



(51) МПК

A61K 38/28 (2006.01)**A61K 47/38** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2004103187/15**, **03.07.2002**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.07.2002(30) Конвенционный приоритет:
05.07.2001 JP 2001-204784(43) Дата публикации заявки: **10.06.2005**(45) Опубликовано: **27.05.2007 Бюл. № 15**(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **EP 0943326, 22.09.1999. RU 2148398 C1,**
10.05.2000. RU 2164520 C2, 27.03.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
05.02.2004(86) Заявка РСТ:
JP 02/06721 (03.07.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/004048 (16.01.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ОКИ Тосиказу (JP),
ХАНАФУСА Такаси (JP),
ХАРУТА Сундзи (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТРАНСЛЭЙШНЛ РИСЕРЧ ЛТД. (JP)

(54) КОМПОЗИЦИИ ИНСУЛИНА ДЛЯ НОСОВОГО ВВЕДЕНИЯ

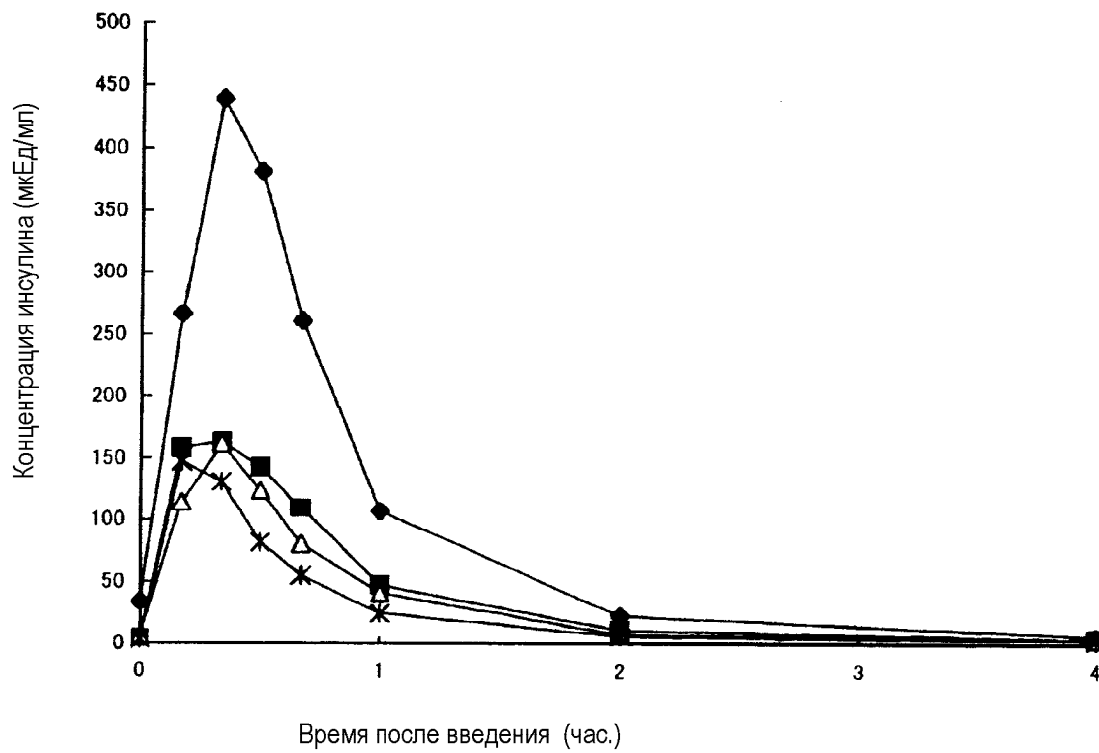
(57) Реферат:

Изобретение относится к фармакологии и
касается композиций, содержащих инсулин, для
носового введения, которые включают в качестве
носителя агрегированную кристаллическую
целлюлозу со специфическим гранулометрическим

распределением, а также способов получения
указанных композиций. Изобретение позволяет при
носовом введении указанных композиций
эффективно повышать концентрацию инсулина в
крови. 5 н. и 8 з.п. ф-лы, 22 табл., 8 ил.

RU 2 2 9 9 7 4 3 C 2

RU 2 2 9 9 7 4 3 C 2



ФИГ. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 38/28 (2006.01)**A61K 47/38** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004103187/15, 03.07.2002**(24) Effective date for property rights: **03.07.2002**(30) Priority:
05.07.2001 JP 2001-204784(43) Application published: **10.06.2005**(45) Date of publication: **27.05.2007 Bull. 15**(85) Commencement of national phase: **05.02.2004**(86) PCT application:
JP 02/06721 (03.07.2002)(87) PCT publication:
WO 03/004048 (16.01.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**OKI Tosikazu (JP),
KhANAFUSA Takasi (JP),
KhARUTA Sundzi (JP)**

(73) Proprietor(s):

TRANSLEHJShNL RISERCh LTD. (JP)(54) **INSULIN COMPOSITIONS FOR NASAL ADMINISTRATION**

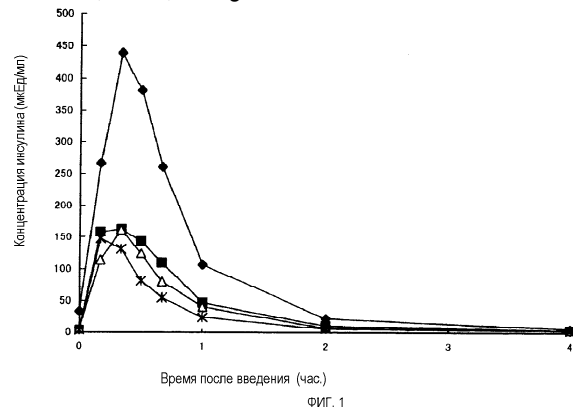
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology, endocrinology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to insulin-containing compositions for nasal administration. Compositions comprise crystalline cellulose as a carrier with specific granulometric distribution. Also, invention proposes methods for preparing indicated compositions. Invention provides the effective increasing the blood insulin concentration in nasal method of administration of indicated compositions.

EFFECT: improved and valuable properties of compositions.

13 cl, 22 tbl, 8 dwg



ФИГ. 1

Область изобретения

Настоящее изобретение касается фармацевтического препарата, отличительным признаком которого является то, что он имеет вид гранул и вводится через слизистую оболочку носа. Конкретно, настоящее изобретение касается гранулированной композиции

5 инсулина для носового введения при терапевтическом лечении диабета.

Прототипы

В настоящее время инсулин, применяемый при клиническом лечении диабета, представляет собой препарат для инъекций, и в большинстве случаев его вводят самостоятельно путем относительно простой подкожной инъекции. Характеристики

10 лекарства данного типа таковы, что пациент должен сам производить введение перед приемом пищи, от одного до четырех раз в день в течение всей жизни. Эта неприятная процедура является лишь одной среди многих проблем, связанных с лечением диабета.

Препараты для носового введения предлагаются как средства устранения сложностей, связанных с подкожным введением. Например, в JP-6242888-B описан препарат инсулина,

15 в котором 90 мас./мас. % частиц имеют диаметры 20-150 мкм, в котором в качестве материала основы используют кристаллическую целлюлозу. Учитывая, что в данном препарате "физиологические пептиды для абсорбции слизистой оболочкой носа предпочтительно являются водорастворимыми", описанный в данной публикации практический пример показывает, что после растворения инсулина в 0,1 н. HCl, сушки

20 вымораживанием, смешивания полученного таким образом растворимого инсулина с кристаллической целлюлозой и просеивания можно получить препарат, в котором 90 мас./мас. % частиц имеют диаметры 75-149 мкм.

Что касается высокогидрофильных лекарственных средств, высоко липофильных лекарственных средств и пептидов с высоким молекулярным весом, патент JP-1059841-A

25 (соответствующий EP-943326-A1) по сравнению с указанным выше JP-6242888-B описывает превосходный пример композиций с прекрасной абсорбцией в носу и повышенными максимальными концентрациями в крови. Согласно официальной публикации, несомненно, можно добиться данного эффекта воздействия, применяя водо-

абсорбирующую и основную гель-образующую основу, такую как

30 гидроксипропилцеллюлоза, в комбинации с агрегированной кристаллической целлюлозой с диаметром частиц более 150 мкм, в противоположность JP-6242888-B, говорящему, что предпочтительным для препарата является диаметр частиц 20-150 мкм.

Однако заявители настоящего изобретения не имеют информации по практическому применению препаратов инсулина для носового введения, включая рассмотренные

35 прототипы. Таким образом, все еще существует потребность в композиции, которая сделает возможным введение инсулина через нос с целью практического применения и, в частности, заметно повысит абсорбцию инсулина в носу.

Описание изобретения

Заявители настоящего изобретения обнаружили композицию для носового применения,

40 в которой, в отличие от композиций, описанных ранее в JP-6242888-B и JP-1059841-A, используется нерастворимый порошок инсулина и специальная агрегированная кристаллическая целлюлоза с диаметром частиц менее 150 мкм, которая, по сравнению с существующими композициями, существенно увеличивает абсорбцию инсулина, делая

45 возможной повышенную терапевтическую эффективность при лечении пациентов с диабетом.

