



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월11일
(11) 등록번호 10-1847485
(24) 등록일자 2018년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/28 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 38/28 (2013.01)
A61K 38/16 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7034895(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년08월11일
심사청구일자 2016년01월06일

(85) 번역문제출일자 2015년12월08일
(65) 공개번호 10-2015-0143894
(43) 공개일자 2015년12월23일
(62) 원출원 특허 10-2011-7004601
원출원일자(국제) 2009년08월11일
심사청구일자 2014년08월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/053443
(87) 국제공개번호 WO 2010/021879
국제공개일자 2010년02월25일

(30) 우선권주장
61/087,943 2008년08월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌
Diabetes Care, 제31권, 제11호, 제2177-2182
면(2008.08.04.).*
2007 대한 당뇨병학회
가이드라인(2008.07.01.[2016.01.21. 검색] 인터넷
URL<<http://cafe.naver.com/0drug/151>>).*
US20070027063 A1
US20050187749 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
팬카인드 코포레이션
미국, 캘리포니아, 웨스트레이크 빌리지, 러셀 랜
치 로드 30930 스위트 301 (우편번호 91362)

(72) 발명자
리차드슨 피터
미국 08551 뉴저지주 링고스 린베일 로드 115
보먼 로버트 에이
미국 06877 코네티컷주 릿지필드 노드 로드 75
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 26 항

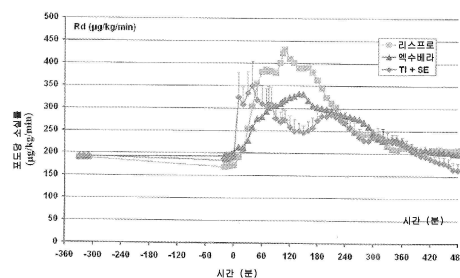
심사관 : 김윤경

(54) 발명의 명칭 초속효성 인슐린의 용도

(57) 요약

본원은 초속효성 인슐린의 식사시 투여 및 하루 동안 기상 후 6시간 내에 인슐린 글라진의 제1 용량의 투여를 포함하는 초속효성 인슐린과 인슐린 글라진의 병용에 의해 고혈당증을 치료하는 개선된 방법을 개시한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/17 (2013.01)

A61K 9/0073 (2013.01)

(72) 발명자

포토즈카 엘리자베스

미국 06801 코네티컷주 베델 컨트리 웨이 24

보스 안데르스 하사거

미국 08540 뉴저지주 프린스턴 콜드 소일 로드 285

페트루치 리차드

미국 코네티컷주 뉴 케이넌 실버마인 로드 917

하워드 켈벨

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 해밀턴 드라이브
907

만 알프레드

미국 91355 캘리포니아주 발렌시아 노쓰 애비뉴 페
인 28903

(30) 우선권주장

61/097,495 2008년09월16일 미국(US)

61/097,516 2008년09월16일 미국(US)

61/138,863 2008년12월18일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

전체 인슐린 용량이 투여됨으로써 매끼 일상 식사와 관련된 혈당증을 조절하기 위한 초속효성 인슐린 제제를 포함하는 약학적 약제로서,

전체 인슐린 용량이

매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 매끼 일상 식사를 위한 표준 용량인 초기 선결정 용량의 상기 약제를 투여하는 단계;

매끼 일상 식사를 시작한 지 1시간 내지 2시간 후 식후 혈당을 측정하는 단계; 및

식후 혈당이 140 mg/dl 초과인 경우, 초기 용량의 25% 내지 100%인 보충 용량의 상기 약제를 투여하는 단계에 의해

섭취한 식사의 당 부하 지수에 대해 조정되는 것인 약학적 약제.

청구항 2

전체 인슐린 용량이 투여됨으로써 매끼 일상 식사와 관련된 혈당증을 조절하기 위한 초속효성 인슐린 제제를 포함하는 약학적 약제로서,

전체 인슐린 용량이

매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 매끼 일상 식사를 위한 표준 용량인 초기 선결정 용량의 상기 약제를 투여하는 단계;

매끼 일상 식사를 시작한 지 1시간 내지 2시간 후 식후 혈당을 측정하는 단계; 및

초기 용량의 25% 내지 100%인 보충 용량의 상기 약제를 투여하는 단계에 의해,

매끼 일상 식사 1 시간 내지 2 시간 후 식후 혈당이 200 mg/dl 이하로 제한되도록, 섭취한 식사의 당 부하 지수에 대해 조정되는 것인 약학적 약제.

청구항 3

제2항에 있어서, 식후 혈당이 180 mg/dl 이하로 제한되는 것인 약학적 약제.

청구항 4

제3항에 있어서, 식후 혈당이 140 mg/dl 이하로 제한되는 것인 약학적 약제.

청구항 5

당뇨병을 앓는 개체에서 1 이상의 매끼 일상 식사와 관련된 혈당증을 조절하기 위한 초속효성 인슐린 제제를 포함하는 약학적 약제로서,

매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 매끼 일상 식사를 위한 표준 용량이며, 매끼 일상 식사를 위한 당뇨병을 앓는 개체의 일반적인 식사량을 기준으로 하여 선결정된 초기 선결정 용량의 50% 내지 75% 또는 100%의 상기 약제가 투여되고;

a) 개체가 영양소 흡수 지연이거나,

b) 개체가 영양소 흡수 연장인 경우

매끼 일상 식사를 시작한 지 30분 내지 120분 후 초기 선결정 용량의 나머지가 투여되고;

a) 매끼 일상 식사에 대한 개체의 칼로리 섭취가 매끼 일상 식사에 대한 개체의 일반적인 칼로리 섭취보다 크거

나,

b) 매끼 일상 식사를 시작한 지 1시간 내지 2시간 후 개체의 식후 혈당이 140 mg/dl 초과인 경우
매끼 일상 식사를 시작한 지 30분 내지 120분 후 보충 용량의 상기 약제가 투여되는 것인 약학적 약제.

청구항 6

제5항에 있어서, 개체가 영양소 흡수 지연인 약학적 약제.

청구항 7

제5항에 있어서, 개체가 영양소 흡수 연장인 약학적 약제.

청구항 8

제5항에 있어서, 매끼 일상 식사에 대한 개체의 칼로리 섭취가 매끼 일상 식사에 대한 개체의 일반적인 칼로리 섭취보다 큰 것인 약학적 약제.

청구항 9

제5항에 있어서, 매끼 일상 식사를 시작한 지 1시간 내지 2시간 후 개체의 식후 혈당이 140 mg/dl 초과인 약학적 약제.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 보충 용량이 매끼 일상 식사를 위한 상기 약제의 초기 선결정 용량의 25% 내지 100%인 약학적 약제.

청구항 11

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 보충 용량이 매끼 일상 식사를 시작한 지 60분 내지 120분 후에 투여되는 것인 약학적 약제.

청구항 12

제6항 또는 제7항에 있어서, 영양소 흡수 지연 또는 연장은 질환 상태와 관련되는 것인 약학적 약제.

청구항 13

제6항 또는 제7항에 있어서, 영양소 흡수 지연 또는 연장은 지방 또는 섬유질이 많은 식사량과 관련되는 것인 약학적 약제.

청구항 14

제6항 또는 제7항에 있어서, 영양소 흡수 지연 또는 연장은 긴 식사 시간과 관련되는 것인 약학적 약제.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입에 의해 투여되는 것인 약학적 약제.

청구항 16

제15항에 있어서, 건조 분말인 약학적 약제.

청구항 17

제16항에 있어서, 인슐린과 회합된 푸마릴 디케토포페라진(FDKP)을 포함하는 것인 약학적 약제.

청구항 18

제16항에 있어서, 인슐린-FDKP를 포함하는 것인 약학적 약제.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 피크 인슐린 농도는 약제 투여 10 내지 30분 후에 일어나는 것인 약학적 약제.

청구항 20

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 최대 포도당 제거 속도는 약제 투여 30 내지 90분 후 일어나는 것인 약학적 약제.

청구항 21

제20항에 있어서, 최대 포도당 제거 속도는 약제 투여 45 내지 60분 후 일어나는 것인 약학적 약제.

청구항 22

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 15 g 초과인 탄수화물을 포함하는 매끼 식사와 함께 투여되는 것인 약학적 약제.

청구항 23

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 60분 내에 간 포도당 생성을 최대로 감소시키기에 충분한 용량으로 투여되는 것인 약학적 약제.

청구항 24

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 1 내지 32의 피하 등가 단위 범위 내의 용량으로 투여되는 것인 약학적 약제.

청구항 25

제15항에 있어서, 인슐린-FDKP를 포함하는 것인 약학적 약제.

청구항 26

제16항에 있어서, 인슐린-FDKP를 포함하는 것인 약학적 약제.

발명의 설명

기술분야

[0001] [관련 출원에 대한 상호 참조]

[0002] 본원은 2008년 8월 11일자에 출원된 미국 가출원 제61/087,943호, 2008년 9월 16일자에 출원된 제61/097,495호 및 제61/097,516호 및 2008년 12월 18일자에 출원된 제61/138,863호로부터 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권의 이익을 주장하고, 이들 가출원의 각각의 내용은 참조문헌으로 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] [기술분야]

[0004] 본 발명은 초속효성 식사시 인슐린에 의해 진성 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 특정 실시양태는 상기 제제의 독특한 동력학적 프로파일의 이점을 취하는 다양한 투여 방식 및 진성 당뇨병(2형)의 표준 치료 계획에서 1종 이상의 경구 항당뇨병제에 대한 상기 인슐린의 대체에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 진성 당뇨병(이하, 당뇨병)은 현재 전세계적으로 적어도 200백만명의 사람을 괴롭히고 있다. 당뇨병의 2가지 주요 아류형으로는 제1형 및 제2형을 들 수 있다. 제1형 당뇨병은 당뇨병으로 고통받는 200백만명 중 약 10%를 차지한다. 제1형 당뇨병은 랑게르한스 이자섬에서 인슐린 분비 β -세포의 자가면역 파괴에 의해 야기된다. 제2형 당뇨병은 당뇨병으로 고통받는 사람 중 나머지 90%를 차지하고, 그 출현율이 증가하고 있다. 제2형 당뇨병은 항상 그러한 것은 아니지만 대개는 비만과 관련되고, 이미 후발성 또는 성인 발병 당뇨병이라 일컬어지지만, 지금은 더욱 어린 사람에서 그 출현율이 계속해서 더욱 증가하고 있다. 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 부적합한

인슐린 분비의 조합에 의해 야기된다.

[0006] 인슐린의 생리적 역할

[0007] 스트레스가 없는 정상적인 객체에서, 기저 포도당 수치는 내재성 피드백 루프로 인해 매일 동일하게 유지되는 경향이 있다. 혈장 포도당 농도가 증가하는 여타의 경향은 인슐린 분비 증가 및 글루카곤 분비 억제에 의해 상쇄되고, 이것은 간 포도당 생성(포도당 신생 및 글리코겐 저장물로부터의 배출) 및 조직 포도당 흡수를 조절하여 혈장 포도당 농도를 일정하게 유지시킨다. 객체가 여타의 다른 이유로 체중이 증가하거나 인슐린 저항성이 되는 경우, 혈당 수치는 증가하여, 인슐린 저항성에 대해 보상하기 위해 인슐린 분비가 증가한다. 따라서, 포도당 및 인슐린 수치는 포도당의 비교적 정상적인 생성 및 이용을 유지시키면서 이의 농도 변화를 최소화하도록 조절된다.

[0008] 인슐린 분비의 5개의 상이한 단계가 확인되었다: (1) 인슐린이 흡수후 상태에서 배출되는 기저 인슐린 분비; (2) 여타의 영양소가 소화관에 의해 흡수되기 전에, 췌장 신경 자극에 의해 매개되는, 음식의 시각, 후각 및 미각에 의해 인슐린 분비가 촉발되는 뇌상(cephalic phase); (3) β -세포가 포도당의 신속한 증가 또는 다른 분비 촉진제에 노출된 후 초기 폭발적인 인슐린이 처음 5~10분 내에 분비되는 초기 단계 인슐린 분비; (4) 인슐린 수치가 보다 점진적으로 상승하고 자극의 정도 및 기간과 관련되는 제2 단계 인슐린 분비; 및 (5) 오직 시험관 내 기재되는 인슐린 분비의 제3 단계. 이러한 단계 동안, 많은 다른 호르몬과 같이 인슐린이 박동식으로 분비되어, 혈중 농도가 변동한다. 변동은 혈당 농도의 변동과 관련되는 (80~120분마다 발생하는) 느린 변동에 중첩되는 (매 8~15분마다 발생하는) 신속한 맥박을 들 수 있다.

[0009] 포도당(특히 아미노산) 이외의 다른 활발한 기질 및 호르몬 및 약물에 의해 인슐린 분비가 유도될 수 있다. 음식 섭취 후 관찰되는 인슐린 반응이 혈당 수치 증가만으로 설명될 수 없지만, 또한 식사에서 유리 지방산 및 다른 분비 촉진제의 존재, 자연적으로 활성화된 뇌상 및 위장 호르몬과 같은 다른 인자에 따라 달라진다는 것이 중요하다.

[0010] 객체에게 정맥내 포도당 유발이 제공될 때, 피크를 갖는 신속한 증가, 피크간 바닥 및 후속하는 느리게 증가하는 단계를 포함하는 이상성 인슐린 반응이 관찰되었다. 예컨대, 포도당 볼루스 또는 포도당 주입 후에 포도당 농도가 신속히 증가할 때에만 이러한 이상성 반응이 관찰되었다. 생리 조건 하에 관찰되는 것인, 포도당 투여의 느린 증가는 포도당의 볼루스 주입에 반응하여 관찰되는 잘 알려진 이상성 반응 없이 보다 점진적으로 증가하는 인슐린 분비를 유도한다.

[0011] 정상 생리 조건 하에 초기 단계 인슐린 반응의 모델링에 의하면, 식사 후, 포도당 농도가 포도당의 정맥내 볼루스 주사에 의해 관찰되는 것(대략 3~10분 내 C_{max} 도달)보다 점진적으로 증가(대략 20분 내 C_{max} 도달)한다는 것을 보여준다.

[0012] 건강한 췌장 β -세포는 문맥 순환 및 말초 둘 다에서 혈청 인슐린을 신속히 증가시키는 식사와 같은 포도당 노출에 초기 반응을 발생시킨다. 반대로, 초기 단계 인슐린 반응이 손상된 결합 β -세포는 식사와 같은 포도당 노출에 완만한 반응을 발생시킨다.

[0013] 포도당 섭취 이후 초기 비교적 신속한 인슐린 반응이 식후 포도당 항상성의 유지에서 중요한 역할을 한다는 것을 나타내는 증거가 점점 더 많다. 인슐린 농도의 초기 급증은 주로 내인성 포도당 생성의 억제를 통해 초기 포도당 변동을 제한할 수 있다. 따라서, 당뇨병 객체에서 신속한 인슐린 반응의 유도는 개선된 혈당 항상성을 발생시킬 것으로 예상된다.

[0014] 정상적인 객체에서, 식사는 폭발적인 인슐린 분비를 유도하여, 혈청 인슐린 농도가 비교적 신속히 급증한 후 비교적 빨리 감소한다(도 1 참조). 이러한 초기 단계 인슐린 반응은 간으로부터의 포도당 배출의 차단 또는 감소를 담당한다. 이후, 항상성 메커니즘은 포도당 부하에 인슐린 분비(및 혈청 인슐린 수치)를 일치시킨다. 이것은 완만히 증가한 혈청 인슐린 수치가 기준선으로 다시 느리게 감소하는 것으로서 관찰되고 2단계 동력학이다.

[0015] 당뇨병

[0016] 당뇨병의 중심적인 특징은 손상된 β -세포 기능이다. 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병 둘 다에서 질환 진행 초기에 발생하는 비정상 상태는 섭취에 의해 유도되는 신속한 인슐린 반응의 소실이다. 결과적으로, 간은 포도당을 계속해서 생성하여, 이것은 섭취되고 식사의 기본 성분으로부터 흡수되는 포도당에 추가된다.

[0017] 제2형 당뇨병 환자는 통상적으로 혈당 수치 증가에 반응 지연을 보인다. 정상적인 객체는 보통 음식 섭취 후 2

~3분 내에 인슐린을 배출하기 시작하지만, 제2형 당뇨병 환자는 혈당이 증가하기 시작할 때까지 내인성 인슐린을 분비하지 않고, 이후 2단계 동력학에 의해, 즉 농도의 긴 고원으로의 느리게 증가한다. 그 결과, 내인성 포도당 생성은 섭취 후 차단되지 않고 계속되어 환자는 고혈당증(혈당 수치 증가)을 경험한다. 제2형 당뇨병의 다른 특징은 인슐린 저항성이라 칭하는 인슐린 작용 손상이다. 인슐린 저항성은 최대 포도당 제거 속도(GER_{max}) 감소 및 이 GER_{max} 를 얻기 위해 필요한 인슐린 농도 증가 둘 다로서 나타난다. 따라서, 소정의 포도당 부하를 취급하기 위해, 더 많은 인슐린이 필요하고 이 인슐린 농도 증가는 오랜 시간 기간 동안 유지되어야 한다. 결과적으로, 당뇨병 환자는 긴 시간 기간 동안 포도당 농도 증가에 다시 노출되고, 이것은 인슐린 저항성을 더 악화시킨다. 추가로, 혈당 수치 증가 연장은 그 자체로 β 세포에 독성을 나타낸다.

[0018] 제1형 당뇨병은 신체 자체의 면역계에 의한 췌장의 인슐린 생성 세포(β -세포)의 파괴의 결과로서 발생한다. 이것은 궁극적으로 완전한 인슐린 호르몬 결핍을 발생시킨다. 제2형 당뇨병은 다르고 덜 잘 알려진 상황으로부터 발생한다. 초기 단계 인슐린 배출의 초기 손실과 그 결과로 발생하는 연속 포도당 배출은 포도당 농도 증가에 기여한다. 높은 포도당 수치는 인슐린 저항성을 촉진하고, 인슐린 저항성은 혈청 포도당 농도의 증가 연장을 발생시킨다. 이러한 상황은 훨씬 높은 농도의 인슐린이 혈당 수치를 조절하는 데 덜 효과적인 자기 증폭 사이클을 발생시킬 수 있다. 또한, 상기 기재된 바대로, 포도당 수치 증가는 β -세포에 독성을 나타내서, 기능적 β -세포의 수를 감소시킨다. 이자성에 영양 공급하는 미소혈관계의 성장 또는 유지를 손상시키는 유전적 결함은 또한 이의 악화에 중요한 역할을 담당할 수 있다(Clee, S.M., et al. *Natures Genetic* 38:688-693, 2006). 결국, 췌장은 제압당하고, 객체는 제1형 당뇨병을 앓는 사람과 유사한 인슐린 결핍을 진행시킨다.

[0019] 요법

[0020] 인슐린 요법은 제1형 당뇨병을 위한 표준 치료법이다. 초기 제2형 당뇨병은 식이 및 운동으로 치료할 수 있고, 대부분의 초기 단계 제2형 당뇨병 환자는 현재 경구 항당뇨병제로 치료하지만, 성공이 제한적이다. 환자는 일반적으로 질환이 진행됨에 따라 인슐린 요법으로 이행한다. 그러나, 이러한 치료는 치유를 의미하지 않는다.

[0021] 통상의 진행시, 사용되는 제1 경구 항당뇨병제는 간 포도당 생성의 억제자인 메트포르민이다. 메트포르민의 사용은 체중 증가 또는 저혈당증과 관련되지 않는다. 메트포르민 치료가 고혈당증을 조절하는 데 불충분한 경우, 인슐린 분비 촉진제, 가장 통상적으로 설포닐우레아를 치료 요법에 추가할 수 있다. 분비 촉진제는 평균 혈당 수치를 낮추기 위해 인슐린의 기저 수치를 상승시킨다. 설포닐우레아의 사용은 체중 증가와 관련되고 저혈당증을 야기할 수 있지만, 중증 저혈당증에서는 드물다. 고혈당증을 조절하는 데 2종의 경구 항당뇨병제의 병용이 부적합한 경우, 글리타존과 같은 제3 경구 제제 또는 지속형 기저 인슐린 중 어느 하나를 요법에 추가할 수 있다. 질환이 진행되면서, 인슐린 요법은 매끼 일상 식사 중 적어도 몇 회 식사와 관련되어 투여되는 중간형 및 단기성(속효성) 인슐린 제제의 추가에 의해 강화될 수 있다.

[0022] 현행 인슐린 요법 양상은 내인성으로 생성되는 인슐린을 보충 또는 대체하여 기저 및 2단계 유사 프로파일을 제공하지만 초기 단계 동력학을 모방하지 않는 것이다(도 2 참조). 추가로, 종래 인슐린 요법은 대개 인슐린의 오직 1일 1회 또는 2회 주사를 포함한다. 그러나, 혈당 수치의 더 우수한 조절을 제공하는 보다 집중적인 요법, 예컨대 1일 3회 이상의 투여가 명확히 유리하지만(예를 들면 문헌[Nathan, D.M., et al., *N Engl J Med* 353:2643-53, 2005] 참조), 많은 환자는 추가로 주사를 맞기를 꺼린다. 이러한 종래 인슐린 제제의 사용은 중증의 생명을 위협하는 저혈당 사건을 비롯한 저혈당증의 중대한 위험 및 체중 증가와 관련된다.

[0023] 최근까지, 피하(SC) 주사가 상업적으로 구입 가능한 환자에 의한 자가 투여용 인슐린을 전달하는 유일한 경로였다. 그러나, SC 인슐린 투여는 투여되는 인슐린에 대한 최적 약력학을 발생시키지 않는다. (속효성 인슐린 유사체더라도) 혈액으로의 흡수는 혈청 인슐린 농도의 신속한 급등의 식사시 생리적 인슐린 분비 패턴을 모방하지 못한다. 피하 주사는 또한 제2형 당뇨병 환자에게 인슐린을 제공하는 데 있어서 이상적이지 않고, 실제로 길고 변동하며 느린 혈류로의 흡수 속도로 인해 인슐린 작용을 악화시킬 수 있다. 그러나, 인슐린이 식사와 함께 정맥내로 투여되는 경우, 초기 단계 제2형 당뇨병 환자는 간 포도당 배출의 차단을 경험하고 생리적 포도당 조절 증가를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 또한, 이의 유리 지방산 수치는 인슐린 요법이 없을 때보다 빠른 속도로 하강한다. 가능하게는 제2형 당뇨병을 치료하는 데 효과적이지만, 환자가 매끼 식사에 인슐린을 정맥내로 투여하는 것이 안전하거나 실현 가능하지 않으므로, 인슐린의 정맥내 투여는 합당한 해결책이 아니다.

[0024] 짧은 시간 기간 동안, 당뇨병의 치료를 위해 시판되는 흡입형 인슐린, EXUBERA[®](Pfizer)가 있었다. 이 인슐린 제제는 주사용 속효성 유사체와 유사한 약동학 프로파일을 가지고 표준 치료 패러다임에서 단기성 인슐린에 대한 대체물로서 사용되었다. 이 인슐린 제제는 환자가 주사를 피해 단기성 인슐린을 사용하도록 허용하였지만,

다른 주목할 만한 이점을 제공하지 못했고, 상업적으로 실패하였다. 또한, 이의 동력학 프로파일이 피하로 투여되는 레글린 인슐린 및 속효성 인슐린과 너무 유사하므로, 생체이용률의 차이를 확인한 후, 이의 투약 및 투여 방식은 일반적으로 이 피하 인슐린의 것을 모방한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0025] 상업적으로 구입 가능하진 않지만, 초속효성 인슐린, 인슐린-푸마릴 디케토피페라진(FDKP)이 개발 중에 있다. 인간 연구에서 이 인슐린 제제 사용의 경험 증가는, 혈당 조절 개선을 얻기 위해 이것이 다양한 상황 및 환자 인구에 적용되면서, 이의 독특한 동력학 프로파일이 상이한 투약 계획 및 투여 방식을 수용할 수 있다는 것을 보여준다. 상기 방법은 본 개시내용의 목적이다.

과제의 해결 수단

[0026] 본원에 개시된 실시양태는 초속효성 인슐린 제제를 사용하여 제1형 및 제2형 둘 다를 포함하는 진성 당뇨병을 치료하는 데 유용한 방법을 포함한다. 개시된 방법은 용량을 결정하는 절차, 식사마다 조정되지 않는 표준 용량의 용도, 인슐린 제제가 식사 시작시 및 뒤이은 제때의 시점에 투여되는 분할 용량의 용도에 관한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이고, 폐 흡입에 의해 투여된다. 이 제제는 피하 인슐린 저항성을 갖는 환자의 치료에서 사용하는 것이 유리할 수 있고, 이 환자의 선택 방법은 또한 본원에 개시되어 있다.

[0027] 상기 방법의 실시양태는 식사 관련 초기 단계 인슐린 반응을 모방하는 방식의 인슐린 투여를 포함한다. 초기 단계 동력학을 모방하는 데 있어서, 최고 혈청 인슐린 수치가 투여 약 12분 내지 약 30분 내에 도달할 수 있다. 혈청 인슐린 수치는 또한 투여 약 2시간 또는 3시간 내에 기저선으로 다시 접근한다. 이러한 방식으로 초기 단계 동력학을 모방하는 인슐린 제제를 본원에서 초속효성 인슐린이라 칭한다. 일 실시양태에서, 포도당 변동을 줄이거나 조절하기에 충분한 용량을 사용한다. 일 실시양태에서, 인슐린을 식사시간에, 즉 식사 시작 전 약 10분, 바람직하게는 5분 내에, 또는 식사 시작 후 30분, 25분, 15분 또는 10분 내에 인슐린 요법을 필요로 하는 환자에게 투여한다. (위장 배출이 정상인 환자의 경우 시작 후 더 짧은 시간이 바람직하고, 위장 배출이 지연되는 환자의 경우 시작 후 더 긴 시간이 적절하다). 추가의 실시양태에서, 인슐린을 (식사 시작 ± 10분 내인) 식사 시작시 초기에 및 2차 시기에, 예컨대 식사 시작 30~120분 후에 2회 이상 투여한다.

[0028] 바람직한 실시양태에서, 인슐린과 회합된 푸마릴 디케토피페라진(FDKP)을 포함하는 건조 분말 제제의 흡입에 의해 폐 전달을 성취한다. 이러한 용법에서, 본원에서 사용되는 "푸마릴 디케토피페라진"이란 용어는 이의 염을 또한 포함한다. 이러한 일 실시양태는 인슐린 및 FDKP 염을 포함한다. 이러한 또 다른 실시양태에서, 인슐린은 FDKP와 복합체를 형성한다. 예를 들면, 인슐린은 본원에서 총체적으로 "인슐린-FDKP"이라 칭하지만, 또한 TECHNOSPHERE[®] 인슐린(T1, MannKind Corp.)이라고도 칭하는 자기 조립 결정질 FDKP 마이크로입자의 표면에 복합체를 형성할 수 있다(이것에 결합할 수 있다). 다른 실시양태에서, FDKP는, 예를 들면 3,6-디(숙시닐-4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진("숙시닐 디케토피페라진", SDKP)과 같은 다른 C 치환 디케토피페라진에 의해 대체될 수 있다. 이 실시양태의 양태에서, 하기 실시예에서 사용되고 US 제7,305,986호 및 제7,464,706호(참조문헌으로 그 전문이 본원에 포함됨)에 기재되어 있는 MEDTONE[®] 흡입기 시스템(MannKind Corp.)과 같은 단위 용량 흡입기의 사용에 의해 전달이 수월해진다. 이 시스템에 가득 채웠을 때를 기준으로 한 바람직한 용량은 푸마릴 디케토피페라진과 복합체화된 인슐린, 또는 등가물의 약 7.5 IU 내지 120 IU, 특히 15 IU 내지 90 IU 또는 24 IU 이상의 범위이다. 또한, 용량을 흡입기로부터 배출되는 용량으로 표현할 수 있다. 이 용량은 바람직하게는 6 U 내지 72 U 또는 96 U의 환자 용량에 대해 흡입기 카트리지가당 6 U 내지 48 U 범위이다. 하기 기재된 바대로, 용량을 더 보편적으로는 피하 등가(subQ eq) 단위로 표현할 수 있다. 이 단위에서, 바람직한 용량은 1~32 이상의 단위, 예를 들면 3, 6, 9 ... 또는 4, 8, 12 ... subQ eq 단위의 범위이다. 예를 들면, 미국 특허 출원 제 12/484,125호, 제12/484,129호 및 제12/484,137호에 기재된 대안적인 흡입기 시스템에 의해, 20~22 IU로 충전된 카트리지로 3~4 subQ eq 단위의 용량을 얻는다.

[0029] 일 실시양태에서, 인슐린 용량은 포도당 변동을 조절하기에 충분한 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 인슐린은 약 투여 15분 내에 최고 혈청 수치에 도달한다. 또 다른 실시양태에서, 최고 혈청 인슐린 수치는 60 mU/L 이상이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 최고 혈청 인슐린 농도는 투여된 인슐린 농도 기저선보다 적어도 60 mU/L, 100 mU/L 또는 120 mU/L 높다. 이 실시양태의 일 양태에서, 수혜자는 제2형 당뇨병을 앓는다. 또 다른 실시양태에서, 인슐린 용량은 혈당 수치를 조절하기에 충분하다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 인슐린 용량은 간

으로부터의 포도당 배출을 줄이거나 억제하기에 충분하다. 이 실시양태의 일 양태에서, 억제는 수시간 지속된다 (도 5 참조). 이 실시양태의 일 양태에서, 내인성 포도당 생성의 최저치는 바람직하게는 60분 이하 내에, 보다 바람직하게는 50분 이하 내에, 훨씬 더 바람직하게는 약 40분 내에 레귤러 인슐린 또는 속효성 인슐린 유사체의 피하 투여 후보다 빨리 도달한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 용량은 내인성 포도당 생성을 최대로 억제하기에 충분하다.

