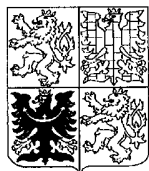


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.01.1999**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.01.1998**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/070752**  
(33) Země priority: **US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**  
(Věstník č. 4/2001)  
(86) PCT číslo: **PCT/US99/00324**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/34816**

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 2418**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 38/28**

**A 61 K 45/08**

**C 12 N 15/00**

**A 61 P 3/10**

(71) Přihlašovatel:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:

Dimarchi Richard Dennis, Carmel, IN, US;  
Harrison Roger Garrick, Zionsville, IN, US;  
Wolff Ronald Keith, Carmel, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob podávání monomerního analogu inzulinu**

(57) Anotace:

Řešení se týká léčiva pro léčení diabetu mellitus. Jedná se o použití monomerního analogu inzulinového proteinu pro výrobu léčiva vhodného pro podávání inhalací. Použití spočívá v tom, že monomerní analog inzulinu je zvolen ze skupiny sestávající z modifikovaného lidského inzulinu, ve kterém: a) aminoacylový zbytek v poloze B28 je substituován Lys, Leu, Val nebo Ala a aminoacylový zbytek v poloze B29 je Lys nebo Pro; b) aminoacylové zbytky v poloze B28, B29 a B30 jsou vynechány; a c) aminoacylový zbytek v poloze B27 je vynechán.

## **Způsob podávání monomerního analogu inzulínu**

### **Oblast techniky**

Předložený vynález se obecně týká způsobů léčení člověka, trpícího diabetes mellitus. Konkrétněji se předložený vynález týká pulmonálního podávání monomerních analogů inzulínu pro systemickou absorpci plícemi pro významné omezení nebo vyloučení potřeby podávání monomerní analogy inzulínu injekcí.

### **Dosavadní stav techniky**

Od zavedení inzulínu po roce 1920 byly prováděny neustálé pokusy zlepšit léčení diabetes mellitus. Nejdůležitější pokrok byl učiněn v oblasti čistoty inzulínu a dostupnosti a byly vyvinuty různé přípravky s rozdílnou dobou působení. Neinjektovatelné formy inzulínu jsou žádoucí pro zvýšení pacientovy compliance s intenzívní inzulínovou terapií a snížení rizika komplikací.

Diabetes mellitus je onemocnění postihující přibližně 6% světové populace. Kromě toho populace většiny zemí stárne a diabetes je obzvláště běžný ve stárnoucích populacích. Je to často tato část populace, kde dochází k obtížím nebo nechuti podávat si inzulín sám injekcí. Ve Spojených státech přibližně 5% populace má diabetes a přibližně jedna třetina těchto diabetiků si sama podává jednu nebo více dávek inzulínu denně subkutánní injekcí. Tento typ intenzívní terapie je nutný pro snížení hladiny glukózy v krvi. Vysoká

hladina glukózy v krvi, která je výsledkem nízké úrovně nebo nepřítomnosti endogenního inzulínu, mění normální chemii těla a může vést k selhání mikrovaskulárního systému u mnoha orgánů. Neléčení diabetici často podstupují amputace a dochází u nich ke slepotě a selhání ledvin. Odhaduje se, že léčení vedlejších účinků diabetu a ztráta produktivity v důsledku neadekvátního léčení diabetu vedou k celkovým ročním ztrátám ve výši 40 miliard dolarů jen v samotných Spojených státech.

Devět let trvající experiment „Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT), který zahrnoval 1441 pacientů s diabetem typu I, prokázal, že udržování hladiny glukózy v krvi s úzkou tolerancí snižuje frekvenci a závažnost diabetických komplikací. Obvyklá inzulínová terapie zahrnuje pouze dvě injekce inzulínu denně. Intenzivní inzulínová terapie ve studii DCCT zahrnovala tři i více injekcí inzulínu každý den. V této studii byl dramaticky snížen výskyt vedlejších účinků diabetu. U pacientů využívajících intenzivní terapie byla například retinopatie byla snížena o 50-76%, nefropatie o 35-56% a neuropatie o 60%.

Naneštěstí mnoho diabetiků si nepřeje podstupovat intenzivní terapii v důsledku nepohodlí, které je spojeno s mnoha injekcemi, vyžadovanými pro udržování hladiny glukózy v úzkém rozmezí. Tento typ terapie může být bolestný jak psychologicky, tak i fyzicky. Při orálním podávání inzulínu rychle degraduje v gastrointestinálním traktu a není absorbován do krevního oběhu. Proto mnoho vědců zkoumalo alternativní cesty podávání inzulínu, jako je cesta orální, rektální, transdermální a nasální. Dosud však tyto způsoby

podávání nevedly k účinné absorpci inzulínu.

