch dokonca zníženie telesnej hmotnosti, pričom všetky tieto situácie sú v tomto texte súhrnne označené výrazom „zníženie rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti,“. Inhalovaný inzulín tak môže u diabetických

pacientov buď znižovať hladinu glukózy v dôsledku hladovania alebo znižovať rýchlosť zvyšovania telesnej hmotnosti alebo môže znižovať oba tieto faktory, a to v porovnaní s pacientmi, ktorým sa inzulín podáva subkutánne a/alebo transdermálne.

Podľa tohto vynálezu je výhodné podávať inhalovaný inzulín od okamihu, kedy sa u daného pacienta diagnostikuje riziko zvyšovania telesnej hmotnosti a/alebo vysokej hladiny glukózy v dôsledku hladovania, alebo od okamihu, kedy sa u pacienta už diagnostikovalo zvyšovanie telesnej hmotnosti alebo pokiaľ sa u tohto pacienta diagnostikovala zvýšená hladina glukózy v dôsledku hladovania, určite potom u pacienta, u ktorého hladina glukózy v dôsledku hladovania prevyšuje 126 mg/dl. Liečbu inhalovaným inzulínom je potrebné aplikovať až do okamihu, kedy sa telesná hmotnosť a/alebo hladina glukózy v dôsledku hladovania vráti na lekárom stanovenú prijateľnú úroveň, alebo pokiaľ lekár nepovažuje mieru návratu na uvedené hodnoty za prijateľnú, je potrebné túto liečbu aplikovať nepretržite.

A. Inhalátory/podávanie

Podľa predmetného vynálezu je možné použiť akýkoľvek inhalátor, ktorý je známy z doterajšieho stavu techniky, pokiaľ sa pomocou tohto inhalátora môže dodávať terapeuticky účinná dávka inzulínu hlboko do pľúc. Skupina týchto inhalátorov zahŕňa akýkoľvek prístroj, ktorý možno označiť za inhalátor suchého prášku, nebulizátory a inhalátory s odmeriavaním dávok. Potenciálne je možné pri vyhotovení predmetného vynálezu použiť inhalátory známe v danej oblasti techniky, ako sú inhalátory predávané pod obchodnými názvami Turbohaler® (Astra), Rotahaler® (Glaxo), Diskus® (Glaxo), nebulizátor Ultravent (Mallinckrodt), nebulizátor Acom II (Marquest Medical Products), inhalátor s odmeriavaním dávok Ventolin® (Glaxo), inhalátor prášku Spinhaler® (Fisons) a podobne.

Vo výhodnom vyhotovení predloženého vynálezu je inzulín inhalovaný vo forme suchého prášku pomocou ručného prístroja, ako sú prístroje opísané v patente Spojených štátov amerických číslo US 6,089,228, US 5,458,135, US 5,775,320, US 5,785,049, US 5,740,794 a vo zverejnenej medzinárodnej prihláške číslo WO 93/00951, ktorých obsah je zahrnutý v tomto texte ako odkazový materiál. Takéto prístroje sú komerčne dostupné od spoločnosti Inhale Therapeutics Systems, San Carlos, CA, USA.

B. Farmaceutické prostriedky

V súvislosti s predmetným vynálezom je možné použiť akýkoľvek farmaceutický prostriedok, ktorý umožňuje vytvoriť aerosólové formy inzulínu, ktorý je možné inhalovať a podávať pacientovi intrapulmonálnou cestou. Konkrétne informácie týkajúce sa farmaceutických prostriedkov, ktoré je možné použiť spolu s prístrojmi na podávanie aerosólov, sú opísané v poslednom vydaní publikácie Remington's Pharmaceutical Sciences, editor A. R. Gennaro, Mack Publishing Company. Čo sa týka inzulínových farmaceutických prostriedkov, je rovnako možné uviesť publikáciu Sciarra a kol., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1976, 65, 4.

Podľa predmetného vynálezu je možné použiť rôzne aerosólové farmaceutické prostriedky obsahujúce inzulín. Aktívnou zložkou v takýchto farmaceutických prostriedkoch je inzulín, ktorým je výhodne rekombinantne produkován ľudský inzulín, avšak tieto farmaceutické prostriedky môžu obsahovať i inzulín extrahovaný zo zvieracích zdrojov. Okrem toho môže byť uvedeným inzulínom analóg inzulínu, ktorým je rekombinantne produkován analóg ľudského inzulínu. Hoci v uvedenom farmaceutickom prostriedku môže byť inzulín a/alebo jeho analóg obsiahnutý ako jediná aktívna zložka, môže byť inzulín prítomný vo farmaceutickom prostriedku spolu s ďalšou aktívnou zložkou, ako je sulfonylmočovina. Avšak takéto aktívne zložky sa zvyčajne podávajú oddelene, aby sa umožnila presnejšia regulácia dávok a hladiny glukózy v sére.