Настоящее изобретение основано на данном открытии.

Таким образом, настоящее изобретение касается порошковой композиции инсулина для носового введения, которая состоит из порошкового инсулина и носителя, агрегированной кристаллической целлюлозы, отличительными признаками которой являются следующие:

50 указанный инсулин является нерастворимым, и 90 мас./мас. % или более указанного агрегата кристаллической целлюлозы имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 10-350 мкм в одной части или по всей области частиц.

Кроме того, настоящее изобретение касается порошковой композиции инсулина для

носового приема, которая состоит из порошкового инсулина и носителя, агрегированной кристаллической целлюлозы, отличительными признаками которой являются следующие: указанный инсулин представляет собой не только нерастворимый продукт, но также растворимый, и 85 мас./мас. % или более указанного агрегата кристаллической целлюлозы

5 имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 20-60 мкм в одной части или по всей области.

Другой вариант настоящего изобретения касается применения агрегата кристаллической целлюлозы в качестве носителя с целью получения гранулированной композиции для абсорбции в носу, содержащей инсулин, для лечения диабета (в которой 90 мас./мас. % или более частиц в указанной агрегированной кристаллической целлюлозе имеет ситовый

10 диаметр частиц в диапазоне 10-350 мкм в одной части или по всей области).

Еще один способ согласно настоящему изобретению касается терапевтического способа для лечения диабета, с распылением гранулированной композиции, состоящей из порошкового инсулина и его носителя, агрегированной кристаллической целлюлозы (отличительными признаками которой являются следующие: указанный инсулин

15 представляет собой нерастворимый продукт, и 90 мас./мас. % или более указанного агрегата кристаллической целлюлозы имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 10-350 мкм в одной части или по всей области) в носовой полости пациентов с диабетом при дозе инсулина, достаточной для эффективного лечения диабета.

Краткое описание рисунков

20 На фиг. 1 представлен график, показывающий изменения концентраций инсулина в сыворотке после внутриносового введения каждого препарата обезьянам *супомолгус*:

— ◆ — препарат с Avicel® PH-F20; —■— препарат с Avicel® PH-F20 (растворимый инсулин);
—△— препарат с Avicel® PH-101; —*— препарат с Avicel® PH-101 (растворимый инсулин).

На фиг. 2 представлен график, показывающий изменения концентраций глюкозы в сыворотке после внутриносового введения каждого препарата обезьянам *супомолгус*.
25 Обозначения соответствуют обозначениям фиг. 1.

На фиг. 3 представлен график, показывающий изменения концентраций инсулина в сыворотке после внутриносового введения каждого препарата обезьянам *супомолгус*:

— ◆ — препарат с Avicel® PH-101; —■— препарат с Avicel® PH-301; —△— препарат с Avicel®
30 PH-F20; —*— препарат с Avicel® PH-M15.

На фиг. 4 представлен график, показывающий изменения концентраций глюкозы в сыворотке после внутриносового введения каждого препарата обезьянам *супомолгус*.
Обозначения соответствуют обозначениям фиг. 3.

На фиг. 5 представлен график, показывающий изменения концентраций инсулина в сыворотке после внутриносового введения каждого препарата обезьянам *супомолгус*:

— ◆ — препарат с Avicel® PH-F20; —■— препарат с Avicel® PH-F20 (20-25 мкм); —△— препарат с Avicel® PH-F20 (25-38 мкм); —х— препарат с Avicel® PH-F20 (38-53 мкм); —*— препарат с Avicel® PH-F20 (25-53 мкм); —●— препарат с Avicel® PH-F20 (< 53 мкм); —+- препарат с Avicel® PH-F20 (> 53 мкм).

40 На фиг. 6 представлен график, показывающий изменения концентраций глюкозы в сыворотке после внутриносового введения каждого препарата обезьянам *супомолгус*.
Обозначения соответствуют обозначениям фиг. 5.

На фиг. 7 представлен график, показывающий изменения концентраций инсулина в сыворотке после внутриносового введения препарата с Avicel® PH-F20 в качестве

45 носителя людям.

На фиг. 8 представлен график, показывающий изменения концентраций глюкозы в сыворотке после внутриносового введения препарата с Avicel® PH-F20 в качестве носителя людям.

Лучший способ осуществления изобретения

50 В настоящем изобретении можно применять любую форму модифицированного или немодифицированного инсулина, используемого при лечении диабета у людей, вне зависимости от его природы. Таким образом, следует считать, что применяемый здесь термин "инсулин" обозначает все типы, используемые в настоящей и будущей клинической

практике, имеющие такую же физиологическую активность, как активность инсулина человека, включая инсулин человека, очищенный бычий инсулин, очищенный свиной инсулин, полусинтетический инсулин человека, изоинсулин человека, генетически модифицированный инсулин человека или их варианты. В настоящем изобретении можно

5 также предпочтительно применять порошковые формы инсулина данных типов или инсулин, который только слегка растворим в воде или почти нерастворим в воде (соответственно 1 г порошкового инсулина, требующего более 1000 мл и менее 10000 мл растворителя, или более 10000 мл; смотри 13th Japan Pharmacopoeia, Principles of Operation A-51), даже если он модифицирован.

10 Указав, что описанный выше тип инсулина слегка растворим в воде или почти нерастворим в воде, можно описать инсулин, применяемый в настоящем изобретении как "нерастворимый" порошковый инсулин. Принимая это во внимание, обычно считают, что растворимый порошковый инсулин, включая инсулин, отличный от описанного выше "нерастворимого" порошкового инсулина, является веществом, которое само становится

15 растворимым при использовании известных способов обработки, описанных в JP-6242888-B. В общих словах, растворимый инсулин можно получить посредством сушки вымораживанием после получения подкисленного водного раствора инсулина при помощи специфических поверхностно-активных веществ.

Порошок инсулина, описанный выше, может иметь тонкую кристаллическую или

20 некристаллическую структуру, более тонкую по сравнению с описанной далее состоящей из частичек целлюлозой, которая составляет агрегированную кристаллическую целлюлозу. Обычно эти многочисленные порошки прилипают к поверхности частиц целлюлозы или поверхности микроструктур (например, пор) или могут также иметь инкапсулируемый размер. Как правило, различные формы инсулина, продаваемые в виде медицинского

25 порошка, могут быть использованы без изменения.

Обычно "агрегированную кристаллическую целлюлозу", применяемую в настоящем изобретении, очищают от водорастворимой части α -целлюлозы, которую получают в виде мягкой массы из растительных волокон и частично деполимеризуют кислотой. Можно

30 применять агрегированную кристаллическую целлюлозу, полученную из искусственного волокна и др. при условии, что она соответствует цели настоящего изобретения. Кроме того, для применения в настоящем изобретении размер частиц целлюлозы, производной Avicel®, или ее вариантов, которые описаны в JP-3912469-B, JP-5638128-B, JP-6121201-B и JP-0538732-B, если необходимо, можно уменьшить посредством обработки с применением высокоскоростной ударной мельницы или пульверизатора проточного типа

35 и/или увеличить объемную плотность посредством тонкого распыления, после которого можно получить агрегированную кристаллическую целлюлозу с необходимым размером частиц посредством классификации или просеивания.

Данный тип агрегированной кристаллической целлюлозы обычно можно получить деполимеризацией, как описано выше, и не существует ограничений для средней степени

40 полимеризации при условии, что она удовлетворяет цели настоящего изобретения. Однако обычно можно выбрать кристаллическую целлюлозу, имеющую среднюю степень полимеризации от 15 до 400, более предпочтительно от 20 до 250 и в идеале от 30 до 50. Хотя не существует ограничений по агрегированной кристаллической целлюлозе, которую можно использовать, предпочтительной является целлюлоза с объемной

45 плотностью 0,20-0,65 г/см³ и идеальной целлюлоза с объемной плотностью 0,22-0,40 г/см³. Данные величины объемной плотности соответствуют измерениям на волюмометре Скотта.

Главными требованиями, предъявляемыми к агрегированной кристаллической целлюлозе, которую можно использовать в настоящем изобретении, являются размер и

50 характер распределения частиц кристаллической целлюлозы, составляющих агрегат. Если частицы характеризуют диапазоном ситовых диаметров частиц, то они должны занимать диапазон 10-350 мкм частично или 90 мас./мас. % и выше во всей полноте.

Последующие ссылки на размер частиц в данной работе обозначают "ситовый диаметр

частиц", полученный при повторном просеивании через стандартные сита, равный среднему арифметическому или геометрическому таких сит, если не указано иное.

Можно применять данный вид агрегата, особенно в комбинации с нерастворимым инсулиновым порошком. Выражение "часть или вся область" можно определить как

5 соответствие распределению частиц по размеру, как показано, например, в Avicel® PH-101 или PH-301, где 90 мас./мас. % или более частиц имеют распределение, например, в диапазоне 10-150 мкм как части диаметра 10-350 мкм, или в области 10-350 мкм в целом. Данные диапазоны, простирающиеся через всю область 10-150 мкм или ее часть, являются приемлемыми, если они соответствуют требованиям настоящего изобретения.