Po řadu let je známo, že některé proteiny mohou být absorbovány v plicích. Podávání inzulínu ve formě inhalačního aerosolu do plic bylo poprvé popsáno Gaensslenem v roce 1925. I přesto, že řada studií na zvířatech i člověku ukázala, že některé inzulínové přípravky mohou být absorbovány plícemi, pulmonální podávání nebylo široce přijato jako prostředek účinného léčení diabetu. To je částečně způsobeno tím, že jen malá část podaného inzulínu je vstřebána. Kromě toho výzkumníci pozorovali velkou variabilitu množství inzulínu absorbovaného při pulmonálním podávání různých inzulínových přípravků a dokonce dávek stejného přípravku, podávaných v různých dobách.

Existuje proto potřeba poskytnout účinný a spolehlivý způsob podávání inzulínu pulmonálními prostředky. Tato potřeba je obzvláště patrná u pacientů, kteří podstupují agresivní léčebné protokoly s využitím rychle působících lidských monomerních analogů inzulínu. Účinné pulmonální podávání rychle působících lidských monomerních analogů inzulínu by přineslo jako účinek rychlé snížení koncentrací glukózy v krvi v okamžiku, kdyby se tato potřeba objevila, jako například po jídle nebo po delším období bez inzulínové terapie.

Je zřejmé, že ne všechny proteiny mohou být účinně absorbovány v plicích. Existují četné faktory, které ovlivňují, zda protein může být účinně podáván přes plíce. Absorpce plícemi je závislá do velké míry na fyzikálních vlastnostech konkrétního terapeutického proteinu, určeného k

podávání. Proto i když bylo pozorováno pulmonální dodávání běžného lidského inzulínu, fyzikální odlišnosti mezi běžným lidským inzulínem a rychle působícími monomerními analogy inzulínu způsobují, že není zřejmé, zda tyto analogy mohou být účinně podávány pulmonální cestou.

Účinné pulmonální dodávání proteinu je závislé na schopnosti proteinu vstupovat do hlubokého plicního alveolárního epitelu. Proteiny, které se ukládají v epitelu horních cest dýchacích nejsou absorbovány významným způsobem. To je způsobeno tím, že hlen, pokrývající tkáň, který má tloušťku přibližně 30 - 40  $\mu\text{m}$ , působí jako bariéra pro absorpci. Kromě toho proteiny uložené na tomto epitelu jsou odstraňovány mukociliálním transportem do dýchacích cest a potom odstraňovány do gastrointestinálního traktu. Tento mechanismus také přispívá podstatným způsobem k nízké absorpci některých proteinových částic. Rozsah, ve kterém proteiny nejsou absorbovány a jsou namísto toho odstraňovány uvedeným způsobem závisí na jejich rozpustnosti, jejich velikosti a na dalších, méně prozkoumaných vlastnostech.

Je obtížné předpovědět, zda terapeutický protein může být rychle přenášen z plice do krve, dokonce i v případě, kdy protein může být úspěšně dodáván do hlubokého plicního alveolárního epitelu. Byly vypočteny hodnoty absorpce pro některé proteiny dodávané plícemi a jsou v rozmezí od patnácti minut pro parathyroidní hormon (fragment 1-34) do 48 hodin pro glykosylovaný  $\alpha 1$ -antitrypsin. Vzhledem k širokému spektru peptidáz, které existují v plicích, delší absorpční doby zvyšují možnost, že protein bude významně degradován nebo odstraněn mukociliálním transportem dříve

než dojde k absorpci.

Inzulín je peptidový hormon s molekulární hmotností přibližně 5,800 Daltonů. V přítomnosti zinku se lidský inzulín samoasociuje na stabilnější hexamerní formu. Předpokládá se, že disociace stabilního hexameru je krok, omezující rychlost absorpce inzulínu z místa subkutánní injekce do krevního toku. Rychle působící inzulínové analogy však nevytváří snadno stabilní hexamery. Tyto analogy jsou známy jako monomerní analogy inzulínu, protože jsou méně náchylné k samoasociaci na stabilní komplexy vyššího řádu. Tento nedostatek samoasociace je způsoben modifikacemi v sekvenci aminokyselin lidského inzulínu, které snižují asociaci přerušením vytváření dimerů. Naneštěstí modifikace inzulínu, které způsobují, že tyto analogy jsou monomerní, také vedou k nespecifické agregaci monomerů. Tato nespecifická agregace může způsobit, že analogy jsou nerozpustné a nestabilní.

V důsledku vnitřní nestability monomerních analogů inzulínu a možnosti vytváření nerozpustných precipitátů inzulínových analogů, fyzikálních rozdílů mezi inzulínem a monomerními analogy inzulínu a vzhledem k vysokému stupni variability absorpce běžného lidského inzulínu, podávaného plícemi, je překvapivé, že aerosolizované přípravky obsahující monomerní analogy inzulínu mohou být reprodukovatelným a účinným způsobem dodávány plícemi. Nejvýhodnější a nejméně očekávaný je objev, že na rozdíl od dat získaných pro běžný lidský inzulín nevede změna inhalovaného objemu ke zjistitelným odchylkám ve farmakokinetice nebo farmakodynamice monomerních analogů inzulínu, obzvláště Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>-lidského

inzulínu. Navíc bylo překvapující, že  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -lidský inzulin je po podání absorbován alespoň tak rychle plícemi jako tomu je u subkutánního podávání.

### Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká způsobu podávání monomerního analogu inzulínu, který zahrnuje podávání účinného množství monomerního analogu inzulínu pacientovi, který má jeho potřebu, pulmonální cestou. Předložený vynález se také týká způsobu léčení diabetu, zahrnujícího podávání účinného množství monomerního analogu inzulínu pacientovi, který má jeho potřebu, pulmonální cestou. Další předmět předloženého vynálezu se týká způsobu léčení hyperglykemie, zahrnujícího podávání účinného množství monomerního analogu inzulínu pacientovi, který má jeho potřebu, pulmonální cestou. Výhodně se monomerní analogy inzulínu podávají inhalací a do dolních cest dýchacích pacienta.

Monomerní analogy inzulínu mohou být podávány v nosiči, jako roztok neb suspenze nebo jako suchý prášek za použití řady přístrojů, vhodných pro podávání inhalací. Výhodně se monomerní analogy inzulínu podávají s velikostí částic účinnou pro dosažení dolních cest dýchacích v plicích. Výhodná velikost částic monomerních analogů inzulínu je méně než 10 mikronů. Ještě výhodnější velikost částic monomerních analogů inzulínu je v rozmezí 1 a 5 mikronů.

Obrázek 1 znázorňuje střední odezvu hladiny glukózy u psů beagle v závislosti na čase po podání aerosolu  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -lidského inzulínu.

Výraz "inzulín", jak je zde používán, se vztahuje k savčímu inzulínu jako je hovězí, vepřový nebo lidský inzulín, jehož sekvence a struktura jsou známy odborníkům v oboru. Sekvence aminokyselin a prostorová struktura lidského inzulínu jsou dobře známy. Lidský inzulín sestává z řetězce A o dvaceti jedné aminokyselině a z řetězce B o třiceti aminokyselinách, které jsou zesíťovány disulfidovými vazbami. Řádně zesíťovaný lidský inzulín obsahuje tři disulfidové můstky: jeden mezi polohou 7 řetězce A a polohou 7 řetězce B, druhý mezi polohou 20 řetězce A a polohou 19 řetězce B a třetí mezi polohou 6 a polohou 11 řetězce A.

Výraz "analog inzulínu" znamená proteiny, které mají řetězec A a řetězec B, které mají v zásadě stejné sekvence aminokyselin jako řetězec A a řetězec B lidského inzulínu, ale odlišují se od řetězce A a řetězce B lidského inzulínu jednou nebo více delecemi aminokyselin, jednou nebo více náhrad aminokyselin a/nebo jedním nebo více insercemi aminokyselin, které nenarušují inzulinovou aktivitu analogu inzulínu.

Jeden typ analogu inzulínu, "monomerní analog inzulínu," je dobře znám odborníkům. Tyto analogy lidského inzulínu jsou rychle působící a zahrnují například, monomerní analogy inzulínu, ve kterých:

- a) aminoacylový zbytek v poloze B28 je substituován pomocí Asp, Lys, Leu, Val nebo Ala a aminoacylový zbytek v poloze B29 je Lys nebo Pro;
- b) aminoacylové zbytky v polohách B28, B29 a B30 jsou vynechány; nebo

c) aminoacylový zbytek v poloze B21 je vynechán.

Výhodný monomerní analog inzulinu je AspB28. Ještě výhodnější monomerní analog inzulinu je Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>.

Monomerní analogy inzulinu jsou popsány v publikaci Chance, a kol., U.S. patent č. 5,514,646; Chance a kol., U.S. patentová přihláška č. 08/255,297; Brems a kol., Protein Engineering, 5:527-533 (1992); Brange a kol., EPO publikovaná přihláška č. 214,826 (publikována 18. března 1987); a Brange a kol., Current Opinion in Structural Biology, 1:934-940 (1991). Tyto objevy jsou zde výslovně zahrnuty jako reference, popisující monomerní analogy inzulinu.

Analogy inzulinu mohou mít také náhrady amidovaných aminokyselin acidickými formami. Například Asn může být nahrazen Asp nebo Glu. Podobně Gln může být nahrazen Asp nebo Glu. Obzvláště Asn(A18), Asn(A21) nebo Asp(B3) nebo libovolná kombinace těchto zbytků může být nahrazena Asp nebo Glu. Také Gln(A15) nebo Gln(B4) nebo oba mohou být nahrazeny Asp nebo Glu.