Bez ohľadu na konkrétnu aktívnu zložku existuje niekoľko základných typov inzulínových farmaceutických prostriedkov, ktoré je možné použiť podľa predmetného vynálezu. Všetky tieto farmaceutické prostriedky zahrňujú inzulín, výhodne spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom, ktorý je vhodný na intrapulmonálne podávanie. V prvom type farmaceutického prostriedku sa kombinuje vysoko prchavá hnacia látka s nízkou teplotou varu, aktívna zložka podľa tohto vynálezu a farmaceuticky prijateľná pomocná látka. Uvedená aktívna zložka sa môže poskytnúť napríklad vo forme suspenzie alebo suchého prášku v hnacej látke alebo vo forme roztoku aktívnej zložky v hnacej látke. Oba tieto farmaceutické prostriedky možno ľahko vpraviť do zásobníka, ktorý je vybavený ventilom, ktorý je jediným otvorom v tomto zásobníku. Pretože je uvedená hnacia látka vysoko prchavá, t.j. má nízku teplotu varu, je obsah zásobníka pod tlakom. Pokiaľ sa teda používajú hnacie látky s nízkou teplotou varu, sú tieto hnacie látky držané v tlakovom zásobníku uvedeného prístroja a uchovávajú sa v kvapalnom stave. Pri aktivácii uvedeného ventilu dochádza k uvoľneniu hnacej látky a táto so sebou strháva aktívnu zložku, ktorá je rovnako obsiahnutá v uvedenom zásobníku. Uvedená hnacia látka sa pri vystavení atmosfére okolia okamžite odparí. K tomuto odpareniu dochádza tak rýchlo, že do pľúc pacienta sa v skutočnosti dodáva v podstate čistá aktívna zložka. Uvedený jav okamžitého odparenia, ku ktorému dochádza pri použití nízkovriacich hnacích látok, môže veľmi zvýšiť použiteľnosť predmetného vynálezu v porovnaní s nebulizátormi alebo farmaceutickým prostriedkami, ktoré nepoužívajú takéto hnacie látky, tým, že je možné počas krátkej doby ľahko podať väčšie množstvo liečiva. Okrem toho, pretože sa týmto spôsobom dodáva do pľúc v podstate čisté liečivo, je ľahšie monitorovať a lepšie regulovať dávkovanie, ktoré je principiálnym rysom spôsobu podľa predmetného vynálezu. V súlade s tým je pri používaní hore opísaného prístroja výhodné používať hnacie látky s nízkou teplotou varu, ako sú chlórfluórované uhľovodíky s nízkou teplotou varu, ako je napríklad trichlórfluórmetán a dichlórdifluórmetán. Pretože sa v súčasnej dobe vyvíjajú hnacie látky neobsahujúce chlórfluórované uhľovodíky, ktoré rovnako možno použiť ako hnacie látky s nízkou teplotou varu, je odborníkovi v danej oblasti techniky zrejmé, že i tento typ hnacích látok

možno použiť v spojení s predmetným vynálezom.

V druhom type farmaceutického prostriedku podľa tohto vynálezu sa používa inzulín vo forme roztoku. Pri tomto vyhotovení sa suchý prášok výhodne rozpúšťa vo vodnom rozpúšťadle za vzniku roztoku, ktorý prechádza cez poréznu membránu za vzniku aerosólu pre inhaláciu. Takýmito roztokmi môžu byť napríklad roztoky rovnakého typu, ako sú komerčne dostupné roztoky určené pre injekcie a/alebo roztoky, ktoré sú prijateľnejšie na intrapulmonálne podávanie účinnej látky. Ako príklad vhodného roztoku na vytváranie aerosólov pomocou nebulizátora možno uviesť 0,9 %-ný soľný roztok, ktorý bol opísaný v patente Spojených štátov amerických číslo US 5,320,094 (Laube).

Výhodne sa na inhalačné podávanie inzulínu používa inzulín vo forme suchého prášku. Skupina výhodných inzulínových suchých práškov zahŕňa i suché prášky opísané v patente Spojených štátov amerických číslo US 5,997,848 (Patton a kol.). Takéto inzulínové prášky tvoria voľne sypateľné častice, ktorých veľkosť je zvolená tak, aby sa umožnilo prenikanie inzulínu do pľúcnych alveol, zvyčajne je potom priemer častíc menší ako 10 μm , výhodne menší ako 7,5 μm , ešte výhodnejšie menší ako 5 μm , zvyčajne potom v rozmedzí od 0,1 μm do 5 μm . Vo výhodnom vyhotovení je veľkosť častíc inzulínu v rozmedzí od 0,5 μm do 3,5 μm . Vyššie uvedené veľkosti častíc sa vzťahujú všeobecne na pevné častice. Podľa tohto vynálezu je rovnako možné použiť i väčšie častice, ktoré sú aerodynamicky ľahké, ktorých stredný priemer je však oveľa väčší ako 10 μm , napríklad v rozmedzí od 5 μm do 30 μm . Takéto častice majú zvyčajne nízku hustotu, ktorá je menšia ako 0,4 g/cm³ a ich stredný priemer je v rozmedzí od 1 μm do 3 μm . Tento typ častíc bol opísaný v patente Spojených štátov amerických číslo RE 37,053 E a vo zverejnenej medzinárodnej prihláške číslo WO 01/13891, ktorých obsah je zahrnutý v tomto texte ako odkazový materiál. V každom prípade by použitý inzulínový prášok mal byť tvorený časticami s takou veľkosťou, ktorá je prispôsobená k prenikaniu hlboko do pľúc, kde sa môže tento prášok absorbovať pľúcnyimi alveolami.

V alternatívnom prípade je možné pripraviť amorfné inzulíny lyofilizáciou (t.j. vymrazením), vákuovým sušením alebo odparovaním vhodného roztoku

inzulínu za takých podmienok, kedy dochádza k vzniku amorfnej štruktúry. Takto pripravený amorfný inzulín je následne možno rozdrviť na častice, ktorých veľkosť je v požadovanom rozmedzí. Kryštalické inzulíny vo forme suchého prášku možno vyrobiť mletím alebo tryskovým mletím hrubého kryštalického inzulínu. Výhodným spôsobom vytvorenia inzulínových práškov, ktoré zahrňujú častice s veľkosťou v uvedenom požadovanom rozmedzí, je sprejové sušenie, pri ktorom sa čistý, hrubý inzulín (zvyčajne v kryštalickej forme) najprv rozpustí vo fyziologicky prijateľnom vodnom pufre, ktorým je zvyčajne citrátový pufo, ktorého pH je v rozmedzí od približne 2 do 9. Uvedený inzulín sa rozpúšťa v takom množstve, aby jeho koncentrácia bola v rozmedzí od 0,01 hmotn. % do 1 hmotn. %, zvyčajne potom od 0,1 hmotn. % do 0,2 hmotn. %. Tieto roztoky je následne možné sprejovo sušiť pomocou bežných prístrojov, ktoré sú komerčne dostupné od rôznych dodávateľov, ako sú spoločnosti Büchi, Niro a podobne, čím sa získava v podstate amorfný čiastočkový produkt.