10 Кристаллическую целлюлозу, такую как указанная, можно получить от EMC Corporation, США и Asahi Chemical Industrial Co., Ltd. как Avicel® PH-101, PH-301 и PH-M15 и использовать в исходной форме или получать сортировкой.

Наиболее предпочтительным является диапазон частиц, простирающийся через область 20-60 мкм в целом или ее часть; например, агрегированная кристаллическая целлюлоза, в
15 которой примерно 85 мас./мас. % или более частиц имеют распределение 20 - примерно 40 мкм, 20 - примерно 55 мкм, примерно 25 - примерно 38 мкм, примерно 25 - примерно 53 мкм или примерно 38 - примерно 53 мкм. В частности, Avicel® PH-F20 или PH-M15 можно сортировать или использовать в том виде, в каком они поставляются. Притом, что в JP-1059841-A (или EP-943326-A1) применяют агрегат кристаллической целлюлозы с
20 некоторым диаметром частиц совместно с водными абсорбентами или гель-образующими основными материалами, показано, что предпочтительным является применение кристаллической целлюлозы с диаметром частиц 38-250 мкм, а в качестве практического примера показано применение кристаллической целлюлозы, имеющей диаметр частиц 100-250 мкм. В настоящем изобретении при использовании агрегированной кристаллической
25 целлюлозы с диаметром частиц, соответствующим описанным выше более предпочтительным диапазонам, даже если используют только кристаллическую целлюлозу в качестве носителя, существенным отличительным признаком является способность обеспечить существенно более высокую абсорбцию инсулина после носового приема растворимого или нерастворимого инсулина по сравнению с прототипами (даже если его
30 применяют не совместно с водными абсорбентами или гель-образующими основными материалами в JP-1059841-A).

Особо предпочтительная более специфическая кристаллическая целлюлоза, которая может обеспечить такие действия и эффекты, включает (но не ограничена этим) целлюлозу со следующим распределением частиц:

35 10 мас./мас. % или менее диаметров частиц ниже 25 мкм;
20-60 мас./мас. % диаметров частиц 25-38 мкм;
20-60 мас./мас. % диаметров частиц от 38 мкм и до 53 мкм; и
10 мас./мас. % или менее диаметров частиц выше 53 мкм, принимая все частицы за 100%.

40 Особо преимущественной является такая агрегированная кристаллическая целлюлоза, которая по существу не содержит частиц с диаметром ниже 10 мкм. Используемое в настоящем описании или изобретении выражение "по существу не содержит" означает отсутствие таких частиц или наличие только малого процента.

В соответствии с настоящим изобретением устанавливают соотношение смешивания
45 порошкового инсулина и агрегированной кристаллической целлюлозы 1:1 - 500 мас./мас. и более предпочтительно 1:2 - 100.

Композицию, соответствующую настоящему изобретению, можно получить путем гомогенизации указанного выше порошкового инсулина и агрегированной кристаллической целлюлозы при помощи стандартной мешалки (например, в смесителе). Окружающие
50 условия можно регулировать, относительная влажность не должна превышать 60% и в идеале должна быть ниже 40% при комнатной температуре. Далее, если требуется, можно удалить частицы меньше 10 мкм; однако опыт заявителя показывает, что нет необходимости в операциях удаления.

Кроме указанных выше композиций, приемлемыми являются композиции в различных формах, которые соответствуют настоящему изобретению, при условии, что они не оказывают никакого действия, идущего вразрез с целями настоящего изобретения, и такие композиции включают другие носители или исходные материалы, наполнители, консерванты, антисептики и ускорители абсорбции. Например, другие носители могут включать целлюлозные проводники, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или метилцеллюлоза, как описано в JP-1059841-A. Если таким образом применяют другие носители или разбавители, то желательно, чтобы получаемые композиции были просеяны.

Согласно способу получения по настоящему изобретению, если используемые пропорции порошкового инсулина и агрегированной кристаллической целлюлозы, в частности пропорции инсулина, являются не очень высокими (например, 1/50 и выше), или если не применяют указанные выше наполнители, то диаметр частиц или распределение частиц полученной гранулированной композиции будет по существу таким же, как у используемой агрегированной кристаллической целлюлозы. Однако, если диаметр частиц гранулированной композиции существенно превышает диаметр частиц агрегированной кристаллической целлюлозы, то необходимо просеять композицию для получения определенного диаметра частиц. Используемое в данном описании выражение "по существу такой же" обозначает, что максимальное различие диаметров при сравнении с контролем составляет 10% и в идеале не более 5%.

Если сравнивать с общеизвестными композициями, полученная данным образом композиция инсулина согласно настоящему изобретению для носового введения может обеспечить существенно более высокую абсорбцию инсулина.

Таким образом, гранулированная композиция согласно настоящему изобретению дает возможность лечить диабет посредством носового введения лекарства пациентам. Возможно носовое введение такой гранулированной композиции с использованием любого устройства, способного обеспечить эффективную доставку через слизистую оболочку носа, и уже имеющиеся на рынке устройства (например, Jetlizer, Unisia Jecs Corporation) могут быть использованы без изменений.

Максимальная или наиболее подходящая доза для приема пациентами с диабетом зависит от индивидуального случая и тяжести состояния и, следовательно, не может быть просто предписана. Однако специалист может определить подходящую дозировку, принимая во внимание концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке и эффективность после обычной подкожной инъекции, и в соответствии с показанными ниже результатами введения лекарства обезьянам *synomolgus* и здоровым взрослым людям.

Таким образом, настоящее изобретение касается также терапевтического способа лечения диабета с применением указанной выше гранулированной инсулиновой композиции.

Далее настоящее изобретение будет детально объяснено на примерах носового введения гранулированного инсулина согласно настоящему изобретению с конкретными сравнительными примерами, которые не предназначены для ограничения данного изобретения. Используемый в данных примерах инсулин является рекомбинантным инсулином человека, предоставленным Intergene Co., Ltd.

Фармакокинетические и фармакологические исследования на обезьянах *Synomolgus*

Если не указано иное, шести самцам обезьян (масса тела 3-7 кг) в каждой группе вводят препарат через нос за один раз и определяют хронологически концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке.

Концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке измеряют в исследованиях Enzyme Immune Assay (EIA) и G1ck.G-6-PDH, соответственно.

Каждый фармацевтический препарат помещают в капсулу и вводят через нос при помощи устройства для введения (Jetlizer, Unisia Jecs Corporation).

(1) Композиции 35 мг порошкового нерастворимого в воде инсулина (28,7 Межд.Ед./мг), полученного, как описано выше, и кристаллической целлюлозы [Asahi Chemical Industrial

Co., Ltd.: Avicel® PH-101 и Avicel® PH-F20 (965 мг каждого)] тщательно перемешивают в ступке, получая композиции для носового введения. Затем 100 мг порошкового нерастворимого в воде инсулина растворяют в 1 мл 0,1 н. соляной кислоты и получают водорастворимый инсулин, добавляя к данному раствору инсулина 40 мл очищенной воды и проводя сушку вымораживанием. 36 мг порошкового водорастворимого инсулина (27,7 Межд.Ед./мг), полученного по данной методике, и 964 мг указанной выше кристаллической целлюлозы тщательно смешивают и вводят композицию для носового приема обезьянам *supomolgus* (n=6). Фармакокинетические параметры, рассчитанные из концентраций инсулина после введения, показаны в таблице 1 (среднее значение ± стандартное отклонение).

На фиг. 1 и 2 соответственно показаны кривые концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке от времени для каждого указанного выше препарата, абсорбируемого в носу. В табл. 2-5 приведены необработанные данные, относящиеся к фиг. 1.

Таблица 1

Тип препарата	Дозировка (Межд.Ед./животное)	Количество животных	C _{макс} (мкЕд/мл)	T _{макс} (час)	T _{1/2} (час)	AUC ₀₋₄ (мкЕд.час/мл)
AVICEL PH-F20 (нерастворимый в воде инсулин)	16	6	449,35 ±183,66	0,33 ±0,10	0,75 ±0,33	361,55 ±167,55
Настоящее изобретение AVICEL PH-F20 (водорастворимый инсулин)	16	6	176,45 ±143,46	0,28 ±0,13	0,86 ±0,44	157,33 ±138,12
AVICEL PH-101 (нерастворимый в воде инсулин)	16	6	164,73 ±70,76	0,33 ±0,10	0,78 ±0,26	129,78 ±78,45
Контроль AVICEL PH-101 (водорастворимый инсулин)	16	6	153,95 ±31,96	0,20 ±0,07	0,96 ±0,79	102,88 ±24,16

Примечания:
 C_{макс}: максимальная концентрация инсулина в крови;
 T_{макс}: время достижения максимальной концентрации в крови;
 T_{1/2}: время, за которое максимальная концентрация уменьшается вдвое
 AUC₀₋₄: вся область под кривой концентрации в крови, от 0 до 4 час.