- [0030] 추가의 실시양태는 혈당 조절 개선을 필요로 하는 환자를 선택하는 단계, 현행 치료를 중단하는 단계 및 매일 2회 이상의 식사와 함께 초속효성 인슐린을 통상적으로 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병을 앓는 환자의 개선된 치료 방법을 제공한다.
- [0031] 다른 실시양태에서, 혈당 조절 개선에 대한 필요성은 HbA1c 수치로부터 결정한다. 일 실시양태에서, 혈청 HbA1c의 수치는 8% 이상이다. 훨씬 다른 실시양태에서, 혈청 HbA1c의 수치는 7.5% 이상, 7.0% 이상, 6.5% 이상 또는 6.0% 이상이다. 다른 실시양태에서, 혈당 조절 개선에 대한 필요성은 평균 포도당 변동폭의 증가 또는 식후 혈당 수치 증가로부터 결정한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 환자는 산화 스트레스 증가의 증거를 갖고 산화 스트레스는 8-이소 PGF(2a) 수치에 의해 측정한다. 산화 스트레스 증가는 평균 포도당 변동폭 증가와 상관된다.
- [0032] 이 실시양태의 일 양태에서, 환자는 추가로 체중 증가를 예방할 필요가 있고, 초속효성 인슐린에 의한 치료는 체중 증가, 또는 다른 치료 방식으로부터 예상된 것만큼 높은 체중 증가를 발생시키지 않는다. 관련 실시양태에서, 환자는 비만증이고/이거나 체중 감소를 필요로 하고, 초속효성 인슐린에 의한 치료는 체중 감소, 안정한 체중, 또는 다른 치료 방식으로부터 예상된 것만큼 적은 체중 증가를 발생시킨다. 이 실시양태는 체중 감소 또는 그외 예상된 체중 증가보다 적은 체중 증가를 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 식사시간 초속효성 인슐린에 의한 치료의 12주 이상에서 평가를 수행한다. 또 다른 양태에서, 24주 이상에서 평가를 수행한다. 훨씬 다른 양태에서, 36주 이상 또는 48주 이상에서 평가를 수행한다.
- [0033] 다양한 실시양태에서, 상기 방법은 혈당 조절의 개선의 평가를 더 포함한다. 일 실시양태에서, 혈당 조절을 HbA1c 수치로서 평가한다. 또 다른 실시양태에서, 혈당 조절을 식후 포도당 변동으로서 평가한다. 일 양태에서, 식후 포도당 변동을 식후 혈당 수치로서 평가한다. 또 다른 양태에서, 이를 산화 스트레스, 예를 들면 8-이소 PGF(2a) 수치로서 또는 당해 분야에 공지된 다른 표시자로서 평가한다. 또 다른 실시양태에서, 혈당 조절을 공복 혈당으로서 평가한다. 추가의 실시양태에서, 이 인자를 다양한 조합으로서 평가한다. 실시양태의 일 양태에서, 평가를 식사시간 초속효성 인슐린에 의한 치료의 12주 이상에서 수행한다. 또 다른 양태에서, 평가를 24주 이상에서 수행한다. 훨씬 다른 양태에서, 평가를 36주 이상 또는 48주 이상에서 수행한다.
- [0034] 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린을 매일 2회 이상의 식사와 함께 통상적으로 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린을 매일 3회 이상의 식사와 함께 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린을 매일 매끼 주요 식사 또는 실제 식사와 함께 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린을 15 g 초과인 탄수화물을 포함하는 임의의 식사와 함께 투여한다.
- [0035] 몇몇 실시양태는 하나 또는 다른 추천 치료에 대해 초속효성 인슐린 제제의 식전 투여를 대체하여 당뇨병에 대한 관리 치료 요법의 현행 표준을 변경하는 것을 포함한다.
- [0036] 일 실시양태는 초속효성 인슐린을 인슐린 글라진과 같은 지속형 인슐린 유사체와 더 효과적으로 병용하는 방법을 제공한다. 이 실시양태에서, 초속효성 인슐린의 식사시 투여는 하루 중 기상 후 6시간 내에 투여되는 지속형 인슐린 유사체의 아침 투여와 병용된다. 이 실시양태의 양태에서, 지속형 인슐린 유사체 용량을 기상 1시간, 2시간, 3시간 또는 4시간 내에 투여한다. 이 실시양태의 일 양태에서, 지속형 인슐린 유사체는 인슐린 글라진이 다. 이 실시양태의 또 다른 양태에서, 지속형 인슐린 유사체는 인슐린 디터머이다. 관련 양태에서, 지속형 인슐린 유사체는 인슐린 글라진이고, 제2 용량을 아침 투여 8시간 내지 14시간 후 투여한다. 대안적으로, 제1 용량은 오직 낮 동안에 투여되는 용량이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 지속형 인슐린의 주사를 사용하는 것 대신에, 인슐린 펌프를 사용하여 인슐린, 예를 들면 레귤러 휴먼 인슐린의 연속 주입을 제공한다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린 및 디케토피페라진을 포함한다. 특정 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP를 포함한다.
- [0037] 몇몇 실시양태는 인슐린 분비 촉진제를 사용한 치료에 대해 초속효성 인슐린의 식사시 투여를 대체하여 제2형 당뇨병에 대한 관리 치료 요법의 현행 표준을 변경하는 것을 포함한다. 다른 실시양태는 인슐린 감작제를 사용한 치료에 대해 초속효성 인슐린의 식사시 투여를 대체하여 제2형 당뇨병에 대한 관리 치료 요법의 현행 표준을 변경하는 것을 포함한다. 훨씬 다른 실시양태는 인슐린 분비 촉진제 및 인슐린 감작제 둘 다를 사용한 치료에

대해 초속효성 인슐린의 식사시 투여를 대체하여 제2형 당뇨병에 대한 관리 치료 요법의 현행 표준을 변경하는 것을 포함한다.

- [0038] 본원에 개시된 일 실시양태에서, 본 발명은 간 포도당 생성의 억제제 및 인슐린 분비 촉진제에 의해 현재 치료 중인 제2형 당뇨병을 앓는 환자를 선택하는 단계; 인슐린 분비 촉진제에 의한 치료를 중단하는 단계; 및 1회 이상의 정규 식사와 함께 초속효성 인슐린 제제를 통상적으로 투여하는 단계를 포함하는 제2형 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 간 포도당 생성의 억제제에 의한 치료 역시 중단한다.
- [0039] 또 다른 실시양태에서, 인슐린 저항성 범위의 아래쪽 부분의 인슐린 저항성을 갖는지에 대해 환자를 추가로 선택한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 체중 증가를 줄이거나 예방할 필요가 있는지에 대해 환자를 추가로 선택한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 공복 혈당이 충분히 또는 적당히 조절되는지에 대해 환자를 추가로 선택한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 8 이상의 HbA1c 수치를 갖는지에 대해 환자를 추가로 선택한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 평균 포도당 변동폭 증가가 있는지에 대해 환자를 추가로 선택한다.
- [0040] 훨씬 또 다른 실시양태에서, 투여 단계는 주사를 포함하지 않고, 여기서 환자는 또한 인슐린을 사용한 치료에 대한 후보자이고, 환자를 주사 바늘 공포증이 있는지 또는 빈번한 주사를 피하길 원하는지를 기초로 추가로 선택한다.
- [0041] 또 다른 실시양태에서, 간 포도당 생성의 억제제는 메트포르민이고, 인슐린 분비 촉진제는 설포닐우레아이다. 일 실시양태에서, 건조 분말과 같은 초속효성 인슐린 제제를 흡입에 의해 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP와 같은 인슐린과 회합된 푸마릴 디케토피페라진(FDKP)을 포함한다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제를 15 g 초과인 탄수화물을 포함하는 매끼 식사와 함께 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제를 투여 60분 내에 간 포도당 생성을 최대로 감소시키기에 충분한 용량으로 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제를 1 내지 32의 피하 등가 단위 범위 내의 용량으로 투여한다.
- [0043] 일 실시양태에서, 본원은, 혈당 조절 개선을 필요로 하고 간 포도당 생성의 억제제와 인슐린 분비 촉진제에 의한 병용 치료에 대한 후보가 될 수 있는, 간 포도당 생성의 억제제에 의해 현재 치료 중인 제2형 당뇨병을 앓는 환자를 선택하는 단계; 및 대신에 상기 간 포도당 생성의 억제제에 의한 치료를, 1회 이상의 정규 식사와 함께 초속효성 인슐린 제제를 통상적으로 투여하는 것과 병용하는 단계를 포함하는 제2형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다.
- [0044] 일 실시양태에서, 본원은 인슐린 감각제 및 인슐린 분비 촉진제에 의해 현재 치료 중인 제2형 당뇨병을 앓는 환자를 선택하는 단계; 인슐린 분비 촉진제에 의한 치료를 중단하는 단계; 및 매끼 식사와 함께 초속효성 인슐린 제제를 통상적으로 투여하는 단계를 포함하는 제2형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 인슐린 감각제에 의한 치료 역시 중단한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 인슐린 저항성 범위의 위쪽 부분의 인슐린 저항성을 갖는지에 대해 환자를 추가로 선택한다. 또 다른 실시양태에서, 인슐린 감각제는 피오글리타존과 같은 티아졸리딘디온(TZD)이다.
- [0045] 일 실시양태에서, 본원은 초속효성 인슐린의 식사시 투여 및 하루 중 기상 후 6시간 내의 지속형 인슐린 유사체의 일정 용량의 투여를 포함하는 초속효성 인슐린과 지속형 인슐린 유사체의 병용에 의한 고혈당증의 개선된 치료 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 고혈당증은 제2형 당뇨병에 기인한다. 또 다른 실시양태에서, 지속형 인슐린 유사체를 기상 후 3시간 내에 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 지속형 인슐린 유사체는 인슐린 디터머 또는 인슐린 글라진이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 지속형 인슐린은 인슐린 글라진이고, 상기 방법은 인슐린 글라진의 제2 용량을 투여하는 것을 더 포함하고, 제2 용량을 상기 기상 후 투여로부터 8시간 내지 14시간 후 투여한다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린은 인슐린-FDKP와 같은 인슐린 및 디케토피페라진을 포함하는 제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린은 페로의 흡입에 의해 투여한다.
- [0047] 일 실시양태에서, 본원은 초속효성 인슐린의 식사시 투여 및 인슐린 펌프에 의한 단기성 인슐린의 연속 주입을 포함하는 초속효성 인슐린과 외인성 기저 인슐린의 병용에 의한 고혈당증의 개선된 치료 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 단기성 인슐린은 레글러 휴먼 인슐린 또는 속효성 인슐린 유사체이다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다.
- [0048] 일 실시양태에서, 본원은 매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 선결정 용량의 초속효성 인슐린 제제를 투여하는

단계를 포함하는 식사량에 대해 인슐린 용량을 조정하지 않고 매끼 일상 식사와 관련된 혈당증을 조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 식사량은 선결정 용량의 결정에서 사용되는 일반적인 식사 용량의 25% 이상, 50% 이상, 150% 이하 또는 200% 이하이다.

- [0049] 일 실시양태에서, 본원은 영양소 흡수 지연을 보이는 환자를 선택하는 단계; 매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 선결정 용량의 50% 내지 75%의 초속효성 인슐린 제제를 투여하는 단계; 및 매끼 일상 식사를 시작한 지 30 내지 120분 후 선결정 용량의 나머지를 투여하는 단계를 포함하는 영양소 흡수 지연 또는 연장을 보이는 환자에 대해 매끼 일상 식사와 관련된 혈당증을 조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다.
- [0050] 또 다른 실시양태에서, 영양소 지연은 흡수 질환 상태와 관련된다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 영양소 흡수 지연은 지방 또는 섬유질이 많은 식사 내용과 관련된다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 영양소 흡수 연장은 긴 식사 시간과 관련된다.
- [0051] 일 실시양태에서, 본원은 매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 초기 선결정 용량의 초속효성 인슐린 제제를 투여하는 단계; 매끼 일상 식사를 시작한 지 1시간 내지 2시간 후 식후 혈당을 결정하는 단계; 및 식후 혈당이 140 mg/dl 초과인 경우, 초기 용량의 25% 내지 100%인 제2 용량의 초속효성 인슐린 제제를 투여하는 단계를 포함하는 인슐린 용량을 섭취한 식사의 당 부하 지수에 대해 조정하여 매끼 일상 식사와 관련된 혈당증을 조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다.
- [0052] 일 실시양태에서, 본원은 비정상적으로 높은 인슐린 용량에 기초하여 피하 인슐린 저항성을 갖는 환자를 선택하는 단계; 피하로 투여되는 속효성, 단기성 또는 중간형 인슐린 제제에 의한 치료를 중단하는 단계; 및 식후 저혈당증의 조절에 효과적인 흡입에 의한 인슐린-FDKP의 식사시 용량의 투여에 의한 치료를 개시하는 단계를 포함하는 피하 인슐린 저항성을 갖는 당뇨병 환자의 치료 방법을 제공한다.
- [0053] 또 다른 실시양태에서, 비정상적으로 높은 인슐린 용량은 2 단위/Kg/일 이상이다. 또 다른 실시양태에서, 선택 단계는 환자가 정상 또는 정상에 가까운 내인성 기저 인슐린 수치를 갖는지를 기초로 한 선택을 더 포함한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 내인성 기저 인슐린 수치는 50 μ U/ml 이하이다.
- [0054] 또 다른 실시양태에서, 선택 단계는 주사 부위 지방위축증 또는 지방이영양증을 기초로 한 선택; 환자가 집중 인슐린 요법을 받는 동안 6개월 내지 9개월의 기간 내에 2회 HbA1c 수치 결정치가 9% 이상이 되는지를 기초로 한 선택; 또는 환자가, 자신의 인슐린 요법 및 임의의 식이 또는 운동 요법에 충실함에도 불구하고 고혈당증 및/또는 저혈당증 기간을 특징으로 하는 생명을 위협하는 혈당 불안정성을 갖는지를 기초로 한 선택 중 하나를 더 포함한다.
- [0055] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 상대 생체이용률에 기초한 조정 후 훨씬 더 적은 용량의 인슐린에 의해 혈당이 유사한 또는 개선된 정도로 조절되는지를 판단하여 환자가 피하 인슐린 저항성을 갖는지를 확인하는 단계를 더 포함한다.
- [0056] 일 실시양태에서, 본원은 매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 저용량의 초속효성 인슐린을 투여하는 단계로서, 상기 용량은 1주 이하의 적정 기간 내에 3일 이상 동안 매일 적정하는 것인 단계; 후속 적정 기간마다 용량을 상기 저용량의 양만큼 반복적으로 증가시켜, 매끼 일상 식사를 위한 식사시간에 투여하는 단계로서, 상기 용량은 적정 종점에 도달할 때까지 적정 기간 내에 3일 이상 매일 적정하는 것인 단계를 포함하는 매끼 일상 식사에 대해 초속효성 인슐린의 개체별 용량을 결정하는 방법을 제공한다.
- [0057] 또 다른 실시양태에서, 저용량은 단위 용량 카트리지로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 적정 기간은 3일 또는 1주일이다. 또 다른 실시양태에서, 저용량은 1~5 subQ eq 단위이다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다.
- [0058] 또 다른 실시양태에서, 적정 종점은 (1) 식후 2시간째의 혈당 중간값이 70 내지 110 mg/dl인 지점, (2) 피하 등가(subQ eq) 단위에 기초한 용량이 최대 용량이 될 때, (3) 장기간 SMBG가 36 mg/dl 미만인 중증 저혈당증의 에피소드가 발생하여, 용량을 저용량 카트리지로 하나에 해당하는 양만큼 감소시킬 때 및 (4) 장기간 SMBG가 70 mg/dl 미만인 경증 내지 중등증 저혈당증의 에피소드가 발생하여, 용량을 1주 동안 저용량 카트리지로 하나에 해당하는 양만큼 감소시킨 후, 적정을 재개하여, 상기 (1)~(3)의 종점 중 어느 하나에 도달할 때 또는 용량이 경증 내지 중등증 저혈당증을 다시 발생시키는 수치보다 낮은 수치로 설정될 때로부터 선택된다.
- [0059] 또 다른 실시양태에서, 두끼 이상의 일상 식사에 대한 용량을 동시에 적정한다. 또 다른 실시양태에서, 두끼 이

상의 일상 식사에 대한 용량을, 최고 식후 2시간 혈당을 발생시키는 일상 식사로부터 최저 식후 2시간 혈당을 발생시키는 일상 식사까지 연속적으로 적정한다.

[0060] 또 다른 실시양태에서, 최대 용량은 24 subQ eq 단위 또는 2 subQ eq 단위이다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 블루스 포도당 주입에 의한 인공 자극 이후 제1 단계 인슐린 배출 동력학의 측정을 도시한 것이다.

도 2는 피하(SC) 레귤러 휴먼 인슐린 또는 SC 속효성 인슐린(NOVOLOG™)의 투여 후 혈청 인슐린 농도를 도시한 것이다. NOVOLOG™는 Novo Nordisk Pharmaceuticals(덴마크 백스바드)의 등록 상표이다.

도 3은 식사 개시시 인슐린 리스프로(HUMALOG®, 1), EXUBERA®(2) 및 푸마릴 디케토피페라진을 포함하는 인슐린 제제(인슐린-FDKP, 3)로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 후 여러 시간에 혈당 농도를 측정하는 연구로부터 얻은 데이터의 그래프이다. 또한, 이 그래프는 각 치료제의 투여 후 정상혈당 수치를 유지시키기에 필요한 만큼 환자에게 투여되는 (이의 바닥에서의 선 도면) 외인성 포도당 주입을 나타낸 것이고, 각각 1a, 2a 및 3a로 나타냈다.

도 4는 식사 개시시 인슐린 리스프로, EXUBERA® 및 인슐린-FDKP 제제로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 후 일정 시간 기간 동안 포도당의 흡수 속도를 측정하는 연구로부터 얻은 데이터의 그래프이다.

도 5는 식사 개시시 인슐린 리스프로, EXUBERA® 및 인슐린-FDKP 제제로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 후 내인성 포도당 생성을 측정하는 연구로부터 얻은 데이터의 그래프이다.

도 6은 식사 개시시 인슐린 리스프로, EXUBERA® 및 인슐린-FDKP 제제로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 포도당 소실율을 일정 시간 기간 동안 모니터링하는 연구로부터 얻은 데이터의 그래프이다.

도 7은 포도당 클램프 시험으로부터 식사 개시시 인슐린 리스프로 및 60 U 또는 90 U의 인슐린-FDKP 제제로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에 대한 평균 인슐린 농도-시간 프로파일을 도시한 것이다.

도 8은 포도당 클램프 시험으로부터 식사 개시시 인슐린 리스프로(3) 및 60 U(1) 또는 90 U(2)의 인슐린-FDKP 제제로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자의 혈당 농도를 도시한 것이다. 포도당 주입 시간 및 포도당 주입량을 60 U 및 90 U의 인슐린-FDKP 및 인슐린 리스프로에 대해 각각 1a, 2a 및 3a로 나타냈다.

도 9는 식사 직전에 60 U 또는 90 U의 인슐린-FDKP 및 인슐린 리스프로로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 포도당 흡수 속도를 보여주는 포도당 클램프 시험으로부터 얻은 데이터의 그래프이다.

도 10은 식사 개시시 60 U 또는 90 U의 인슐린-FDKP 및 인슐린 리스프로로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 후 내인성 포도당 생성을 측정하는 포도당 클램프 실험으로부터 얻은 데이터의 그래프이다.

도 11은 식사 개시시 60 U 또는 90 U의 인슐린-FDKP 및 인슐린 리스프로로 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 일정 시간 기간 동안 포도당 소실률을 모니터링하는 실험으로부터 얻은 데이터의 그래프이다.

도 12는 연구 52째 주에 7시점 혈당 프로파일을 나타내는 인슐린 아스파트 및 인슐린 글라진에 대해 인슐린-FDKP 및 인슐린 글라진의 사용을 비교하는 연구로부터 얻은 데이터의 그래프이다.

도 13은 취침시간에 피하 주사로 투여되는 기저 인슐린(인슐린 글라진/LANTUS®) 및 폐 흡입에 의해 식사시 투여되는 인슐린-FDKP로 치료된 피험체로부터 얻은 혈액 샘플에서 공복 혈당 수치를 측정하는 실험으로부터 얻은 데이터를 도시한 그래프이다. 또한, 이 그래프는 제조업자가 추천하는 아침식사 및 저녁식사에 비교군, 즉 NOVOLOG® 믹스 70/30(프리믹스)로 치료된 피험체의 데이터를 보여준다. 피험체는, 모두 혈당강하제 존재 또는 부재 하의 피하 인슐린의 요법에 의해 이미 치료된 적 있는, 차선으로 조절되는 제2형 당뇨병을 앓는 환자로 진단되었다.

도 14는 치료 1주에(파선; 기저선) 및 치료 52째 주 동안(실선) 취침시간에 인슐린 글라진으로 치료되고 폐 흡입에 의해 식사시 인슐린-FDKP로 치료되는 피험체에서 표시된 주 동안 3일 동안 하루 중 7시점에, 즉 공복, 아침식사후, 점심식사전, 점심식사후, 저녁식사전, 저녁식사후 및 취침시간에 섭취된 샘플로부터 평균 혈당 수치를 측정하는 실험으로부터 얻은 데이터를 도시한 그래프이다. 데이터는 하루 동안 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 혈당 농도가 상승하였음을 보여주나, 52주에 혈당 수치가 치료 개시시보다 현저히 낮고 더 우수하게 조절

된다는 것을 보여준다.

도 15는 식사시 TI(인슐린- FDKP)(1군)를 메트포르민 + 분비 촉진제(2군) 및 식사시 TI + 메트포르민(3군)과 비교하는 임상 실험의 실험 설계를 도시한 것이다.

도 16은 도 15의 연구에 지원한 환자의 기저선 데모그래픽을 도시한 것이다.

도 17은 TI 단독, TI 및 메트포르민, 또는 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 HbA1c 감소를 도시한 것이다. "유지", "이동", "비이동" 및 "모두 이동"이란 용어를 도 15에 정의하였다.

도 18은 TI 단독, TI 및 메트포르민, 또는 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 7% 이하의 이의 HbA1c 목표에 도달하는 환자의 비율을 도시한 것이다.

도 19는 TI 단독, TI 및 메트포르민, 또는 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 6.5% 이하의 이의 HbA1c 목표에 도달하는 환자의 비율을 도시한 것이다.

도 20은 TI 단독에 의한 치료 12주 및 24주 후에 혈당 수치를 도시한 것이다.

도 21은 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 혈당 수치를 도시한 것이다.

도 22는 TI 및 메트포르민에 의한 치료 12주 및 24주 후에 혈당 수치를 도시한 것이다.

도 23은 TI 단독에 의한 치료 12주 및 24주 후에 식후 1시간 및 2시간 혈당 수치를 도시한 것이다.

도 24는 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 식후 1시간 및 2시간 혈당 수치를 도시한 것이다.

도 25는 TI 및 메트포르민에 의한 치료 12주 및 24주 후에 식후 1시간 및 2시간 혈당 수치를 도시한 것이다.

도 26은 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 (AUC 수치(mg · hr/dL)의 변화로 측정된) 식후 포도당 변동 변화를 도시한 것이다.

도 27은 TI 단독, TI 및 메트포르민, 또는 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 공복 혈당 수치를 도시한 것이다.

도 28은 TI 단독, TI 및 메트포르민, 또는 메트포르민 및 분비 촉진제에 의한 치료 12주 및 24주 후에 체중 변화를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062]

용어 정의

[0063]

상세한 개시내용을 서술하기 전에, 하기 사용되는 특정 용어의 이해의 제공하는 것이 도움이 될 것이다:

[0064]

건조 분말: 본원에서 사용되는 "건조 분말"은 추진체, 담체 또는 다른 액체 중에 현탁되거나 용해되지 않는 미립자 조성물을 의미한다. 이 용어는 모든 물 분자의 완전한 부재를 의미하도록 의도되지 않는다.

[0065]

제1 단계: 본원에서 사용되는 "제1 단계"는 포도당의 볼루스 정맥내 주사에 의해 유도되는 인슐린 수치의 급등을 의미한다. 제1 단계 인슐린 배출은 신속한 피크(이후, 비교적 빨리 쇠퇴)인 혈중 인슐린 농도를 급등시킨다.

[0066]

초기 단계: 본원에서 사용되는 "초기 단계"는 20~30분 내에 피크인 식사에 반응하여 유도되는 혈중 인슐린 농도 상승을 의미한다. 초기 단계와 제1 단계 사이의 구분은 일반 문헌에서 항상 조심스럽게 지켜지는 것은 아니다.

[0067]

변동: 본원에서 사용되는 "변동"은 식사전 기저선 또는 다른 출발점보다 위 또는 아래인 혈당 농도를 의미한다. 일반적으로 시간에 따른 혈당의 도면의 곡선하 면적(AUC)으로서 변동을 나타낸다. 다양한 방식으로 AUC를 나타낼 수 있다. 몇몇 경우에, 양의 면적 및 음의 면적을 발생시키는 기저선 아래로의 하강 및 기저선 위로의 상승 둘 다 존재한다. 어떤 계산에서는 양의 AUC에서 음의 AUC를 빼고, 다른 계산에서는 이의 절대값을 더한다. 또한, 양의 AUC 및 음의 AUC를 별도로 고려할 수 있다. 또한, 보다 복잡한 통계 평가를 사용할 수 있다. 몇몇 경우에, 이 용어는 또한 정상 범위보다 높은 또는 낮은 혈당 농도를 의미할 수 있다. 정상 혈당 농도는 공복 객체에서 보통 70 내지 110 mg/dl, 식사 2시간 후 120 mg/dl 미만 및 식사 후 180 mg/dl 미만이다.

[0068]

포도당 제거 속도: 본원에서 사용되는 "포도당 제거 속도"(GER)는 혈액으로부터 포도당이 사라지는 속도이다.

포도당 클램프를 사용하여, 안정한 혈당을 유지하는 데 필요한 포도당 주입 속도로서 이를 결정할 수 있고, 포도당 클램프 실험 절차 동안 대개 120 mg/dl 근처이다. 이 포도당 제거 속도는 GIR라 약칭하는 포도당 주입 속도와 동일하다.

- [0069] 허니문 단계: 본원에서 사용되는 제1형 당뇨병의 "허니문 단계"는 초기 단계 인슐린 배출의 소실을 특징으로 하는 질환의 초기 단계를 의미하고, 남은 β -세포 기능은 약간의 인슐린을 생성하고, 이것은 제2 단계 동력학으로 표출된다.
- [0070] 고혈당증: 본원에서 사용되는 "고혈당증"은 정상 공복 혈당 농도보다 높고, 보통 126 mg/dl 이상이다. 몇몇 연구에서, 고혈당 에피소드는 280 mg/dl(15.6 mM)을 초과하는 혈당 농도로서 정의된다.
- [0071] 저혈당증: 본원에서 사용되는 "저혈당증"은 정상 혈당 농도보다 낮고, 보통 63 mg/dl(3.5 mM) 미만이다. 임상 관련 저혈당증은 63 mg/dl 미만의 혈당 농도, 또는 저혈당증의 증상으로 인지되고 적절한 칼로리 섭취에 의해 사라지는 인지 장애, 행동 변화, 창백, 발한 근긴장저하, 홍조 및 허약과 같은 환자 증상을 야기하는 혈당 농도로 정의된다. 중증 저혈당증은 글루카곤 주사, 포도당 주입, 또는 다른 사람에게 의한 도움을 요하는 저혈당 에피소드로서 정의된다.
- [0072] 근처에: 본원에서 사용되는 "근처에"는, 식사와 관련하여 사용될 때, 시간상 식사 시작에 근접한 기간을 의미한다.
- [0073] 인슐린 조성물: 본원에서 사용되는 "인슐린 조성물"은 포유동물에게 투여하기에 적합한 임의의 형태의 인슐린을 의미하고, 임상적으로 관련되는 혈당 강하 활성을 보유하는 한, 포유동물로부터 분리된 인슐린, 재조합 인슐린, 다른 분자와 회합 또는 유도체화된 인슐린 및 서열이 변경된 인슐린 분자를 포함한다. 또한, 폐, 피하, 비강, 경구, 협측 및 설하를 비롯한 임의의 경로에 의한 투여에 적합한 인슐린의 조성물을 포함한다. 인슐린 조성물은 건조 분말, 수용액 또는 수현탁액, 또는 흡입을 위한 (정량식 흡입기에 통상적인) 비수성 용액 또는 현탁액; 피하, 설하, 협측, 비강 또는 경구 투여를 위한 수용액 또는 수현탁액; 및 경구 및 설하 투여를 위한 고체 용량 형태로 제제화할 수 있다.
- [0074] 인슐린 관련 질환: 본원에서 사용되는 "인슐린 관련 질환"은 포유동물에서 인슐린의 생성, 조절, 대사 및 작용을 포함하는 질환을 의미한다. 인슐린 관련 질환으로는 전당뇨병, 제1형 진성 당뇨병, 제2형 진성 당뇨병, 저혈당증, 고혈당증, 인슐린 저항성, 분비 장애, 췌장 β -세포 기능의 소실 및 췌장 β -세포의 소실을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0075] 인슐린 관련 질환을 앓는 비인슐린 의존 환자: 본원에서 사용되는 "인슐린 관련 질환을 앓는 비인슐린 의존 환자"는 외인성으로 제공되는 인슐린에 의한 요법이 진단시 현행 표준 치료가 아닌 질환을 앓는 환자를 의미한다. 외인성으로 투여되는 인슐린에 의해 치료되지 않은 인슐린 관련 질환을 앓는 비인슐린 의존 환자로는 조기 발병 제2형 당뇨병, 허니문 단계의 제1형 당뇨병, 전당뇨병 및 인슐린 생성 세포 이식 수혜자를 들 수 있다.
- [0076] 인슐린 저항성: 본원에서 사용되는 "인슐린 저항성"이란 용어는 환자의 세포가 인슐린에 적절하게 또는 효과적으로 반응하지 못하는 것을 의미한다. 췌장은 더 많은 인슐린을 생성하여 세포 수준에서 이러한 문제에 반응한다. 결국, 췌장은 인슐린에 대한 신체의 요구를 유지시킬 수 없고, 과량의 포도당이 혈류에 축적된다. 인슐린 저항성을 갖는 환자는 대개 높은 수치의 혈당 및 동시에 이의 혈액을 순환하는 높은 수치의 인슐린을 갖는다.
- [0077] 인슐린 저항성 범위: 본원에서 사용되는 "인슐린 저항성 범위"는 환자가 인슐린에 저항성인 정도가 변할 수 있는 범위를 의미한다. 사람마다, 제2형 당뇨병의 진행시 시점마다 인슐린 저항성의 정도가 다를 수 있는 것으로 널리 알려져 있다. 일반적으로 허용되는 단위의 인슐린 저항성은 존재하지 않지만, 높은 정도의 인슐린 저항성과 반대로 낮은 정도의 인슐린 저항성을 인지하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 이상적으로, 인슐린 저항성을 정상혈당 클램프 절차에 의해 측정할 수 있지만, 이것은 통상적인 사용시 타당하지 않다. 더 단순한 평가로는 HOMA(문헌[Mathew DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al., Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *diabetologia* 1985;28:412-419]) 참조) 및 관련 QUICKI(Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2402-10)을 들 수 있다. 또한, 공복 혈청 인슐린 수치 그 자체는 이 범위의 아래쪽 끝의 저항성을 나타내는 50~100 pmol/L의 범위 및 이 범위의 위쪽 끝의 저항성을 나타내는 300 pmol/L의 농도를 갖는 인슐린 저항성의 정도의 표시자로서 사용할 수 있다. 마지막으로, 이미 인슐린 치료 중인 환자의 경우, 피험체가 높은 또는 낮은 정도의 인슐린 저항성을 갖는지의 표시자로

서 통상 전체 1일 용량을 취한다.