Uvedené suché inzulínové prášky sa môžu skladať v podstate len z častíc inzulínu, ktorých veľkosť je v požadovanom rozmedzí a nemusia obsahovať v podstate žiadne ďalšie biologicky aktívne zložky, farmaceutické nosiče a podobne. Takéto „čisté,“ farmaceutické prostriedky môžu obsahovať minoritné zložky, ako sú konzervačné činidlá, ktoré sú v danom farmaceutickom prostriedku obsiahnuté v malých množstvách, všeobecne v množstve menšom ako 10 hmotn. % a zvyčajne v množstve menšom ako 5 hmotn. %. Pri použití hore opísaných farmaceutických prostriedkov je možné podstatne znížiť počet inhalácií požadovaných na podanie dokonca i vysokých dávok inzulínu, pričom často je možné počet dávok znížiť len na jediný nádech.

Inzulínové prášky, ktoré možno použiť podľa predmetného vynálezu, možno prípadne kombinovať s farmaceutickými nosičmi alebo pomocnými látkami, ktoré sú vhodné pre respiračné alebo pulmonálne podávanie. Tieto nosiče môžu, v prípade potreby zníženia koncentrácie inzulínu v prášku, ktorý sa podáva pacientovi, slúžiť len ako riedidlá, ale môžu rovnako slúžiť na zvýšenie stability inzulínových farmaceutických prostriedkov podľa

predmetného vynálezu a na zlepšenie dispergovateľnosti uvedeného prášku v prístroji na dispergáciu prášku za účelom poskytnutia účinnejšieho a reprodukovateľného dávkovania inzulínu, zlepšenia manipulačných vlastností inzulínu, ako je syvnosť a zlepšenie konzistencie kvôli uľahčeniu výroby a plnenia prášku.

Vhodné nosičové materiály môžu mať formu amorfného prášku, kryštalického prášku alebo kombinácie amorfného a kryštalického prášku. Skupina vhodných nosičových materiálov zahŕňa (a) sacharidy, napr. monosacharidy, ako je fruktóza, galaktóza, glukóza, D-manóza, sorbóza a podobne; disacharidy, ako je laktóza, trehalóza, celobióza a podobne; cyklodextríny ako je 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrín; a polysacharidy, ako je rafinóza, maltodextríny, dextrány a podobne; (b) aminokyseliny, ako je glycín, arginín, kyselina asparágová, kyselina glutámová, cysteín, lyzín a podobne; (c) organické soli pripravené z organických kyselín a báz, ako je citrát sodný, askorbát sodný, glukonát horečnatý, glukonát sodný, hydrochlorid trometamínu a podobne; (d) peptidy a proteíny, ako je aspartam, ľudský albumín, želatína a podobne; (e) alditoly, ako je manitol, xylitol a podobne. Skupina výhodných nosičov zahŕňa laktózu, trehalózu, rafinózu, maltodextríny, glycín, citrát sodný, hydrochlorid trometamínu, ľudský albumín a manitol.

Uvedené nosičové materiály sa môžu zmiešať s inzulínom pred sprejovým sušením, t.j. pridaním daného nosičového materiálu k pufrovému roztoku, ktorý sa pripravuje za účelom sprejového sušenia. V tomto prípade sa uvedený nosičový materiál vytvára zároveň s inzulínovými časticami, pričom tvoria časť týchto častíc. Pokiaľ sa nosič vytvára sprejovým sušením spolu s inzulínom, obsahuje zvyčajne každá takto vytvorená častica od 5 hmotn. % do 95 hmotn. % inzulínu, výhodne od 20 hmotn. % do 80 hmotn. % inzulínu. Zvyšok každej častice je primárne tvorený uvedeným nosičovým materiálom (ktorý tak zvyčajne tvorí od 5 hmotn. % do 95 hmotn. %, výhodne od 20 hmotn. % do 80 hmotn. %), avšak v tomto zvyšku je rovnako obsiahnutý jeden alebo viacero pufrov a ďalej môžu byť v tomto zvyšku obsiahnuté ďalšie zložky. Zistilo sa, že prítomnosť nosičového materiálu v časticiach podľa predmetného

vynálezu, ktoré sa dodávajú do oblasti pľúcnych alveol (t.j. v časticiach, ktorých veľkosť je menšia ako 10 μm) nemá výrazný negatívny účinok na systemickú absorpciu inzulínu.

V alternatívnom prípade je možné oddelene pripraviť nosičové materiály vo forme suchého prášku a zmiešať ich s hore opísaným inzulínovým suchým práškom. Uvedené, oddelene pripravené práškové nosičové materiály sú zvyčajne kryštalické (za účelom vylúčenia absorpcie vody), avšak v niektorých prípadoch sa môže jednať o amorfne formy alebo o zmesi kryštalickej a amorfnej formy. Veľkosť častíc nosičového materiálu je možné zvoliť tak, aby sa zlepšila sypnosť inzulínového prášku, pričom zvyčajne veľkosť týchto častíc je od 25 μm do 100 μm . Častice nosičového materiálu s touto veľkosťou zvyčajne neprenikajú do oblasti pľúcnych alveol a často dochádza k ich oddeleniu od inzulínu už v dávkovacom prístroji pred vlastnou inhaláciou. Častice, ktoré prenikajú do oblasti pľúcnych alveol, tak pozostávajú v podstate len z inzulínu a pufra. Výhodným nosičovým materiálom je kryštalický manitol, ktorého veľkosť je vo vyššie uvedenom rozmedzí.