Таблица 2
 Введение AVICEL PH-F20 (нерастворимый в воде инсулин) (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное №	Инсулин (мкЕд/мл)							
	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 час	4 час
1	60,8	225,2	239,6	194,6	149,8	66,9	10,0	2,3
2	24,1	349,0	632,0	529,5	412,5	181,2	45,4	15,9
3	18,8	220,3	708,0	663,0	471,5	201,4	35,6	3,5
4	2,9	124,4	274,5	307,0	224,0	61,4	16,6	5,4
5	76,1	287,0	413,5	384,5	214,0	105,5	20,8	6,4
6	20,4	396,0	370,0	211,0	95,9	24,9	9,2	4,8
Среднее	33,85	266,98	439,60	381,60	261,28	106,88	22,93	6,38
Стандартное отклонение	28,18	98,01	190,70	184,77	148,64	70,49	14,60	4,88

Таблица 3
 Введение AVICEL PH-F20 (водорастворимый инсулин) (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное №	Инсулин (мкЕд/мл)							
	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
1	3,8	385,0	434,0	392,0	322,0	123,2	18,4	2,3
2	7,0	72,6	58,6	32,2	28,5	14,0	5,7	6,7
3	3,4	71,4	98,2	116,3	85,7	29,4	11,3	1,3
4	3,2	51,2	32,0	18,4	10,8	5,6	3,0	7,9
5	2,8	228,1	247,0	235,6	171,8	92,4	14,6	4,8
6	2,7	137,6	108,0	65,7	37,9	19,1	14,0	1,3
Среднее	3,82	157,65	162,97	143,37	109,45	47,28	11,17	4,05
Стандартное отклонение	1,61	128,89	152,17	144,96	119,19	48,49	5,81	2,85

Таблица 4
Введение AVICEL PH-101 (нерастворимый в воде инсулин) (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа
1	8,2	80,4	63,9	32,0	19,4	8,8	3,4	3,3
2	5,2	83,0	162,8	125,6	96,2	44,7	9,7	2,7
3	12,7	159,6	265,0	265,5	211,4	103,0	16,8	5,1
4	2,7	113,1	182,2	160,3	73,5	41,0	4,8	3,2
5	4,5	62,6	89,8	40,8	23,8	13,1	5,1	3,3
6	5,4	184,7	207,7	120,2	56,5	35,7	5,6	5,5
Среднее	6,45	113,90	161,90	124,07	80,13	41,05	7,57	3,85
Стандартное отклонение	3,54	48,60	74,76	85,72	70,65	33,77	5,00	1,15

Таблица 5
Введение AVICEL PH-101 (водорастворимый инсулин) (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа
1	0,4	176,6	172,3	88,0	58,7	32,6	10,9	3,6
2	2,0	127,9	118,3	73,2	52,3	21,4	4,2	1,4
3	1,8	123,2	160,2	110,3	109,2	42,7	6,7	0,6
4	8,6	153,4	151,6	76,2	35,9	16,1	2,0	2,2
5	6,0	108,8	71,9	69,0	35,5	17,3	5,0	1,9
6	0,9	196,8	111,5	73,5	38,5	17,6	9,4	7,2
Среднее	3,28	147,78	130,97	81,70	55,02	24,62	6,37	2,82
Стандартное отклонение	3,27	34,01	37,46	15,42	28,20	10,74	3,33	2,37

В табл. 1 показано, если вводят через нос 16 Межд.Ед./животное инсулина, наиболее преимущественную абсорбцию наблюдают для нерастворимого в воде инсулина с Avicel® PH-F20, затем для водорастворимого инсулина с Avicel® PH-F20, затем для нерастворимого в воде инсулина с Avicel® PH-101 (все препараты согласно настоящему изобретению) и затем для водорастворимого инсулина с Avicel® PH-101 (контроль); ясно, что композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают значительно более высокие концентрации инсулина в сыворотке по сравнению с контрольной композицией.

(2) Следующие примеры представляют исследования, проводимые с нерастворимым в воде инсулином, которые показывают хорошую абсорбцию при использовании кристаллических агрегированных носителей для носового введения. 35 мг порошкового нерастворимого в воде инсулина (28,7 Межд. Ед./мг), полученного как описано выше, и кристаллическую целлюлозу [Asahi Chemical Industrial Co., Ltd.: Avicel® PH-101 и Avicel® PH-301, Avicel® PH-F20 и Avicel® PH-M15 (965 мг каждого)] тщательно перемешивают в ступке, получая композиции для носового введения; и каждую композицию вводят обезьянам супотгогус (n=6). Фармакокинетические параметры, рассчитанные из концентраций инсулина после введения, показаны в таблице 6 (среднее значение ± стандартное отклонение).

На фиг. 3 и 4 показаны кривые концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке от времени после носового приема описанных выше композиций. В таблицах 7-10 приведены необработанные данные, относящиеся к фиг. 3.

Таблица 6

Тип препарата	Дозировка (Межд.Ед./животное)	Количество животных	С _{макс} (мкЕд/мл)	T _{макс} (час)	T _{1/2} (час)	AUC ₀₋₄ (мкЕд.час/мл)
AVICEL PH-101	16	6	164,73 ±70,76	0,33 ±0,10	0,78 ±0,26	129,78 ±78,45
AVICEL PH-301	16	6	353,57 ±174,91	0,39 ±0,14	0,65 ±0,10	328,13 ±162,93
AVICEL PH-F20	16	6	449,35 ±183,66	0,33 ±0,10	0,75 ±0,33	361,55 ±167,55

AVICEL PH-M15	16	6	225,40 ±89,70	0,28 ±0,08	1,09 ±0,53	214,57 ±72,37
---------------	----	---	------------------	---------------	---------------	------------------

5

Таблица 7
Введение AVICEL PH-101 (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)								
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
	1	8,2	80,4	63,9	32,0	19,4	8,8	3,4	3,3
	2	5,2	83,0	162,8	125,6	96,2	44,7	9,7	2,7
	3	12,7	159,6	265,0	265,5	211,4	103,0	16,8	5,1
	4	2,7	113,1	182,2	160,3	73,5	41,0	4,8	3,2
	5	4,5	62,6	89,8	40,8	23,8	13,1	5,1	3,3
	6	5,4	184,7	207,7	120,2	56,5	35,7	5,6	5,5
	Среднее	6,45	113,90	161,90	124,07	80,13	41,05	7,57	3,85
	Стандартное отклонение	3,54	48,60	74,76	85,72	70,65	33,77	5,00	1,15

10

15

Таблица 8
Введение AVICEL PH-301 (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)								
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
	1	9,1	129,7	77,0	41,1	24,2	19,1	1,8	1,5
	2	20,5	447,5	586,0	385,0	241,0	73,8	18,6	5,3
	3	9,4	185,9	239,0	367,5	313,5	225,7	77,6	4,2
	4	22,7	263,0	387,0	397,5	293,5	203,3	40,0	11,6
	5	10,9	419,0	469,5	326,5	234,8	119,2	24,9	7,1
	6	7,4	141,2	167,6	171,2	122,4	79,2	19,9	3,8
	Среднее	13,33	264,38	321,02	281,47	204,90	120,05	30,47	5,58
	Стандартное отклонение	6,54	139,22	193,09	143,91	110,72	80,11	26,14	3,47

20

25

Таблица 9
Введение AVICEL PH-F20 (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)								
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
	1	60,8	225,2	239,6	194,6	149,8	66,9	10,0	2,3
	2	24,1	349,0	632,0	529,5	412,5	181,2	45,4	15,9
	3	18,8	220,3	708,0	663,0	471,5	201,4	35,6	3,5
	4	2,9	124,4	274,5	307,0	224,0	61,4	16,6	5,4
	5	76,1	287,0	413,5	384,5	214,0	105,5	20,8	6,4
	6	20,4	396,0	370,0	211,0	95,9	24,9	9,2	4,8
	Среднее	33,85	266,98	439,60	381,60	261,28	106,88	22,93	6,38
	Стандартное отклонение	28,18	98,01	190,70	184,77	148,64	70,49	14,60	4,88

30

35

40

Таблица 10
Введение AVICEL PH-M15 (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)								
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
	1	18,0	264,0	223,9	125,0	69,2	37,5	11,8	6,6
	2	10,2	309,5	348,0	289,0	202,1	126,5	26,8	8,9
	3	6,6	158,9	194,4	179,1	145,5	102,2	25,4	7,2
	4	23,6	118,5	140,1	94,5	60,3	67,6	40,0	22,8
	5	19,1	288,0	277,0	136,0	71,9	38,2	14,2	17,2
	6	24,9	89,5	117,9	105,6	55,6	26,3	17,8	19,0
	Среднее	17,07	204,73	216,88	154,87	100,77	66,38	22,67	13,62
	Стандартное отклонение	7,29	94,06	86,09	71,97	59,63	40,33	10,38	6,91

45

В таблице 6 показано, что если вводят через нос 16 Межд.Ед./животное инсулина, наиболее преимущественную абсорбцию наблюдают для Avicel® PH-F20, затем Avicel® PH-301, Avicel® PH-M15 и Avicel® PH-101 в указанном порядке; ясно, что композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают значительно более высокие концентрации инсулина в сыворотке по сравнению с контрольной композицией. AUC₀₋₄

50

(мкЕд.час/мл) для Avicel® PH-F20 примерно в три раза выше соответствующей величины для Avicel® PH-101 (см. фиг. 3). Avicel® PH-101 и Avicel® PH-F20 производят серийно; причем Avicel® PH-101 при разрезании и распылении дает Avicel® PH-F20. Способ получения Avicel® PH-301 и Avicel® PH-M15 отличается от способа получения Avicel® PH-101. Avicel® PH-F20, Avicel® PH-301, Avicel® PH-M15 и Avicel® PH-101 имеют объемные плотности 0,23, 0,39, 0,53 и 0,29 г/см³, соответственно.