- [0078] 중간형 인슐린: 본원에서 사용되는 "중간형 인슐린" 또는 렌테 인슐린은 보통 주사 약 2시간 내지 4시간 후 작용 개시 및 주사 4시간 내지 12시간 후 피크인 인슐린을 의미하고, 이것은 10 내지 18시간 동안 작용이 유지된다. 레귤러 인슐린을 신체가 인슐린을 더 느리게 흡수하도록 만드는 물질과 혼합하여 통상적인 중간형 인슐린을 얻는다. 예로 NPH 인슐린을 들 수 있지만, 이것으로 제한되지 않는다. 중간형 인슐린은 지속형 인슐린의 많은 이점을 제공할 수 있다.
- [0079] 지속형 인슐린: 본원에서 사용되는 "지속형 인슐린"이란 용어는 약 1~6시간 내에 작용하기 시작하여 24시간 이상까지 연속적인 인슐린 활성 수치를 제공하는 인슐린 제제를 의미한다. 지속형 인슐린은 약 8~12시간 후, 때때로 더 길게 최대 강도에서 작용한다. 지속형 인슐린을 보통 아침에 또는 취침 전에 투여한다. 지속형 인슐린의 예로 인슐린 글라진 또는 인슐린 디터머(인슐린 유사체) 및 울트라렌테 인슐린(흡수를 느리게 하도록 제제화된 레귤러 휴먼 인슐린)을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 지속형 인슐린은, 식사와 반대로, 기저 인슐린 필요량을 위해 제공하기에 가장 알맞다.
- [0080] 식사: 본원에서 사용되는 "식사", "식사" 및/또는 "식사시간" 등은 전통적인 식사 및 식사 시간을 포함하지만, 이 용어들은 또한 양 및/또는 시기에 무관한 임의의 자양물의 섭취를 포함한다. 본원에서 사용되는 "정규 식사"는 구체적으로 일반적인 또는 전통적인 3회의 일상 식사와 같은 하루 기간의 주요 음식 섭취를 의미한다. 몇몇 당뇨병 환자에게는 피크 혈당 수치를 감소시키기 위해 4회 다소 이보다 적은 일상 식사가 권장되고, 정규 식사란 용어의 정의에 이 식사 또한 포함된다.
- [0081] 마이크로입자: 본원에서 사용되는 용어 "마이크로입자"는 디케토피페라진 단독 또는 디케토피페라진과 1종 이상의 약물 조합 중 어느 하나로 이루어지는 외부 셀을 갖는 마이크로캡슐을 포함한다. 또한, 이 용어는 구 전체에 분산된 약물을 포함하는 마이크로구; 불규칙 형상의 입자; 및 약물이 입자의 표면(들) 상에 코팅되거나 또는 그 내부의 공극을 채우는 입자를 포함한다.
- [0082] 식사시: 본원에서 사용되는 "식사시"는 식사 또는 스낵과 관련된 것을 의미한다. 문맥에 따라, 이 용어는 음식 섭취가 계속되는 한 식사 시작 후 1시간 미만의 시간 기간을 의미할 수 있다.
- [0083] 식사중: 본원에서 사용되는 "식사중"은 식사 또는 스낵의 섭취 직전에 시작하여 직후로 끝나는 시간 기간을 의미한다.
- [0084] 식후: 본원에서 사용되는 "식후"는 식사 시작 후 및 식사 섭취가 완료된 후 일정 시간 기간, 일반적으로 1시간 이상을 의미한다. 본원에서 사용되는 늦은 식후는 식사 또는 스낵 섭취 후 2시간을 넘는 시간 기간을 의미한다.
- [0085] 강화: 일반적으로, 강화는 몇몇 제제가 달리 보유하는 수치를 넘어 그 제제의 효과 또는 활성을 증가시키는 상태 또는 작용을 의미한다. 유사하게, 이 용어는 직접적으로 효과 또는 활성의 증가를 의미할 수 있다. 본원에서 사용되는 "강화"는 특히 혈중 인슐린 농도를 상승시켜 후속하는 인슐린 수치의 효과를 증강시키는 능력, 예를 들면 포도당 제거 속도를 증가시키는 능력을 의미한다.
- [0086] 전당뇨병: 본원에서 사용되는 용어 "전당뇨병"은 공복 포도당이 손상된, 내당능이 손상된, 즉 공복 혈당 수치가 100 mg/dl(5.5 mmol/L) 내지 126 mg/dl(7.0 mmol/L)이거나, 또는 식후 2시간 혈당 수치가 140 mg/dl(7.8 mmol/L) 내지 200 mg/dl(11.1 mmol/L)인 환자를 의미한다.
- [0087] 속효성 인슐린: 본원에서 사용되는 "속효성 인슐린"이란 용어는 대략 45~90분 내에 피크 혈액 농도에 도달하고 투여 대략 1시간 내지 3시간 후 피크 활성에 도달하는 인슐린 제제를 의미한다. 속효성 인슐린은 약 4시간 내지 6시간 동안 활성이 지속될 수 있다. 속효성 인슐린의 예로 인슐린 유사체 인슐린 리스프로(HUMALOG[®])를 들 수 있지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 철수 제품 EXUBERA[®] 및 실험 제제 VIAJECT[®] (Biodel Inc.)(둘 다 레귤러 휴먼 인슐린에 기초)는 이 정의 내에 해당하는 동력학 프로파일을 갖는다.
- [0088] 제2 단계: 본원에서 사용되는 "제2 단계"는 혈당 수치 상승에 반응하는 인슐린의 급등하지 않는 배출을 의미한다. 이 용어는 완만히 증가한 혈중 인슐린 수치가 기저선으로 다시 느리게 감소하는 것을 의미하는 "2단계 동력학"과는 구별된다.
- [0089] 단기성 인슐린: 본원에서 사용되는 "단기성 인슐린"이란 용어는 통상적으로 식사시간 근처에 사용되는 레귤러 인슐린 및 속효성 제제를 포함한다.

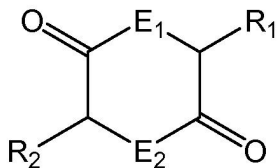
[0090] 스낵: 본원에서 사용되는 "스낵"은 구체적으로 정규 식사 사이에 섭취되는 음식을 의미한다.

[0091] 간 포도당 생성의 억제제: 본원에서 사용되는 "간 포도당 생성의 억제제"란 구는 간 포도당 생성(간 포도당 신생, 글루코겐 저장물로부터의 이동)을 억제하는 약물을 의미한다. 간 포도당 생성의 억제제의 예로 메트포르민을 들 수 있지만, 이것으로 제한되지는 않는다.

[0092] TECHNOSPHERE[®] 인슐린: 본원에서 사용되는 "TECHNOSPHERE[®] 인슐린" 또는 "TI"는 레귤러 휴먼 인슐린 및 TECHNOSPHERE[®] 마이크로입자, 약물 전달 시스템을 포함하는 인슐린 조성물을 의미한다. TECHNOSPHERE[®] 마이크로입자는 디케토피페라진, 구체적으로 3,6-디(푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진(푸마릴 디케토피페라진, FDKP)을 포함한다. 구체적으로, TECHNOSPHERE[®] 인슐린은 FDKP/휴먼 인슐린 조성물을 포함한다. TECHNOSPHERE[®] 인슐린은 폐 투여에 의해 전달되는 초속효성 인슐린이고, 생리적 식사시간 초기 단계 인슐린 배출을 모방한다. 이 제제는 총체적으로 본원에서 "인슐린-FDKP"라고도 칭한다. 일부 상황에서, 이 제품을 인슐린 단량체 인간 [rDNA 기원] 흡입용 분말이라 칭한다.

[0093] 본원에서 사용되는 "디케토피페라진" 또는 "DKP"는 일반식 1(여기서, 1번 및 4번 위치의 고리 원자 E₁ 및 E₂는 O 또는 N 중 어느 하나이고, 3번 및 6번 위치의 R₁ 및 R₂ 측쇄 중 각각 하나 이상은 카르복실산(카르복실레이트)기를 포함한다)의 범위에 해당하는 디케토피페라진 및 이의 염, 유도체, 유사체 및 변형을 포함한다. 화학식 1에 따른 화합물로는 디케토피페라진, 디케토모르폴린 및 디케토디옥산 및 이들의 치환 유사체를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0094] 화학식 1



[0095] 디케토피페라진 마이크로입자는, 공기역학적으로 적합한 마이크로입자가 폐로 깊이 전달되게 하는 것 이외에, 또한 임의의 약물을 신속히 용해시키고 배출시켜 추가로 흡수를 빠르게 하여 순환시킨다. 디케토피페라진은 약물이 혼입된 입자 또는 약물이 흡수될 수 있는 입자로 형성될 수 있다. 약물과 디케토피페라진의 조합은 개선된 약물 안정성을 부여할 수 있다. 이 입자를 다양한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 건조 분말로서, 이 입자를 입자 크기에 따라 호흡계의 특정 부위로의 흡입에 의해 전달할 수 있다. 추가로, 정맥내 현탁 제형으로의 혼입을 위해 입자를 충분히 작게 제조할 수 있다. 현탁액, 정제 또는 캡슐로 혼입된 입자에 의해 경구 전달이 또한 가능하다.

[0097] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, DKP는 아미노산 리신의 (열) 응축에 의해 형성될 수 있는 3,6-디(4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진의 유도체이다. 유도체의 예로는 3,6-디(숙시닐-4-아미노부틸)-, 3,6-디(말레일-4-아미노부틸)-, 3,6-디(글루타릴-4-아미노부틸)-, 3,6-디(말로닐-4-아미노부틸)-, 3,6-디(옥살릴-4-아미노부틸)- 및 3,6-디(푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진을 들 수 있다. 약물 전달을 위한 DKP의 용도는 당해 분야에서 공지되어 있다(예를 들면, 미국 특허 제5,352,461호, 제5,503,852호, 제6,071,497호 및 제6,331,318호(디케토피페라진 및 디케토피페라진 매개 약물 전달과 관련하여 교시되는 모든 것에 대해 각각 본원에 참조문헌으로 포함됨) 참조). DKP 염의 용도는 2005년 8월 23일자에 출원된 동시 계류중인 미국 특허 출원 제11/210,710호(디케토피페라진 염과 관련하여 교시되는 모든 것에 대해 본원에 참조문헌으로 포함됨)에 기재되어 있다. DKP 마이크로입자를 사용하는 폐 약물 전달은 미국 특허 제6,428,771호(이의 전문으로 본원에 참조문헌으로 포함됨)에 개시되어 있다.

[0098] TECHNOSPHERE[®]/위약: 본원에서 사용되는 "TECHNOSPHERE[®]/위약"은 인슐린 또는 다른 활성제와 회합되지 않은 TECHNOSPHERE[®] 입자를 의미한다.

[0099] T_{max}: 본원에서 사용되는 "T_{max}"란 용어는 매개변수(예컨대 농도 또는 활성)에 대해 이의 최대 값에 도달하기 위

한 투여로부터의 시간을 의미한다.

[0100] 측정 단위: 피하 및 정맥내 인슐린 용량은 표준화된 생물학적 측정에 의해 정의되는 IU로 표현한다. 푸마릴 디케토포페라진에 의해 제제화된 인슐린의 양을 또한 혈중 인슐린의 측정치인 IU로서 기록한다. TECHNOSPHERE[®]/인슐린 용량은 용량 중에 제제화된 인슐린의 양에 숫자상 동등한 임의 단위(U)로 표현한다.

[0101] [발명의 상세한 설명]

[0102] 인슐린-FDKP가 생리적 식사시간 초기 단계 인슐린 배출을 모방할 수 있는 초속효성 인슐린인 것으로 발견되었다. 이 독특한 약동학 프로파일을 갖는 인슐린 제제가 제2형 당뇨병의 치료시 어떻게 유효하게 사용될 수 있는지를 조사하던 중에, 본원에 이르러 다른 인슐린 제제(예를 들면, 미국 특허 출원 제11/032,278호, 제11/329,686호, 제11/278,381호 및 제11/461,746호(각각 그 전문이 본원에 참조문헌으로 포함됨) 참조)와 비교하여 이것을 평가하였다. 본원에 개시된 실시양태는 이 인슐린 제제에 대한 특정 용량 및 투여 방식을 어떻게 각각의 환자에 대해 선택할 수 있고 유리한 효과를 위해 다양한 환자 인구에게 적용할 수 있는지와 관련된다. 특정 실시양태는 유사한 또는 유리한 효과를 얻기 위해 이 인슐린 제제를 어떻게 경구 항당뇨병 약제, 특히 인슐린 감작제 및 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 및/또는 이것 대신에 사용할 수 있는지와 관련된다. 특정한 다른 실시양태는 유리한 효과를 얻기 위해 이 인슐린 제제를 어떻게 외인성으로 제공되는 기저 인슐린과 병용하여 및/또는 이것 대신에 사용할 수 있는지와 관련된다. 유사한 개시내용을 또한 미국 가출원 제61/087,943호, 제61/097,495호, 제61/097,516호 및 제61/138,863호(각각 이의 전문으로 본원에 참조문헌으로 포함됨)에서 확인할 수 있다.

[0103] 일반적으로, 다양한 실시양태는 정의된 인구에서 식사시 초속효성 인슐린의 용도를 포함한다. 이 인구를 기재된 다양한 방법에 의해 제공되는 하나 또는 다른 또는 그 이상의 이점의 이익을 받을 필요가 있거나, 그 이익을 받을 수 있거나, 그 이익을 받는 것이 바람직한 인구라 칭할 수 있다. 이 이점은 몇몇 기술된 임상 이점을 받거나 이것을 추구하는 것으로 표현할 수 있다. 이 이점은 또한 다양한 부작용, 역작용, 금기 등의 제거 또는 회피, 또는 이들이 일어날 위험 또는 가능성의 감소를 포함할 수 있다. 유사하게, 상기 방법은 하나 또는 다른 인구의 일부라는 것에 기초하여 환자를 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 선택은 특정한 매개변수와 관련하여 환자를 평가하는 데 있어 주치의 또는 다른 건강 관리 전문가를 포함할 수 있지만, 또한 유사한 데이터에 기초하여 또는 주치의 또는 다른 건강 관리 전문가의 조언을 받아들이는 데 있어서 치료하고자 하는 환자에 의한 자가 선택을 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 유사한 방식으로, 상기 방법의 투여 단계는 환자에 의한 약제의 물리적인 섭취(또는 유사하게 약제에 의한 치료의 중단)를 포함할 수 있지만, 또한 약제를 섭취(또는 중단)하라는 주치의 또는 다른 건강 관리 전문가가 처방 또는 제공하는 다른 특정 지시사항을 포함한다. 본 발명의 추가의 실시양태는 이 목적을 위한 초속효성 인슐린 제제, 조성물 또는 제제의 용도 및 이 목적을 위한 약제의 제조에서의 용도를 포함한다.

[0104] 본원에서 사용되는 바대로, 생리적 식사시간 초기 단계 인슐린 배출의 모방(또는 유사한 용어)은 반드시 생리적 반응의 모든 특징의 정확한 모사를 나타내는 것은 아니다. 이것은 비교적 빠른 농도 상승 및 하강 둘 다를 구성하는 혈중 인슐린 농도의 급등 또는 피크를 발생시키는 인슐린 제제 및 방법론을 의미할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 피크 농도로의 상승은 투여 또는 기저선으로부터의 처음 일탈로부터 30분 미만, 바람직하게는 약 20분 또는 15분 미만이 걸리고, 추가의 실시양태에서 피크로 적어도 5분 또는 적어도 10분이 걸리고; 예를 들면, 12~14분 또는 10~20분 등에 피크 농도에 도달한다. 몇몇 실시양태에서, 인슐린 농도로부터의 하강은 피크 80분, 대안적으로 50분 또는 대안적으로 35분 후 최대 반치(half maximal)를 통한 하강을 포함한다. 통상적으로 인슐린 농도는 투여 2 내지 3시간에 의해 기저선에 도달한다. 이는 성취된 최대 인슐린 농도 및 최대 농도 근처의 긴 고원으로의 더욱 점진적인 상승(30분 내지 수시간)을 발생시키는 인슐린 제제 및 방법론과 대비된다. 속효성 유사체(RAA)는 레글러 휴먼 인슐린, 그러나 심지어 상업적으로 구입 가능한 RAA 중 가장 빠른 것의 더 높은 정도의 피크를 나타내고, 이의 처방 정보에 개시된 바대로, 인슐린 리스프로(HUMALOG[®])에서는 30~90분의 T_{max}가 보고된다. 비교를 위해, 인슐린 아스파트(NOVOLOG[®])에서는 제1형 당뇨병을 앓는 피험체에서 40~50분의 중앙 T_{max}가 보고되고, 인슐린 글루리신(APIDRA[®])에서는 제1형 및 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 60분 및 100분의 중앙 T_{max}가 보고되고, 인구 둘 다에서 각각 40~120분 범위이다. 또한, RAA는 농도가 기저선으로 돌아가는 데 대략 6시간을 요한다. 생리적 식사시간 초기 단계 인슐린 배출의 모방은 또한 인슐린 농도의 급등이 식사 시점과 함께 확실히 편성될 수 있는 인슐린 제제 및 방법론을 의미할 수 있다. 이는 또한 투여 약 30~90분, 바람직

하계는 대략 45~60분 내에 최대 포도당 제거 속도(GER_{max})의 성취(및 관련 방법론)를 의미할 수 있다. 이러한 특징을 갖는 인슐린 제제를 본원에서 초속효성이라 칭한다. 본 발명의 실시양태에서, 초기 단계 배출을 모방하는 방법론은 일반적으로 또한 정맥내 주사의 훈련과 같은 특별한 의학적 훈련 없이 당뇨병 환자가 스스로 실행할 수 있는 것이다. 특별한 의학적 훈련은 훈련된 의학 전문가가 아닌 사람이 통상적으로 사용하는 건조 분말 흡입기와 같은 의학 장치를 사용하는 것에 대한 훈련을 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 초속효성 인슐린을 양 및/또는 시기에 무관한 임의의 자양물의 모든 섭취와 함께 투여할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 저혈당증의 위험을 피하도록 적어도 (인슐린 용량에 따라 달라질 수 있는) 역치 당 부하 지수를 제공하는 식사에 대해서만 인슐린을 투여하는 것이 바람직하다. "탄수화물 계수"(식사 중 탄수화물의 그램 수의 계산/평가), 빵 교환(bread exchange)의 사용 및 섭취하고자 하는 음식의 혈당 지수의 고려를 비롯하여 당 부하 지수를 평가하는 다양한 방법이 당해 분야에서 공지되어 있다.

[0105] 초속효성의 의미는 또한 다른 인슐린 제제에 대해 추가로 비교하여 이해할 수 있다. 피하 주사용 레귤러 휴먼 인슐린 제제는 주로 이의 작용 기간을 말하는 단기성으로 고려된다. 통상적으로, 이것은 최대 혈중 인슐린 농도에 도달하는 데 적어도 1~2시간 소요되고 최대 활성에 도달하는 데 2~4시간 걸릴 수 있다. 유의적인 상승 또는 활성이 10~12시간 동안 지속될 수 있다. 다른 단기성 인슐린은 속효성 인슐린 유사체, 예컨대 인슐린 아스파트, 인슐린 글루리신 및 인슐린 리스프로를 포함한다. 이 인슐린 제제가 주사시 핵사머로부터 단량체로 보다 용이하게 해리되기 때문에, 이것은 피크 혈액 농도에 더 빨리(30~100분) 도달하고 결과적으로 또한 레귤러 휴먼 인슐린보다 더 빨리 작용이 개시한다. 폐 투여를 위한 인슐린 제제, 예컨대 현재 철수된 제품 EXUBERA[®]는 속효성 유사체와 유사한 약동학을 나타낸다. 인슐린-FDKP가 최대 활성에 도달하는 데 명확히 더 빠르고 기저선으로 더 빨리 하강한다는 것을 보여주는 몇몇 폐 제제, 인슐린 리스프로 및 인슐린-FDKP의 약동학 프로파일의 비교가 공표되었다(Heinemann et al. Br J Diab Dis 4:295~301, 2004). 따라서, 초속효성 인슐린이 투여 2시간 내에 이의 포도당 하강 활성의 대략 ⅔가 연장되지만, 이의 다른 제제는 통상적으로 이 동일 시간 프레임에서 이의 포도당 하강 활성의 약 ⅓ 이하가 연장된다. 범위의 다른 끝에 이상적으로 장시간의 기간, 예를 들면 24시간 이하에 걸쳐 일정한 수치의 인슐린 활성을 제공하는 인슐린 글라진 또는 인슐린 디터머과 같은 지속형 인슐린이 있다. 이것은 기저 활성을 제공하도록 의도되고 통상적으로 1일 1회 또는 2회 투여된다. 그러므로, 작용 개시의 신속성은 중요한 매개변수가 아니다. 마지막으로, 단기성 제품과 지속형 제품 사이의 작용 기간을 갖는 중간형이라 칭하는 인슐린 제제가 존재한다.

[0106] GER_{max} 의 신속한 획득에 기여하는 GER의 강화는 인슐린 농도 상승의 신속성뿐만 아니라, 충분한 피크 높이를 성취하는 것에 따라 달라지는 것으로 이해된다. 제1형 당뇨병의 경우, 이것은 적어도 약 60 mU/L, 바람직하게는 적어도 약 80 mU/L의 피크 인슐린 농도이다. 제2형 당뇨병의 경우, 조건의 일부인 인슐린 저항성은 저항성의 정도에 따라 더 높은 인슐린 농도; 통상적으로 적어도 약 100 mU/L, 바람직하게는 적어도 약 120 mU/L, 적어도 약 140 mU/L 이상이 필요할 수 있다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 피크 높이는 투여된 인슐린 농도 기저선보다 적어도 60, 100 또는 120 mU/L 높다. 이 피크 인슐린 농도는 실질적으로 속효성이라 칭하는 것을 비롯하여 피하 투여를 위한 표준 제제 및 기재되어 있는 유사한 동력학을 갖는 비주사 투여를 위한 제제와 같은 비급등 인슐린 제품의 통상 용량에 의해 획득하는 것보다 더 높다.

[0107] 인슐린 농도의 비교적 느리고 얇은 상승 및 초기 단계 배출을 모방하지 않는 인슐린 제제와 관련된 작용 기간 연장은 포도당 변동을 조절하는 이의 능력을 제한한다. 제공될 수 있는 용량은 일반적으로 식사로부터의 당 부하 지수가 줄은 후 저혈당증 유도를 피해야할 필요성으로 인해 식사 이후 혈당 상승을 조절하기에 부적합하다. 이러한 안전은 추가로 동시 계류중인 미국 특허 출원 제11/278,381호(이의 전문으로 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 기재되어 있다. (예를 들면 MAGE(평균 혈당 변동폭)으로서 측정되는) 혈당 농도의 급격한 변동은 당뇨병 관련 산화 스트레스에 대해 (통상적으로 HbA1c 수치로서 측정되는) 만성 고혈당증보다 우수한 효과를 갖고, 따라서 이러한 스트레스에 기여할 수 있는 당뇨병 합병증을 피하기 위한 조절에 중요한 매개변수인 것으로 알려졌다(문헌[Monnier, L., et al. JAMA 295:1681-1687, 2006; and Brownlee, M. & Hirsch, I. JAMA 295:1707-1708(참조문헌으로 그 전문이 본원에 포함됨)] 참조). 출원인은 인슐린 농도의 높은 급증 및 신속한 변화 속도는 글루카곤 생성을 억제하여 간 포도당 배출을 억제한다고 추가로 이해하였다. 이것은 당 부하 지수를 감소시켜 결과적으로 인슐린 요구량 및 포도당 변동을 감소시킨다.

[0108] 초속효성 인슐린은 식후 혈당(PPG)의 조절에 특히 매우 적합하다. (PPG의 중요성의 검토를 위해, MannKind Corporation. [Postprandial hyperglycemia: Clinical significance, pathogenesis and treatment. Valencia, CA: MannKind Corporation; 2009:1-20] 참조). 초속효성 동력학은 식사로부터 포도당이 흡수될 때의 시간에 인

슐린 활성을 더 잘 일치시킬 뿐만 아니라, 또한 간 포도당 생성은 유사하게 더 빨리 및 유리하게는 제때 억제된다(실시에 1 참조). 따라서, 이것은 식후 고혈당증에 기여하는 포도당원 둘 다를 해소한다. 본원에 개시된 실시양태는 1시간 및 2시간 PPG를 140 mg/dl 이하, 180 mg/dl 이하 또는 200 mg/dl 이하로 제한하는 것을 추구한다. 놀랍게도, 또한 PPG 수치의 조절이 또한 공복 혈당 수치에 장기간 유리한 효과를 갖는다는 것이 명확해졌다. 이 특성 및 하기 실시예에 제시된 임상 사용으로부터의 데이터를 고려하여, 인슐린-FDKP와 같은 초속효성 인슐린이 어떻게 유리하게 특정 환자 인구 단독에서 또는 표준 경구 항당뇨병 약제의 병용으로 및 현행 치료 패러다임과 반대로 사용할 수 있는지가 본원에 개시되어 있다.

[0109] 당뇨병의 치료는 전통적으로 HbA1c 수치에 의해 반영되는 평균 혈당 농도를 조절하는 것에 초점을 두었다. 현재 개시된 방법은 HbA1c 수치(평균 혈당 농도) 및 수반되는 포도당 독성을 최소화할 뿐만 아니라; 포도당 농도의 급격한 변동(포도당 변동)을 조절하도록 설계되었다. 또한, 포도당 변동 감소는 산화 스트레스로부터 발생하는 미소혈관계에 대한 일반적인 염증성 부담 및 산화 손상을 덜어준다. 따라서, 1종 이상의 경구 약제에 대해 초속효성 인슐린을 대체하여 HbA1c 수치가 아주 유사하게 조절되는 환자의 경우에도, 치료는 경구 약제 단독에 의한 치료에 대해 이점을 부여할 수 있다. 실제로, 또한 치료 요법에 대한 기저 인슐린의 첨가에 의해 획득가능하지 않다는 것이 이점이다. 특히 최적화된 용량의 초속효성 인슐린과 비교하여, 최대한도로 이 이점을 전달하는 것으로 예상되는 단순 속효성 인슐린도 획득가능하지 않을 수 있다.

[0110] 초기 단계 배출을 모방하는 인슐린 제제, 즉 초속효성 인슐린 제제를 1일 1회 이상, 바람직하게는 적어도 2회 또는 3회의 식사, 또는 매끼 정규 식사, 또는 스낵을 포함하는 매끼 식사와 병행하여 통상적으로 투여하여 이 이점을 성취한다. 선호도 증가에 따라 효과 증가를 위해 환자의 생애의 나머지까지(또는 기초하는 인슐린 관련 질환이 치료되거나, 그렇지 않으면 완화되는 시간까지) 임의의 일수, 주수, 달수 및 년수 동안 이 치료를 유지 시켜야 한다. 통상적으로, 투여의 추천 스케줄은 이상적이고 일반적인 용법이지만, 때때로 식사 거름 또는 용량 거름과 같은 이 프로토콜로부터의 실사회에서의 실행 편차는 청구된 발명의 범위로부터 벗어나지 않는 것을 의미한다. 다양한 실시양태에서, 인슐린을 140 mg/dl 또는 대안적으로 180 mg/dl를 초과하는 혈당을 달리 야기하는 임의의 식사 또는 스낵; 1회, 2회, 3회 이상의 빵 교환을 구성하는 임의의 식사 또는 스낵; 약 15 g, 20 g, 30 g 또는 45 g 초과 탄수화물을 포함하는 임의의 식사 또는 스낵과 함께 통상적으로 투여한다.

[0111] 본원에 개시된 방법의 실시양태는 매끼 식사 또는 스낵에서의 투여, 15 g 초과 탄수화물 내용을 갖는 매끼 식사 또는 스낵에서의 투여, 30 g 초과 탄수화물 내용을 갖는 매끼 식사 또는 스낵에서의 투여, 45 g 초과 탄수화물 내용을 갖는 매끼 식사 또는 스낵에서의 투여를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는 다양한 투여 요법을 포함한다. 용량 및 원하는 인슐린 조성물 농도는 고안된 특정 용도에 따라 변할 수 있다. 적절한 용량 또는 투여 경로의 결정은 일반적으로 당업자에 따른다. 그러나, 당업자는 용량의 연속 변형을 허용하는 인슐린의 액체 제제에 가장 통상적으로 익숙하다. 인슐린-FDKP는 선결정 단위 용량으로 건조 분말로 제공된다. 따라서, 객체에 대해 인슐린-FDKP의 적절한 용량을 결정하기 위한 구체적인 지시사항은 본원에 개시되어 있다. 추가로, 치료 기간은 특정 용도에 따라 달라질 것이고, 치료 기간의 결정은 당업자에 따른다.

[0112] 초속효성 인슐린 제제, 예컨대 인슐린-FDKP의 신속한 흡수 및 활성 프로파일의 실질적인 꼬리의 부족은 또한 다른 인슐린과 비교하여 저혈당증을 유도하는 가능성 감소를 제기한다는 것을 의미한다. 후기 발병 식후 저혈당증을 해소하기 위한 스낵 섭취는 표준 인슐린 요법과 관련된 체중 증가에 기여하는 것으로 이해된다. 반대로, 인슐린-FDKP의 용도는 체중 증가의 부족과 관련되고; 실제로 체중 감소가 관찰되었다.

[0113] 인슐린의 정맥내 주사는 효과적으로 제1 단계 반응을 재현하고 초기 단계 반응에 가까울 수 있지만, 다수의 1일 투여를 요하는 일생의 상태를 위한 실질적인 요법이 아니다. 이러한 이유로, 정맥내 주사를 위한 인슐린은 본원에서 사용되는 초속효성 인슐린 제제란 용어에 의해 고려되지 않는다. 전통적인 피하 주사는 심지어 속효성 제제를 사용하여도 비교에 의하면 천천히 혈류로 흡수되고, 여전히 혈중 최대 농도에 도달하는데 1시간 이하가 소요되고 수시간 지속되는 고원을 갖는다. 평가된 많은 폐 제제는 효과에서 피하 인슐린과 동일하고 유사하게 상기 기재된 초기 단계 배출을 모방하는데 필요한 초속효성 동력학을 성취하지 못한다. 그럼에도 불구하고, 흡수를 촉진하는 부형제를 포함하는 제제의 폐 및 경구 투여 또는 피하 주사와 같은 비정맥 기반 전달을 이용하는 진정한 빠른 흡수에 대한 가능성이 존재한다. 본원에 기재된 바대로, 디케토피페라진계 건조 분말 제제를 사용한 폐 전달을 이용한다.

[0114] 따라서, 바람직한 실시양태는 디케토피페라진 마이크로입자와 복합체화된 인슐린을 포함하는 건조 분말 인슐린 제제의 폐 투여를 통한 바람직한 초기 단계 유사 동력학을 성취하는 방법을 제공한다. 이 제제는 신속히 흡수되어 약 10 내지 15분 내에 피크 혈청 수치에 도달한다. 이것은 생리적 식사 관련 초기 단계 인슐린 반응의 동력

학을 모방하기에 충분히 빠르다. 피크 혈청 인슐린 농도로의 짧고 급격한 상승은 내인성 포도당 생성의 신속한 억제에 중요하고 더 느리게 작용하는 제제와 반대로 식사중 시간 간격에 인슐린 작용을 누르는 추가 효과를 갖는다. 이것은 정상 포도당 수치로부터의 임의의 식사 관련 변동의 양 및 시간 및 관련된 포도당 독성뿐만 아니라 식후 저혈당증 위험을 감소시킨다. 이 건조 분말 인슐린에 의해 얻을 수 있는 혈당 수치의 이 조절 개선은 2006년 3월 31자에 출원된 동시 계류중인 미국 특허 출원 제11/278,381호(이의 전문으로 본원에 참조문헌으로 포함됨)에 보다 완전히 기재되어 있다. 미국 출원 제11/329,686호에 개시되고 상기 기재된 바대로, 이전의 높은 인슐린 수치는 포도당 제거 속도를 증가시키고, 이것은 이전의 높은 인슐린 농도 급등이 존재하는 경우 포도당이 보다 빨리 제거될 수 있다는 것을 의미한다.