Suché inzulínové prášky, ktoré je možné použiť podľa predmetného vynálezu, sa môžu rovnako kombinovať s ďalšími aktívnymi zložkami. Tak napríklad kvôli zlepšeniu liečby diabetes môže byť žiaduce kombinovať malé množstvá amylinu alebo aktívnych analógov amylinu s inzulínovými práškami podľa predmetného vynálezu. Amylín je hormón, ktorý je u normálnych (t.j. nediabetických) jedincov vylučovaný spolu s inzulínom z pankreasových β -buniek. Predpokladá sa, že amylín moduluje *in vivo* aktivitu inzulínu a v súlade s tým sa navrhlo, že simultánne podávanie amylinu spolu s inzulínom by mohlo zlepšiť reguláciu hladiny glukózy v krvi. Kombináciou suchého práškového amylinu s inzulínovými farmaceutickými prostriedkami podľa predmetného vynálezu vznikne zvlášť vhodný produkt pre dosiahnutie hore opísaného simultánneho podávania. Amylín je možné kombinovať s inzulínom v množstve od 0,1 hmotn. % do 10 hmotn. % (vzťahnuté na celkovú hmotnosť inzulínu v dávke), výhodne v množstve od 0,5 hmotn. % do 2,5 hmotn. %. Amylín je komerčne dostupný od rôznych spoločností, ako je Amylin Corporation, San

Diego, CA, USA a je možné ho ľahko formulovať do farmaceutických prostriedkov podľa predmetného vynálezu. Tak je napríklad možné amylin rozpúšťať vo vodných alebo iných vhodných roztokoch spolu s inzulínom a prípadne spolu s nosičmi a vzniknutý roztok následne sprejovo sušiť za vzniku práškoveho produktu.

Farmaceutické prostriedky obsahujúce inzulín vo forme suchého prášku podľa predmetného vynálezu sa výhodne prevádzajú do aerosólovej formy dispergáciou v prúdiacom vzduchu alebo v prúde iného fyziologicky prijateľného plynu, a to celkom bežnými spôsobmi. Jeden zo systémov, ktorý je vhodný na takúto dispergáciu, je opísaný v súbežne prejednáwanej prihláške patentu Spojených štátov amerických číslo USSN 07/910,048, ktorých ekvivalentom je zverejnená medzinárodná prihláška číslo WO 93/009951, pričom obsah oboch týchto dokumentov je zahrnutý v tomto texte ako odkazový materiál. V uvedených dokumentoch je opísaná celá funkcia tohto systému.

Výhodný suchý práškový farmaceutický prostriedok, ktorý je zvlášť vhodný na použitie v spojení s vyššie opísaným inhalátorom, a ktorý sa použil pri ďalej opísanej štúdii, je opísaný v 3. príklade zverejnenej medzinárodnej prihlášky číslo WO 98/16205 (ktorej celý obsah je zahrnutý v tomto texte ako odkazový materiál). Tento farmaceutický prostriedok zahŕňa suchý prášok vyrobený sprejovým sušením zmesi obsahujúcej v 1 ml deionizovanej vody 7,50 mg inzulínu, 1,27 mg manitolu, 3,38 mg citrátu sodného, 0,026 mg hydroxidu sodného a 0,32 mg glycínu, pričom celková koncentrácia pevných látok v tejto zmesi pri pH 7,3 je 12,5 mg/ml. Pri tomto sprejovom sušení vzniká prášok, ktorého častice majú strednú veľkosť menšiu ako 5 μm . Tento prášok sa dodáva pomocou inhalátora hlboko do pľúc, pričom výhodný spôsob liečby práškovým inzulínom podľa tohto vynálezu je podobný spôsobu opísanému v už uvedenom patente Spojených štátov amerických číslo US 5,997,848.

C. Testy

Testy, ktoré sa použili na vyšetrenie stavu pacienta a na stanovenie, či je alebo nie je primerané zaviesť u pacienta režim liečby inhalovaným inzulínom, sú všeobecne známe a odborníkovi v danej oblasti zrejmé merania hladiny glukózy v dôsledku hladovania a/alebo náhodné merania hladiny glukózy v sére, v plazme alebo v celej krvi. Pri takýchto meraniach sa odoberajú vzorky na stanovenie koncentrácie glukózy a koncentrácie inzulínu v plazme alebo v sére (naposledy menované stanovenie sa vykonáva rádioimunologickým testom alebo podobnou technikou), pričom uvedené vzorky sa odoberajú pred a po orálnom alebo intravenóznom podaní známeho množstva glukózy. Sú známe normálne tvary časových kriviek glukózovej/inzulínovej odozvy na stimuláciu glukózou. Za normálnych okolností sa hodnota koncentrácie glukózy v dôsledku hladovania pohybuje v rozmedzí od 80 mg/dl do 126 mg/dl. Pokiaľ hladina glukózy prekročí hodnotu 126 mg/dl, môže to byť dostatočný impulz pre začatie liečby pacienta inhalovaným inzulínom alebo na prevedenie pacienta z liečby subkutánne podávaným inzulínom na liečbu inhalovaným inzulínom. Súpravy na vykonanie laboratórnych meraní koncentrácií glukózy a inzulínu sú komerčne dostupné z mnohých rôznych zdrojov.