(3) Производные Avicel® PH-F20 классифицируют по диаметрам частиц (смотри таблицу 11 с распределением диаметров сит): 20-25 мкм (здесь далее F20 20-25 мкм), 25-38 мкм (здесь далее F20 25-38 мкм), 38-53 мкм (здесь далее F20 38-53 мкм), 25-53 мкм (здесь далее F20 25-53 мкм), 53 мкм или менее (здесь далее F20 53 мкм или менее) и 53 мкм или больше (здесь далее F-20 53 мкм или больше) и вводят в качестве носителя через нос обезьянам суномолгус (n=6), получая описанные выше соотношения с нерастворимым в воде инсулином (16 Межд.Ед./животное); и определяют концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке. Фармакокинетические параметры, рассчитанные из концентраций инсулина в сыворотке после введения, показаны в таблице 12 (среднее значение ± стандартное отклонение).

Диаметр частиц, проходящих через сито (мкм)	Количество, проходящее через сито (г)	Степень прохождения через сито (%)
20-25	1,98	6,6
25-38	12,35	41,2
38-53	13,20	44,0
53 или больше	2,14	7,1
Всего	29,67 (количество потерь: 0,33 г)	98,9 (процент потерь: 1,1%)

Тип препарата	Дозировка (Межд.Ед./животное)	Количество животных	C _{макс} (мкЕд/мл)	T _{макс} (час)	T _{1/2} (час)	AUC ₀₋₄ (мкЕд.час/мл)
F20	16	6	449,35 ±183,66	0,33 ±0,10	0,75 ±0,33	361,55 ±167,55
F20 20- 25 мкм	16	6	191,95 ±51,11	0,25 ±0,09	0,74 ±0,11	156,33 ±62,74
F20 25-38 мкм	16	6	291,45 ±113,75	0,22 ±0,08	0,91 ±0,31	227,75 ±168,21
F20 38-53 мкм	16	6	364,82 ±209,04	0,22 ±0,08	0,62 ±0,11	256,89 ±167,69
F20 25-53 мкм	16	6	232,90 ±118,64	0,31 ±0,12	0,93 ±0,36	203,69 ±128,28
F20 53 мкм или менее	16	6	280,20 ±164,68	0,25 ±0,09	1,23 ±0,69	218,81 ±153,03
F20 53 мкм или больше	16	6	194,68 ±93,39	0,28 ±0,08	1,01 ±0,51	169,61 ±78,58

На фиг. 5 и 6 показаны кривые концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке от времени после носового введения описанных выше препаратов. В таблицах 13-19 приведены необработанные данные, относящиеся к фиг. 5.

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)								
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
1	60,8	225,2	239,6	194,6	149,8	66,9	10,0	2,3	
2	24,1	349,0	632,0	529,5	412,5	181,2	45,4	15,9	
3	18,8	220,3	708,0	663,0	471,5	201,4	35,6	3,5	
4	2,9	124,4	274,5	307,0	224,0	61,4	16,6	5,4	
5	76,1	287,0	413,5	384,5	214,0	105,5	20,8	6,4	
6	20,4	396,0	370,0	211,0	95,9	24,9	9,2	4,8	
Среднее	33,85	266,98	439,60	381,60	261,28	106,88	22,93	6,38	
Стандартное отклонение	28,18	98,01	190,70	184,77	148,64	70,49	14,60	4,88	

5

10

Таблица 14 Введение F20 20-25 мкм (хронологическое изменение концентрации инсулина)								
Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
1	24,4	184,1	160,1	91,9	60,1	28,2	5,0	7,0
2	13,1	271,5	230,3	198,6	128,7	66,1	20,7	3,4
3	17,6	209,4	223,6	190,4	144,0	71,7	31,2	7,7
4	5,9	120,2	111,6	90,6	61,5	46,4	6,2	2,4
5	10,4	152,4	173,0	88,6	48,9	12,9	4,4	3,6
6	13,8	152,4	179,3	119,1	65,8	35,5	5,8	4,5
Среднее	14,20	181,67	179,65	129,87	84,83	43,47	12,22	4,77
Стандартное отклонение	6,33	53,55	43,71	51,36	40,58	22,58	11,16	2,12

15

20

Таблица 15 Введение F20 25-38 мкм(хронологическое изменение концентрации инсулина)								
Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
1	13,4	217,7	185,0	102,3	66,3	59,6	10,7	9,5
2	44,1	181,5	334,0	221,9	145,6	67,4	16,0	9,0
3	14,0	341,0	500,0	449,0	368,0	196,2	74,9	6,3
4	13,3	216,9	125,2	53,6	39,4	17,6	9,5	8,1
5	8,3	200,6	152,6	79,9	54,1	21,3	7,4	6,2
6	2,6	279,5	171,8	73,9	47,2	26,3	32,3	6,4
Среднее	15,95	239,53	244,77	163,43	120,10	64,73	25,13	7,58
Стандартное отклонение	14,47	59,61	144,77	152,16	127,42	67,68	25,99	1,48

25

30

Таблица 16 Введение F20 38-53 мкм(хронологическое изменение концентрации инсулина)								
Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
1	6,9	237,5	193,6	112,1	62,5	33,9	12,7	1,4
2	10,4	508,5	633,0	440,5	414,0	114,8	16,0	4,1
3	8,3	419,5	604,5	484,5	336,5	83,9	16,9	2,4
4	45,3	351,0	333,5	305,5	180,7	100,5	17,4	2,9
5	9,0	233,8	204,5	68,7	32,4	12,4	2,6	3,5
6	9,7	129,1	96,1	54,3	38,9	16,0	4,9	4,8
Среднее	14,93	313,23	344,25	244,27	177,50	60,25	11,75	3,18
Стандартное отклонение	14,93	139,14	225,81	192,01	164,14	44,94	6,45	1,22

35

40

45

Таблица 17 Введение F20 25-53 мкм(хронологическое изменение концентрации инсулина)								
Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
1	39,3	140,5	80,2	41,7	23,5	10,0	Гемолиз	4,1
2	7,1	82,1	120,8	58,4	38,7	14,8	3,7	6,2
3	5,8	102,5	235,8	269,0	197,4	116,9	31,7	6,8
4	40,0	181,5	389,0	337,0	262,0	111,0	22,3	12,0
5	7,0	247,0	347,0	286,5	207,9	127,6	27,3	7,8
6	9,2	130,6	124,6	80,3	48,8	34,6	12,0	5,0
Среднее	18,07	147,37	216,32	178,82	129,72	69,15	19,40	6,98
Стандартное отклонение	16,76	59,49	129,21	132,48	104,22	54,94	11,44	2,78

50

Таблица 18 Введение F20 53 мкм или менее(хронологическое изменение концентрации инсулина)								
Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа	4 часа
1	30,7	285,5	242,0	154,7	88,9	51,0	7,5	5,4
2	11,3	348,5	342,0	220,6	135,0	34,6	17,8	8,4
3	3,7	330,0	464,5	367,5	287,5	125,0	81,1	10,7
4	12,3	76,4	83,6	50,8	28,0	14,8	7,5	14,1
5	18,8	81,6	56,9	17,5	18,0	16,6	6,8	6,8

6	23,9	373,5	417,5	278,0	127,3	45,6	7,2	5,8
Среднее	16,78	249,25	267,75	181,52	114,12	47,93	21,32	8,53
Стандартное отклонение	9,69	134,99	170,69	134,26	97,94	40,59	29,59	3,35

5

Таблица 19
Введение F20 53 мкм или более(хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
	№	0	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	1 час	2 часа
1	6,6	84,2	90,5	61,5	44,5	17,3	11,2	6,0
2	4,6	273,5	334,5	147,5	99,7	49,4	8,4	7,9
3	1,6	130,8	221,1	195,3	202,3	176,2	19,3	7,4
4	13,6	129,8	133,4	77,2	78,8	35,5	11,3	10,1
5	10,5	260,5	225,0	147,6	120,1	55,6	10,6	4,5
6	3,8	119,1	131,7	71,8	26,1	27,4	8,3	9,2
Среднее	6,78	166,32	191,03	116,82	100,25	60,23	11,52	7,52
Стандартное отклонение	4,49	79,91	95,11	54,32	57,14	58,52	4,04	2,05

10

15

В таблице 12 показано, что если вводят через нос 16 Межд.Ед./животное инсулина, то абсорбция инсулина с неклассифицированными частицами F20 и препаратами агрегированной кристаллической целлюлозы при распределении частиц внутри части диапазона диаметров является несколько меньшей, чем максимальная концентрация инсулина F20 в сыворотке; однако она существенно выше, чем у контрольной композиции. В таблице 20 приведены для ссылки необработанные данные по внутривенному введению инсулинового раствора для инъекций.