Výraz "konzervační" se vztahuje ke sloučenině, přidané do farmaceutického přípravku pro působení jako antimikrobiální činidlo. Parenterální přípravek musí vyhovět požadavkům na účinnost konzervačních činidel, aby mohl být schopen využití jako víceúčelový komerční produkt. Jako konzervační činidla, známá odborníkům v oboru jako účinná a přijatelná pro parenterální přípravky, je možno uvést benzalkoniumchlorid, benzethonium, chlorhexidin, fenol, m-kresol, benzylalkohol, methylparaben, chlorbutanol, o-kresol, p-kresol,

chlorkresol, dusičnan fenylrtuťnatý, thimerosal, benzoová kyselina a jejich různé směsi. Viz například Wallhäusser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24: 9-28 (Basel, S. Krager, 1974). Je známo, že jistá fenolová konzervační činidla jako je fenol a m-kresol se váží k molekulám inzulinového typu a tím indukují konformační změny, které zvyšují buď fyzikální nebo chemickou stabilitu nebo obojí [Birnbbaum, a kol., Pharmac. Res. 14:25-36 (1997); Rahuel-Clermont, a kol., Biochemistry 36:5837-5845 (1997)]. M-kresol a fenol jsou výhodná konzervační činidla v přípravcích s obsahem proteinů, představovaných monomerními analogy inzulinu, pro použití podle předloženého vynálezu.

Výraz "pufr" nebo "farmaceuticky přijatelný pufr" se vztahuje ke sloučenině, o které je známo, že je bezpečná při použití v inzulinových přípravcích a která má účinek udržování pH přípravku na hodnotě pH, požadované pro přípravek. Farmaceuticky přijatelné pufrы pro udržování pH na mírně kyselém pH až mírně zásadickém pH zahrnují například takové sloučeniny jako jsou fosforečnany, octany, citronany, TRIS, arginin nebo histidin.

Výraz "isotonické činidlo" se vztahuje ke sloučenině, které je fyziologicky tolerovány a zajišťuje vhodnou tonicitu přípravku pro zabránění toku vody přes buněčné membrány. Pro tyto účely jsou běžně používány sloučeniny jako je glycerin ve známých koncentracích. Další přijatelná přijatelná isotonická činidla zahrnují soli, například NaCl, dextrózu, mannitol a laktózu. Glycerol v koncentraci 12 až 25 mg/ml je výhodné isotonické činidlo.

#### Podávání monomerních analogů inzulínu

Monomerní analogy inzulínu se podávají inhalací V dávce odpovídající účinnému množství pro zvýšení hladiny inzulínového proteinu v krevním oběhu a/nebo pro snížení hladiny glukózy v oběhu. Takové podávání může být účinné pro léčení poruch jako je diabetes nebo hyperglykémie. Dosažení účinné dávky monomerních analogů inzulínu vyžaduje podávání inhalované dávky větší než přibližně 0,5  $\mu\text{g/kg}$  až přibližně 50  $\mu\text{g/kg}$  monomerního analogu inzulínového proteinu, výhodně přibližně 3  $\mu\text{g/kg}$  až přibližně 20  $\mu\text{g/kg}$  a nejvýhodněji přibližně 7  $\mu\text{g/kg}$  až přibližně 14  $\mu\text{g/kg}$ . Terapeuticky účinné množství může být určeno zkušeným lékařem, který uváží faktory zahrnující hladinu inzulínového proteinu, hladinu glukózy v krvi, fyzický stav pacienta, stav pacientových plic a podobně.

Podle předloženého vynálezu se monomerní analogy inzulínu podávají inhalací pro dosažení rychlé absorpce těchto analogů. Podávání inhalací může vést k farmakokinetice srovnatelné se subkutánním podáváním inzulínů. Inhalace monomerních analogů inzulínu vede k rychlému vzrůstu hladiny inzulínu v oběhu, který je následován rychlým poklesem hladiny glukózy v krvi. Různé inhalační přístroje typicky poskytují podobnou farmakokinetiku, pokud jsou porovnávány podobné velikosti částic a podobné úrovně dodávání do plic.

Podle předloženého vynálezu mohou být monomerní analogy inzulínu podávány kterýmkoli z množství inhalačních přístrojů, známých odborníkům pro podávání terapeutického činidla inhalací. Tyto přístroje zahrnují inhalační přístroje pro odměřenou dávku, rozprašovače, generátory

suchého prášku, spreje a podobně. Výhodně jsou monomerní analogy inzulínu podávány v přístroji pro inhalaci suchého prášku nebo ve sprejích. Inhalační přístroj pro podávání monomerních analogů inzulínu by měl mít některé žádoucí znaky. Například podávání inhalačním přístrojem je výhodně spolehlivé, reprodukovatelné a přesné. Inhalační přístroj by měl pro dobrou respirovatelnost podávat malé částice, například menší než přibližně 10  $\mu\text{m}$ , výhodně přibližně 1-5  $\mu\text{m}$ . Některé konkrétní příklady komerčně dostupných inhalačních přístrojů, vhodných pro způsob podle předloženého vynálezu, jsou Turbohaler<sup>TM</sup> (Astra), Rotahaler<sup>®</sup> (Glaxo), Diskus<sup>®</sup> (Glaxo), inhalátor Spiros<sup>TM</sup> (Dura), přístroje dodávané společností Inhaler Therapeutics, AERx<sup>TM</sup> (Aradigm), rozprašovač Ultravent<sup>®</sup> (Mallinckrodt), rozprašovač Acorn II<sup>®</sup> (Marquest Medical Products), Ventolin<sup>®</sup> MDI (Glaxo), práškový inhalátor Spinhaler<sup>®</sup> (Visons) a podobně.