Množstvo inzulínu, ktoré je potrebné dodávať pacientovi inhalačne a príslušný dávkovací režim zvyčajne stanovuje ošetrojúci lekár. Všeobecne možno uviesť, že pri podávaní inzulínu vo forme aerosólu, ktorý obsahuje rekombinantne produkovaný ľudský inzulín spolu s pomocnými látkami, sa pacientovi podáva inhalovaný inzulín v množstve od 0,5 mg do 50 mg na deň, zvyčajne v rozmedzí od 0,5 mg do 25 mg na deň, a to vo forme 1 až 4 dávok suchého prášku. Samotné dávkovanie zvyčajne zahŕňa podanie požadovanej dávky vo forme jednej alebo viacerých, zvyčajne vo forme 1 až 4 inhalácií z vhodného inhalátora alebo nebulizátora. Bez ohľadu na formu, v akej sa inhalovaný inzulín podáva, t.j. bez ohľadu na to, či sa inzulín podáva vo forme suchého prášku alebo vo forme vodného aerosólu vytvoreného nebulizátorom alebo vo forme suspenzie v hnacej látke, ktorá sa užíva prostredníctvom

inhalátora s odmeriavaním dávok, sa pacientovi podáva také množstvo inzulínu, ktoré je ekvivalentom od 1,5 do 150 jednotiek subkutánne podávaného inzulínu (pričom 1 mg inhalovaného inzulínu zvyčajne zodpovedá približne 3 jednotkám (U) systémovo podávaného rekombinantného ľudského inzulínu). Analógy inzulínu, ktoré sú superaktívne, možno podávať v podstatne nižších množstvách, pričom, čo sa týka zníženia hladiny glukózy v sére, sa zároveň dosiahne v podstate rovnaký účinok.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vyššia účinnosť inhalovaného inzulínu v porovnaní so subkutánne podávaným inzulínom pri redukcii zvyšovania telesnej hmotnosti a na zlepšenie hodnôt koncentrácie glukózy v dôsledku hladovania v plazme je doložená nasledujúcou klinickou štúdiou. Táto štúdia sa nazýva „Účinnosť a bezpečnosť terapie inhalovaným ľudským inzulínom v porovnaní so subkutánne podávaným ľudským inzulínom u subjektov postihnutých diabetes mellitus typu 2: šesťmesačná, porovnávací, paralelná štúdia vykonávaná na ambulantne ošetrovaných pacientoch„.

Hlavné ciele, ktoré uvedená štúdia sledovala, boli nasledujúce: U jedincov postihnutých diabetes mellitus typu 2:

1. Stanoviť, či je možné prostredníctvom liečebného režimu zahrňujúceho užívanie inhalovaného inzulínu (INH) dosiahnuť aspoň rovnako účinnú reguláciu glykémie ako prostredníctvom bežného subkutánneho (SC) inzulínového režimu.
2. Stanoviť toleranciu a bezpečnosť inhalovaného inzulínu a jeho účinok na pulmonálnu funkciu po 6-mesačnom užívaní. Uvedená štúdia sa usporiadala ako otvorená, štatistická, paralelná štúdia vykonávaná na ambulantne ošetrovaných pacientoch postihnutých diabetes mellitus typu 2 po dobu 6 mesiacov (24 týždňov), pričom uvedená štúdia zahrňovala štvortýždenné zavádzacie obdobie. Po vykonaní skriningu sa u pacientov zachoval subkutánny (SC) inzulínový režim, ktorý zahrňoval podávanie zmesi

normálneho inzulínu a NPH inzulínu dvakrát denne. Po uplynutí zavádzacieho obdobia sa pacienti štatisticky (t.j. náhodne) rozdelili na dve skupiny a injikoval sa im buď ďalej subkutánne (SC) inzulín alebo sa previedli na liečebný režim, ktorý zahrňoval inhaláciu suchého práškového inzulínu pred jedlom (TID) a jednu injekciu produktu Ultralente® pred spaním, pričom oba tieto liečebné režimy po skončení zavádzacieho obdobia sa aplikovali počas 24 týždňov. Inhalátorom použitým pri tejto štúdii bol inhalátor získaný od spoločnosti Inhale Therapeutic Systems Inc., San Carlos, CA, USA.

Uvedenej štúdie sa zúčastnili jedinci vo veku 35 až 80 rokov, ktorí trpeli diabetes mellitus typu 2 (inzulín-nedependentní) viac ako jeden rok a ktorí pri začatí štúdie už stabilne subkutánne (SC) užívali inzulín (aspoň dvakrát denne (BID) počas 2 mesiacov pred začatím skríningu). Do vlastnej štúdie postúpili tí jedinci, u ktorých počas skríningu a pred uvedeným štatistickým rozdelením sa zistila hodnota glykozylovaného hemoglobínu (HbA1c) v rozmedzí od 6 % do 11 %. Pre zaradenie do štúdie nebola určená žiadna zvláštna požiadavka na hodnotu koncentrácie glukózy v dôsledku hladovania v plazme, ani na telesnú hmotnosť daného jedinca, hoci zaradenie jedinca, ktorého index telesnej hmotnosti (BMI) bol vyšší ako 35, do štúdie sa muselo konzultovať s vyšetrovacím tímom. V nasledujúcej tabuľke je zhrnuté rozdelenie jedincov, ktorí sa zúčastnili štúdie.