20

Таблица 20
Внутривенное введение (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Животное	Инсулин (мкЕд/мл)							
	№	0	2 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	1 час
1	9,7	1489,0	671,0	224,6	76,1	19,0	5,5	1,3
2	4,8	1626,0	482,0	378,0	231,5	64,2	6,7	0,8
3	10,0	1330,0	947,0	454,0	285,5	86,5	14,2	1,5
4	22,3	982,5	391,5	265,0	150,1	43,2	6,6	2,1
5	20,4	1039,0	525,0	235,5	107,2	19,9	5,3	2,3
Среднее	13,44	1293,30	603,30	311,42	170,08	46,56	7,66	1,60
Стандартное отклонение	7,54	279,11	217,04	100,27	87,01	29,10	3,71	0,61

25

30

Фармакокинетические и фармакологические исследования у людей

35

Композиция с Avicel® PH-F20 в качестве носителя вводят через нос и определяют хронологически концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке.

Концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке определяют в исследованиях Enzyme Immune Assay (EIA) и Glck.G-6-PDH, соответственно.

40

Каждый фармацевтический препарат помещают в капсулу и вводят через нос при помощи устройства для введения (Jetlizer, Unisia Jecs Corporation).

45

35 мг порошкового нерастворимого в воде инсулина (28,7 Межд.Ед./мг) тщательно смешивают в ступке с 965 мг Avicel® PH-F20 (здесь далее F20) и вводят через нос трем здоровым взрослым мужчинам. В таблице 21 приведены фармакокинетические параметры, рассчитанные из концентраций инсулина в сыворотке после введения (среднее значение \pm стандартное отклонение). На фиг. 7 и 8 показаны кривые концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке от времени после носового введения описанных выше препаратов. В таблице 22 приведены необработанные данные, относящиеся к фиг. 7.

Таблица 21

Тип композиции	Дозировка (Межд.Ед./человек)	Кол-во испытуемых	$C_{\text{макс}}$ (мкЕд/мл)	$T_{\text{макс}}$ (час)	$T_{1/2}$ (час)	AUC_{0-4} (мкЕд. час/мл)
F20	16	3	21,8 \pm 0,85	0,28 \pm 0,09	1,34 \pm 0,73	25,28 \pm 5,88

50

Таблица 22
Введение F20 (хронологическое изменение концентрации инсулина)

Испытуемый	Инсулин (мкЕд/мл)						
	№	0	10 мин	20 мин	40 мин	1 час	1,5 часа
1	7,9	17,5	20,9	14,9	11,8	10,4	10,4
2	16,6	21,9	20,8	19,8	14,0	8,7	13,8
3	5,1	13,8	22,6	15,2	7,4	3,5	2,5
Среднее	9,87	17,73	21,43	16,63	11,07	7,53	8,90
Стандартное отклонение	6,00	4,06	1,01	2,75	3,36	3,59	5,80

В таблице 21 показано, что гранулированные композиции согласно настоящему изобретению демонстрируют подходящие концентрации инсулина в сыворотке и являются превосходными агентами для носового введения (ссылка на фиг. 7 и 8).

Промышленная применимость

Гранулированные композиции согласно настоящему изобретению при носовом введении млекопитающим, включая людей, легко и эффективно повышают концентрации инсулина в крови. Таким образом, настоящее изобретение может быть использовано производителями фармацевтической продукции, которые выпускают такие композиции, а также в других областях медицинской промышленности.

Формула изобретения

1. Композиция для носового введения, состоящая из порошкового инсулина и его носителя, агрегированной кристаллической целлюлозы, отличающаяся тем, что указанный инсулин нерастворим, и 90 мас./мас.% или более указанного агрегата кристаллической целлюлозы имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 10-150 мкм в одной части или во всей области, и указанная композиция имеет диаметр частиц, попадающий в основном в диапазон, предписанный для указанного агрегата кристаллической целлюлозы.

2. Композиция по п.1, в которой агрегат кристаллической целлюлозы не содержит частиц, для которых ситовый диаметр частиц существенно превышает 150 мкм.

3. Композиция по п.1, в которой 85 мас./мас.% или более агрегата кристаллической целлюлозы имеют диапазон ситовых диаметров частиц 20-60 мкм в одной части или во всей области.

4. Композиция по п.1, имеющая следующее распределение диапазонов ситовых диаметров частиц:

10 мас./мас.% или менее диаметров частиц ниже 25 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц 25-38 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц от 38 мкм и до 53 мкм; и

10 мас./мас.% или менее диаметров частиц выше 53 мкм, принимая все частицы за 100%.

5. Композиция по п.1, имеющая плотность кристаллической целлюлозы 0,20-0,65 г/см³.

6. Композиция для носового введения, состоящая из порошкового инсулина и его носителя, агрегированной кристаллической целлюлозы, отличающаяся тем, что указанный инсулин является растворимым, и 85 мас./мас.% или более указанного агрегата кристаллической целлюлозы имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 20-60 мкм в одной части или во всей области, и тем, что указанная композиция имеет распределение диапазонов ситовых диаметров частиц:

10 мас./мас.% или менее диаметров частиц ниже 25 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц 25-38 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц от 38 мкм и до 53 мкм; и 10 мас./мас.% или менее диаметров частиц выше 53 мкм, принимая все частицы за 100%, и плотность кристаллической целлюлозы 0,20-0,65 г/см³.

7. Применение агрегата кристаллической целлюлозы в качестве носителя с целью получения композиции для абсорбции в носу, содержащей инсулин, для лечения диабета (в которой 90 мас./мас.% или более частиц указанного агрегата кристаллической целлюлозы имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 10-150 мкм в одной части или во всей области).

8. Применение по п.7, где 85 мас./мас.% или более агрегата кристаллической целлюлозы имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 20-60 мкм в одной части или во всей области и не содержат частиц с ситовым диаметром, существенно превышающим 150 мкм.

5 9. Применение по п.7, где распределение диапазонов ситовых диаметров частиц является следующим:

10 мас./мас.% или менее диаметров частиц ниже 25 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц 25-38 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц от 38 мкм и до 53 мкм; и

10 10 мас./мас.% или менее диаметров частиц выше 53 мкм, принимая все частицы за 100%.

10. Способ получения композиции для носового введения, содержащей инсулин, где инсулин и его носитель агрегированную кристаллическую целлюлозу, гомогенно смешивают в соотношении 1:2-100, и где указанный инсулин является нерастворимым, и
15 где 90 мас./мас.% или более указанного агрегата кристаллической целлюлозы имеют ситовый диаметр частиц в диапазоне 10-150 мкм в одной части или во всей области.

11. Способ лечения диабета путем введения композиции по любому из п.1 или 6 в виде спрея в носовую полость пациента с диабетом при дозировке, которая содержит инсулин в количестве, достаточном для эффективного лечения диабета.

20 12. Способ по п.11, где 85 мас./мас.% или более агрегата кристаллической целлюлозы имеют диапазон ситовых диаметров частиц 20-60 мкм в одной части или во всей области и не содержат частиц, ситовый диаметр которых существенно превышает 150 мкм.

13. Способ по п.11, где распределение диапазонов ситовых диаметров частиц является следующим:

25 10 мас./мас.% или менее диаметров частиц ниже 25 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц 25-38 мкм;

20-60 мас./мас.% диаметров частиц от 38 мкм и до 53 мкм; и

10 мас./мас.% или менее диаметров частиц выше 53 мкм, принимая все частицы за 100%.