[0115] 디케토피페라진 마이크로입자 약물 전달 시스템 및 관련 방법은 미국 특허 제5,352,461호 및 제5,503,852호에 기재되어 있다. 폐 전달에서의 디케토피페라진 및 생분해성 중합체 마이크로입자의 용도는 미국 특허 제 6,428,771호 및 제6,071,497호에 기재되어 있다. 가능한 제제 및 제조 공정의 다양한 양태와 관련된 자세한 사항은 미국 특허 제6,444,226호 및 제6,652,885호; 미국 특허 제6,440,463호; 2005년 9월 14일에 출원된 계류중인 미국 가출원 제60/717,524호; 및 2006년 4월 14일에 출원된 계류중인 미국 가출원 제60/776,605호에서 확인할 수 있다. 바람직한 호흡에 의한 건조 분말 흡입기 시스템의 특성 및 설계는 미국 특허 출원 제10/655,153호에 개시되어 있다. 디케토피페라진 마이크로입자에 복합체화된 인슐린을 사용하는 치료의 양태는 미국 특허 제 6,652,885호 및 계류중인 미국 특허 출원 제11/032,278호에 개시되어 있다. 추가로, 미국 특허 출원 제 11/210,710호에는 폐 및 경구 전달 둘 다를 위한 인슐린을 제제화하기 위한 디케토피페라진 염의 용도가 개시되어 있다. 이 문단에 언급된 특허 및 특허 출원은 각각 이의 전문으로 본원에 참조문헌으로 포함된다.

[0116] 인슐린-FDKP 또는 초기 단계 배출을 모방하는 또 다른 인슐린을 단독으로 또는 또 다른 제제, 예컨대 기저 인슐린, 간 포도당 배출의 억제제, 예컨대 메트포르민 또는 인슐린 감작화 약제, 예를 들면 티아졸리딘디온(TZD)과 병용하여 투여하든지 간에, 초속효성 인슐린을 필요에 따라 정규 식사와 관련하여, 1일 1회 이상, 바람직하게는 2회 내지 4회 또는 그 이상 매끼 식사와 함께 투여한다. 치료의 최대 이점을 성취하기 위해, 긴 시간 기간, 바람직하게는 적어도 12주, 보다 바람직하게는 적어도 24주, 훨씬 더 바람직하게는 약 6 달 내지 약 2년에 걸쳐, 가장 바람직하게는 환자의 남은 생애 동안 또는 기초하는 당뇨병이 치료될 때까지 걸려야 한다.

[0117] 당뇨병의 현행 치료는 일반적으로 HbA1c 수치를 7% 이하로 감소시키는 것을 목표로 한다. 8%를 초과하는 HbA1c 수치는 환자의 현행 요법이 재평가되어야 한다는 것을 나타낸다. 정상 HbA1c 수치를 성취하는 것이 바람직하지만, 현재 시판중인 인슐린 제품에 의해 이것은 종종 저혈당증의 허용되지 않는 위험에서만 달성할 수 있다. 따라서, 8% 미만의 HbA1c 수치를 갖는 환자는 보통 더욱 집중적인 치료, 즉 인슐린, 특히 현행 식사시 인슐린에 의한 치료를 위한 후보인 것으로 고려되지 않는다. 8% 초과인 HbA1c를 갖지만 아직 기저 또는 혼합 인슐린을 받지 않는 환자도 식사시 인슐린 요법에 의한 치료를 위한 후보인 것으로 고려되지 않는다. 본원에 개시된 실시양태에서, 부분적으로 초속효성 인슐린에 의해 나타나는 인슐린 활성의 꼬리의 부족으로 저혈당증 위험은 훨씬 감소하고, 7% 미만의 HbA1c를 갖는 환자를 치료할 수 있다. 추가로, 심지어 정상 범위의 높은 말단에서 혈당 저하로부터 이점을 예상할 수 있다. 예를 들면, 한 연구에 의하면 심혈관 질환 사건의 위험이 HbA1c가 5% 미만인 객체에 비해 HbA1c가 7% 초과인 객체에서 5~8배 높다는 것을 보여주고, 또 다른 연구에 의하면 HbA1c가 6% 미만으로부터 8% 초과가 되면서 신장 질환의 위험의 점진적인 증가를 보여준다, 몇몇 실시양태에서, 치료에 대해 HbA1c 수치가 6.5% 이하 또는 6% 이하인 환자를 선택한다. 인간 환자와 관련하여

[0118] 방법이 일반적으로 기재되어 있지만, 비인간 포유동물에 대한 적용은 개시내용의 범위 또는 관련 분야의 당업자의 능력을 넘어서지 않는다.

[0119] 객체별 용량의 결정

[0120] 인슐린-FDKP는 흡입기로 삽입되는 선결정 양의 분말을 포함하는 카트리지 내에 제공되는 흡입용 건조 분말 제제이다. 폐로 분말을 전달하기 위해 흡입기를 통한 흡입에 의해 인슐린을 투여한다. 상이한 용량을 포함하는 카트리지를 제공할 수 있고, 원하는 용량을 포함하는 단일 카트리지를 사용하여 또는 (하나씩) 다수의 카트리지를 사용하여 객체별 용량을 얻을 수 있다.

[0121] 환자는 부적합하게 조절되는 고혈당증, 예를 들면 HbA1c가 7% 초과인 당뇨병, 또는 적합하게 조절되는 혈당 수치를 갖지만 초속효성 인슐린에 의해 얻을 수 있는 다른 이점(예를 들면 체중 감소 또는 체중 증가의 회피, 저혈당증의 위험 감소, 포도당 변동 감소 등)을 취하기를 원하는 당뇨병일 수 있다.

[0122] 객체별 용량의 결정은 7시점 SMBG(혈청 측정 혈당)를 사용하여 최고 식후 2시간 혈당 수치를 발생시키는 매끼

일상 식사(즉, 아침식사, 점심식사, 저녁식사, 규칙적인 스낵 등)의 확인으로 시작한다. 이후, 그 식사에 용량을 적정한다. 일단 적절한 용량이 그 식사에 대해 확립되면, 다음 최고 혈당 수치를 발생시키는 때까지 일상 식사에 대한 용량을 적정하고, 기타 등등 모든 매끼 일상 식사에 대한 용량을 결정한다. 일 실시양태에서, 초기 용량을 비적정된 식사로 취한다. 대안적인 실시양태에서, 모든 매끼 일상 식사에 대한 적정을 순차적이거나 동시 수행한다. 용량 적정이 수행되는 식사는 이러한 매개변수의 변동이 적으면서 양 및 음식 성분 함량의 면에서 환자에 대해 바람직하게는 "일반적"이다.

[0123] 당해 식사(들)와 함께 하나의 저용량 카트리지를 취하여 적정을 시작한다. 저용량 인슐린-FDKP 카트리는, 예를 들면 6 U 또는 12 U의 인슐린의 배출 용량을 제공할 수 있다. 가장 통상적으로, 적정을 12 U 카트리로 수행하지만, 체중이 적/적거나, 조절에 더 낮은 정도의 고혈당증을 갖고/갖거나, 더 낮은 정도의 인슐린 저항성을 갖는 환자가 더 적은 용량에서 적정을 시작하기를 선호하고/하거나 더 적은 증분으로 적정을 통해 진행할 수 있다. 명확함을 위해, 적정은 12 U 용량과 관련하여 하기 기재되어 있지만, 적정은 유사하게 6 U 또는 다른 저용량 카트리에 기초하는 것으로 이해되어야 한다. 유사하게, 이용 가능한 최저 용량이 아닌 카트리에 기초하여 적정하더라도, 더 적은 용량의 저용량 카트리지를 사용하여 하기 기재된 절차에 대한 대안으로 용량의 마지막 증분(또는 감소)을 제공할 수 있다.

[0124] 1주 동안 초기 용량을 사용한다. 후속 주마다, 식사를 위한 용량을 (1) 식후 2시간째의 혈당 중간값이 70 내지 110 mg/dl이거나, 또는 (2) 방출 용량에 기초한 용량이 72 U이거나, 또는 (3) 저혈당증의 에피소드까지 저용량 카트리지(즉, 12 U)의 용량으로 증가시킨다. 장기간 SMBG가 70 mg/dl 미만인 경증 내지 중등증 저혈당증의 에피소드의 경우, 용량을 저용량(즉, 12 U) 카트리지 하나에 해당하는 양만큼 감소시키고 그 용량에서 1주 동안 유지시키고 이후 적정을 재개한다. 장기간 SMBG가 36 mg/dl 미만인 중증 저혈당증의 에피소드의 경우, 용량을 저용량(즉, 12 U) 카트리지 하나에 해당하는 양만큼 감소시키고, 이 새로운 용량에서 유지시키고, 다음 식사에 대해 적정을 시작한다. 대안적인 실시양태에서, 70 내지 110 mg/dl의 식전 혈당을 또한 적정 중점으로서 사용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 용량 증가를 종결하기 위한 상기 제2 기준은 더 높은 말단 용량을 명시하거나 또는 그 기준을 전혀 사용하지 않는다.

[0125] 대안적인 실시양태에서, 초기 용량을 피하로 투여되는 인슐린 용량으로부터 상대 생체이용률에 기초하여 추산할 수 있다. 이는 하기 실시예에서 사용되는 다른 제제 및 흡입기 시스템에 적정 계획을 적용하는 데 중요해진다. 인슐린 노출(시간에 따른 혈중 인슐린 농도의 AUC)에 따라 용량을 확인하여 더 보편적인 규모를 얻는다. 적정이 상기 기재된 바대로, 방출된 12U는 3-4 피하 등가 단위(subQ eq)에 해당한다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 저용량은, 예를 들면 약 1, 1.5, 2, 3, 4 또는 5 subQ eq 단위일 수 있다. 용량 증가에 대한 제한은 약 18, 24, 32 subQ eq 단위 이상일 수 있다.

[0126] subQ eq 단위의 용량 표현은 또한 환자가 이미 인슐린 요법을 받는 경우 초속효성 인슐린의 사용으로의 이동을 수월하게 한다. 환자가 이미 식사시 인슐린 요법을 받는 경우, 환자는 그들이 현재 사용하고 있는 것과 동일한 subQ eq 용량으로 시작해야 하고, 이후 기본적으로 상기 기재된 것으로부터 적정하여 증감시켜야 한다. 환자가 초속효성 인슐린 단독 또는 단기성 인슐린과 초속효성 인슐린의 혼합물에 의한 요법을 받는 경우, 전체 1일 용량의 50%는 매끼 일상 식사의 수로 나누어야 하고, sub/Q eq 단위의 초속효성 인슐린의 양을 적정에서의 초기 용량으로서 사용해야 한다. 초속효성 인슐린이 현재 용량으로 정확히 일치될 수 없는 형태로 제공되는 경우에, 초기 용량으로서 사용하기 위해 초속효성 인슐린 용량을 올림 또는 사사오입(올림 또는 내림)할 수 있다. 일 실시양태에서, 이러한 선택은 실행자에 맡기지만, 특정 실시양태는 하나 또는 다른 선택을 규명한다.

[0127] 따라서, 본원은 하나의 저용량 카트리지에 등가인 초기 용량을 1주 동안 매일 식사와 함께 투여하는 단계를 포함하는 매끼 일상 식사에 대한 인슐린-FDKP의 객체별 용량을 결정하는 방법을 제공한다. 후속 주마다, (1) 식후 2시간째의 혈당 중간값이 70(또는 대안적으로 80) 내지 110 mg/dl인 때, (2) 방출 용량에 기초한 용량이 72 U인 때, (3) 장기간 SMBG가 36 mg/dl 미만인 중증 저혈당증의 에피소드가 일어나고, 용량을 저용량 카트리지 하나에 해당하는 양만큼 감소하는 때 및 (4) 장기간 SMBG가 70(또는 대안적으로 80) mg/dl 미만인 경증 내지 중등증의 저혈당증의 에피소드가 일어날 때의 군으로부터 적정이 선택되는 적정 중점이 도달할 때까지 저용량 카트리지 하나에 해당하는 양만큼 용량을 증가시키고, 용량을 1주 동안 저용량 카트리지 하나에 해당하는 양만큼 감소시키고, 이후, 다른 중점 중 하나에 도달할 때 또는 용량이 경증 내지 중등증 저혈당증을 발생시키는 수치보다 낮은 수치로 설정될 때까지, 적정을 재개한다.

[0128] 본원에 개시된 실시양태는 매끼 일상 식사에 대한 용량을 매끼 일상 식사에 대해 연속으로 상기 기재된 바대로 결정하는 방법을 포함한다. 이 실시양태는 어느 매끼 일상 식사가 최고 식후 2시간 혈당 수치를 생성시키는지를

결정하는 단계 및 그 식사를 처음에 걱정하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이 결정은 7시점 SMBG를 이용한다. 이후, 다음 최고 식후 2시간 혈당 수치를 발생시키는 매끼 일상 식사를 교대로 걱정한다. 걱정된 매끼 식사와 함께 결정되지 않은 용량으로 초기 용량을 투여한다. 대안적인 실시양태에서, 모든 매끼 일상 식사에 대한 용량을 동시에 걱정한다.

[0129] 일 실시양태에서, 저용량 카트리지는 3-4 subQ eq 단위의 배출 용량의 인슐린을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 저용량 카트리지는 1.5~2 subQ eq 단위의 배출 용량의 인슐린을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 걱정 종점의 균은 70 내지 110 mg/dl의 식전 혈당 수치를 더 포함한다.

[0130] 다양한 대안적인 실시양태에서, 걱정은 상기 기재된 1주 동안 매일 수행되는 것과 반대로 적어도 3회 연속의 매일 측정 또는 1주 동안 추가의 대안적인 3~6회 매일 측정에 기초한다. 다른 대안적인 실시양태에서, 걱정은 2시간 식후 SMBG 대신에 식전/취침시간전 SMBG에 기초한다. 즉, 아침식사 용량을 결정하기 위해 점심식사전 측정을 이용하고, 점심식사 용량을 결정하기 위해 점심식사전 측정을 이용하고, 저녁식사 용량을 결정하기 위해 취침시간전 측정을 이용한다.

[0131] 표준 용량의 이용

[0132] 전통적인 식사시 인슐린 치료는 이의 양 및 내용에 기초하여 객체 식사의 예상된 당 부하 지수에 인슐린 용량을 조심스럽게 조정하는 것을 포함한다. 이에 대한 필요성을 피할 수 있거나, 또는 적어도 초속효성 인슐린 제제의 이용을 통해 감소시킬 수 있다. 전통적인 식사시 인슐린 제제는, 피하 주사/주입에 의해 또는 흡입에 의해 투여되든지 간에, 비교적 긴 시간 기간 동안 포도당 제거 속도를 증가시켜 혈당 수치에 대한 이의 효과를 크게 발휘한다. 발생한 전체 포도당 제거는 일반적으로 투여되는 용량에 비례한다. 반대로, 초속효성 인슐린 제제가 비교적 구속된 시간 기간 동안 이의 효과를 발휘하고 혈당 수치에 대한 이의 효과의 더 우수한 비율은 기초 수치로 간 포도당 배출을 신속히 감소시킨 결과이다. 초속효성 인슐린에 의해 얻은 혈중 인슐린 수치의 신속한 상승은 포도당 제거 활성의 신속한 상승을 강화시키고 또한 간에 신호를 제공하여 포도당 배출을 감소시킨다. 그러나, 이 효과를 발생시키도록 성취된 높은 농도의 인슐린은 포도당 제거 속도(GER)가 인슐린 농도에 비례하는 범위를 초과한다. 따라서, 인슐린 용량을 추가로 증가시키는 것은 GER가 상승되는 시간 기간을 길게 하지만, 인슐린 농도가 GER가 인슐린 농도에 비례하는 범위를 초과하는 시간 기간의 증가에 의해 이것이 발생한다. 따라서, 초속효성 인슐린에 의한 전체 포도당 제거는 용량에 훨씬 덜 민감하다. 또한, 인슐린 농도는 투여 후 더 빨리 기저선 수치로 복귀하여, 그 효과가 또한 제때에 제한되고 항상성 메커니즘은 그 자체가 비교적 오래 작용하는 전통적인 단기성 제제보다 훨씬 빨리 재발휘하여, 외인성 인슐린 활성으로 인한 후기 발병 식후 저혈당증에 대한 가능성을 감소시킨다.

[0133] 그 결과, 매끼 식사마다 칼로리량 또는 당 부하 지수의 변동과 관련 없이 매끼 일상 식사에 대해 표준 용량을 설정하고 그 용량을 사용하는 것이 실현 가능할 수 있다. 너무 많은 혈당 저하 효과는 간 포도당 배출의 감소와 관련 있으므로, 평상시보다 더 많은 식사가 섭취되더라도 당 또는 칼로리 부하 지수로 조심스럽게 용량을 일치시키는 일 없이 효과적인 감소를 성취한다. GER 상승은 비교적 단기간이고 일반적으로 식사가 혈당 수치를 증가시키는 기간에 시간상 잘 일치하므로, 더 적은 식사가 섭취되더라도 저혈당증 위험이 낮다. 그럼에도 불구하고, 바람직한 실시양태에서, 식사의 칼로리량 및/또는 당 부하 지수를 (표준 용량을 결정하는 데 사용되는) 일반적인 식사의 칼로리량 및/또는 당 부하 지수의 25%, 50% 또는 75% 내지 125%, 150%, 200% 또는 250% 범위 내에 유지시킨다. 인슐린 저항성 및 이에 대한 인슐린에 대한 반응성은 서커디안 사이클(circadian cycle)에 따라 변하므로, 일반적으로 매끼 일상 식사에 대해 표준 용량을 설정하는 것이 바람직하지만, 실질적인 문제로 결정된 표준 용량은 상이한 매끼 일상 식사에 대해 동일할 수 있다. 이 방법은 인슐린을 생성시키고 혈당 수치를 조절하는 상당한 잔여 능력에 의해 당뇨병, 예컨대 제2형 당뇨병을 질환의 진행 초기에 특히 충분히 적합할 수 있다.

[0134] 따라서, 본원은 객체의 식사량에 기초하여 조정되지 않은 표준화된 용량에 의해 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 식사량에 기초한 용량의 조정 없이 선결정 표준 용량의 초속효성 인슐린 제제의 식사시 투여를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 임의의 또는 모든 매끼 일상 식사, 즉, 예를 들면 아침식사, 또는 아침식사 및 점심식사, 또는 아침식사 및 저녁식사, 또는 아침식사, 점심식사 및 저녁식사 등을 상기 방법에 따라 처리한다. 몇몇 실시양태에서, 모든 식사에 단일 선결정 용량을 사용한다. 바람직한 실시양태는 매끼 일상 식사, 즉, 예를 들면 아침식사, 점심식사, 저녁식사 등에 대해 선결정 용량을 이용한다. 몇몇 실시양태에서, 식사량을 칼로리량으로서 평가한다. 다른 실시양태에서, 식사량을 당 부하 지수로서 평가한다. 바람직한 실시양태에서, 식사량을 선결정 인슐린 용량을 결정하는 데 사용되는 일반적인 식사의 25%, 50% 또는 75% 내지 125%, 150%, 200% 또는 250% 범위 내에 유지시킨다.

- [0135] 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 폐로의 흡입에 의한다.
- [0136] 분할, 보충 및 지연 용량의 사용
- [0137] 전통적인 식사시 인슐린 요법에 의해, 얼마나 많은 음식을 섭취하는지의 기대에 기초하여 용량을 선택하고 이후 사전 기대에 대해 섭취를 일치시키도록 시도한다. 더 많은 음식이 섭취되거나, 또는 탄수화물, 섬유질 및 지방의 이의 비율이 일반적인 것 또는 기대한 것과 다르면, 이들 인자가 더 높은 확실성으로 알려져 있을 때, 투여와 전통적인 제제에 의한 작용 개시 사이의 지연으로 인해 식사에 후속하는 2차 용량을 투여하여 혈당 조절을 개선할 수 없다. 반대로, 초속효성 인슐린 제제는 너무 빨리 효과를 가져 식사에 후속적인 2차 용량을 투여하여 식사에 대한 인슐린 용량을 조절하는 것이 유리할 수 있다. 분할 용량의 사용은 우수한 내인성 인슐린 생성 및 오직 중등증의 인슐린 저항성을 갖는 제2형 당뇨병 이외의 당뇨병, 예를 들면 (질환의 "허니문" 단계를 지난) 제1형 당뇨병 및 질환 진행시 후의 제2형 당뇨병에 특히 잘 맞을 수 있다.
- [0138] 이러한 투여 방식의 하나의 적용에서, 분할 용량을 흡수 지연이 예상되는 식사에 적용한다. 지연은 질환 상태로 인한 것일 수 있거나 - 장기간 당뇨병은 영양소 흡수 지연과 관련된다; 또는 식사량으로 인한 것일 수 있다 - 더 높은 지방량 및 섬유질량은 음식 흡수를 지연시키는 경향이 있다. 분할 용량의 사용은 또한 여러 코스 또는 다른 긴 식사 시간과 관련하여, 예컨대 휴일 파티 및 연회에서 유리하게는 사용할 수 있다. 객체가 이의 일반적인 식사에 따라 전체 섭취를 제한한다 하더라도, 섭취가 일반적인 시간 기간보다 오랫동안 연장된다는 사실은 또한 영양소 흡수를 연장시킨다. 분할 용량은 영양소 흡수의 이러한 연장된 프로파일을 해소하는 방식을 제공한다. 단일 용량으로서 식사와 함께 사용되는 인슐린 용량과 비교하여, 식사 시작시 용량의 1/2 내지 3/4, 예를 들면 1/2를 투여하고 나머지 용량을 30 내지 120분 후에 투여한다.
- [0139] 따라서, 추가의 실시양태는 영양소 흡수 지연을 보이는 것으로 예상되는 환자를 선택하는 단계, 식사 시작시 선결정 용량의 1/2 내지 3/4의 초기 용량의 초속효성 인슐린 제제를 투여하는 단계 및 30~120분 후에 선결정 용량의 나머지를 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 초기 용량은 선결정 용량의 1/2이다. 몇몇 실시양태에서, 흡착 지연은 질환 상태(당뇨병)와 관련된다. 다른 실시양태에서, 흡착 지연은 식사량과 관련된다. 이 실시양태의 추가의 양태에서, 식사량은 높은 섬유질량을 포함한다. 이 실시양태의 다른 양태에서, 식사량은 높은 지방량을 포함한다. 추가의 양태에서, 높은 지방량은 식사량의 25% 이상을 구성한다. 추가의 양태에서, 높은 지방량은 식사량의 35% 이상을 구성한다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 폐로의 흡입에 의한다.
- [0140] 이 투여 방식의 또 다른 용도에서, 실제 당 부하 지수에 인슐린 용량을 조정하기 위해 분할 용량을 사용한다. 식사 시작시 초기 용량을 투여하고, 60 내지 120분 후에 혈당 수치를 결정하고, 혈당이 140 mg/dl을 초과하는 경우 2차 또는 보충 용량을 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 2차 용량은 초기 용량의 50~100%와 동등하다. 몇몇 실시양태에서, 연속 포도당 모니터링에 의해 혈당을 결정한다.
- [0141] 따라서, 추가의 실시양태는 식사 시작시 초기 용량의 초속효성 인슐린 제제를 투여하는 단계, 식사 시작 60~120분 후 혈당 수치를 결정하는 단계 및 혈당 수치가 140(또는 대안적으로 150) mg/dl을 초과하는 경우 초기 용량의 25% 또는 50% 내지 100%의 용량인 제2 용량의 초속효성 인슐린 제제를 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 폐로의 흡입에 의한다.
- [0142] 이 투여 방식에 대한 변형에서, 식사 개시에 용량을 투여하지 않는다. 대신에, 예를 들면 식사 시작 10분, 15분, 20분 또는 30분 후까지 투여를 지연한다. 이 변형은 특히 영양소 흡수 지연이 예상될 때 적합하다.
- [0143] 따라서, 본원에 개시된 실시양태는 영양소 흡수 지연이 예상되는 환자에게 식사 시작에 후속적인 초속효성 인슐린 제제의 용량을 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 흡수 지연은 용량 결정시 사용되는 일반적인 식사와 비교하여 더 높은 지방량 및 섬유질량으로 인한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 흡수 지연은 오래 지속되는 당뇨병으로 인한 것이다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 폐로의 흡입에 의한다.
- [0144] 피하 인슐린 저항성을 갖는 환자의 치료
- [0145] 인슐린-FDKP의 많은 이점은 이의 초속효성 동력학과 관련된다. 그러나, 인슐린-FDKP를 통상적으로 건조 분말 제제의 흡입에 의해 투여한다. 이의 투여 경로로 인해 이 제제로부터 추가의 이점을 받을 수 있는 환자, 즉 피하

인슐린 저항성을 갖는 환자의 부류가 있다. 이 현상은 통상적으로 제2형 당뇨병과 관련된 인슐린 저항성과 구별되고 이것에 관련되지 않으며, 이 인슐린 저항성은 일반적으로 인슐린에 대한 신체에 걸친 세포의 반응성 감소로부터 발생한다.

- [0146] 피하 인슐린 저항성의 현상은 보편적으로 진짜의(bona fide) 생리학적 상태로서 당뇨병의 전문가에 의해 허용되지 않는다. 확실히, 이의 병인은 널리 이해되지 않고 실제로 이러한 상태를 발생시킬 수 있는 다수의 인자가 존재할 수 있다. 그렇더라도, 흡입형 인슐린에 의한 경험은 이러한 현상의 임상적 현실성을 입증한다. 달리 피하로 투여되는 인슐린에 의해 치료될 때 예상되는 것보다 실질적으로 더 높은 용량의 인슐린을 필요로 하는, 폐인슐린으로 전환시 이의 의학적 상태에 기초하여 예상된 것과 관련하여 인슐린 양을 더 많이 필요로 하는 환자가 존재한다. 피하 인슐린 저항성은 또한 인슐린에 대한 반응으로 고혈당증의 합당한 조절 및 생존률을 확립하는 데 있어서의 어려움에 기여할 수 있다.
- [0147] 장래에 있어서 피하 인슐린 저항성을 갖는 당뇨병 환자를 확인하기 위해, 몇몇 인자를 고려할 수 있다. 무엇보다도, 모든 환자는 특히 체중 및 질환 진행 상태를 비롯한 이의 의학적 상태에 기초하여 통상적으로 필요한 것과 비교하여 높은 용량의 인슐린을 사용한다. 예를 들면, 높은 용량의 인슐린은 2 단위/Kg/일보다 높다. 이러한 기준은 추가로 정상 또는 정상에 가까운 기저 내인성 혈청 인슐린 수치, 예를 들면 50 μ U/ml 이하의 인슐린을 갖는 환자와 짝을 지을 수 있다. 이 환자는 통상적으로 질환 진행시 초기 단계에 제2형 당뇨병을 앓는다. 대안적으로, 높은 인슐린 용법은 진단학적 기준으로서 지방위축증 또는 지방이영양증과 짝을 지을 수 있다.
- [0148] 훨씬 다른 대안적인 실시양태에서, 높은 인슐린 용법은 선택 기준으로서 매우 빈약하게 조절되는 고혈당증과 짝을 지을 수 있다. 매우 빈약하게 조절되는 고혈당증은 6 달 이상의 기간 동안 집중 인슐린 요법, 예를 들면 기저-볼루스 요법 또는 연속 피하 인슐린 주입(CSII; 즉, 인슐린 펌프) 등에 의한 치료에도 불구하고 12 달 기간 내에 9% 이상의 3회 HbA1c 수치 측정치에 의해 입증될 수 있다. 흔히 HbA1c 수치를 분기별로 결정한다. 9% 이상의 3회 HbA1c 수치 측정치가 연속적인 것이 바람직하다. 대안적인 실시양태에서, 매우 빈약하게 조절되는 고혈당증은 6~9개월의 기간 내에 9% 이상의 2회 HbA1c 수치 측정치에 의해 입증될 수 있다.
- [0149] 훨씬 추가의 대안적인 실시양태에서, 높은 인슐린 용법은 선택에 대한 기준으로서 생명을 위협하는 혈당 불안정성과 짝을 지을 수 있다. 생명을 위협하는 혈당 불안정성은 식이, 운동 및 인슐린 요법에 충실함에도 불구하고 고혈당증 및/또는 저혈당증 기간을 특징으로 할 수 있다.
- [0150] 따라서, 본원의 실시양태는 피하 인슐린 저항성을 갖는 당뇨병 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 비정상적으로 높은 인슐린 용량에 기초하여 피하 인슐린 저항성을 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 인슐린 용량은 2 단위/Kg/일 이상이다. 몇몇 실시양태에서, 선택은 추가로 정상 또는 정상에 가까운 내인성 인슐린 수치를 갖는 환자를 기초로 한다. 이러한 환자 중 몇몇에서, 기저 수치 내인성 인슐린은 50 μ U/ml 이하이다. 다른 실시양태에서, 선택은 추가로 집중 인슐린 요법 중에 있고 12 달 기간 내에 3회 HbA1c 수치 측정치가 9% 이상인 환자를 기초로 한다. 훨씬 다른 실시양태에서, 선택은 추가로 자신의 인슐린 요법 및 임의의 식이 또는 운동 요법에 충실함에도 불구하고 고혈당증 및/또는 저혈당증 기간을 특징으로 할 수 있는 생명을 위협하는 혈당 불안정성을 갖는 환자를 기초로 한다.
- [0151] 상기 방법은 또한 피하로 투여되는 속효성, 단기성 또는 중간형 인슐린 제제에 의해 치료를 중단하는 단계를 포함한다. 기저 요건을 만족시키기 위해 충분한 인슐린을 생성시키지 못하는 환자는 피하로 투여되더라도 기저 인슐린을 계속해서 받을 필요가 있다는 것에 유의한다. 현재 상업적으로 구입 가능한 기저(지속형) 인슐린 제제만이 피하 투여용이다. 그러나, 잠재적으로 다른 투여 경로에 의해 투여되는 다른 지속형 인슐린이 개발되고 있고, 본원의 방법에서의 이의 용도가 고려된다. 상기 방법은 또한 흡입에 의한 인슐린-FDKP의 식사시 용량의 투여에 의한 치료(시작) 단계를 포함한다.
- [0152] 추가의 실시양태는 훨씬 더 적은 용량의 인슐린에 의해 혈당이 유사한 또는 개선된 정도로 조절되는지를 판단하여 피하 인슐린 저항성을 갖는지를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, HbA1c 수치로서 혈당 조절을 평가한다. 다른 실시양태에서, 식후 및/또는 공복 혈당 수치로서 혈당 조절을 평가한다. 다양한 실시양태에서, (임의의 기저 요건을 배제한) 인슐린 용량을 10 이상, 20 이상 또는 50% 이상 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 혈청 인슐린 수치의 측정으로부터 용량 감소를 평가한다. 다른 실시양태에서, 용량 감소는 사용되는 용량 및 인슐린 제제의 상대 생체이용률에 기초한다.
- [0153] 초속효성 인슐린 및 지속형 인슐린 유사체의 병용 용도
- [0154] 초속효성 인슐린의 하나의 사용 방식은 기저-볼루스 요법에서 지속형 인슐린과의 병용으로 이것을 사용하는 것

이다. 기저-볼루스 요법에서, 기저 수치의 인슐린을 제공 또는 보충하기 위해 지속형 인슐린을 사용하고, 야기된 포도당 부하 증가를 취급하기 위해 식사와 관련하여 단기성 인슐린의 볼루스를 투여한다. 초속효성 인슐린의 다양한 유리한 특징은 이것이 이러한 요법에서 단기성 인슐린으로서의 사용을 위한 이상적인 선택이 되게 한다.