Vyhodnocované skupiny	Inhalovaný inzulín	SC inzulín
Štatisticky rozdelení	149	150
Liečení	149	149
Skončili štúdiu	132	140
Neskončili štúdiu	17	9
Vyhodnotenie účinnosti: Súbor podrobený úplnej analýze (ITT)	146	149
Súbor pre každý protokol (vyhodnotiteľné)	143	145
Hodnotenie bezpečnosti: Nežiaduce udalosti	149	149
Laboratórne testy	135	142
Testy pulmonálnej funkcie	145	145

Primárnym cieľom vyhodnotenia účinnosti bola zmena parametra HbA1c z počiatočnej hodnoty na hodnotu v 24. týždni liečby. Hodnota HbA1c sa zisťovala v týchto týždňoch štúdie: -4, -1, 0, 6, 12 a 24. Sekundárne ciele pre vyhodnotenie účinnosti zahŕňovali meranie zmeny v hodnote koncentrácie glukózy v dôsledku hladovania v plazme a zmenu telesnej hmotnosti (zisťovaná v týždni -4 a potom každé 4 týždne) a ďalej stanovenie percentuálneho podielu jedincov, u ktorých sa dosiahla prijateľná glykemická regulácia (t.j. HbA1c < 8 % alebo < 7 % v týždni 24), meranie zvýšenia hladiny glukózy a inzulínu 2 hodiny po zjedení štandardizovaného jedla (pričom toto zvýšenie sa meralo na začiatku a v 24. týždni štúdie), meranie zmien hladiny lipidov v dôsledku hladovania (merané v týždni 0 a 24) a domáce monitorovanie hladiny glukózy. Monitoroval sa výskyt a závažnosť hypoglykémie. Ďalej sa vykonal prieskum zameraný na spokojnosť s liečbou a na názor študovaných jedincov, ktorej liečbe by dali prednosť (tento prieskum sa vykonával v nasledujúcich týždňoch štúdie: -4, -1, 6, 12 a 24).

Hodnotenie bezpečnosti liečby zahŕňovalo úplné lekárske vyšetrenie počas skrínungu a krátke lekárske vyšetrenie (ktoré zahŕňovalo vyšetrenie krku, hrudníka, meranie krvného tlaku a tepovej frekvencie) v 0., 4., 8., 16. a 24. týždni štúdie; meranie EKG pomocou 12 elektród (v priebehu skrínungu a v 24. týždni štúdie); röntgen hrudníka (v priebehu skrínungu a v 24. týždni štúdie); klinické laboratórne bezpečnostné testy (v priebehu skrínungu a v 24. týždni

štúdie); stanovenie prítomnosti protilátok inzulínu (v priebehu skríningu a v 24. týždni štúdie); a tehotenský test žien (vykonávaný pri skríningu). Súhrnné testovanie pulmonálnej funkcie (spirometria, meranie objemu pľúc, difúznej kapacity a nasýtenosti kyslíkom) sa vykonávalo na začiatku štúdie (v týždni -3) a v 24. týždni štúdie (spirometria sa vykonávala rovnako v 12. týždni štúdie). Zaznamenávali sa pozorované a ohlásené nežiaduce účinky. U vybranej podskupiny jedincov sa na začiatku a v 24. týždni štúdie vykonala počítačová tomografia s vysokým rozlíšením vybraných miest hrudníka.

Na vyhodnotenie získaných výsledkov sa použili nasledujúce štatistické metódy: Primárnym cieľom vyhodnotenia účinnosti bola zmena parametra HbA1c z počiatočnej hodnoty na hodnotu v 24. týždni liečby, pričom táto zmena sa analyzovala ako pre súbor podrobený úplnej analýze (ITT), tak pre súbor pre každý protokol (tu sa ako vyhodnotiteľná brala primárna analýza súboru všetkých dát). Model analýzy premenných (ANCOVA) vzhľadom k základnej hodnote HbA1c, k strednej hodnote a k hodnotám počas liečby sa prispôbil zmenám zisteným v 24. týždni testu v porovnaní so základnou hodnotou HbA1c. Pokiaľ hodnota HbA1c v 24. týždni testu nebola k dispozícii, použila sa posledná zistená hodnota nasledujúca po základnej hodnote HbA1c (LOCF). Účinnosť inhalovaného inzulínu v porovnaní so subkutánne aplikovaným inzulínom sa neoznačila za lepšiu, pokiaľ horná medza 95 %-ného intervalu spoľahlivosti bola menšia ako 0,5 %.

Liečivé účinky hodnotené podľa vyššie uvedených sekundárnych parametrov sa vyhodnocovali pomocou modelu ANCOVA, ktorý bol podobný primárnemu modelu na vyhodnotenie zmien v HbA1c. Percentuálny podiel jedincov, u ktorých sa v 24. týždni štúdie dosiahla vopred stanovená glykemická regulácia (t.j. HbA1c < 8 % a < 7 %) sa analyzoval pomocou logickej regresie. Podiel rizika výskytu hypoglykémie sa odhadol pomocou procesu, ktorý využíva prístup analýzy zaznamenaných prípadov prežitia pri opakujúcich sa výskytoch hypoglykémie, pričom tento analytický model zahrňoval len obdobie liečby.

Čo sa týka výsledkov stanovenia účinnosti, je možné stručne konštatovať, že uvedené dva liečebné režimy vykázali podobné všeobecné

účinky na glykemickú reguláciu vzhľadom k hodnotám HbA1c, a to i napriek celkovo mierne nižšie hypoglykemické riziko (čo je doložené skutočnosťou, že 95 %-ný interval spoľahlivosti (95 % CI) pre zistený pomer rizika (RR) medzi oboma skupinami neprekročil hodnotu 1). Avšak hladina glukózy v dôsledku hladovania v plazme na konci štúdie bola o 16 mg/dl nižšia v prípade INH režimu v porovnaní s SC režimom (čo je doložené skutočnosťou, že 95 %-ný interval spoľahlivosti (95 % CI) pre zistený rozdiel neprekročil hodnotu 0). Okrem toho, zatiaľ čo skupina pacientov podrobená INH režimu pribrala v priemere 0,1 kg, skupina pacientov podrobená SC režimu pribrala v priemere 1,4 kg a zistený rozdiel medzi oboma skupinami, ktorý bol -1,3 kg, bol skutočne výrazný (čo je doložené skutočnosťou, že 95 %-ný interval spoľahlivosti (95 % CI) pre zistený rozdiel neprekročil hodnotu 0).