Jak je odborníkovi zřejmé, přípravek obsahující monomerní analog inzulínu, množství podávaného přípravku a trvání podávání jednoduché dávky závisí na typu použitého inhalačního přístroje. U některých podávacích systémů, jako jsou rozprašovače aerosolů, frekvence podávání a doba, po kterou je systém aktivován, závisí hlavně na koncentraci monomerního analogu inzulínu v aerosolu. Například kratší periody podávání mohou být použity při vyšších koncentracích monomerního analogu inzulínu v rozprašovaném roztoku. Přístroje jako jsou inhalátory odměřené dávky produkují vyšší koncentrace aerosolu a mohou pracovat po kratší dobu pro dodání požadovaného množství monomerního analogu inzulínu. Přístroje jako jsou práškové inhalátory podávají

účinnou látku dokud použitá dávka činidla není vypuzena z přístroje. U tohoto typu inhalátoru množství monomerního analogu inzulínu v daném množství prášku určuje dávku, podanou při jednom podávání.

Velikost částic monomerního analogu inzulínu v přípravku podávaném inhalačním přístrojem je kritické vzhledem ke schopnosti proteinu vniknout do plic a výhodně do dolních cest dýchacích nebo sklípků. Monomerní analog inzulínu je výhodně použit v takovém přípravku, že alespoň 10% podaného monomerního analogu inzulínu se uloží v plicích, výhodně 10% až 20% nebo více. Je známo, že maximální účinnosti ukládání v plicích u ústy dýchajícího člověka se dosahuje při velikosti částic přibližně 2  $\mu\text{m}$  až přibližně 3  $\mu\text{m}$ . Pokud je velikost částic větší než přibližně 5  $\mu\text{m}$ , ukládání v plicích podstatně poklesne. Velikost částic menší než přibližně 1  $\mu\text{m}$  způsobuje pokles ukládání v plicích a stává se obtížným dodávat částice v dostatečném množství, aby byly terapeuticky účinné. Částice monomerního analogu inzulínu, podávané inhalací, tedy mají výhodně velikost částic menší než přibližně 10  $\mu\text{m}$ , výhodněji v rozmezí od přibližně 1  $\mu\text{m}$  do přibližně 5  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji v rozmezí od přibližně 2  $\mu\text{m}$  do přibližně 3  $\mu\text{m}$ . Přípravek s obsahem monomerního analogu inzulínu se zvolí tak, aby poskytoval požadovanou velikost částic pro zvolený inhalační přístroj.

Podávání monomerních analogů inzulínu inhalátorem suchého prášku

Pro podávání ve formě suchého prášku se monomerní analog inzulínu připraví s velikostí částic menší než přibližně 10

$\mu\text{m}$ , výhodně přibližně 1 až přibližně 5  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji přibližně 2  $\mu\text{m}$  až přibližně 3  $\mu\text{m}$ . Výhodná velikost částic je účinná pro dodávání do sklípků plic pacienta. Suchý prášek se výhodně skládá z částic vytvořených tak, že většina částic má velikost v požadovaném rozsahu. Výhodně alespoň 50% suchého prášku je představováno částicemi, které mají průměr menší než přibližně 10  $\mu\text{m}$ . Takové přípravky mohou být získány rozprašovacím sušením, mletím nebo kondenzací v kritickém bodě roztoku monomerního analogu inzulínu a dalších požadovaných složek. Ze stavu techniky jsou známy i další způsoby, které jsou také vhodné pro vytváření částic použitelných podle předloženého vynálezu.

Částice se obvykle oddělí z přípravku v kontejneru a jsou potom transportovány do plic pacienta nosným proudem vzduchu. Typicky se v běžných inhalátorech suchého prášku síla pro vdechnutí pevné látky vyvíjí výhradně pacientovou inhalací. Jeden vhodný inhalátor suchého prášku je Turbohaler<sup>TM</sup>, vyráběný společností Astra (Södertalje, Švédsko). V jiném typu inhalátoru proud vzduchu, vyvíjený pacientovou inhalací, aktivuje vrtulkový motor, který deaglomeruje částice monomerního analogu inzulínu. Inhalátor Dura Spiros<sup>TM</sup> je takovým přístrojem.