[0155] 많은 지속형 인슐린을 1일 2회 투여하지만, (Sanofi-Aventis에 의해 LANTUS[®]로 시판되는) 인슐린 글라진은 1일 1회 투여에 대해 승인받아 시판되고 있다. 제조업자의 처방 정보(2007년 3월 개정판)에 따르면, 인슐린 글라진은 24시간 기간 동안 비교적 일정한 포도당 저하 활성을 제공하고 매일 동일 시간에 투여된다면 하루 동안 어느 때라도 투여할 수 있다. 추가로, (Novo Nordisk에 의해 LEVEMIR[®]로 시판되는) 인슐린 디터머는 저녁식사와 함께 또는 취침시간에 1일 2회 또는 1일 1회(제조업자의 처방 정보, 2007년 5월 16일에 발행된 3회 개정판) 투여에 대해 승인받아 시판되고 있다.

[0156] 임상 실험에서, 인슐린 글라진과 병용되어 사용되는 인슐린-FDKP를 포함하는 초속효성 인슐린 제제가 포도당 변동을 관리하는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 7시점 포도당 측정에서, 인슐린-FDKP는 식후 포도당 변동으로부터 생기는 지그재그 패턴을 납작하게 할 수 있지만, 하루에 걸쳐 기저선 혈당 수치는 증가하는 경향이 있다. 제1형 당뇨병(실시예 2 및 도 12 참조) 및 제2형 당뇨병(도 13 참조)에서 유사한 거동이 관찰되었다. 이러한 상승에 기여할 수 있는 몇몇 인자가 존재한다. 인슐린 저항성은 하루에 걸쳐 증가하는 경향이 있다. 추가로, 실험에서 사용되는 인슐린 글라진을 제조업자의 처방 정보에서 기재된 바대로 취침시간 전 저녁에 투여한다. 따라서, 인슐린 활성에 대한 더 많은 요구는 깨어있을 때 인슐린 글라진 용량의 효과 기간에서 늦게 발생한다.

[0157] 통상적인 병용에서, 아침식사 및 저녁식사 전에 투여되는 식사시 단기성 인슐린 또는 단기성 인슐린과 중간형 인슐린의 혼합물의 병용에 의해 인슐린 글라진을 사용한다. 중간형 인슐린은 식사 기간 및 식사 기간 사이 둘 다 동안 포도당 저하 활성을 제공하도록 의도된다. 심지어, 시판되는 단기성 인슐린도 대부분의 식사 영양소가 흡수된 후 이의 활성의 대부분을 발휘한다. 따라서, 인슐린 글라진 및 단기성 인슐린의 병용을 포함하는 통상 사용되는 요법에서, 다른 인슐린은 깨어있는 시간 동안 보충 활성을 제공한다. 반대로, 인슐린-FDKP는 식사가 포도당 부하 증가를 발생시키지만, 기저선 조절에 대한 실질적인 인슐린 활성을 제공하지 않는 시간 기간에 충분히 일치되는 짧은 작용 기간을 갖는다. 따라서, 초속효성 인슐린, 예컨대 인슐린-FDKP와 병용될 때, 인슐린 글라진 용량 또는 기간의 어떠한 결점도 정규 요법과 비교하여 악화된다. 인슐린 디터머는 인슐린 글라진보다 더 짧은 작용 기간을 가져 1일 1회 사용될 때 그 결점은 보다 더 확고해야 한다. 이러한 효과 요법을 재조정하기 위해, 초속효성 인슐린과 지속형 인슐린 유사체의 병용 요법은 지속형 인슐린 유사체가 기상 후 일찍, 예를 들면 아침식사 시간에 또는 기상 후 1, 2, 3 또는 4시간 내에 투여한다는 것을 명시해야 한다. 몇몇 실시양태에서, 지속형 인슐린 유사체의 초기 용량은 오직 하루 동안 제공되는 용량이다. 다른 실시양태에서, 지속형 인슐린 유사체는 인슐린 글라진이고, 이것을 1일 2회 투여하고, 초기 용량 및 후기 용량을 대략 8~14시간, 바람직하게는 10~12시간 후에, 예를 들면 대략 점심시간에 투여한다. 수면 및 기상의 통상적인 사이클을 상정하고, 여기서 사람이 연장된 기간 동안, 보통 밤에 수면하고, 이후 기상하고 나머지 낮 동안 낮잠이 있지만 활동한다. 따라서, 기상 후 일정 시간 내에, 기상시 초기에와 같은 구문 및 유사 용어는 피험체가 기상하고 이의 1일 활동을 개시하는 시점을 의미한다.

[0158] 주입에 의해 제공되는 초속효성 인슐린 및 기저 인슐린의 병용 용도

[0159] 인슐린 펌프는 혈당 수치의 조절을 돕기 위해 적절한 시간에 다양한 형태의 인슐린을 전달하는 소형 장치이다. 정확하게 사용될 때, 이 장치는 더 적은 저혈당 에피소드 및 더 우수한 장기간 조절에 의해 혈당 조절을 개선한다. 펌프는 프로그래밍 가능하고 하루 중 여러 시간 동안 인슐린 전달 속도가 조정되게 하여 무엇을, 언제 또는 얼마나 많이 환자가 섭취하는지에 대해 환자에게 어느 정도의 자유를 제공한다. 인슐린 펌프의 최신 모델은 비교적 사용하기 쉽고 휴대하기 간편하다. 이 새로운 펌프는 환자가 이전에 수행하던 복잡한 인슐린 용량 계산을 관리하는 빌트인 용량 계산기를 갖는다. 환자는 볼루스 용량을 하루 중 여러 시간 동안, 변화하는 수요에 따라, 식사 및 상이한 기저 인슐린 전달 속도와 일치하도록 프로그래밍할 수 있다. 상기 펌프는 또한 이전 볼루스 용량으로부터 얼마나 많은 인슐린이 여전히 작용하는지를 계산한다. 몇몇 펌프는 추가의 스마트한 특징, 예컨대 프로그래밍 가능한 독촉 및 경보, 정보 및 환자가 정확한 기록 보관을 위해 컴퓨터에 정보를 저장하도록 하는 다운로드 능력, 식사시 섭취된 탄수화물의 양을 계산하기 위한 탄수화물 데이터베이스 및 특정한 안전성 특징을 갖는다.

[0160] 지속형 인슐린의 피하 볼루스 주사에 대한 대안으로서, 또한 연속 주입에 의해 기저 인슐린을 제공할 수 있다. 인슐린이 계속해서 제공되므로 이러한 접근법은 지속형 인슐린에 대한 수요를 배제한다. 이러한 접근법은 또한 이러한 제제와 관련된 임의의 단점, 예를 들면 유사체에 의해 발생할 수 있는 인슐린양 성장 인자의 경우 증가

된 면역원성 또는 수용체에 대한 결합을 피할 수 있다. 주입 속도를 이러한 접근법에 의해 하루 동안 변화시킬 수 있으므로, 기저 인슐린 활성의 프로파일을 더 용이하게 조정하여 식이 및 객체 생리학을 변경시킬 수 있다. (인슐린 펌프의 능력은 하기 인공 체장 시스템을 다루는 섹션에 더욱 자세히 기재하였다). 인슐린 펌프에 의한 일반적인 방법론은 속효성 유사체 중 하나를 사용하여 식사시 요구량 및 기저 요구량 둘 다를 포괄하는 것을 목표로 한다. 펌프가 오직 기저 인슐린을 제공하도록 사용되는 경우 - 식사시 펌프에 의하지 않은 초속효성 인슐린에서와 같이 - 레글러 휴먼 인슐린을 사용할 수 있다. 그러나, 덜 안정한 기저 필요량을 갖는 환자의 경우, 속효성 유사체의 보다 신속한 동력학은 이점을 제공할 수 있다.

[0161] 따라서, 실시양태는 기저 인슐린 필요량을 만족시키기 위해 인슐린 펌프에 의해 인슐린을 주입하는 단계 및 식사시 필요량을 만족시키기 위해 초속효성 인슐린을 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 펌프에 의한 인슐린은 레글러 휴먼 인슐린이다. 다른 실시양태에서, 펌프에 의한 인슐린은 속효성 인슐린 유사체이다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린의 투여는 폐로의 흡입에 의한다.

[0162] 경구 항당뇨병 약제와의 병용에 의한 또는 이것 대신의 초속효성 인슐린의 용도

[0163] 제2형 당뇨병의 치료에서 관리 표준은 미국 당뇨병 협회 및 당뇨병 연구를 위한 유럽 연합이 공동으로 발표한 성명문에 정의되고 규칙적으로 업데이트된다. 가장 최근의 업데이트에서의 가장 유의적인 변화가 치료 알고리즘에 GLP-1 효능제의 첨가로, 추천되고, 하기 요약된 일반적인 치료 과정은 최근 년도에 꽤 안정하게 머물렀다(예를 들면, 문헌[Nathan et al. diabetes Care 29:1963-1972, 2006; Nathan et al. diabetes Care 31:173-175, 2008]; 및 문헌[Nathan et al. diabetes Care 32:193-203, 2009] 비교).

[0164] 이 성명문에 추천된 치료 과정은 진단시 생활 방식 변화 + 약물 메트포르민으로 시작한다(단계 1). 생활 방식 변화는 식이 개선 및 운동 증가를 포함한다. 메트포르민은 비구아니드계로 분류되는 약물이다. 역사적으로 이 약물이 인슐린 감작제로 기재되었지만, 이의 1차 효과는 간 포도당 생성을 감소시키는 것이다. 이 활성은 인슐린의 존재에 따라 달라지는 것으로 보이고 메트포르민 치료는 인슐린에 대한 약간의 감수성 증가와 관련될 수 있다. 그러나, 본원에서 "인슐린 감작제"란 용어를 비구아니드계에 적용하는 것을 피하는 데, 왜냐하면 그 작용 메커니즘이 현재 보다 흔히 그 용어에 의해 의도되고 1차 효과가 인슐린 감수성을 증가시키는 것인 티아졸리딘 디온의 작용 메커니즘과 상이하기 때문이다. 메트포르민이 하루 종일 존재하므로, 그 효과는 공복 혈당 수치(FBG) 감소로서 관찰된다. 대략 30%의 환자가, 적어도 허용되는 혈당 조절에 적절한 용량에서, 메트포르민에 내약성을 나타낼 수 없고, 위장 부작용이 주요 안전이다. (Bristol-Myers Squibb에 의해 GLUCOPHAGE[®]로 시판되는) 메트포르민에 대한 처방 정보(2009년 1월 개정판)는 신 질환 또는 기능 장애, 약물에 대한 과민성 또는 대사성 산증을 갖는 환자에게 사용시 금기 및 다른 예방 조치를 받는 환자를 포함한다.

[0165] 단계 1 치료에 의해 적절한 혈당 조절을 얻을 수 없는 경우(일반적으로 HbA1c가 7% 이상으로 머무름), 단계 2 치료는 제2 제제의 추가를 요구한다. 이것은 기저 인슐린, 설폰닐우레아, 피오글리타존 또는 GLP-1 효능제일 수 있다. 2종 제제(제2 제제는 기저 인슐린이 아님)가 여전히 적절한 혈당 조절을 확립하지 못하는 경우, 제2 제제로서 설폰닐우레아와 피오글리타존의 병용을 이용하여 합의에 의해 제2 제제를 기저 인슐린으로 전환하는 것을 요한다. 설폰닐우레아와 피오글리타존의 병용이 여전히 적절한 혈당 조절을 확립하는 경우, 제2 제제를 기저 인슐린으로 전환하는 것을 요한다. 이러한 경로 중 임의의 경로에 의해, 합의는 사용되는 제1 인슐린 요법이 기저 인슐린이라는 것을 주장한다.

[0166] 설폰닐우레아는 인슐린 분비 촉진제이고, 즉 이것은 인슐린 분비를 증강시킨다. 이 클래스에 약물 클로르프로파미드, 글리브라이드, 글리클라자이드, 글리메피리테 및 글리피자이드가 포함된다. 이 제제에 의한 주요 안전은 특히 클로르프로파미드 및 글리브라이드에 의한 저혈당증의 위험 증가이다. 이 제제의 사용에 또한 심혈관 질환으로부터 사망률 증가가 연루된다. 체중 증가는 이 제제에 의해 흔하다. 설폰닐우레아에 통상적인 금기, 예방 조치 및 약물 상호작용은 글리피자이드에 대한 처방 정보(Pfizer에 의해 GLUCOTROL[®]로 시판; 2006년 9월 개정판)에서 확인할 수 있다. β-세포 기능의 점진적인 감소에 기여하고 이의 장기간 효과를 제한하는 이미 흡사당한 체중에 대한 요구량을 증가시킨다는 우려가 또한 부각된다. 글리나이드, 예를 들면 레파글리나이드 및 나테글리니테와 같은 다른 인슐린 분비 촉진제가 공지되어 있다. 이러한 제제에 의한 체중 증가 위험은 설폰닐우레아와 유사하지만, 저혈당증 위험은 증가하지 않을 수 있다. GLP-1 효능제 및 DPP-4(디펩티딜 펩티다제-4) 억제제는 또한 인슐린 분비 촉진제로 간주될 수 있다. 인슐린 분비 촉진제는, 사용될 때, 하루 종일 이의 활성을 제공하여 이의 효과가 용이하게 FBG의 감소로 관찰된다.

- [0167] (Takeda Pharmaceuticals에 의해 ACTOS[®]로 시판되는) 피오글리타존은 인슐린에 대한 근육, 지방 및 간의 감수성을 증가시켜 제2형 당뇨병의 인슐린 저항성 양태와 상호작용하고, 따라서 이것은 흔히 인슐린 감작제라 칭하는 티아졸리디논(글리타존, TZD)이다. TZD는 체액 정체 및 울혈성 심부전 및 또한 특히 골다공증을 앓는 여성에서 골질량 증가와 관련된다. 또한, TZD는 심근 허혈과 추가로 관련되는 (GlaxoSmithKline에 의해 AVANDIA[®]로 시판되는) 약물 로시글리타존을 포함한다. 이런 부작용 및 다른 부작용, 예방 조치 등, 예컨대 체중 증가가 ACTOS[®] (2008년 8월 개정판) 및 AVANDIA[®] (2008년 10월 개정판)에 대한 제조업자의 처방 정보에 보고되었다.
- [0168] - 제2형 당뇨병이 점진적인 질환일 때 - 제2 단계 하에 기저 인슐린을 포함하는 치료에 의해 적절한 혈당 조절이 획득되지 않을 경우 일차 알고리즘에서 제3(및 마지막) 단계에 도달한다. 제3 단계는 이전 단계의 생활 방식 변화 및 메트포르민 치료를 집중 인슐린 치료와 함께 계속할 것을 추천한다. 기재된 바대로, 집중 치료는 속효성 인슐린 유사체의 식사시 사용을 포함할 수 있지만, 한정적으로 기저 인슐린의 연속 사용을 포함한다.
- [0169] 본원에 개시된 실시양태에 따라 치료되는 환자 인구는 가장 흔히 인슐린 치료를 받는 환자 인구와 구별된다. 실제로, 임상의가 현행 패러다임에 따라 객체에게 인슐린을 처방하도록 하는 인자는, 특히 이용 가능한 인슐린 제제의 명확한 약동학 프로파일이 제공되는 경구 항당뇨병제와 비교하여, 초속효성 인슐린의 상대 효과에 어떠한 빛도 발산하지 않는다. 또한, 상기 기재된 바대로, 인슐린의 사용은 통상적으로 기저 인슐린에 의해 시작하고, 식사시 인슐린이 기저 인슐린 단독의 실패 이후에만 첨가된다. 반대로, 본원에 개시된 방법은 치료 진행 초기에 식사시 초속효성 인슐린의 사용을 포함한다.
- [0170] 초기 단계 인슐린 장애를 앓는 환자를 다양한 소집단으로 나누고 본 발명의 다양한 실시양태에 따라 치료할 수 있다. 몇몇 사람은 비고혈당 공복 혈당 수치를 유지하기에 충분한 인슐린을 만들지만, 식사 후 혈당의 급격한 변동을 피할 수 없다. 초기 발병 제2형 당뇨병은 대개 심지어 실질적인 고혈당증을 조절하기 위해 식이 및 운동을 이용할 수 있지만, 이미 이의 초기 단계 인슐린 배출을 잃어버렸다. 현행 실행에서, 식이 및 운동에 실패한 환자는, 인슐린 저항성을 극복하고 생성된 인슐린의 효과를 개선하는 목표를 가지고, 다음에 가장 자주 메트포르민과 같은 간 포도당 생성의 억제제에 의해 치료된다. 본원에 개시된 실시양태에서, 인슐린 감작제 대신에 또는 이것 이외에 식사시, 초기 단계 모방 인슐린 제제를 이 환자에게 투여한다. 덜 자주(그리고 이전에), 당뇨병 환자에 제공된 제1 경구 약제는 인슐린 분비를 증가시키기 위한 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제이다. 보다 흔히(그리고 현재), 감작제 단독의 사용이 원하는 혈당 조절 수치를 제공하지 않는 경우 이 제제를 치료의 후속 단계로서 간 포도당 생성의 억제제와 병용하여 사용한다. 그러나, 분비 촉진제의 사용은 또한 체중 증가 및 저혈당 사건을 일으킬 수 있어서, 일 실시양태에서, 식사시, 초기 단계 모방 인슐린 제제를 이러한 병용 치료에서 분비 촉진제 대신에 사용한다.
- [0171] 공복 및 식후 혈당 수치 둘 다 HbA1c 수치 증가에 기여한다. 초속효성 인슐린 제제는 유리하게는 공복 및 식후 혈당 수치 둘 다에 영향을 미칠 수 있다. 초기에 기저 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제 또는 심지어 단기성 인슐린과 비교하여 식후 혈당의 조절을 해소하는 데 이것이 특히 매우 적합한 것으로 이해되었다. 이것은 부분적으로 내인성 포도당 생성의 보다 신속한 억제제로 인한 것으로 이해된다(실시예 1 참조). 따라서, 본원에 개시된 실시양태는 빈약하게 조절되는 식후 혈당을 갖거나 또는 혈당 조절의 부족이 식후 혈당 증가와 보다 강하게 관련되는 환자에 관한 것이다. 예를 들면, 더 적은 정도의 인슐린 저항성을 갖는 환자는 공복 혈당의 실질적인 조절을 제공하기에 충분한 인슐린을 생성할 수 있고, 몇몇 실시양태에서 초속효성 인슐린 단독에 의한 치료를 위해 선택할 수 있다. 비교하면, 높은 정도의 인슐린 저항성을 갖는 환자는 공복 및 식후 혈당 둘 다의 빈약한 조절을 가질 수 있고, 실시양태에서 초속효성 인슐린과 경구 항당뇨병제의 병용에 의한 치료를 위해 선택할 수 있다.
- [0172] 초속효성 인슐린 및 간 포도당 생성의 억제제
- [0173] 초속효성 인슐린 및 메트포르민과 같은 비구아니드계 약물은 둘 다 간 포도당 배출의 억제제로서 작용한다. 그러나, 사용될 때, 상기 약물은 시계 위주로 그 효과를 발휘하는 반면, 식사시 초속효성 인슐린은 보다 특히 식사 이후 그 효과를 발휘한다. 따라서, 초속효성 인슐린은 경구용 간 포도당 생성의 억제제의 활성에 대해 대체되거나 또는 이를 증강시킬 수 있다.
- [0174] 따라서, 일 실시양태에서, FBG가 충분히 또는 적절히 조절되지만 PPG가 빈약하게 조절되는 혈당 조절 개선을 필요로 하는 제2형 당뇨병을 앓는 피험체를 치료하는 데 초속효성 인슐린을 사용한다. 실시양태의 다양한 양태에서, 혈당 조절 개선에 대한 필요성을 HbA1c 수치, 1시간 또는 2시간 PPG 또는 산화 스트레스로서 결정한다. 몇몇 실시양태에서, 충분히 조절되는 FBG는 110 이하 또는 130 mg/dl 이하의 FBG이다. 몇몇 실시양태에서, 적당히

조절되는 FBG는 154 mg/dl 이하, 180 이하 또는 192 mg/dl 이하의 FBG이다. 연구에 의해 8.4% 이하의 HbA1c 수치에서 전체 고혈당증의 절반 이상이 PPG로 인한 것으로 결정되었다(Monnier, L. et al. diabetes Care 26:881~885, 2003). 따라서, 몇몇 실시양태에서, FBG가 충분히 또는 적절히 조절되지만 PPG가 빈약하게 조절되는 피험체는 HbA1c가 8.4% 이하인 피험체이다. (8.4%의 HbA1c는 대략 192~198 mg/dl의 평균 혈장 포도당 수치에 상응한다; 문헌[Diabetes Care 32, suppl.1:S13-S61, 2009], 특히 표 8 및 표 9 참조). 다양한 실시양태에서, PPG가 빈약하게 조절되는 피험체는 140 이상 또는 180 이상 또는 200 mg/dl 이상의 1시간 또는 2시간 PPG를 갖는 피험체이다. 75g 포도당 도전 이후 2시간 PPG가 200 mg/dl 이상인 피험체가 이의 FPG와 무관하게 2시간 PPG가 200 mg/dl 미만인 피험체보다 거의 2배의 사망률 위험을 갖는다는 것에 유의해야 한다(Lancet 354:617-621, 1999). 일 실시양태에서, 피험체는 현재 임의의 약물 치료를 받지 않고 초속효성 인슐린을 유일한 약리 제제로서 사용한다. 또 다른 실시양태에서, 피험체는 경구용 간 포도당 생성의 억제제에 의한 치료를 받고 식사시 초속효성 인슐린을 이 치료 요법에 추가한다. 일 실시양태에서, 경구용 간 포도당 생성의 억제제는 메트포르민이다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린의 투여는 폐로의 흡입에 의한다.

[0175] 다른 실시양태에서, 혈당 조절 개선을 필요로 하는 제2형 당뇨병을 앓는 피험체는 간 포도당 생성의 억제제에 의한 치료로부터 이익을 받을 수 있지만, 이 경구 제제는 금기되거나 또는 내약성이 아니고, 대신 초속효성 인슐린을 사용한다. 일 변형에서, 경구 제제는 충분한 용량으로 허용되지 않고, 초속효성 인슐린을 이의 활성을 보충하기 위해 사용한다.

[0176] 초속효성 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제

[0177] 설포닐우레아 및 글리나이드와 같은 인슐린 분비 촉진제는 인슐린 분비를 증가시키고 이에 의해 순환시 인슐린 농도를 증가시킨다. 초속효성 인슐린 제제는 또한 순환시 인슐린 농도를 증가시킨다. 그러나, 사용될 때, 상기 약물은 시계 위주로 그 효과를 발휘하는 반면, 식사시 초속효성 인슐린은 보다 특히 식사 이후 그 효과를 발휘한다. 따라서, 초속효성 인슐린은 인슐린 분비 촉진제의 활성화에 대해 대체될 수 있다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린의 투여는 폐로의 흡입에 의한다.

[0178] 따라서, 일 실시양태에서, 간 포도당 생성의 억제제 및 인슐린 분비 촉진제에 의한 치료를 받는 환자는 분비 촉진제에 의한 치료를 중단하고 초속효성 인슐린에 의한 치료를 시작한다. 관련 실시양태에서, 인슐린 분비 촉진제에 의한 치료 후보인 간 포도당 생성의 억제제에 의한 치료를 받는 환자는 대신에 분비 촉진제보다는 초속효성 인슐린에 의한 치료를 시작한다. 일 실시양태에서, 환자는 혈당 조절 개선을 필요로 한다. 실시양태의 다양한 양태에서, 혈당 조절 개선에 대한 필요성을 HbA1c 수치, 1시간 또는 2시간 PPG 또는 산화 스트레스로서 결정한다.

[0179] 다른 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 피험체는 인슐린 분비자극성에 의한 치료로부터 이익을 받을 수 있지만, 이 경구 제제는 금기되거나 또는 내약성이 아니고, 대신 초속효성 인슐린을 사용한다. 다른 실시양태에서, 환자는 저혈당증 위험 또는 체중 증가의 감소를 필요로 한다.

[0180] 초속효성 인슐린 및 인슐린 감작제

[0181] 인슐린 감작제, 예컨대 피오글리타존 및 다른 TZD는 다양한 조직에서 인슐린 이용을 개선하여 인슐린 저항성을 감소시키고 순환하는 인슐린 수치를 감소시킨다. TZD에 의한 치료에 의해 FBG가 크게 감소한다. 식사시 초속효성 인슐린에 의한 치료에 의해 FBG가 감소한다. 이는 공복 기간 동안 식사시 초속효성 인슐린으로 인한 직접적인 포도당 제거 활성이 없다는 사실에도 불구하고 일어난다. 공복 혈당 수치에 대한 초속효성 인슐린 제제의 영향은 예상되지 못했고, 이것이 인슐린 저항성을 감소시키거나 또는 인슐린 감작제로서 작용할 수 있다는 것을 제시한다. 흥미롭게도, 초속효성에 의해 얻은 신속한 인슐린 농도 피크는 후속하는 인슐린 활성을 강화시킨다. 이는 투여 직후 시간 기간 내에 제2형 당뇨병에서 특히 주목할 만하지만, 그 효과가 더 오래 지속될 것이다. 따라서, 식사시 초속효성 인슐린에 의한 치료는 인슐린 감작제와 유사한 효과를 갖는다.

[0182] 따라서, 몇몇 실시양태에서, 높은 정도의 인슐린 저항성을 갖는지에 기초하여 초속효성 인슐린을 포함하는 치료에 대한 환자를 선택한다. 다른 실시양태에서, TZD와 같은 인슐린 감작제에 의한 치료로부터 이익을 받을 수 있지만, 약물에 민감하거나, 그렇지 않으면 금기되는 환자를 약물 대신에 초속효성 인슐린에 의해 치료한다. 예를 들면, TZD는 골다공증을 앓는 여성에서 금기될 수 있다.

[0183] 다양한 실시양태에 따라 식사시 초속효성 인슐린에 의한 치료로부터 이익을 받을 수 있는 환자로는 인슐린 감작제에 의해 부적합한 혈당 조절을 얻고 그렇지 않으면 자신의 치료 요법에 인슐린 분비 촉진제가 추가되는 환자

또는 인슐린 감작제와 인슐린 분비 촉진제의 병용에 의해 부적합한 혈당 조절을 얻은 환자를 들 수 있다. 이 군의 부분집합은 추가로 주사 바늘 공포증이거나, 그렇지 않으면 주사를 피하기를 원하는 환자 및 추가로 비만, 과체중이거나, 그렇지 않으면 체중 증가를 예방 또는 최소화하기를 원하거나 또는 체중 감소를 필요로 하는 환자를 들 수 있다. 추가로, 인슐린 수치 증가는 더 높은 유방암 발병률과 관련된다. 따라서, 유방암의 위험이 증가된 환자는 특히 인슐린 저항성 감소로부터 이익을 받을 수 있다. 일 실시양태에서, 초속효성 인슐린 제제는 인슐린-FDKP이다. 또 다른 실시양태에서, 초속효성 인슐린의 투여는 폐로의 흡입에 의한다.

[0184] 식사시 초속효성 인슐린 대 기저 인슐린

[0185] 2종의 경구 약제에 의한 치료가 적절한 혈당 조절을 제공하지 않을 때, 관리 표준은 기저 인슐린의 사용 또는 제3 경구 약제의 사용에 경로를 제공한다. 인슐린 추가 대신에 제3 경구 약제를 추가하는 선택은 대개, 완전 주사 바늘 공포증, 저혈당증 위험, 체중 증가 가능성의 부재 하에서도, 매일의 주사를 받아 들이기를 커리는 것에 의해 영향받는다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 인슐린을 포함하지만, 주사형이 아니고 체중 증가를 최소화 또는 제거하는 병용 경구 요법에 후임 치료를 제공한다. 흡입용 인슐린 EXUBERA[®]는, 이의 피하로 전달되는 인슐린 유사 동력학으로 인해, 초속효성 인슐린 제제와 동일한 이점을 부여할 것으로 예상되지 않는다. 이러한 사용은 식사시 초속효성 인슐린이 일반적으로 기저 인슐린의 초기 사용에 대한 독특한 대체물을 제공하고, 주사 사용, 저혈당증 위험 또는 체중 증가 가능성이 특히 문제가 되는 환자 인구에 특정한 이점을 제공한다는 것을 보여준다.

[0186] 본원에 개시된 다양한 실시양태에 따른 치료로부터 이익을 받을 수 있는 환자로는 경구용 간 포도당 생성의 억제제에 의해 부적합한 혈당 조절을 얻고 그렇지 않으면 자신의 치료 요법에 추가되는 인슐린 분비 촉진제를 갖는 환자 또는 경구용 간 포도당 생성의 억제제 및 인슐린 분비 촉진제의 병용에 의해 부적합한 혈당 조절을 얻은 환자를 들 수 있다. 이 군의 부분집합은 추가로 주사 바늘 공포증이거나, 그렇지 않으면 주사를 피하기를 원하는 환자 및 추가로 비만, 과체중이거나, 그렇지 않으면 체중 증가를 예방하기를 원하거나 또는 체중 감소를 필요로 하는 환자를 들 수 있다.

[0187] [실시예]

[0188] 실시예 1

[0189] 피하로 투여되는 인슐린 리스프로(리스프로, HUMALOG[®], Eli Lilly & Co.) 및 흡입용 재조합 휴먼 인슐린(EXUBERA[®], Pfizer Inc.)과 비교할 때, 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 식사 도전 후에 및 정상혈당 포도당 클램프 절차 동안 내인성 포도당 생성에 대한 초속효성 인슐린, 구체적으로 인슐린-FDKP를 포함하는 흡입용 제제의 효과를 확인하기 위해 실험을 수행하였다. MEDTONE[®] 건조 분말 흡입기(MannKind Corp.)를 사용하여 경구 흡입에 의해 인슐린-FDKP 제제를 피험체에게 투여하였다.

[0190] 식사 도전 완료 후, 통계 분석 계획에 따라 데이터를 분석하였다. 전체 인슐린 노출은 45 U의 인슐린-FDKP(TI) 또는 4 mg EXUBERA[®] 중 어느 하나의 투여 후보다 12 U 리스프로의 투여 후 대략 40% 높은 것으로 밝혀졌다. 따라서, 실험을 재설계하고, 피험체는 원래 프로토콜 및 치료(4 mg EXUBERA[®], 45 U TI 및 12 U 리스프로) 하에 연구의 정상혈당 포도당 클램프 부분으로 이동하지 않았다. 연구를 수정하고(A1), 12명의 피험체(제1 식사 도전으로부터 10명이 등록) 및 오직 2가지 치료를 포함하였고, 이것은 10 U 리스프로 및 60 U 및 90 U TI였다. 제1 식사 도전(OP) 후 관찰된 상대 생체이용률에 기초하여 용량을 선택하고, 직선 동력학을 가정하여, 10 U 리스프로 및 60 U TI는 유사한 노출을 발생시켰다. 90 U 용량군을 포함시켜 3상 실험에서 연구된 TI의 최고 용량군의 효과를 평가하였다. 12명 중 6명의 피험체는 60 U TI를 받았고 다른 6명의 피험체는 90 U TI를 받았다. 모든 12명의 피험체는 교차 방식으로 10 U 리스프로를 받았다.