Pokiaľ nie je uvedené inak, týkajú sa všetky hodnoty v nasledujúcej tabuľke analýzy uvedeného vyhodnotiteľného súboru dát.

Vysvetlivky k tabuľke:

BL	stredná hodnota základnej hodnoty,
Wk 24	hodnota v 24. týždni štúdie, resp. hodnota (LOCF),
Zmena	stredná hodnota zmeny medzi BL a Wk 24 (LOCF),
a	rozdiel pri zistenej strednej hodnote zmeny základnej hodnoty a 95 % CI na báze primárneho modelu,
b	rozdiel koncentrácie (mg/dl) medzi hodnotou zistenou 30 minút pred a 2 hodiny po jedle, pričom uvedené koncentrácie sa merali pri podaní štandardizovaného jedla,
c	hrubý pomer prípadov sa vypočítal ako podiel pomeru celkového počtu prípadov/celkový počet jedincov - počet mesiacov liečby,
d	hrubý pomer prípadov sa vypočítal ako podiel pomeru celkového počtu prípadov/100 jedincov - počet mesiacov liečby.

	Inhalovaný inzulín (INH)				SC inzulín			INH-SC	
	BL	Wk 24	Zmena		BL	Wk 24	Zmena	Rozdiel°	95 % CI ^a
Primárna účinnosť									
HbA1c (%)	8,1	7,4	-0,7		8,2	7,6	-0,6	-0,07	-0,32 0,17
HbA1c (%) (ITT skupina)	8,1	7,4	-0,7		8,2	7,6	-0,6	-0,07	-0,31 0,17
Sekundárna účinnosť									
Hladina glukózy v dôsledku hladu (mg/dl)	152	132	-20		158	149	-9	-15,88	-26,61 -5,15
Prírastok hladiny glukózy ^b (mg/dl)	89	90	1		94	83	-11	6,58	-8,79 21,94
Telesná hmotnosť (kg)	90,5	90,5	0,1		89,2	90,6	1,4	-1,29	-1,98 -0,59
Hypoglykémia	Počet prípado	Pomer		Počet prípado	Pomer		Pomer rizika INH/SC		
Celkový počet prípadov ^c	1104	1,4		1278	1,6		0,89		
Počet vážnych prípadov ^d	4	0,5		1	0,1		4,07		
							0,82 0,97		
							0,46 36,43		

Hodnoty HbA1c na začiatku a na konci štúdie; počty (%) jednotlivcov s uvedenou hodnotou HbA1c

HbA1c	< 7 %	7 % až < 8 %	8 % až < 9 %	≥ 9 %
Inhalovaný inzulín (n = 143)				
Začiatok štúdie	25 (17,5)	45 (31,5)	47 (32,9)	26 (18,2)
Koniec štúdie	67 (46,9)	42 (29,4)	15 (10,5)	19 (13,3)
SC inzulín (n = 145)				
Začiatok štúdie	17 (11,7)	51 (35,2)	45 (31,0)	32 (22,1)
Koniec štúdie	46 (31,7)	54 (37,2)	33 (22,8)	12 (8,3)

Výsledky štúdie bezpečnosti terapie sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Počet skúmaných jedincov (s výskytom nežiaducich udalostí) [počet vyradených v dôsledku nežiaducich udalostí]		
	Inhalovaný inzulín	SC inzulín
Celkový počet výskytu nežiaducich udalostí ^a	149 (141) [2]	149 (143) [2]
T/R nežiaduce udalosti, určené výskumnými pracovníkmi ^b	149 (126) [2]	149 (118) [0]
Celkový počet výskytu vážnych nežiaducich udalostí ^a	149 (13) [0]	149 (12) [2]
Abnormálne výsledky laboratórnych testov (normálny základ)	135 (43) [0]	142 (56) [0]
Abnormálne výsledky laboratórnych testov (abnormálny základ)	114 (17) [0]	128 (13) [0]

Poznámky k tabuľke:

T/R súvisiaci s liečbou

a všetky prípady nežiaducich udalostí zaznamenané v priebehu štúdie alebo do 1 dňa po skončení štúdie,

- b nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, bez ohľadu na okamih výskytu týchto nežiaducich účinkov.

V priebehu uvedenej štúdie došlo k dvom úmrtiam, pričom ani jedno toto úmrtie nesúviselo s liečbou. Došlo k výskytu celkom 25 prípadov vážnych nežiaducich udalostí (SAE). Jeden z týchto prípadov (v skupine ošetrovanej SC inzulínom) súvisel s liečbou. Dva z prípadov vážnych nežiaducich udalostí v skupine liečenej SC inzulínom (ale žiaden v skupine liečenej inhalovaným inzulínom) viedli k trvalému vylúčeniu jedinca zo štúdie. Takmer u všetkých jedincov v oboch liečených skupinách sa pozorovali prípady nežiaducich udalostí, či už súvisiacich alebo nesúvisiacich s liečbou. Väčšina zaznamenaných nežiaducich udalostí bola len miernej alebo strednej závažnosti. V skupine liečenej inhalovaným inzulínom sa vyskytlo 23 (15 %) jedincov, u ktorých sa zaznamenalo 30 vážnych udalostí a v skupine liečenej subkutánnym inzulínom sa vyskytlo 11 (7 %) jedincov, u ktorých sa zaznamenalo 16 vážnych udalostí.