Přípravky monomerních analogů inzulínu pro podávání pomocí inhalátoru suchého prášku typicky obsahují jemně rozdělený suchý prášek, obsahující monomerní analog inzulínu, ale prášek může také obsahovat objemové činidlo, nosič, excipient, další aditiva a podobně. Aditiva mohou být obsažena suchém práškovém přípravku monomerního analogu inzulínu, například pro zředění prášku na hodnotu

požadovanou pro podání z konkrétního práškového inhalátoru, pro usnadnění zpracování práškového přípravku, pro zajištění výhodných vlastností prášku v přípravku, pro usnadnění disperze prášku z inhalačního přístroje, pro stabilizaci přípravku (například antioxidanty nebo pufry), pro dodání chuti přípravku a podobně. Výhodně aditiva nemají nepříznivý účinek na pacientovy dýchací cesty. Monomerní analogy inzulínu mohou být smíchány s aditivem na molekulární úrovni nebo pevný přípravek může obsahovat částice monomerního analogu inzulínu smíchané s aditivem nebo nanesené na částice aditiva. Typická aditiva zahrnují mono-, di- a polysacharidy; cukrové alkoholy a další polyoly jako jsou, například laktóza, glukóza, rafinóza, melezitóza, laktitol, maltitol, trehalóza, sacharóza, mannitol, škrob nebo jejich kombinace; povrchově aktivní činidla jako jsou sorbitoly, difosfatidylcholin nebo lecitin; a podobně. Typicky aditivum, jako je objemové činidlo, je přítomno v množství účinném pro výše popsané účely, často přibližně 50% až přibližně 90% hmot. přípravku. Dodatečná činidla, známá v oboru výroby proteinových přípravků, jako jsou proteiny představované analogy inzulínu, mohou být také obsažena v přípravku.

Podávání suchého práškového přípravku Humalog<sup>®</sup>, což je Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup> lidský inzulín, inhalací je výhodný způsob léčení diabetu.

Podávání monomerních analogů inzulínu ve formě spreje  
Sprej obsahující monomerní analog inzulínu může být vytvořen nuceným průchodem suspenze nebo roztoku monomerního analogu inzulínu tryskou pod tlakem. Velikost trysky a její

konfigurace, použitý tlak a rychlost přivádění kapaliny mohou být zvoleny pro dosažení požadovaného výstupu a velikosti částic. Elektrosprej může být vytvořen například elektrickým polem spolu s kapilárou nebo tryskou. Výhodně mají, částice monomerního analogu inzulínu, podávané ve formě spreje, velikost částic menší než přibližně 10  $\mu\text{m}$ , výhodně v rozmezí od přibližně 1  $\mu\text{m}$  do přibližně 5  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji od přibližně 2  $\mu\text{m}$  do přibližně 3  $\mu\text{m}$ .

Přípravky monomerního analogu inzulínu vhodné pro použití ve sprejovém přístroji typicky obsahují monomerní analog inzulínu ve vodném roztoku v koncentraci přibližně 1 mg až přibližně 20 mg monomerního analogu inzulínu na jeden ml roztoku. Přípravek může obsahovat činidla jako je excipient, pufr, isotonické činidlo, konzervační činidlo, povrchově aktivní činidlo a výhodně zinek. Přípravek může také obsahovat excipient nebo činidlo pro stabilizaci monomerního analogu inzulínu, jako je pufr, redukční činidlo, objemový protein nebo uhlovodík. Objemové proteiny použitelné pro vytváření přípravků s obsahem monomerních analogů inzulínu zahrnují albumin, protamin a podobně. Typické uhlovodíky použitelné pro vytváření přípravků s obsahem monomerních analogů inzulínu zahrnují sacharózu, mannitol, laktózu, trehalózu, glukózu a podobně. Přípravek s obsahem monomerního analogu inzulínu může také obsahovat povrchově aktivní činidlo, které snižuje nebo zabraňuje povrchově indukovanou agregaci monomerní analog inzulínu způsobenou rozprašováním roztoku při vytváření aerosolu. Mohou být použita různá obvyklá povrchově aktivní činidla, jako jsou polyoxyethylenové estery mastných kyselin a alkoholů a alkoholy, polyoxyethylensorbitolové estery mastných kyselin.

27.05.00

Množství je obecně v rozmezí od 0,001 a 4% hmot. přípravku. Obzvláště výhodná povrchově aktivní činidla pro účely použití podle předloženého vynálezu jsou polyoxyethylensorbitan monooleát, polysorbát 80, polysorbát 20 a podobně. Dodatečná činidla, známá v oboru proteinových přípravků, jako jsou analogy inzulínu, mohou být také obsažena v přípravku.