[0191] 3가지 치료(EXUBERA[®], 리스프로 및 TI)에 의한 18명의 피험체에서 식사 도전을 포함하는 원래 프로토콜(OP) 및 오직 TI 및 리스프로에 의해 치료되는 12명의 피험체를 포함하는 수정 1(A1)에서 하기 방법 및 결과를 기재하였다.

[0192] 인슐린 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 피험체가 연구에 참여하였다. 실험 이전에, 동안에 및 이후에 피험체를 스크리닝하고 평가하고 그 데이터를 하기 기재된 바대로 분석하였다. 12 달 이상 동안 제2형 진성 당뇨병의 임상 진단을 받은 18살 이상 및 70살 이하의 남성 및 여성을 비롯한 몇몇 중요한 등재 기준에 기초하여 피험체를 선

택하였다. 연구에 선택된 피험체는 또한 이전 3 달 동안 인슐린에 의해 안정한 해당노병 요법을 받았다; HbA1c 8.5% 이하; 체질량 지수(BMI) 34 kg/m² 이하 내지 25 kg/m² 이상; 요 코티닌 100 ng/mL 이하; FEV1의 PFT 예상값의 70% 이상, 단일 호흡 CO 확산능 (교정되지 않은 DLco) 예상값의 70% 이상. 피험체는 또한 이전 3 달 내에 경구 해당노병 약제로 치료되었다; 1.2 IU/kg 체중 이상의 전체 1일 인슐린 필요량. 연구로부터 배제 기준은 또한 불안정한 당뇨병 조절 및/또는 중증 당뇨병 합병증(예를 들면, 자율신경 장애증)의 증거를 포함하였다; 여성 피험체에서 1.8 mg/dl 초과 및 남성 피험체에서 2.0 mg/dl 초과인 혈청 크레아티닌. 다른 임상적으로 중요한 폐 질환을 입증된 병력 또는 폐 기능 시험에 의해 확인하였다.

[0193] OP 하에, 연구를 무작위 개방 3방향 교차 연구가 되도록 계획하였다. 방문은 초기 스크리닝 방문, 식사 도전 시험을 위한 3회 순차적 치료 방문 이후의 최소 8주(최대 12주 이하) 혈액 손실 회복 기간, 중간 안전성 방문, 포도당 클램프 절차를 위한 3회 순차적 방문 및 최종 종료 방문을 포함하였다. 이 분석에서, 모든 환자는 적어도 식사 도전 방문을 마쳤고, 이 데이터만을 사용하였다. 스크리닝 방문(들)(V1)은 제1 치료 방문(V2) 1일 내지 21일 전에 발생했고, 식사 도전 시험에 대해 치료 방문(V2, V3 및 V4) 사이에 7일 내지 21일이 지나갔다. 최소 8주가 V4와 다음 치료 방문(V6) 사이에 지나갔다. 추가의 안전성 방문(V5) 스케줄을 3번의 포도당 클램프 절차(V6)의 처음 1~3일 전에 잡았다. 포도당 클램프 절차는 3회 방문, 방문 V6, V7 및 V8에 발생했고, 방문 사이에 7일 내지 21일이 지나갔다. V8 2일 내지 10일 후에 최종 방문(V9)하였고, 체중 및 신장과 같은 신체 검사를 평가하였다.

[0194] A1 하에, 연구를 무작위 개방 2방향 교차 연구가 되도록 계획하였다. 방문은 초기 스크리닝 방문, 식사 도전 시험을 위한 2회 순차적 치료 방문 이후의 최소 4주(최대 12주 이하) 혈액 손실 회복 기간, 중간 안전성 방문, 포도당 클램프 절차를 위한 2회 순차적 방문 및 최종 종료 방문을 포함하였다. 스크리닝 방문(들)(V1)은 제1 치료 방문(V2) 1일 내지 21일 전에 발생했고, 식사 도전 시험에 대해 치료 방문(V2 및 V3) 사이에 7일 내지 21일이 지나갔다. 최소 4주가 V3과 다음 치료 방문(V5) 사이에 지나갔다. 추가의 안전성 방문(V4) 스케줄을 3번의 포도당 클램프 절차(V6)의 처음 1~3일 전에 잡았다. 포도당 클램프 절차는 2회 방문, 방문 V5 및 V7에 발생했고, 방문 사이에 7일 내지 21일이 지나갔다. V7 2일 내지 10일 후에 최종 방문(V8)하였고, 체중 및 신장과 같은 신체 검사를 평가하였다.

[0195] 식사 도전 동안 각각의 치료 방문에 치료 개시 전날 밤에 임상 센터에 피험체가 입원하였다. 식사 도전 시험을 위한 치료 방문(V2) 처음에, 피험체를 무작위로 교차 설계에 기초하여 인슐린-FDKP, 인슐린 리스프로 또는 EXUBERA[®](OP) 및 인슐린-FDKP 및 리스프로(A1)에 대해 치료 순서로 배정하였다. 각각의 피험체는 식사 도전 시험에서처럼 포도당-클램프 절차에 대해 동일한 무작위 순서를 따랐다.

[0196] 연구 동안, 약동학 및/또는 약력학적 매개변수 및 안전성의 결정을 위해 치료 요법 개시 및 식사 도전 12시간 전에 시작하여, 이후 8시간의 기간 동안 주기적으로 채혈하였다. 스크리닝 실험 및 모든 3회 식사 도전 시험은 분석 및 치료 평가(OP)를 위해 조합하여 전체 409.5 mL의 혈액을 요하고 A1의 경우 279 mL의 혈액을 요하였다. 치료 분석 및 평가를 위해 포도당 클램프 절차 방문, 최종 방문 및 중간 안전성 방문은 전체 514.2 mL의 혈액(OP)을 요하고 A1의 경우 365 mL의 혈액을 요하였다. A1 연구에 필요한 전체 혈액 부피는 피험체마다 644 mL이었다. 방사선 표지된 D₂-포도당 주입을 식사 도전 및 인슐린 치료 시작 12시간 전에 피험체에게 투여하였다.

[0197] 식사 도전 시험: 식사 도전 시험을 위해 67.5 g의 탄수화물, 21 g의 단백질, 21 g의 지방으로 이루어진 BOOST PLUS[®](12 fl. oz.) (에너지량 540 kcal)를 사용하였다. BOOST PLUS[®]에는 U-¹³C-포도당이 농후하였고 흡수된 포도당의 양을 측정하였다. 6,6-²H₂ 포도당의 동시 농후 연속 주입을 이용하여 내인성 포도당 생성 EGP를 평가하였다. 정맥내 인슐린 리스프로 주입 시작 전에, 즉 OP 하의 6,6-²H₂ 포도당의 농후 주입의 7시간 기간 종료시 공복 EGP(f-EGP)를 위해 시료 채취하였다. A1에서, (TI로 치료된 피험체의 경우) 인슐린 리스프로 또는 (리스프로로 치료된 피험체의 경우) 레글러 휴먼 인슐린 중 어느 하나를 사용하여 연속 인슐린 주입을 수행하였다. 90 mg/dl(OP) 및 110 mg/dl(A1)의 기저선 혈당 농도를 확립하고, A1 하에 인슐린-FDKP, 인슐린 리스프로 또는 EXUBERA[®](OP) 또는 인슐린-FDKP 및 리스프로에 의한 투여 적어도 5시간 전의 기간 동안 6,6-²H₂ 포도당이 농후한 인슐린 및 20% 포도당의 다양한 주입에 의해 유지시켰다. 인슐린 리스프로 주입 속도(OP) 및 리스프로 또는 RHI 주입 속도(A1)를 치료 투여 90분 전에 최저 가능한 수치에서 유지시켰다. 투여 이후, 포도당 주입에 의해 90 mg/dl(OP) 및 75 mg/dl(A1) 아래로 하강하는 것으로부터 혈당 농도를 유지시켰다.

- [0198] 0시점에 경구 흡입(OP)에 의해 투여되는 45 U의 인슐린-FDKP, 12 U의 피하 인슐린 리스프로 또는 4 mg의 재조합 휴먼 인슐린(EXUBERA[®])의 용량 투여, 또는 BOOST PLUS[®] 섭취 직전에 10 U의 피하 리스프로 및 60 U 또는 90 U의 TI(A1)의 용량 투여에 의해 시험 치료에 의한 투여를 수행하였다. OP 하에, 규제 라벨로부터 얻은 정보에 기초하여 인슐린 리스프로를 위한 용량을 선택하였다. EXUBERA[®] 간행 문헌에서 FDA 자문위원회에 제시된 가장 흔히 사용되는 용량 정보의 역산에 의해 EXUBERA[®]에 대해 선택되는 용량을 얻었다. 본원의 출원인인 MannKind Corporation에 의해 수행된 2상 및 3상 임상 연구에서의 결과로부터 인슐린-FDKP 용량을 유도하였다. A1 하에, OP 하에 관찰된 인슐린 노출에 기초하여 용량을 계산하였다. 동맥화 정맥 혈액 샘플로부터 규칙적인 간격으로 혈당 농도를 측정하였다. U-¹³C-포도당의 결정에 의해 경구로 흡수되는 포도당의 양을 추산하였다. 비정상 상태에 대해 변형된 계산을 적용하여 6,6-²H₂ 포도당의 측정에 의해 EGP를 결정하였다(R. Hovorka, H. Jayatillake, E. Rogatsky, V. Tomuta, T. Hovorka, and D. T. Stein. Calculating glucose fluxes during meal tolerance test: a new computational approach. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* 293(2):E610-E619, 2007). C-펩티드 농도를 투여전 및 투여후 측정하여 내인성 인슐린 분비를 평가하였다. 또한, 글루카곤 및 유리 지방산 농도를 또한 결정하였다.
- [0199] 포도당-클램프 절차: 6,6-²H₂ 포도당의 농후한 연속 주입을 이용하여 EGP를 평가하였다. 정맥내 인슐린 주입 시작 전에, 즉 피험체로의 6,6-²H₂ 포도당의 농후한 주입의 7시간 기간 종료시 공복 EGP(f-EGP)를 결정하기 위해 혈액 샘플을 취했다. 90 mg/dl(OP) 및 110 mg/dl(A1)의 기저선 혈당 농도를 확립하고, A1 하에 인슐린-FDKP, 인슐린 리스프로 또는 EXUBERA[®] (OP) 및 리스프로 또는 TI 중 어느 하나에 의한 투여 적어도 4시간 전의 기간 동안 Biostator 장치에 의해 6,6-²H₂ 포도당이 농후한 인슐린 및 20% 포도당의 다양한 주입에 의해 유지시켰다.
- [0200] 각각의 개별 피험체에 대한 식사 도전 시험에서와 동일한 방식으로 OP 하에 45 U의 인슐린-FDKP, 12 U의 sc 인슐린 리스프로 또는 4 mg의 재조합 휴먼 인슐린(EXUBERA[®]), 및 리스프로 또는 60 U 또는 90 U의 TI(A1)의 용량을 투여하여 시험 치료에 의한 투여를 수행하였다. 혈액 샘플 중의 6,6-²H₂ 포도당을 계산하고 비정상 상태에 대해 Hovorka 등(ibid)에 의한 변형된 계산을 적용하여 각각의 피험체에 대해 EGP를 결정하였다. 혈청 C-펩티드 농도를 투여전 및 투여후 측정하여 내인성 인슐린 분비를 평가하였다. 또한, 글루카곤 및 유리 지방산 농도를 규칙적인 간격으로 결정하였다. 모든 피험체를 각각의 치료 방문 종료시 이의 이전 항당뇨병 치료 요법으로 복귀시켰다.
- [0201] 연구의 OP 부분의 결과를 도 3 내지 도 6에 제시하였다. 도 3은 이 연구에서 환자로 부터 얻은 혈액 샘플 값으로부터 좌표로 나타낸 데이터의 그래프 표현이다. 특히, 도 3은 식사 개시시 인슐린 리스프로(1), EXUBERA[®](2) 및 푸마릴 디케토포페라진을 포함하는 인슐린 제제(인슐린-FDKP, TI, 3)에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 도전 후 여러 시간에 측정된 혈당 농도를 보여준다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 연구에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 또한, 그래프는 각각의 치료 투여 이후 정상혈당(혈당의 90 mg/dl 초과를 유지) 수치를 유지시키는 실험 동안 필요한 만큼 환자에게 투여되는 외인성 포도당 주입을 나타내고, 각각 인슐린 리스프로, EXUBERA[®] 및 인슐린-FDKP에 대해 1a, 2a 및 3a로 그래프에 나타냈다. 도 3에 도시된 바대로, 포도당 수치는 모든 3가지 치료에 대해 달랐다. 90 mg/dl 초과를 유지시키기 위해 환자에게 반복된 포도당 주입을 제공하는 필요성으로 인해 인슐린 리스프로로 치료된 피험체에게 과잉 투여되었다는 것이 데이터로부터 명확하다. 또한, 그래프는 인슐린-FDKP에 의해 치료된 피험체는 다른 치료보다 훨씬 빨리 포도당 수치를 감소시키고, 이러한 치료를 받는 몇몇 피험체는 연구의 초기 단계에서 90 mg/dl 초과를 유지시키기 위해 포도당 주입을 필요로 한다는 것을 보여준다. 그러나, 인슐린-FDKP에 의해 치료된 피험체는 치료 개시 약 6시간 후까지 추가의 포도당 주입 필요로 하지 않았고, 이것은 이러한 치료가 긴 시간 기간 동안 혈당 조절을 조절하는 데 효과적이라는 것을 제시한다. 또한, 데이터는 포도당 농도가 모든 치료에 의해 모든 피험체에서 조절되지 만, 인슐린-FDKP에 의해 치료된 피험체에서, 치료 개시로부터 치료 약 120분 후까지 더 효과적으로 포도당 조절된다는 것을 보여준다. 치료 후 각각 약 4시간 및 3시간에 포도당이 주입된 EXUBERA[®] 및 리스프로에 의해 치료된 피험체와 비교하여 (포도당 요구량이 아마도 기저선 인슐린 주입에 의해 구동될 때) 인슐린-FDKP 투여 6시간 후까지 (초기 단계 이후) 최소 포도당 주입이 필요하였다. 데이터는 리스프로 및 EXUBERA[®]에 의해 치료된 환자

가 포도당이 주입되지 않는 경우 투여 후 저혈당 수치에 도달할 수 있다는 것을 나타낸다. 그러므로, 인슐린-FDKP는 더 긴 시간 기간 동안 다른 치료보다 효율적으로 저혈당 수치보다 높게 혈당을 유지시킬 수 있다.

[0202] 도 4는 식사 직전에 인슐린 리스프로, EXUBERA[®] 및 인슐린-FDKP 제제에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 후 시간 기간 동안 포도당의 흡수 속도를 보여주는 상기 기재된 연구에서의 환자로부터 얻은 데이터의 그래프이다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 실험에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 도 4에서의 데이터는 3가지 치료 모두로 치료된 피험체가 섭취된 식사로부터 포도당 흡수 속도에 대해 유사한 패턴을 나타낸다는 것을 보여준다. 따라서, 데이터는 치료는 식사로부터 치료된 피험체에서 포도당 흡수 속도를 변경시키지 않는다는 것을 보여준다.

[0203] 도 5는 식사 후 내인성 포도당 생성이 식사 개시시 인슐린 리스프로, EXUBERA[®] 및 인슐린-FDKP 제제에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 결정되는 실험으로부터 얻은 데이터의 그래프이다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 실험에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 3가지 치료에 대한 데이터 곡선은 모든 3가지 치료가 치료된 피험체에서의 내인성 포도당 생성을 유사한 정도로 억제하는데 효과적이라는 것을 보여주어, 이 효과를 위한 생리적 최대를 제시한다. 특히, 인슐린-FDKP에 의해 치료된 피험체는 인슐린 리스프로(약 80분에) 및 EXUBERA[®](약 125분에)와 비교하여 치료 후 훨씬 빠른 또는 이른 시간에(약 40분에) 내인성 포도당 생성의 피크 억제를 나타냈다.

[0204] 도 6은 상기 기재된 바대로 식사 개시시 인슐린 리스프로, EXUBERA[®] 및 인슐린-FDKP 제제에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 시간 기간 동안 포도당 소실률을 모니터링하는 실험으로부터 얻은 데이터의 그래프이다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 실험에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 또한, 포도당 소실률을 피험체의 체중으로 나눠 각각의 피험체의 체중을 계산하기 위해 포도당 소실률을 표준화하였다. 데이터는 피험체에 대한 포도당 소실률 또는 이용률이 모든 치료에 대해 상이하다는 것을 나타낸다. 특히, 인슐린-FDKP에 대한 포도당 소실률은 인슐린 리스프로 또는 EXUBERA[®]에 대한 것보다 명확히 훨씬 더 빨랐다. 이것은 투여 제1 측정시, 투여 약 10분 후 상당하였던 반면, 다른 것들에 대한 포도당 소실률은 약 30분까지 기저선으로부터 현저히 벗어나지 않았다. 인슐린-FDKP에 대한 포도당 소실률은 인슐린 리스프로(약 120분에) 및 EXUBERA[®](약 150분에)와 비교하여 훨씬 빠른 투여 약 40분에 피크였다.

[0205] 또한, 연구는 C-펩티드의 측정(데이터 도시하지 않음)은 C-펩티드 농도 증가가 리스프로 및 EXUBERA[®]와 비교하여 TI 군에서 지연된다는 것을 명확히 보여준다는 것을 나타낸다. C-펩티드(및 내인성 인슐린 생성)의 이 차후 증가는 식사로부터 흡수된 포도당을 조절하는 각각의 외인성 인슐린의 능력과 관련되고, 각각의 치료군에 대해 인슐린 프로파일의 형성과 관련되는 것으로 보인다. EXUBERA[®] 및 리스프로(각각 113분 및 75분의 중앙 t_{max} , 대 TI 군에서의 20분의 t_{max}) 이후 인슐린 농도의 느린 증가는 식사 이후 초기에 포도당을 조절하는 능력을 감소시키고, 따라서 환자의 내인성 인슐린 반응을 초기에 증가시켰다. 그러나, TI 군에서의 내인성 인슐린 생성 지연은, TI 농도가 높을 때, 연구에서 초기에 혈당의 더 우수한 조절을 나타낸다.

[0206] 요약하자면, 연구로부터의 데이터는, 인슐린-FDKP 치료가 내인성 포도당 생성을 억제하는 데 더 빠르고 포도당 소실률 또는 이용률을 유도하는 데 더 빠르다는 점에서, 인슐린-FDKP가 기존 치료, 즉, 인슐린 리스프로 및 EXUBERA[®]보다 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 현저히 및 놀랍게도 더 효율적인 치료라는 것을 나타낸다. EXUBERA[®]는 그 외 동력학적으로 유사한 심지어 인슐린 리스프로보다 이 매개변수에서 훨씬 더 느리다는 것이 놀랍다. 이는 추가로 이들의 상이한 동력학으로부터 이미 명확한 이러한 2종의 흡입형 인슐린 제제(즉, 인슐린-FDKP 및 EXUBERA[®])의 비동등성을 강조한다.

[0207] 연구의 A1 부분의 결과를 도 7 내지 도 11에 제시하였다. 도 7은 이 연구에서 환자로부터 얻은 혈액 샘플 값으로부터 좌표로 나타낸 데이터의 그래프 표현이다. 특히, 도 7은 3가지 치료에 대해 평균 인슐린 농도-시간 프로파일을 나타낸다. 시스템 내 인슐린 모두가 유발된 반응과 관련되므로, 전체 인슐린 농도(각각의 시점에서의 레귤러 휴먼 인슐린 및 리스프로 농도의 합)를 나타냈다. 60 U 및 90 U의 인슐린-FDKP 둘 다의 투여 이후, 관찰된 피크 인슐린 농도는, 리스프로 치료 이후 피크 인슐린 농도와 비교할 때, 훨씬 더 높고(TI 이후 196 및 216 μ U/mL 대 리스프로 이후 83 μ U/mL) 훨씬 더 빨랐다(TI 이후 15분 및 17.5분의 중앙 t_{max} 대 리스프로 이후 60

분). 그러나, 2개의 TI 용량군 및 리스프로 각각에 대해 전체 인슐린 AUC가 24,384, 18,616 및 19,575 μ U/mL*min로 평균 노출은 3개 군 사이에 매우 유사하였다.

[0208] 도 8은 식사 개시시 푸마릴 디케토피페라진을 포함하는 60 U 또는 90 U의 인슐린 제제(인슐린-FDKP, 2, 3) 중 어느 하나 및 인슐린 리스프로(1)에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 도전 후 여러 시간에 측정된 혈당 농도를 나타낸다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 연구에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 또한, 그래프는 각각의 치료 투여 이후 정상혈당(혈당의 75 mg/dl 초과를 유지) 수치를 유지시키는 실험 동안 필요한 만큼 환자에게 투여된 외인성 포도당 주입을 나타내고 각각 60 U 및 90 U의 인슐린-FDKP 및 인슐린 리스프로에 대해 각각 1a, 2a 및 3a로 그래프에 나타냈다. 도 7에 도시된 바대로, 포도당 수치는 모든 3가지 치료에 대해 달랐지만, 최대 포도당 수치는 매우 유사하였고, 포도당을 모든 3가지 치료에 의해 조절하였다. 또한, 그래프는 인슐린-FDKP의 용량 중 어느 하나에 의해 치료된 피험체가 리스프로 투여 이후보다 훨씬 더 빨리 포도당 수치를 감소시키고, 투여 처음 120~180분 후 내에 더 효과적인 포도당 조절이 발생한다는 것을 보여준다. 90 U의 인슐린-FDKP 및 리스프로 둘 다에 의해 치료된 피험체는 혈당을 75 mg/dl 이상으로 유지시키기 위해 약간 추가의 포도당 주입을 필요로 하였다. 90 U의 TI 이후, 몇몇 피험체는 초기 투여 후 기간 내에 추가의 포도당 주입을 필요로 하였고, 리스프로 이후, 이 주입은 후기 기간 내 필요하였다. 이러한 현상은 90 U의 인슐린 FDKP에 의해 치료된 환자에서 관찰된 신속한 포도당 청소율에 의한 것일 수 있다. 치료 5 내지 8 시간 후 포도당이 주입된 리스프로에 의해 치료된 피험체와 비교하여 (포도당 요구량이 아마도 기저선 인슐린 주입으로 인한 것일 때) 인슐린-FDKP 투여 이후 연구 종료까지 (초기 단계 이후) 최소 포도당 주입이 필요하였다. 이 결과는 식사 이후 예상된 포도당 흡수를 훨씬 넘는 기간에 리스프로 치료 이후 상승된 인슐린 존재 및 활성을 시사한다. 추가로, 90 U의 인슐린-FDKP 군은 60 U 용량의 인슐린-FDKP에 의해 치료된 군보다 효과적으로 혈당 수치를 조절하여, 0~180분 시간 기간 내에 낮은 혈당 수치를 생성한다는 것이 명확하다. 더 우수한 조절로 인해, 덜 내인성인 인슐린이 90 U의 인슐린-FDKP 용량을 받는 환자에 의해 분비되고, 따라서 내인성 인슐린은 이 군 내의 객체의 전체 인슐린 프로파일의 적은 부분에 기여하였다. 또한, 데이터는 덜 내인성인 인슐린이 60 U 용량의 인슐린-FDKP에 의해 치료된 군의 전체 인슐린 프로파일에 기여하여, 시험된 2개의 군에 대해 유사한 평균 인슐린 프로파일을 만든다는 것을 나타낸다.

[0209] 도 9는 식사 직전에 10 U의 인슐린 리스프로 및 60 U 및 90 U의 인슐린-FDKP 제제에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 식사 후 시간 기간 동안 포도당의 흡수 속도를 보여주는 상기 기재된 연구에서 환자로부터 얻은 데이터의 그래프이다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 연구에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 도 9에서의 데이터는 3가지 치료 모두로 치료된 피험체가 섭취된 식사로부터 포도당 흡수 속도의 유사한 패턴을 나타낸다는 것을 보여준다. 따라서, 데이터는 치료가 식사로부터 치료된 피험체에서 포도당 흡수 속도를 변경시키지 않는다는 것을 보여준다.

[0210] 도 10은 식사 후 내인성 포도당 생성이 식사 개시시 10 U의 인슐린 리스프로 및 60 U 또는 90 U의 인슐린-FDKP 제제 중 어느 하나에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 결정되는 실험으로부터 얻은 데이터의 그래프이다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 실험에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 90 U의 인슐린-FDKP에 의해 치료된 2명의 피험체는 모델이 된 결과를 해석하는 데 어려움으로 인해 분석으로부터 배제되었다. 3가지 치료에 대한 데이터 곡선은 60 U의 인슐린-FDKP 내지 10 U의 리스프로로 치료 사이에 치료된 피험체에서의 내인성 포도당 생성을 유사한 정도로 억제하는데 효과적이라는 것을 보여준다. 또한, 데이터는 90 U의 인슐린-FDKP 치료가 내인성 포도당 생성을 억제하는 데 있어서 더 우수한 및 더 빠른 효과를 갖는다는 것을 나타낸다. 특히, 인슐린-FDKP에 의해 치료된 피험체는 인슐린 리스프로(약 100분에)보다 투여 후 훨씬 빠른 또는 이른 시간에(2가지 치료에 대해 약 40분 및 60분에서) 내인성 포도당 생성의 피크 억제를 나타냈다.

[0211] 도 11은 상기 기재된 바대로 식사 개시시 10 U의 인슐린 리스프로 및 60 U 또는 90 U의 인슐린-FDKP 제제 중 어느 하나에 의해 치료된 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 시간 기간 동안 포도당 소실률을 모니터링하는 실험으로부터 얻은 데이터의 그래프이다. 각각의 치료 곡선의 데이터 점에서의 시점은 실험에서 분석된 모든 샘플에 대한 평균 값을 나타낸다. 또한, 포도당 소실률을 피험체의 체중으로 나눠 각각의 피험체의 체중을 계산하기 위해 포도당 소실률을 표준화하였다. 데이터는 피험체에 대한 포도당 소실률 또는 이용률이 모든 치료에 대해 상이하다는 것을 나타낸다. 특히, 60 U 및 90 U의 인슐린-FDKP 용량군 둘 다에 대한 포도당 소실률은 인슐린 리스프로에 대한 것보다 명확히 훨씬 더 빨랐다. 인슐린-FDKP 치료군의 포도당 소실률은 실질적인 투여 제1 측정시, 투여 약 5분 후에 상당하였고, 인슐린 리스프로와 비교하여 훨씬 빨리 (약 100분에서) 투여 약 30~50분 후에 피크였다.

[0212] 요약하자면, 연구로부터의 데이터는, 인슐린-FDKP 치료가 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 내인성 포도당 생성을

억제하는 데 더 빠르고 포도당 소실률 또는 이용률을 유도하는 데 더 빠르다는 점에서, 인슐린-FDKP가, 기존 치료, 즉, 인슐린 리스프로보다 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 현저히 더 효율적인 치료라는 것을 나타낸다. EGP 및 포도당 이용에 대한 인슐린-FDKP 효과는 용량 증가에 따라 증가하는 것으로 보인다.

[0213] **실시예 2**

[0214] 전향적 다기관 공개 무작위 조절 임상 실험

[0215] 52주 치료 기간 및 4주 추적 관찰 동안 인슐린-FDKP 대 SC 기저 및 식사시 인슐린의 SC 기저 인슐린 및 식사시 흡입을 받는 제1형 당뇨병을 앓는 피험체에서의 효과 및 안전성의 비교

[0216] 이것은 기저 인슐린 및 식사시 인슐린-FDKP(TI) 흡입용 분말(TI 흡입용 분말 군)을 받는 제1형 당뇨병을 앓는 피험체에서의 혈당 조절을 기저 인슐린 및 SC 속효성 인슐린 아스파트(비교군)를 받는 피험체에서와 비교한 전향적 다국가 다기관 공개 무작위 조절 임상 실험이었다. 이 연구는 52주 치료 단계 및 4주 추적관찰 단계를 포함하였다. 4주 추적관찰 단계 동안, 폐 기능 및 선택 임상 실험실 평가를 스케줄 잡았다.

[0217] 연구는 3주에 등록과 함께 시작하였다. 피험체는 HbA1c 및 공복 혈장 포도당(FPG)을 비롯한 안전성 및 적격성 평가의 완전한 포대를 받았다.

[0218] 1주에, 피험체를 다음의 2가지 치료 중 하나에 무작위 배정하였다:

[0219] 기저 인슐린 + 식사시 TI 흡입용 분말

[0220] 기저 인슐린 + 식사시 SC 속효성 인슐린

[0221] 1주에, 피험체는 다시 시험-재시험 신뢰도만을 평가할 목적을 위해 인슐린 치료 설문지(ITQ; Insulin Treatment Questionnaire)의 첫 번째 3가지 구성성분을 완료하였다. 설문지 완료 후, TI 흡입용 분말 군에 무작위 배정된 피험체를 TECHNOSPHERE[®]/인슐린(인슐린-FDKP) 흡입용 분말을 사용하는 MEDTONE[®] 흡입기에서 훈련하였고; 비교군에서의 피험체를 NOVOLOG[®] 펜의 사용에서 훈련하였고; 모든 피험체를 LANTUS[®]의 투여에서 훈련하였다. 추가로, 모든 피험체를 실험 및 일기의 시작시 제공된 혈당 모니터링(HBGM; blood glucose monitoring) 미터에서 훈련하였고 당뇨병 교육을 받았다. 임의의 훈련을 필요한 경우 0주에 반복하였다.

[0222] 치료 단계 시작시, 피험체는 몇몇 걱정/용량 평가 방문을 가져 인슐린 요법을 조정하였다. 처음 4주 동안 1주 1회 걱정 방문하였다. 4주 내지 10주 동안, (6주, 8주 및 10주에) 3회 전화 "방문"하여 필요한 경우 용량을 걱정 하였지만, 실험 전체에 걸쳐 용량 걱정을 허용하였다.

[0223] 모든 피험체는 0주 내지 52주의 각각의 방문 바로 전주 동안 임의의 3일에 7시점 혈당 프로파일을 마쳤다. 7시점은 아침식사 전 및 아침식사 2시간 후, 정오 식사 전 및 정오 식사 2시간 후, 저녁 식사 전 및 저녁 식사 2시간 후 및 취침시간에(3일 동안 7시점 일자) 얻은 샘플을 포함하였다. 이 혈당(BG) 값을 임상 방문시 수집한 HBGM 일기에 기록하였다. 전화로 논의한 4주 내지 10주 동안(용량 걱정 동안)의 일기를 다음 사무소 방문시 수집하였다.