Najčastejšie zaznamenanou nežiaducou udalosťou bola hypoglykémia súvisiaca s liečbou. Okrem hypoglykémie sa mohli zaznamenať niektoré ďalšie nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (ako je napríklad asténia, trasľavka, závrat, potenie a bolesti hlavy) prejavy miernej hypoglykémie. Všeobecne je možné konštatovať, že počet jedincov s nežiaducimi udalosťami v telesnom systéme a súvislosť týchto udalostí s liečbou boli rovnomerne rozložené medzi obe liečené skupiny (t.j. medzi skupinu liečenú inhalovaným inzulínom a skupinu liečenú subkutánnym inzulínom). V skupine liečenej inhalovaným inzulínom dochádzalo k vyššiemu výskytu respiračných nežiaducich udalostí, ktoré súviseli s liečbou, ako v prípade skupiny liečenej subkutánnym inzulínom. Tieto nežiaduce udalosti sa takmer vždy prejavovali zvýšeným kašľom, ktorého výskyt bol, ako už bolo uvedené, väčší v prípade skupiny liečenej inhalovaným inzulínom. Výskyt kašľa počas prebiehajúcej štúdie sa výrazne znižoval.

V prípade oboch liečených skupín sa zistili len malé a podobné zmeny základných hodnôt údajov získaných pri teste pulmonálnej funkcie (FEV1, FVC, TLC a DLco).

Čo sa týka krvného tlaku, tepovej frekvencie, fyzického vyšetrenia, röntgenu hrudníka alebo EGG, nezistili sa žiadne anomálie. Ako u skupiny liečenej inhalovaným inzulínom, tak u skupiny liečenej SC inzulínom bola stredná zmena koncentrácie triglyceridov 12,2 mg/dl; stredné zmeny koncentrácie celkového, HDL a LDL cholesterolu boli veľmi nízke.

Vyššie opísaná štúdia slúžila len ako jednoduchý príklad porovnania výsledkov dosiahnutých pri liečení INH inzulínom a SC inzulínom. Hoci výsledky pozorovania telesnej hmotnosti a koncentrácie glukózy v dôsledku hladovania v plazme, získanej pri iných štúdiách, nedosiahli vždy štatisticky významné úrovne, vykazovali tieto výsledky vždy podobné trendy. Tak napríklad pri ďalšej, veľmi podobnej štúdii, ktorá sa vykonávala na pacientoch trpiacich diabetes typu 1 (t.j. inzulín-dependentným diabetes) vo veku od 12 do 65 rokov, sa zistil prírastok telesnej hmotnosti v prípade skupiny liečenej INH inzulínom o 0,2 kg nižší ako v prípade skupiny liečenej SC inzulínom (čo je štatisticky nevýznamný výsledok), pričom koncentrácia glukózy v dôsledku hladovania v plazme bola v prípade skupiny liečenej INH inzulínom o 38 mg/dl nižšia ako v prípade skupiny liečenej SC inzulínom (čo už je štatisticky významný výsledok). Tieto výsledky boli opäť v kontexte s podobnou celkovou glykemickou reguláciou (ktorá sa posudzovala na základe hodnôt HbA1c na konci štúdie) a mierne menším pomerom hypoglykemických udalostí.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pulmonárny inzulín na použitie pri znížení rýchlosti zvyšovania telesnej hmotnosti u diabetického pacienta, ktorý užíva exogénny inzulín na reguláciu koncentrácie cukrov v krvi a ktorý prijíma uvedený inzulín subkutánne a/alebo transdermálne.
2. Pulmonárny inzulín podľa nároku 1, ktorý sa podáva vo forme aerosólovaného inzulínu, pričom tento aerosól sa pripravuje atomizáciou roztoku.
3. Pulmonárny inzulín podľa nároku 1, ktorý sa podáva vo forme suchého prášku.
4. Pulmonárny inzulín podľa nároku 1, kde uvedený pacient užíva exogénny inzulín subkutánnou cestou.
5. Pulmonárny inzulín podľa nároku 1, kde uvedený pacient užíva exogénny inzulín transdermálnou cestou.
6. Pulmonárny inzulín podľa nároku 1, kde u uvedeného pacienta má byť až novo začaté s liečbou inzulínom.
7. Pulmonárny inzulín podľa nároku 1, ktorý je podávaný pomocou hnacej látky vo forme roztoku alebo suspenzie uvedeného inzulínu z inhalátora s odmeriavaním dávok.
8. Pulmonárny inzulín na použitie pri znížení hladiny glukózy v dôsledku hladovania u diabetického pacienta, ktorý užíva exogénny inzulín na reguláciu koncentrácie cukrov v krvi a ktorý prijíma uvedený inzulín subkutánne a/alebo transdermálne.

9. Pulmonárny inzulín podľa nároku 8, ktorý sa podáva vo forme aerosólovaného inzulínu, pričom tento aerosól sa pripravuje atomizáciou roztoku.
10. Pulmonárny inzulín podľa nároku 8, ktorý sa podáva vo forme suchého prášku.
11. Pulmonárny inzulín podľa nároku 8, kde uvedený pacient užíva exogénny inzulín subkutánnou cestou.
12. Pulmonárny inzulín podľa nároku 8, kde uvedený pacient užíva exogénny inzulín transdermálnou cestou.
13. Pulmonárny inzulín podľa nároku 8, kde u uvedeného pacienta má byť až novo začaté s liečbou inzulínom.
14. Pulmonárny inzulín podľa nároku 8, ktorý je podávaný pomocou hnacej látky vo forme roztoku alebo suspenzie uvedeného inzulínu z inhalátora s odmeriavaním dávok.