Podávání monomerních analogů inzulínu rozprašovačem

Monomerní analog inzulínu může být podáván rozprašovačem, jako je proudový rozprašovač nebo ultrazvukový rozprašovač. Typicky je v proudovém rozprašovači použit zdroj stlačeného vzduchu pro vytvoření proudu vzduchu o vysoké rychlosti tryskou. Jak plyn expanduje za tryskou, vytvoří se oblast nízkého tlaku vzduchu, která strhává roztok monomerního analogu inzulínu kapilárou, připojenou k zásobníku kapaliny. Při výstupu z kapiláry se proud kapaliny z kapiláry se trhá do nestabilních vláken a kapiček a tím vzniká aerosol. Může být použita celá řada konfigurací, hodnot průtoku a typů přepážek pro dosažení požadovaných charakteristik chování daného proudového rozprašovače. V ultrazvukovém rozprašovači se používá vysokofrekvenční elektrická energie pro vytvoření vibrační mechanické energie, typicky s využitím piezoelektrického převodníku. Tato energie se přivádí do přípravku monomerního analogu inzulínu buď přímo nebo prostřednictvím vazebné tekutiny, čímž se vytvoří aerosol obsahující monomerní analog inzulínu. Výhodně mají částice monomerního analogu inzulínu vytvářené rozprašovačem velikost částic menší než přibližně 10  $\mu\text{m}$ , výhodně v rozmezí přibližně 1  $\mu\text{m}$  až přibližně 5  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji přibližně 2  $\mu\text{m}$  až přibližně 3  $\mu\text{m}$ .

Přípravky monomerního analogu inzulinu vhodné pro použití v rozprašovači, ať proudovým nebo ultrazvukovým, typicky obsahují monomerní analog inzulinu ve vodném roztoku v koncentraci přibližně 1 mg až přibližně 20 mg monomerního analogu inzulinu na jeden ml roztoku. Přípravek může obsahovat činidla jako je excipient, pufr, isotonické činidlo, konzervační činidlo, povrchově aktivní činidlo a výhodně zinek. Přípravek může také obsahovat excipient nebo činidlo pro stabilizaci monomerního analogu inzulinu, jako je pufr, redukční činidlo, objemový protein nebo uhlovodík. Objemové proteiny použitelné pro vytváření přípravků s obsahem monomerních analogů inzulinu zahrnují albumin, protamin a podobně. Typické uhlovodíky použitelné pro vytváření přípravků s obsahem monomerních analogů inzulinu zahrnují sacharózu, mannitol, laktózu, trehalózu, glukózu a podobně. Přípravek s obsahem monomerního analogu inzulinu může také obsahovat povrchově aktivní činidlo, které snižuje nebo zabraňuje povrchově indukovanou agregaci monomerní analogu inzulinu způsobenou rozprašováním roztoku při vytváření aerosolu. Mohou být použita různá obvyklá povrchově aktivní činidla, jako jsou polyoxyethylenové estery mastných kyselin a alkoholů a alkoholy, polyoxyethylensorbitolové estery mastných kyselin. Množství je obecně v rozmezí od 0,001 a 4% hmot. přípravku. Obzvláště výhodná povrchově aktivní činidla pro účely použití podle předloženého vynálezu jsou polyoxyethylensorbitan monooleát, polysorbát 80, polysorbát 20 a podobně. Dodatečná činidla, známá v oboru proteinových přípravků, jako jsou analogy inzulinu, mohou být také obsažena v přípravku.

27.05.00

Podávání monomerních analogů inzulínu inhalátorem s odměřenou dávkou

V inhalátoru s odměřenou dávkou (metered dose inhalator - MDI) jsou hnací plyn, monomerní analog inzulínu a libovolné excipienty nebo další aditiva obsazena v nádobě jako směs obsahující zkapalněný stlačený plyn. Spuštění odměřovacího ventilu uvolňuje směs jako aerosol, výhodně obsahující částice v rozmezí velikostí menších přibližně 10  $\mu\text{m}$ , výhodně přibližně 1  $\mu\text{m}$  až přibližně 5  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji přibližně 2  $\mu\text{m}$  až přibližně 3  $\mu\text{m}$ . Požadovaná velikost částic aerosolu může být dosažena použitím přípravku s obsahem monomerního analogu inzulínu vytvořeného způsobem známými odborníkům v oboru, jako je proudové mletí, sprejové sušení, kondenzace v kritickém bodě a podobně. Výhodné inhalátory s odměřenou dávkou zahrnují ty, které jsou vyráběny společnostmi 3M nebo Glaxo a používají hnací plyn s fluorovanými uhlovodíky.