[0224] 식사 도전 시험을 4주(용량 걱정 동안), 26주 및 52주에 수행하였다. 식사 도전 정맥 혈액 샘플 채취 시간은 -30분, 0분, 30분, 60분, 90분, 105분, 120분, 180분, 240분, 300분 및 360분이었다. 또한, 치료 결정에서 조사관을 돕기 위해 HBGM 포도당 미터를 사용하여 혈당(BG)을 측정하고, 식사 도전 동안 -30분, 0분, 60분 및 120분에 값을 얻었다.

[0225] 실험에서 사용된 혈당 조절을 위한 치료제는 식사시 인슐린-FDKP(TI) 흡입용 분말, 식사시 인슐린 아스파트 및 기저 인슐린 글라진이었다. TI 흡입용 분말 군(기저 인슐린 요법과 병용된 TI 흡입용 분말)에 배정된 피험체는 sc 기저 인슐린 글라진(LANTUS[®])을 1일 1회 (취침시간에) 받았고 임상 필요에 기초하여 주요 식사 또는 스낵 직전에 1일 3회 내지 4회 TI 흡입용 분말을 흡입하였다. 1일 3회 초과로 TI 흡입용 분말 용량 및 사용 빈도의 조정은 (식사 전 10분보다 늦지 않은) 주요 식사 직전에 1일 1회 (취침시간에) SC 기저 인슐린 글라진 및 1일 3회 내지 4회 속효성 인슐린(NOVOLOG[®])의 SC 주사를 받는 비교군에서 조사원 피험체의 재량에 따랐다.

[0226] 본 실험의 주요 목적은 HbA1c에서 기저선으로부터의 변화(%)에 의해 평가된 TI 흡입용 분말 + 기저 인슐린 대 인슐린 아스파트 + 기저 인슐린의 효과를 52주 동안 비교하는 것이다. 전체 565명의 피험체를 미국, 유럽, 러시아 및 라틴 아메리카의 센터에서 연구하였다. 전체 293명의 피험체는 TI 흡입용 분말 + 기저 인슐린을 받았고,

272명의 피험체는 인슐린 아스파트 + 기저 인슐린을 받았다.

- [0227] 이미 기재된 ANCOVA 및 반복 측정에 의한 혼합 모델(MMRM; Mixed Model with Repeated Measure) 분석을 이용하여 주요 효과 중점은 평가하였다. TI 흡입용 분말 + 기저 인슐린 치료 암과 인슐린 아스파트 + 기저 인슐린 치료 암 사이의 불균형 탈퇴로 인해, ANCOVA 모델에 대해 무작위로 완전히 누락된다는 가정을 위반하였다. 그러므로, 2차 확인으로 MMRM을 사용하였다. TI 흡입용 분말은 MMRM 모델에서 비열등성의 1차 중점을 만족시켰지만, ANCOVA 모델에서는 만족시키지 못했다. 인슐린 아스파트에 대해 -0.25%의 평균 최소 자승 치료 차이로 52주 동안 기저선으로부터의 평균 변화를 치료군 둘 다에서 비교하였다. 모델 둘 다로부터의 결과에 기초하여, 기저선으로부터의 HbA1c의 평균 변화에서 치료군 사이에 임상적으로 유의한 차이가 없었다. 실제로, 비교 가능한 백분율의 피험체가 2개의 치료군에서 HbA1c 표적 수치에 도달하였다. HbA1c 수치가 8.0%(TI 흡입용 분말 군의 경우 50.99%, 비교군의 경우 56.16%) 이하; 7.0%(16.34%, TI 흡입용 분말 군; 15.98%, 비교군) 이하; 및 6.5%(7.43%, TI 흡입용 분말 군; 7.31%, 비교군) 이하로 감소한 피험체의 백분율에서의 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- [0228] 군 간의 HbA1c의 감소가 비교 가능하였고, 52주 동안 유지시켰다. TI 암에서의 피험체는 8.41(SD 0.92)%의 기저선으로부터 14주에 8.21(SD 1.15)%로 감소하였고; 52주에 감소를 유지시켰다(8.20 [SD 1.22]%). 인슐린 아스파트 암에서의 피험체는 8.48(SD 0.97)%의 기저선으로부터 14주에 8.07(SD 1.09)%로 감소하였고; 52주에 감소를 유지시켰다(7.99 [SD 1.07]%).
- [0229] 기저선으로부터의 HbA1c의 변화 분석을 ANCOVA 모델에서의 인슐린 글라진 노출 3 달 이상 동안 보정할 때, 글라진 노출로 인한 효과가 밝혀지지 않았다.
- [0230] 52주 치료 기간 동안, 실험 출발점 및 중점 둘 다에서 군 둘 다에서의 기저 인슐린의 유사한 용량 수치에도 불구하고, 인슐린 아스파트를 사용하는 피험체에서의 공복 혈장 포도당(FPG) 수치와 비교하여 TI 흡입용 분말 군에서 FPG 수치는 현저히($p = 0.0012$) 감소하였다. TI 흡입용 분말 군에서, 평균 FPG는, 비교군에서 동일한 기간 동안 기저선에서의 180.8(SD 86.9) mg/dl로부터 161.3(SD 68.2) mg/dl로의 23.4(SD 103.1) mg/dl의 더 적은 감소와 비교하여 기저선에서의 187.6(SD 85.1) mg/dl로부터 치료 기간 종료시 140.1(SD 72.1) mg/dl로 44.9(SD 104.7) mg/dl 감소하였다.
- [0231] 2차 효율 중점은 식사 도전 후 140 mg/dl 미만 및 180 mg/dl 미만의 식후 2시간 혈장 포도당(PPG)을 갖는 피험체의 백분율이었다. 카테고리 둘 다에서 2시간 PPG 값을 갖는 피험체를 26주 및 52주에 각각의 치료군에서 비교하였다. 기저선 및 52주에서의 PPG C_{max} 에 대한 절대 값은 치료군 둘 다에서 동일하였다.
- [0232] TI 흡입용 분말 군에서의 피험체는 비교군에서 관찰된 평균 1.4 kg 체중 증가와 비교하여 52주 치료 기간 동안 평균 0.5 kg 체중 감소하였다. 군 간의 차이는 -1.8 kg의 치료 차이로 통계적으로 상당($p < 0.0001$)하였다. 기저선(0주)으로부터의 평균 체중 변화는 TI 암($p = 0.1102$)의 경우 통계적으로 상당하였고, 인슐린 아스파트 암에 대한 평균 체중 증가도 상당하였다($p < 0.0001$).
- [0233] 전반적으로, HbA1c의 비교 가능한 수치 및 식후 혈당 수치를 실험 암 둘 다에서 성취하였지만; TI 흡입용 분말 치료 피험체도 체중 중립과 관련하여 공복 혈당의 보다 효과적인 조절에 의해 이력하였다.
- [0234] TI 흡입용 분말은 치료 52주 동안 충분히 내약성이었다. TI 흡입용 분말의 안전성 프로파일은 TI 흡입용 분말 임상 개발 프로그램에서의 초기 실험에서 관찰된 것과 유사하였고; 안전성 신호가 실험 기간 동안 나타나지 않았다. 폐 과오종이 보고되지 않았다. 기저선으로부터의 FEV1(1초간 노력성 호기량), FVC(노력성 폐활량) 및 TLC(총 폐용량)의 변화와 관련하여 TI 흡입용 분말 치료와 비교군 간의 통계 차이가 없었다. TI 흡입용 분말 치료 피험체에서 실험에서 가장 흔한 부작용은 경증 내지 중등증의 저혈당증 및 일과성 경증의 객담이 없는 기침이었다.
- [0235] HBGM으로부터 7시점 BG 프로파일을 유도하였고; 모든 기재된 시점에서 수집된 데이터를 각각 ITT 및 PP 인구에 대해 도 12에 도시하였다. 추리 통계를 수행하지 않았다.
- [0236] 도 12는 치료 암 둘 다에 대해 52주에 7시점 BG 프로파일을 제시한다. 아침식사전 기저선 값은 52주 FPG 값으로부터 예상한 것처럼 TI 암에서 낮았고: TI 암의 경우 139.1(SD 72.6) mg/dl 대 아스파트 암의 경우 49.5(SD 80.2) mg/dl이었다. 아침식사 전으로부터 점심식사 전까지, TI 암에서 BG 값은 낮았다. 그러나, 점심식사 후로부터 취침시간까지, 평균 1일 BG 값은 치료군 둘 다에서 유사하였다. PP 인구(데이터를 도시하지 않음)에서 일치하는 결과가 관찰되었다. 아마도 인슐린 글라진에 의한 차선 투여의 결과인 치료 암 둘 다에서 점심식사 전으

로부터 취침시간까지 BG가 유사하게 꾸준히 증가하였다. 인슐린 글라진에 의한 취침시간 투여는 제1형 당뇨병을 앓는 모든 피험체에서 완전 24시간 보장을 제공하지 않을 것이다(Barnett A. Vascular Health and Risk Management 2:59-67, 2006)(LANTUS®를 라벨에 따라 1일 1회 투여한다). 저녁에 및 하루 종일 둘 다에서 치료 암 둘 다에서 기초하는 기저선 혈당이 증가하였지만, TI 치료 암에서 그 효과가 뚜렷하였다.

[0237] **실시예 3**

[0238] 전향적 다기관 공개 무작위 조절 임상 실험

[0239] 52주 치료 기간 및 4주 추적관찰 동안 TI의 SC 기저 인슐린 및 식사시 흡입 대 SC 프리믹스 인슐린 요법을 받는 T2 DM을 앓는 피험체에서의 효율 및 안전성의 비교

[0240] 이 실험을 sc 인슐린 ± 경구 항고혈당제의 요법에 의해 이전에 치료된 차선으로 조절되는 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 기저 인슐린 요법과 병용된 TI 흡입용 분말(TI 군) 대 중간형 및 속효성 인슐린의 프리믹스(비교 군)의 식사시 투여 52주 기간 동안 HbA1c 변화로 표현되는 효율을 비교하였다. TI + 기저 인슐린과 프리믹스 인슐린 사이에 HbA1c 감소를 비교하였다. 연구 종료에 대해 HbA1c가 7.0% 이하인 반응자의 백분율을 비교하였고, TI + 기저 인슐린과 프리믹스 인슐린 군 사이에 통계적으로 상이하지 않았다. 특히, 공복 혈당을 프리믹스 인슐린과 비교하여 TI + 기저 인슐린에 의한 치료에 의해 현저히 감소시켰다(도 13 참조). 추가로, 치료 기간 시작과 종료 사이에 TI + 기저 인슐린 군에 대해 공복 혈당 및 포도당 변동 둘 다를 감소시켰다(도 14 참조). 실시예 2에 기재된 바대로, 기저선 혈당 수치는 TI + 기저 인슐린에 대해 하루 동안 상승하는 경향이 있다(도 14 참조).

[0241] **실시예 4**

[0242] 이 연구는 메트포르민 및 분비 촉진제 병용에서 차선으로 조절되는 제2형 진성 당뇨병을 앓는 피험체에서 단독 또는 메트포르민과 병용된 식사시 TECHNOSPHERE®/인슐린(인슐린-FDKP, TI) 대 관리 요법의 현행 표준인 메트포르민 및 분비 촉진제의 효율 및 안전성을 평가하도록 설계된 3상 24주 개방 실험이었다. 도 15 및 도 16은 임상 실험의 실험 설계 및 실험에 등록된 환자의 기저선 데모그래피를 도시한 것이다. 피험체를 3가지 치료군 중 하나에 1:1:1 무작위 배정하였고 처음 12주 동안 이의 무작위 군에 기초하여 항당뇨병 치료를 받았고; 실험 후속 12주를 관찰 기간으로 생각하였다.

[0243] 실험 약제를 적정하기 위한 공식 시운전 기간이 없다는 점에서 실험 설계는 일반적이지 않다. 피험체는 1차 효율 중점의 평가를 수행하기 전에 실험 약제의 효과적인 용량으로 적정하기 위해 전체 오직 12주의 치료를 가졌다. 3개의 치료군 중 임의의 치료군에서, 12주 요법 후 계속되는 차선 조절을 받은 피험체는 TI + 메트포르민으로 전환되거나 또는 실험 참여를 중단하는 것이 요구되었다. 치료 기간의 전체 기간은 24주이었다.

[0244] 이것은 목표 치향 치료 실험이 아니고 조사관은 치료하고자 하는 구체적인 HbA1c 또는 공복 혈장 포도당(FPG)을 제공하지 않았다. 조사관은 식전, 식후 및 취침시간 혈당에 대해 기재된 상한치로 이의 임상 재량으로 TI를 적정하는 것이 가능하였지만, 고정 용량 스케줄은 없었다. 프로토콜은 식사마다 90 U 이하의 TI의 적정을 허용하였지만, TI의 식사 용량마다 평균은 실험 중점에서 약 65 U이었고, 이것은 조사관이 상향 적정하는 것을 꺼릴 수 있다는 것을 제시한다.

[0245] 식사시 TI 단독 또는 메트포르민의 병용 대 흔히 사용되는 항고혈당 요법의 일대일 비교에서, 모든 3개의 치료군은 실험 과정 동안 HbA1c 수치의 통계적으로 및 임상적으로 현저한 감소를 나타냈다. HbA1c 및 FPG 감소와 관련하여 TI는 비슷하였고 - 공식 식사 도전 및 자기 통제 포도당 프로파일 둘 다에서 - 식후 조절과 관련하여 현저히 더 효과적이었다. 24주 동안 식사시 TI 단독 또는 메트포르민의 병용에 의해 치료된 피험체는 평균 체중 감소를 가졌다. TI의 초속효성 약동학은 인슐린 수치를 혈당의 식사 후 상승으로 동기화시킬 수 있어서, 과잉 인슐린 요법 및 동반되는 체중 증가를 막았다.

[0246] TI 단독 또는 메트포르민의 병용은 치료 24주 동안 충분히 내약성이었다. 도 17 내지 도 28은 실험 결과를 도시한 것이다. TI의 안전성 프로파일은 TI 임상 개발 프로그램에서 초기 실험에서 관찰된 것과 유사하였고; 안전성 신호가 실험 기간 동안 나타나지 않았다. 중증 저혈당증의 매우 느린 속도가 모든 치료군에서 관찰되었고, TI 단독 또는 경구 저혈당에 의해 치료된 환자에서 관찰되지 않았고, TI 및 메트포르민이 병용될 때 환자의 2%에서 관찰되었다. 전반적으로 HbA1c의 이러한 현저한 감소에도, 체중 증가가 관찰되지 않았다. 실험 24주 동안 FEV1 및 DLCO를 비롯한 폐 안전성의 자세한 평가는 TI를 흡입하는 환자와 경구 요법만을 받는 환자 사이에 폐 기능에서의 차이를 나타내지 않았다.

- [0247] TI + 메트포르민
- [0248] 실험을 마친 피험체의 경우, 식사시 TI + 메트포르민은 표준 항고혈당 요법의 것과 비교하여 치료 24주 후 기저선으로부터 HbA1c의 임상적으로 유의적인 평균 감소(-1.68 [1.0]%)를 제공하였다. 그러나, TI + 메트포르민은 치료 12주 및 24주 후 메트포르민 + 분비 촉진제와 비교하여 통계적으로 우수한 식후 조절을 제공하였고 24주 후 기저선으로부터 FPG의 비슷한 평균 감소를 제공하였다. 이 치료군에서 24주 동안 평균 체중 감소(-0.75 kg) 및 35.0%의 경증 내지 중등증의 저혈당증의 전체 발병률이 존재하였다.
- [0249] TI 단독
- [0250] 실험을 마친 피험체의 경우, 식사시 TI 단독은 치료 24주 후 기저선으로부터 HbA1c의 임상적으로 유의적인 평균 감소(1.82 [1.1]%)를 제공하는 데 성공적이었다. 기저선으로부터의 변화는 메트포르민 + 분비 촉진제의 표준 항고혈당 요법에 숫자상 우수하였다. 실험 종점시, TI 단독은 기저선으로부터 FPG의 비슷한 평균 감소를 갖는 비교군보다 현저히 더 효과적인 식후 조절을 제공하였다. 이 치료군에서 24주 동안 순 체중 감소(-0.04 kg) 및 27.6%의 경증 내지 중등증의 저혈당증의 전체 발병률이 존재하였다.
- [0251] 메트포르민 + 분비 촉진제
- [0252] 실험을 마친 피험체의 경우, 메트포르민 + 분비 촉진제는 24주 후 기저선으로부터 HbA1c의 임상적으로 유의적인 평균 감소(1.23 [1.1]%)를 제공하는 데 성공적이었지만, TI 압보다 식후 조절이 현저히 덜 효과적이었다(도 17 및 도 18). 기저선으로부터의 FPG 및 평균 체중 감소는 TI + 메트포르민 압에 대해 관찰된 것과 유사하였다(도 21 내지 도 22). 경증 내지 중등증의 저혈당증의 전체 발병률은 20.8%이었다.
- [0253] 식사시 TI 단독 또는 메트포르민의 병용은 12주 및 24주 동안 HbA1c 수치를 현저히 낮췄다(도 23 내지 도 25). 7시점 혈당 수치에 의해 나타나는 바대로 24시간 기간 동안 혈당 수치를 조절하여 이것을 성취하였다. TI의 주요 효과는 식후 1시간 및 2시간 포도당 수치, AUC 및 C_{max}의 감소로 입증된 바대로 식후 혈당 변동의 감소에 의한다. 이 실험에서 얻은 데이터는 식후 및 FPG 둘 다에서의 개선을 요하는 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 메트포르민과 병용된 식사시 TI의 용도를 지지한다(도 26 내지 도 28). 이것은 또한 식후 혈당 조절 개선을 요하지만 FPG와 관련하여 적절한 조절을 받는 제2형 당뇨병을 앓는 피험체에서 단일요법으로서 식사시 TI의 용도에 대한 가능성을 제시한다.
- [0254] 제2형 당뇨병을 앓는 대부분의 환자는 결국 혈당 조절을 유지하기 위해 인슐린에 의한 치료를 요한다. 식사시 TI 단독 또는 메트포르민의 병용에 의한 치료는 체중 증가가 없는 효과적인 혈당 조절을 제공하였다. 이는 대개 과체중 또는 비만인 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 특히 중요하다.
- [0255] 요약
- [0256] 데이터는 TI 단독 또는 메트포르민의 병용이 체중 증가 없이 12주 및 24주 동안 HbA1c를 임상적으로 및 현저히 감소시킨다는 것을 증명한다. TI 단독 또는 메트포르민의 병용은 7시점 혈당 수치에 기초하여 메트포르민 + 분비 촉진제보다 우수하게 전체 1일 혈당 수치를 조절하였다.
- [0257] 또한, 데이터는 TI 단독 또는 메트포르민의 병용이 (1) 식사 도전 시험에서 1시간 및 2시간에서 메트포르민 + 분비 촉진제보다 우수하게 식후 포도당 변동; (2) 12주 및 24주에서 AUC 수치; (3) 12주 및/또는 24주에 식후 1시간 및 2시간 포도당 수치(180 mg/dl 이하); 및 (4) 12 및/또는 24주에 식후 1시간 및 2시간 포도당 수치(140 mg/dl 이하)를 조절한다는 것을 증명한다.
- [0258] 또한, TI 단독 또는 메트포르민의 병용은 12주 및 24주에 공복 혈당을 낮췄다.
- [0259] 전반적으로, 저혈당증의 발병률은 모든 치료군에서 낮았다.
- [0260] 또한, 폐 기능 시험에서 TI 단독 및 TI + 메트포르민 군에 대한 FEV1, FVC, TLC 및 DLco-HB1을 비롯한 기저선으로부터의 평균 변화는 12주 또는 24주에 메트포르민 + 분비 촉진제 군과 현저히 다르지 않았다.
- [0261] 달리 기재되지 않은 한, 명세서 및 특허청구범위에서 사용되는 성분의 분량, 특성, 예컨대 분자량, 반응 상태 등을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변경될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 반대 사항이 기재되지 않은 한, 명세서 및 특허청구범위에 기재된 숫자 매개변수는 본 발명에 의해 얻고자 추구하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 특허청구범위에 등가물의 교리 적용을 제한하고자 하는 시도가 아니거나 최소한에도, 각각의 숫자 매개변수는 보고된 상당한 숫자의 수의 견지에서 및 통상 해결 기법

을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 광범위한 범위를 기재한 숫자 범위 및 매개변수가 근사치임에도 불구하고, 구체적인 실시예에 기재된 숫자 값은 가능한 정확히 기록하였다. 그러나, 임의의 숫자 값은 본래 이의 각각의 시험 측정시 발견되는 표준 편차로부터 필수적으로 발생한 특정 오류를 포함한다.

[0262] (특히 하기 특허청구범위에서) 본 발명의 기술과 관련하여 사용되는 단수 용어 및 유사한 지시어는, 달리 본원에 기재되어 있거나 또는 문맥에 의해 명확히 부정되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 본원의 값의 범위의 언급은 단순히 범위 내에 해당하는 각각의 별개 값을 독립적으로 언급하는 약칭 방법으로서 제공되는 것으로 이해된다. 본원에 달리 기재되지 않은 한, 각각의 개별적인 값은 본원에 독립적으로 인용되는 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법을 본원에 달리 기재되지 않은 한 임의의 적합한 순서로 수행할 수 있고, 그렇지 않으면 문맥에 의해 명확히 부정된다. 본원에 제공되는 임의 및 모든 실시예 또는 예시적인 언어(예를 들면, "예컨대")의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 설명하고자 의도되고, 그렇지 않으면 청구된 본 발명의 범위에 제한을 부여하지 않는다. 명세서에서의 언어는 본 발명을 실행하는 데 필수적인 임의의 청구되지 않은 구성성분을 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0263] 본원에 개시된 본 발명의 대안적인 구성성분 또는 실시양태의 그룹화는 제한으로 해석되지 않는다. 각각의 구성원이 독립적으로 또는 군의 다른 구성원 또는 본원에서 발견되는 다른 구성성분과의 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원이 편리 및/또는 특허성의 이유로 군에 포함되거나 군으로부터 배제될 수 있는 것으로 기대된다. 임의의 이러한 포함 또는 배제가 발생할 때, 명세서는 변형 군을 포함하여, 특허청구범위에서 사용되는 임의 및 모든 마쿠쉬 군의 기재방식을 충족시키는 것으로 본원에서 간주된다.

[0264] 본 발명을 실행하기 위해 발명자에게 공지된 최선의 방식을 비롯하여 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 물론, 이 바람직한 실시양태의 변형은 상기 명세서를 읽을 때 당업자에게 명확할 것이다. 발명자는 당업자가 이러한 변형을 적절히 이용할 것을 예상하고 있고, 발명자는 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 본 발명을 실행하고자 의도한다. 따라서, 본 발명은 본원에 첨부된 특허청구범위에 기재된 발명 대상의 모든 변형 및 등가물을 준거법에 의해 허용되는 바대로 포함한다. 또한, 이의 모든 가능한 변형에서 상기 기재된 구성성분의 임의의 조합이, 달리 본원에 기재되어 있거나 또는 문맥에 의해 명확히 부정되지 않는 한, 본 발명에 포함된다.

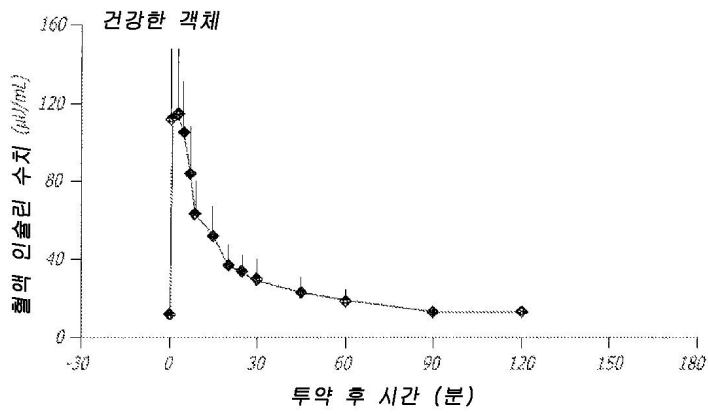
[0265] 본원에 개시된 구체적인 실시양태는 구성하는 또는 실질적으로 구성하는 언어를 사용하여 특허청구범위에서 추가로 제한될 수 있다. 특허청구범위에서 사용될 때, 출원에 의하던 또는 보정마다 추가되던지, "구성하는"이란 전환 용어는 특허청구범위에 기재되지 않은 임의의 구성성분, 단계 또는 성분을 배제한다. "실질적으로 구성하는"이란 용어는, 발명의 범위를, 기재된 물질 또는 단계 및 기본적인 및 새로운 특성(들)에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 제한한다. 이와 같이 청구된 본 발명의 실시양태가 고유하게 또는 명확히 기재되어 있고 본원에서 가능하다.

[0266] 또한, 본 명세서를 통해 특허 및 인쇄 공보는 참조문헌이 된다. 상기 인용된 참조문헌 및 인쇄 공보는 각각 참조문헌으로 그 전문이 본원에 독립적으로 통합된다.

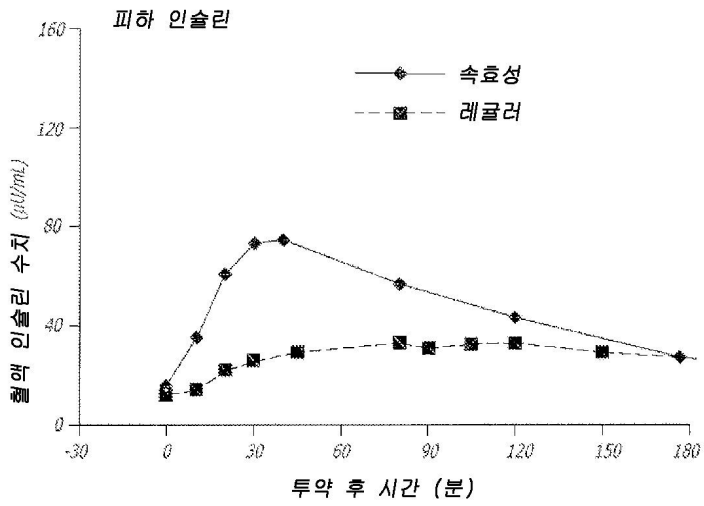
[0267] 마지막으로, 본원에 개시된 본 발명의 실시양태는 본 발명의 원칙을 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 이용될 수 있는 다른 변형은 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 일례의 방식으로, 그러나 제한함이 없이, 본 발명의 대안적인 구성을 본원의 교시에 따라 이용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 도시되고 기재된 바대로 정확하게 제한되지 않는다.