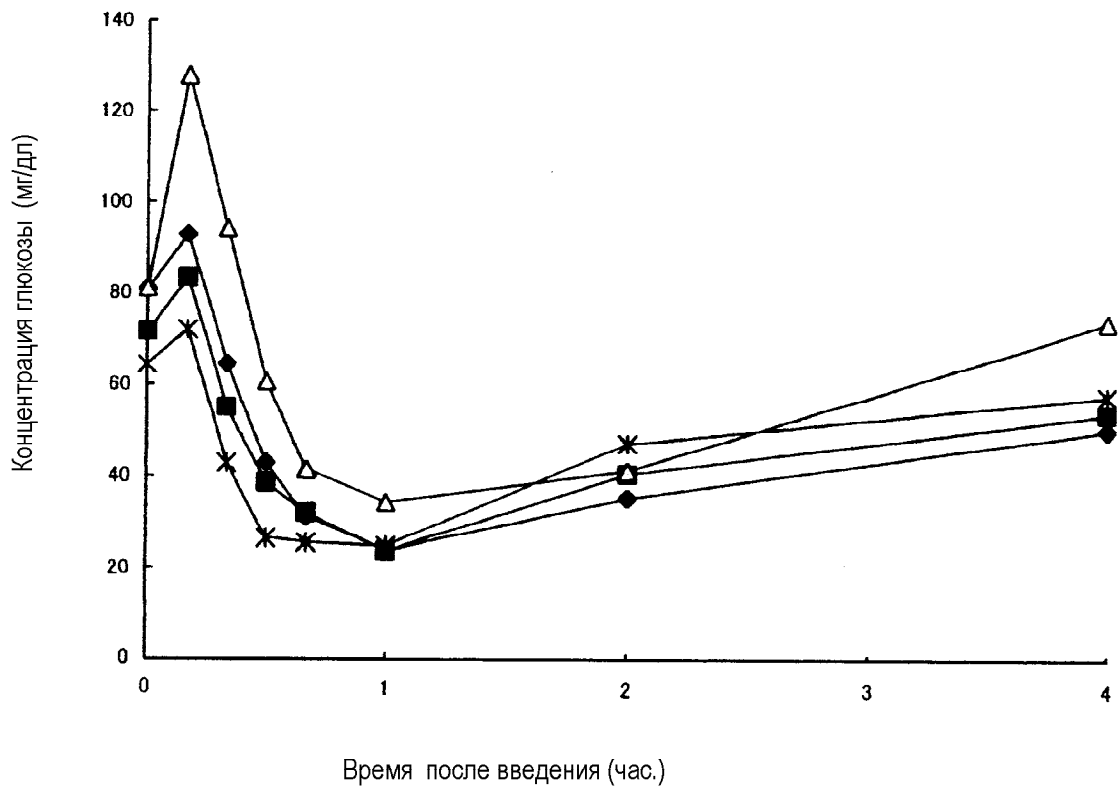
30

35

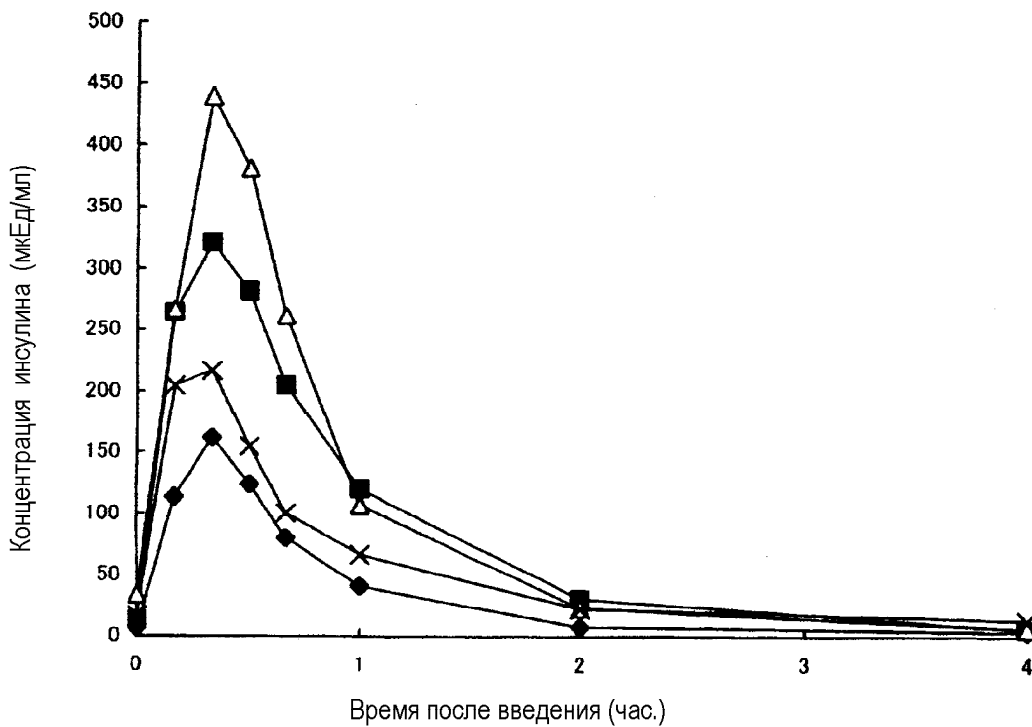
40

45

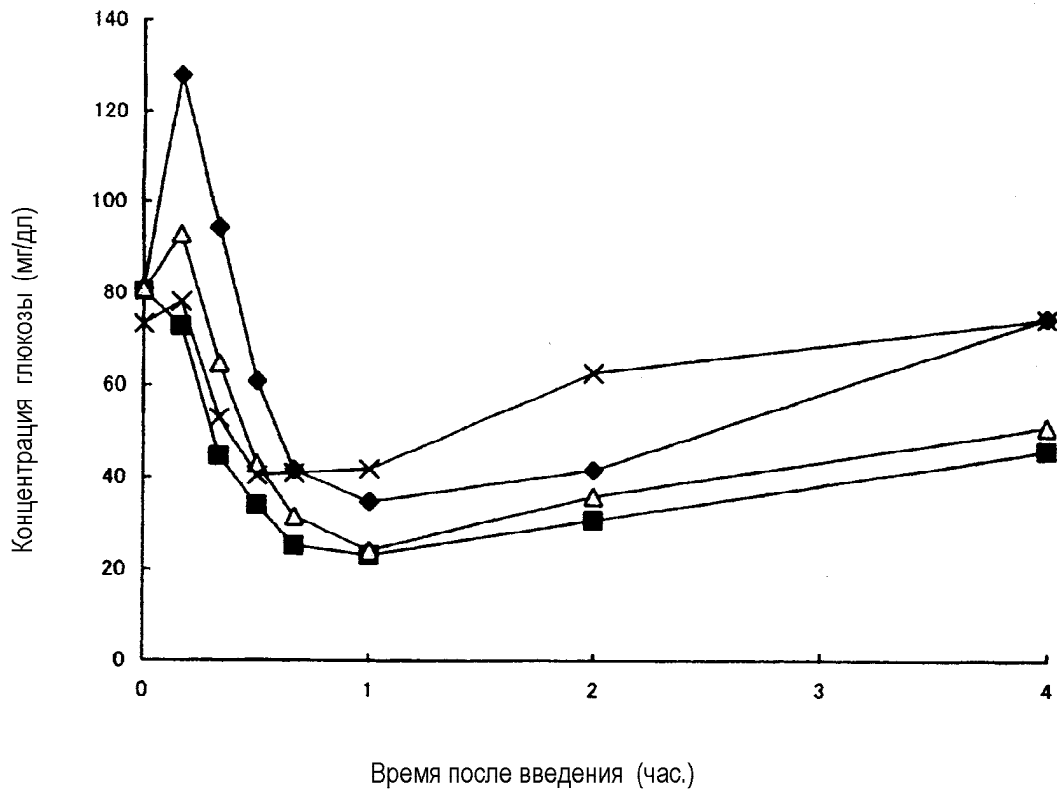
50



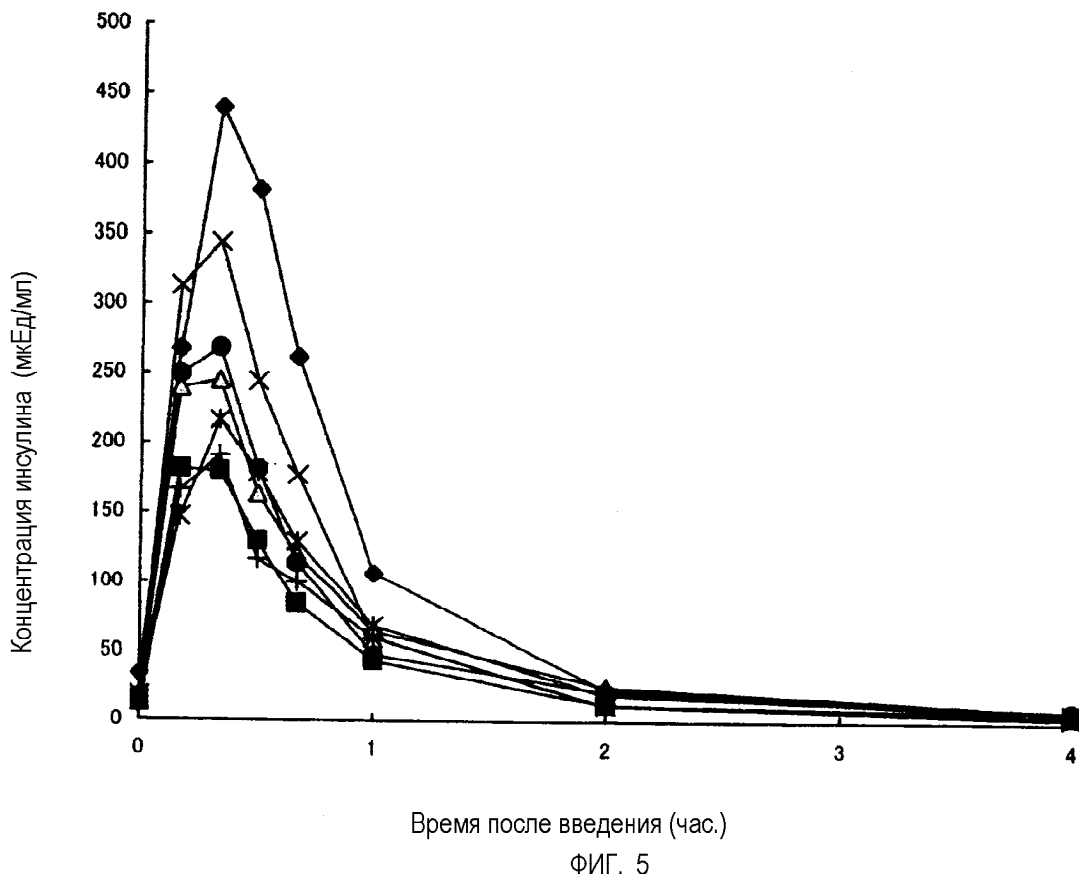
ФИГ. 2