도면

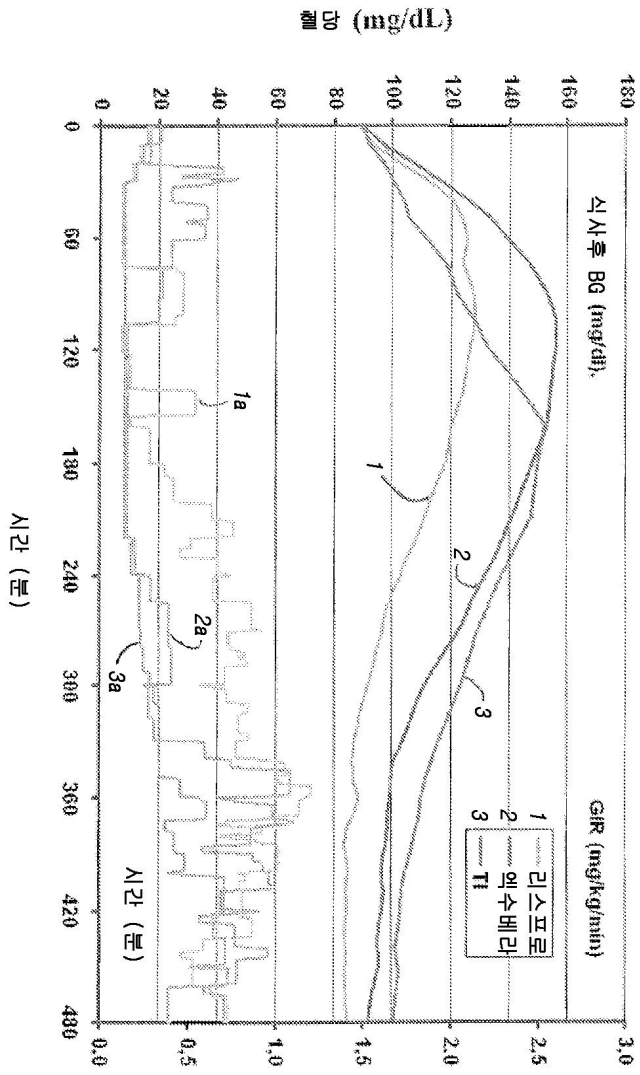
도면1



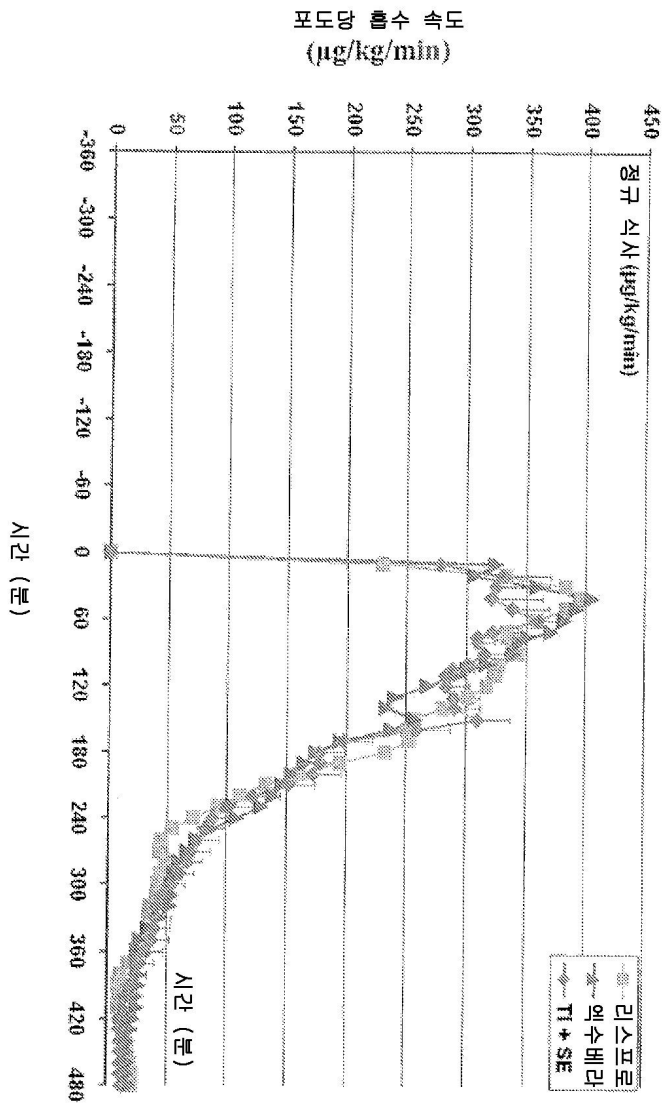
도면2



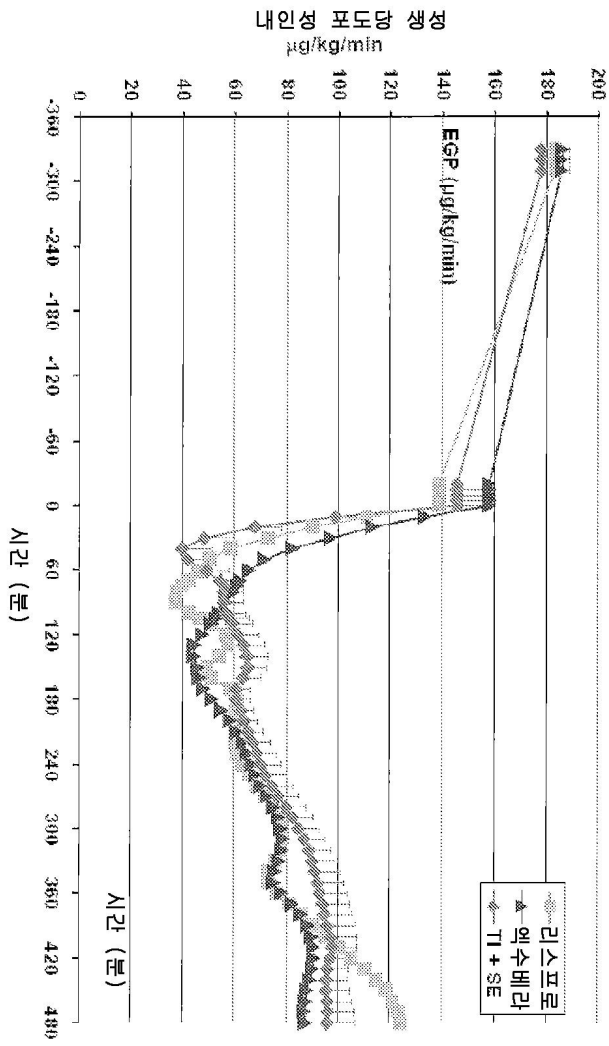
도면3



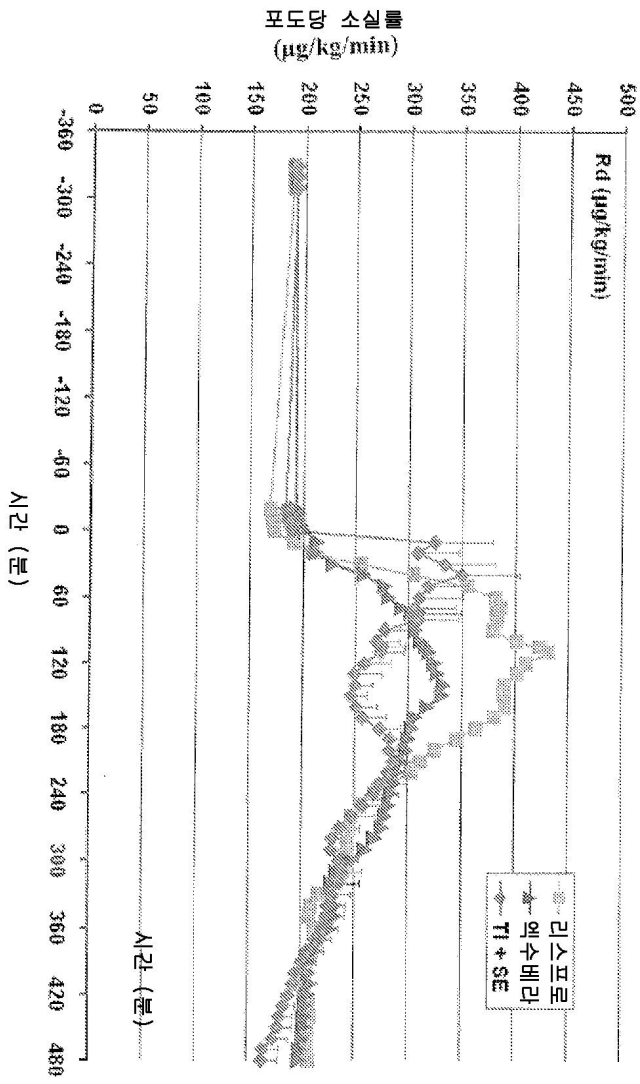
도면4



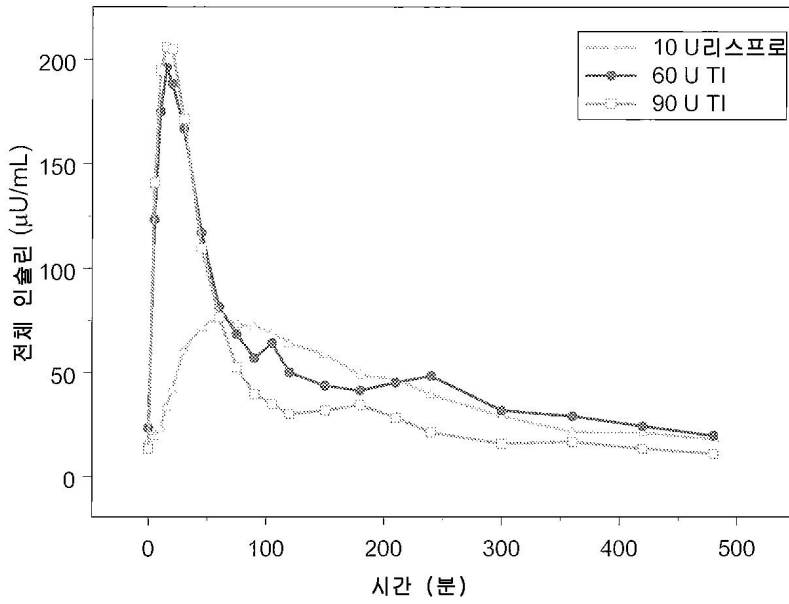
도면5



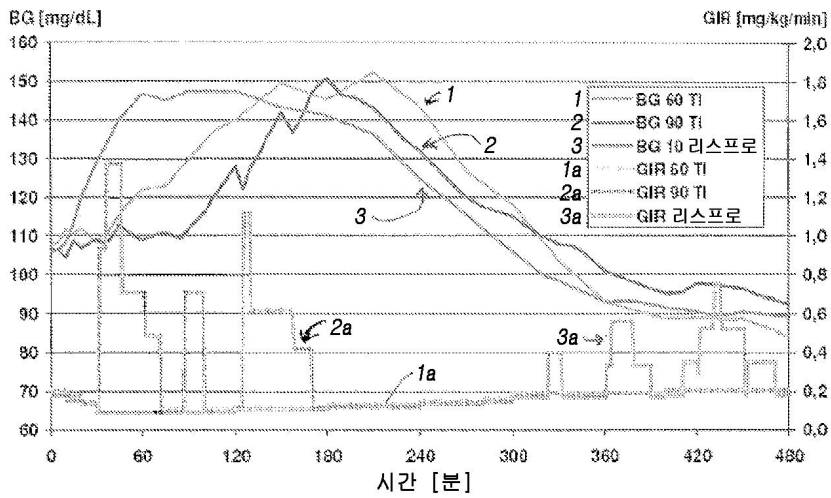
도면6



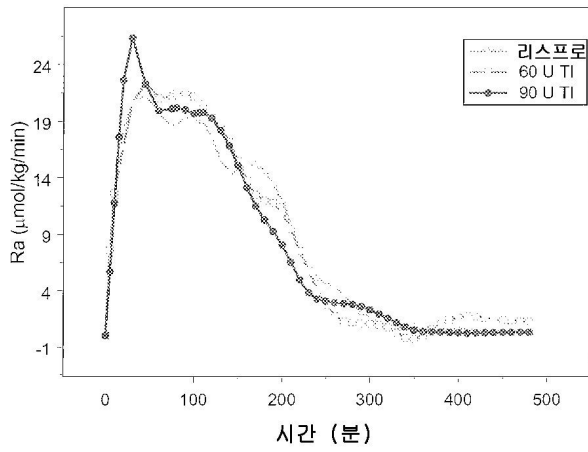
도면7



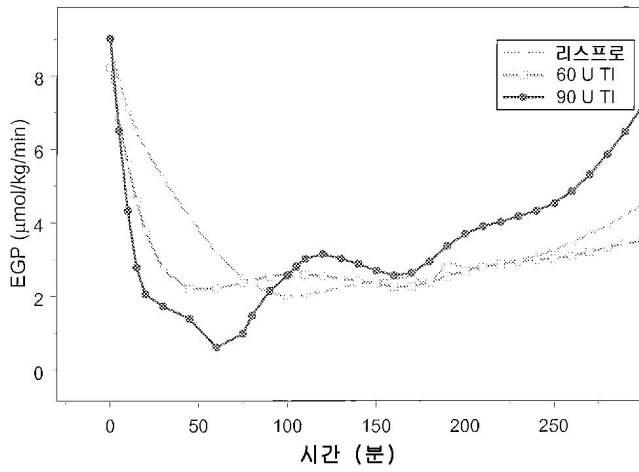
도면8



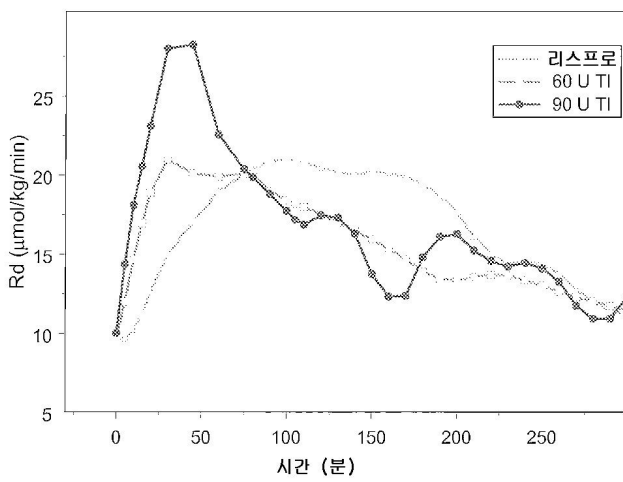
도면9



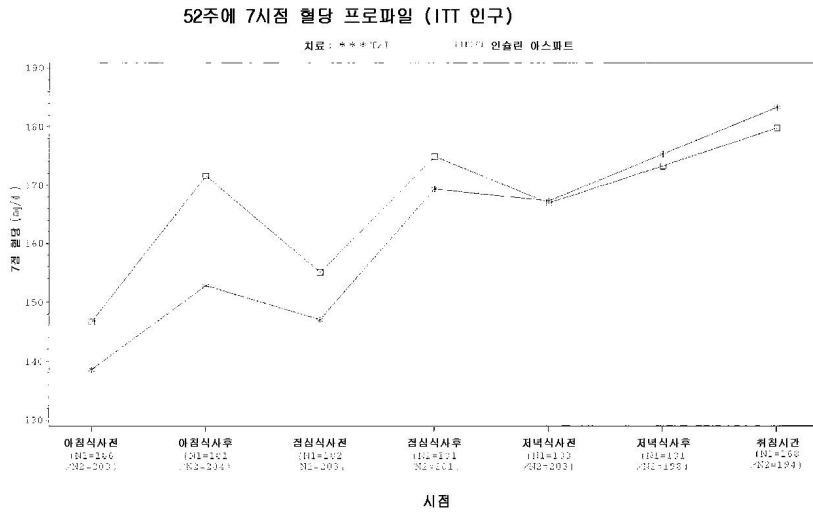
도면10



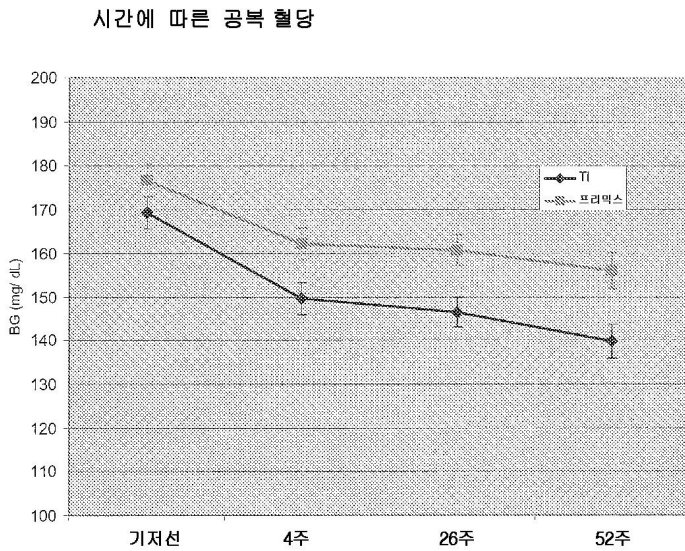
도면11



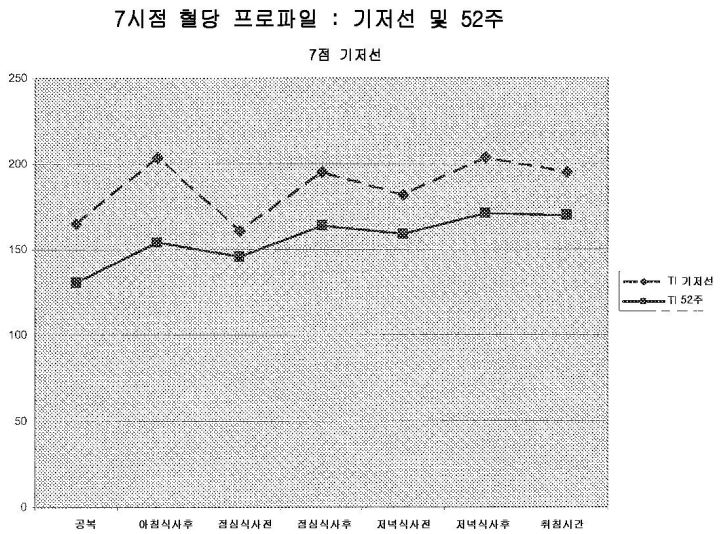
도면12



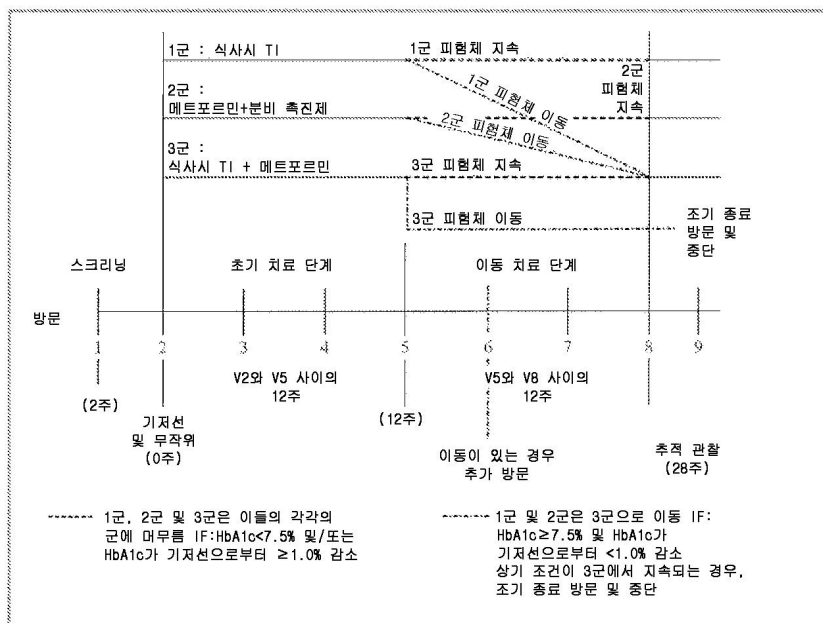
도면13



도면14



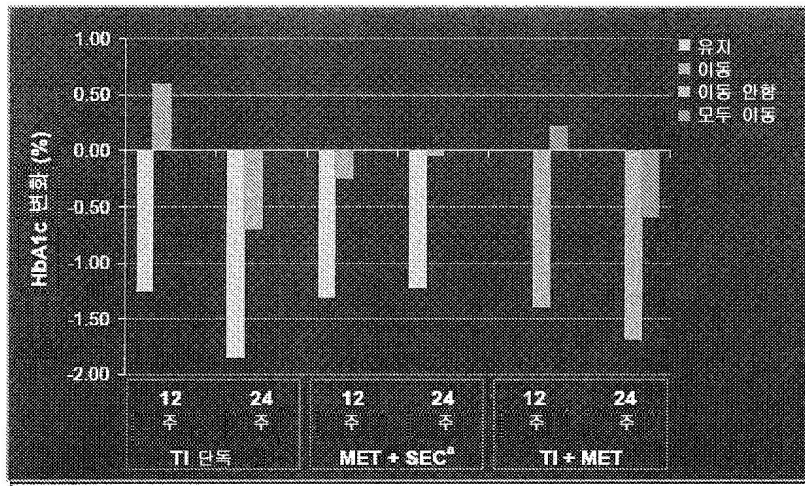
도면15



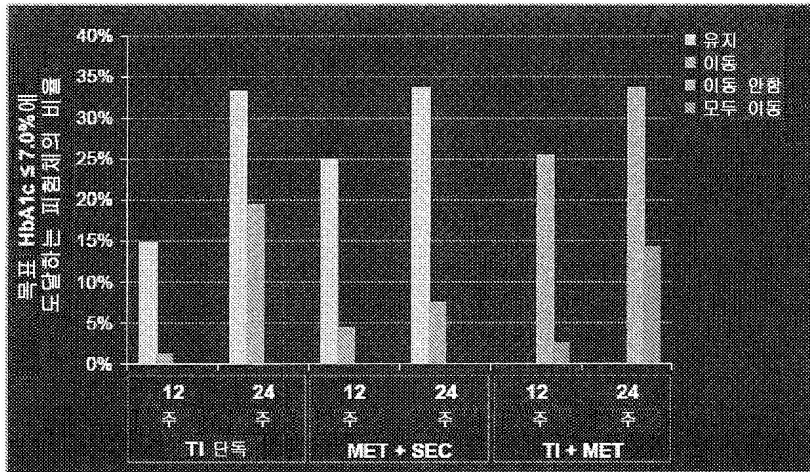
도면16

무작위 치료군(ITT 인구)에 의한 데모그래피 및 기저선 특징				
특징	통계	TI 단독 (n = 177)	메트포르민+ 분비 촉진제 (n = 192)	TI + 메트포르민 (n = 169)
성별, 피험체의 수 (%)				
> 남성		84 (47.5)	74 (46.7)	68 (40.2)
> 여성		93 (52.5)	88 (54.3)	101 (59.8)
인종, 피험체의 수 (%)				
> 백인		133 (75.1)	114 (70.4)	129 (76.3)
> 흑인		9 (5.1)	8 (4.9)	12 (7.1)
> 아시아인		4 (2.3)	5 (3.1)	2 (1.2)
> 히스패닉계		26 (14.7)	25 (15.4)	23 (13.6)
> 기타		5 (2.8)	10 (6.2)	3 (1.8)
연령 (년)				
	평균 (SD)	57.3 (8.47)	57.6 (9.14)	56.8 (8.31)
체중 (kg)				
	평균 (SD)	86.14 (15.59)	84.18 (16.21)	83.87 (13.93)
BMI (kg/m ²)				
	평균 (SD)	31.23 (4.30)	30.73 (4.61)	30.81 (4.40)
기저선 HbA1c (%)				
	평균 (SD)	8.92 (0.95)	8.90 (0.94)	8.95 (0.97)
공복 혈당 (mg/dL)				
	평균 (SD)	193.59 (53.53)	197.31 (47.96)	189.39 (47.34)
* 백분율은 표시한 인구(n)에서 각각의 치료군에서의 피험체의 수에 기초한다. 무작위 치료군에 의해 통계를 요약하였다. SD=표준 편차				

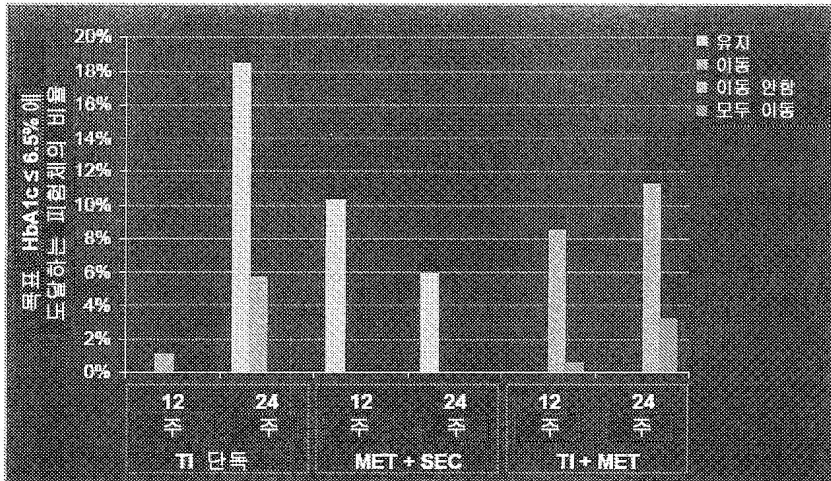
도면17



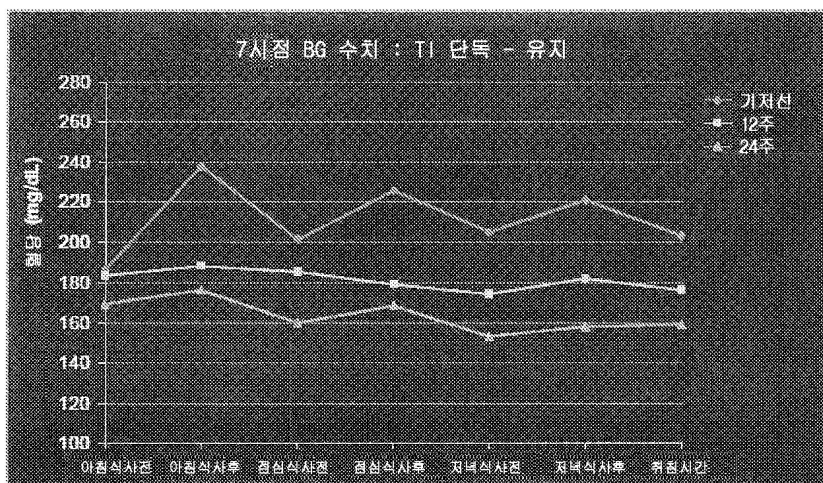
도면18



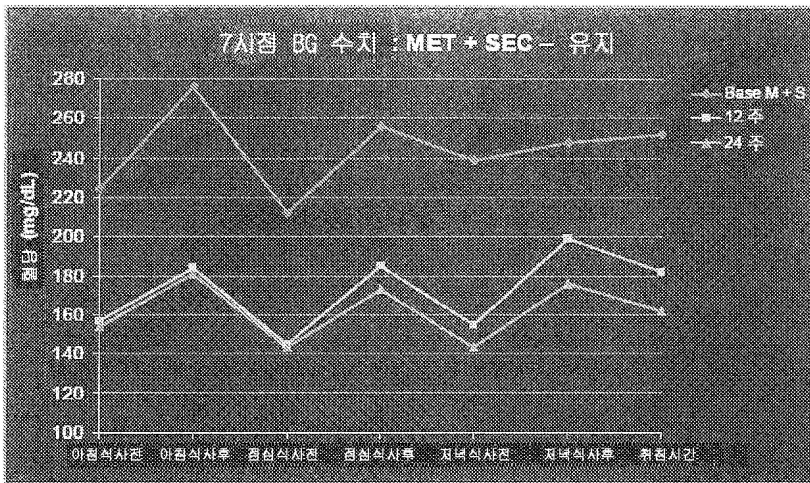
도면19



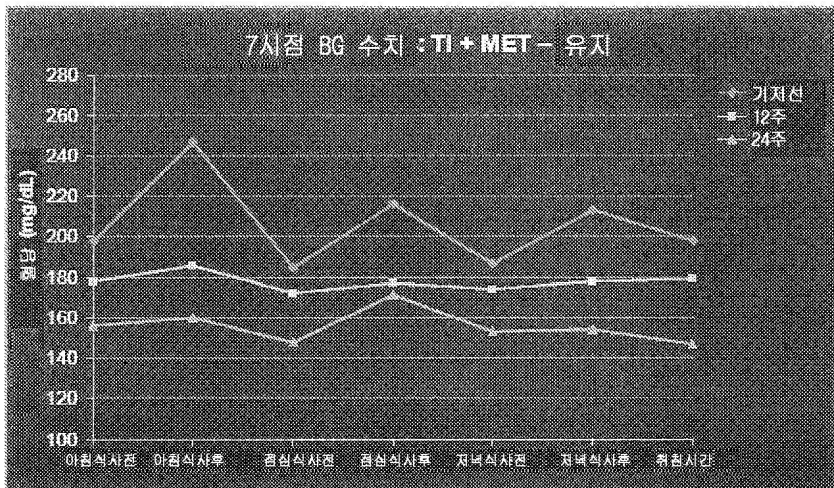
도면20



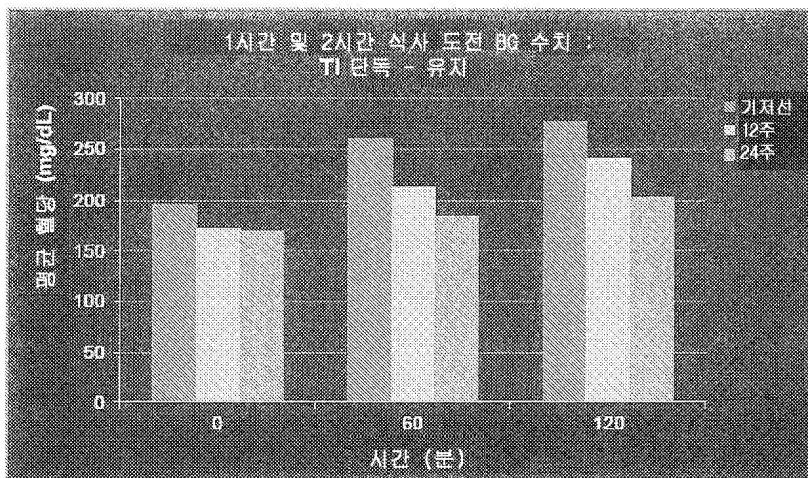
도면21



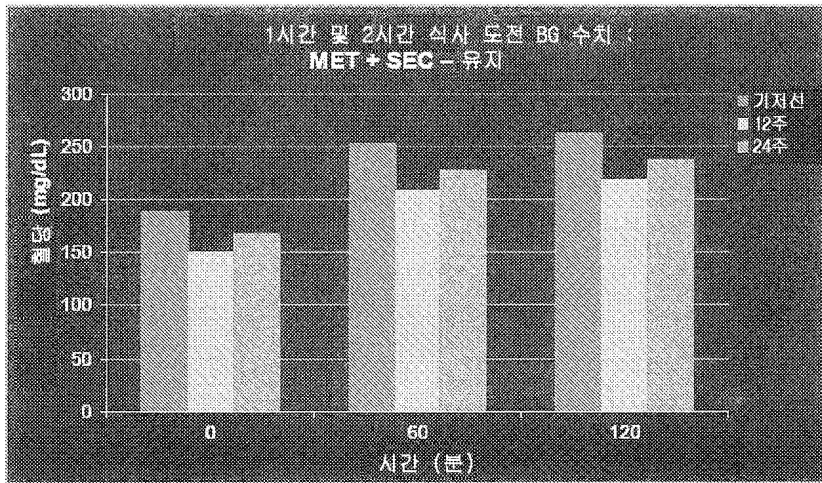
도면22



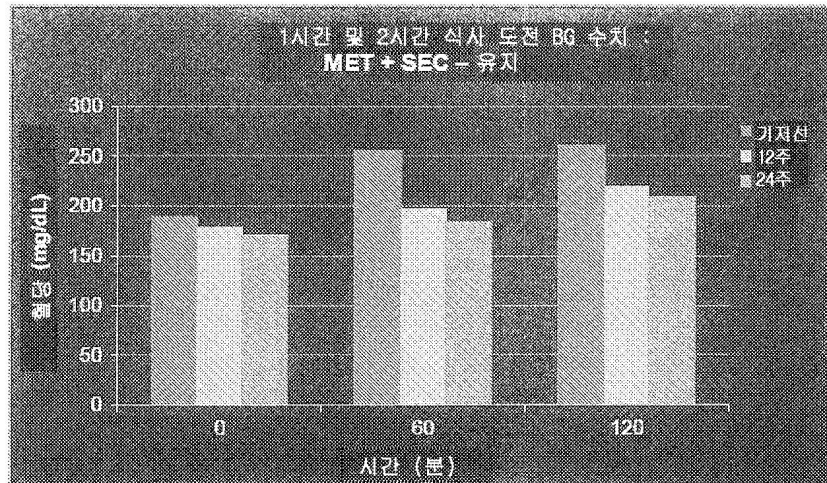
도면23



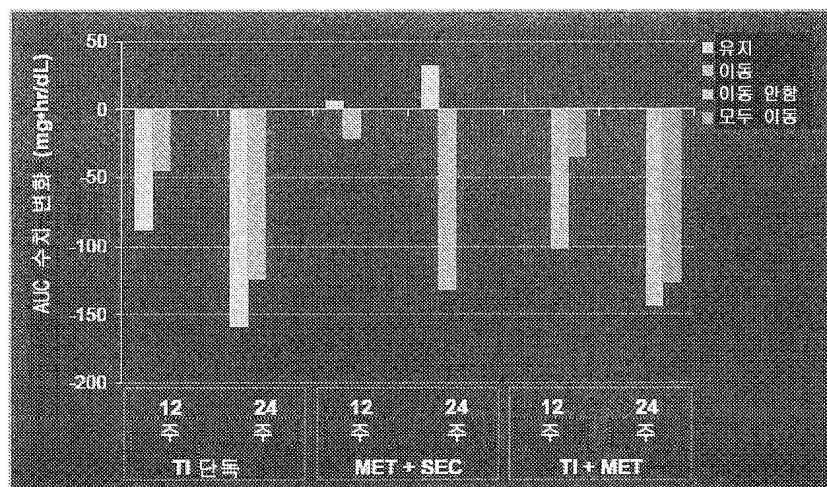
도면24



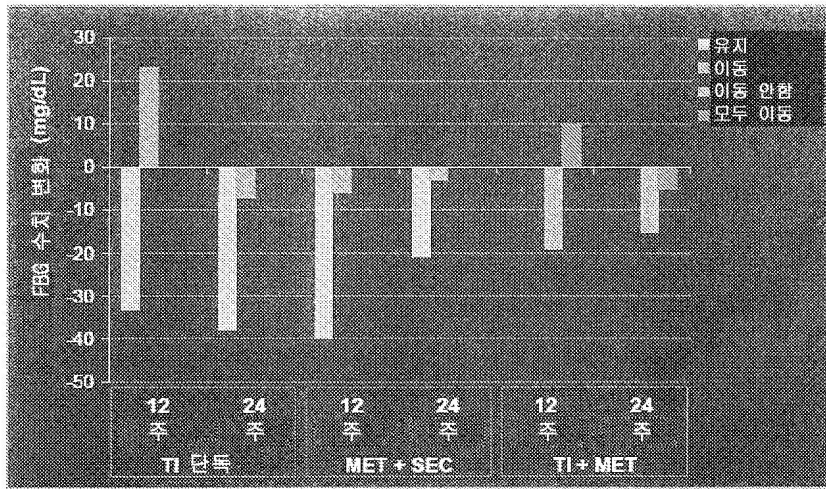
도면25



도면26



도면27



도면28