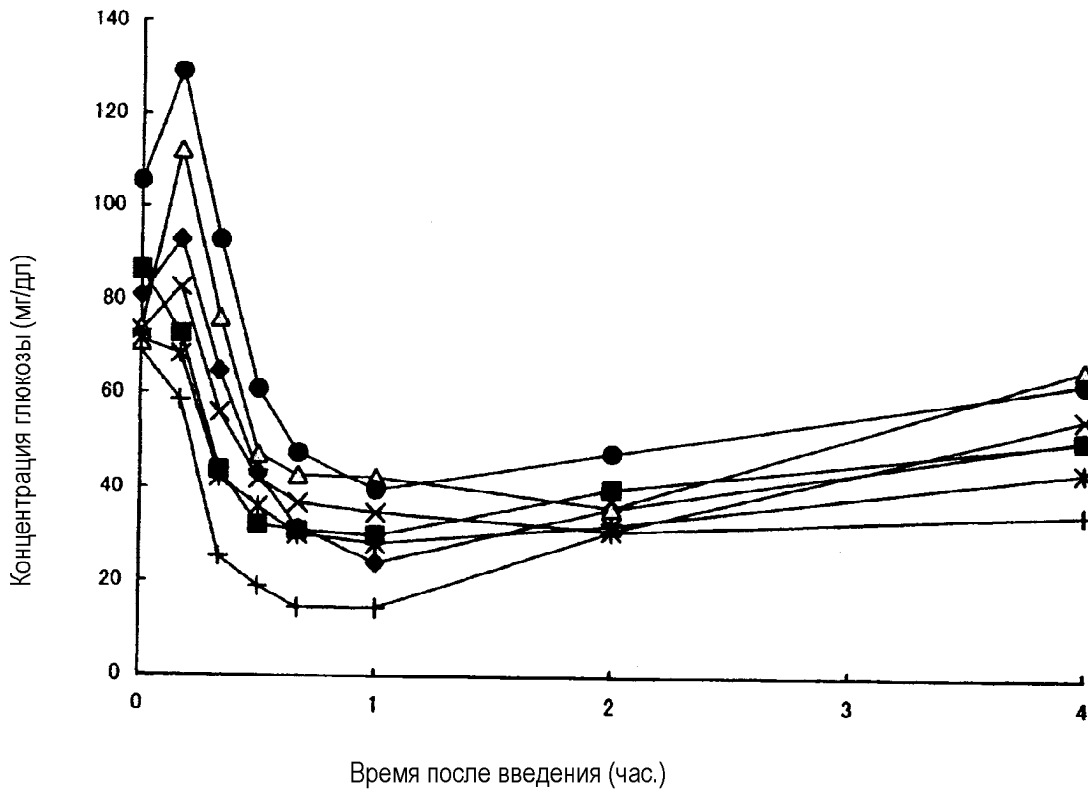
ФИГ. 3



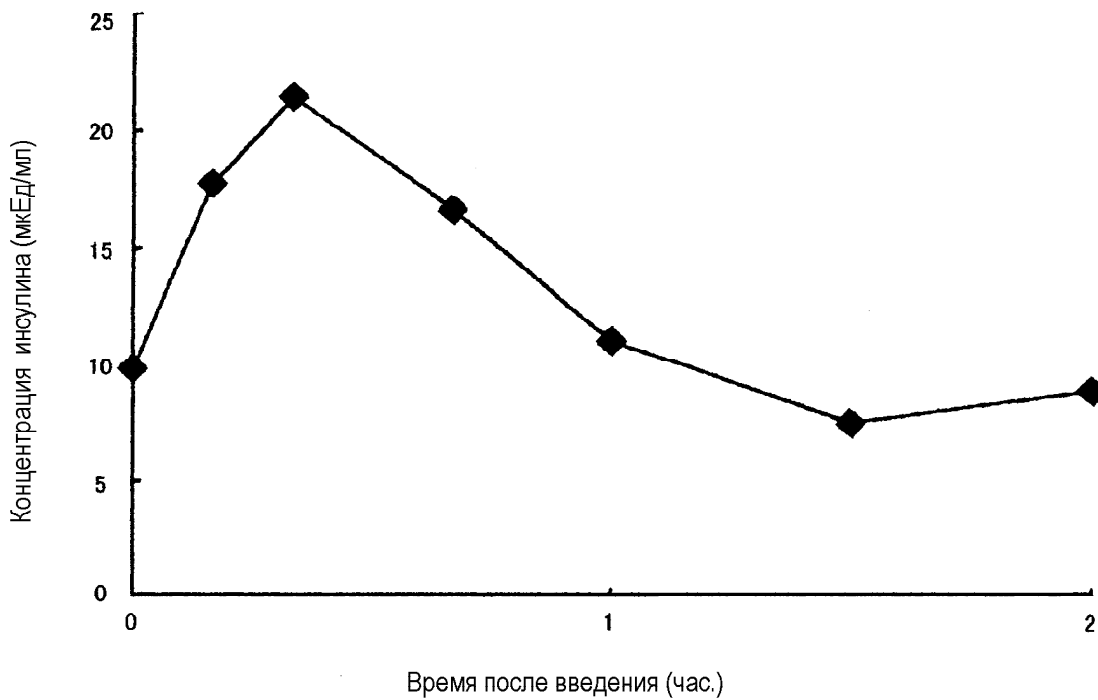
ФИГ. 4



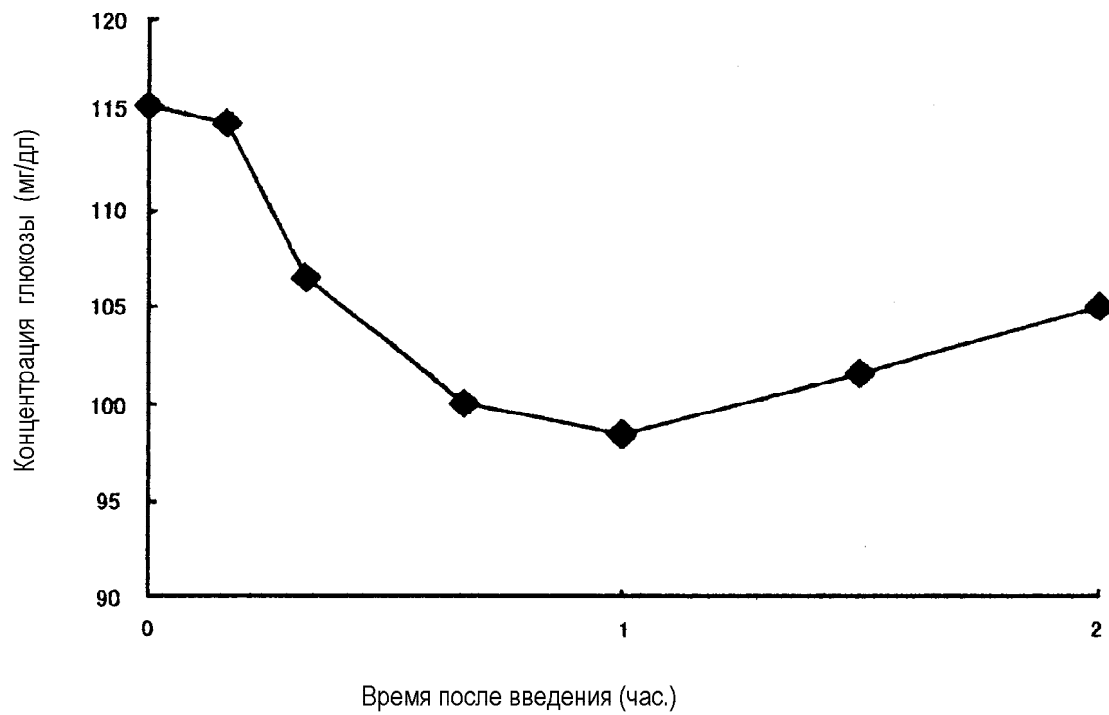
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8