Přípravky s obsahem monomerního analogu inzulínu pro použití v inhalátorovém zařízení s odměřenou dávkou obsahují obecně jemný prášek obsahující monomerní analog inzulínu ve formě suspenze v bezvodém médiu, například suspendovaný v hnacím plynu s využitím povrchově aktivního činidla. Hnací plyn může být kterýkoli obvyklý materiál používaný pro tento účel, jako jsou chlorované a fluorované sloučeniny uhlíku, a chlorované a fluorované uhlovodíky nebo uhlovodíky, v to počítaje trichlorfluormethan, dichlordifluormethan, dichlortetrafluorethanol a 1,1,1,2-tetrafluorethan, HFA-134a (hydrofluoralkan-134a), HFA-227 (hydrofluralkan-227) a podobně. Výhodně je hnacím plynem fluorovaný uhlovodík. Povrchově aktivní činidlo může být použito pro stabilizaci monomerního analogu inzulínu ve formě suspenze v hnacím

27.08.00

plynu, pro ochranu aktivního činidla proti chemické degradaci a podobně. Vhodná povrchově aktivní činidla zahrnují sorbitan trioleát, sojový lecitin, kyselinu olejovou a podobně. V některých případech jsou výhodné roztoky aerosolů, používající rozpouštědla jako je ethanol. V přípravku mohou také být použita dodatečná činidla známá v oboru proteinových přípravků, jako jsou analogy inzulínu.

Běžnému odborníkovi v oboru je zřejmé, že způsoby podle předloženého vynálezu mohou být prováděny pulmonálním podáváním monomerních analogů inzulínu použitím zařízení, která zde nebyla popsána.

Farmaceutické přípravky s obsahem monomerního analogu inzulínu

Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic nebo přípravků obsahujících monomerní analog inzulínu a vhodných pro podávání inhalací. Podle předloženého vynálezu může monomerní analog inzulínu být použit pro výrobu přípravku nebo léčiva pro podávání inhalací. Předložený vynález se také týká způsobů výroby přípravků obsahujících monomerní analog inzulínu ve formě, která je vhodná pro podávání inhalací. Například suchý práškový přípravek může být vyráběn řadou způsobů s využitím konvenčních technik. Částice v rozmezí velikostí vhodných pro maximální ukládání v nižších částech dýchacího traktu mohou být vytvořeny mikronizací, mletím, sprejovým sušením a podobně. Tekutý přípravek může být vyroben rozpuštěním monomerního analogu inzulínu ve vhodném rozpouštědle jako je voda, za vhodného pH, s obsahem pufrů nebo dalších excipientů.

Jedna konkrétní farmaceutická kompozice s obsahem konkrétního monomerního analogu inzulínu pro podávání pulmonální cestou je Humalog®. Přípravky Humalog® popsali DeVelippis, U.S. patent č. 5,461,031; Bakaysa a kol. U.S. patent č. 5,474,578; a Baker a kol. U.S. patent č. 5,504,188. Tyto objevy jsou výslovně zahrnuty jako reference, popisující různé přípravky obsahující monomerní analogy inzulínu. Další přípravky zahrnují roztoky samotné sterilní vody a vodné roztoky, obsahující nízké koncentrace povrchově aktivních činidel a/nebo konzervačních činidel a/nebo stabilizátorů a/nebo pufrů. Další vhodné přípravky obsahující monomerní analogy inzulínu se zinkem jsou známy odborníkům v oboru.

#### **Příklady provedení vynálezu**

Předložený vynález bude lépe pochopitelný s odvoláním na následující příklady. Tyto příklady jsou zaměřeny na reprezentaci specifických provedení předloženého vynálezu a nejsou zamýšleny jako omezení rozsahu předmětu vynálezu.

##### **Příklad 1**

Sérová farmakokinetika  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$  lidského inzulínu u psů Beagle po pulmonálním podání jednoduché aerosolové dávky Aerosoly  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -lidského inzulínu ( $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -hI), vytvořené z roztoků  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -hI ve sterilní vodě, byly podávány anestetizovaným psům pulmonální cestou endotracheální trubicí prostřednictvím ultrazvukového rozprašovače. Sérová koncentrace imunoreaktivního  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -hI byla určena uznávanými radioimunologickými způsoby.

27.06.00

V tomto pokusu bylo použito šest psů beagle (3 samci a 3 samice). Zvířata byla chována buď po dvou v kleci nebo jednotlivě v kleci z nerezové oceli se suspendovanou síťovou podlahou. Na počátku byli psi krmeni přibližně 450 g potravy Purina Certified Canine Diet 5007 každý den. Zvířata byla ponechána hladovět přibližně osm hodin před dávkováním. Po zotavení z anestezie byla potrava a voda poskytnuty *ad libitum* až závěrečné dávky po 48 hodinách. Počáteční denní režim potravy započal závěrečnou dávkou po 48 hodinách. Na počátku studie byla hmotnost zvířat mezi 12,5 a 11,6 kg.

Vzorky krve byly odebírány v různých okamžicích po podání dávky pro určení plasmových koncentrací  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$  a byla určena biologická dostupnost inhalovaného materiálu. Psi byli zvoleni, protože se jedná o velká zvířata s ukládáním částic v respiračním traktu podobném člověku.

Pulmonální podávání  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$  vedlo k systemickému vystavení, jak vyplývá ze zvýšených koncentrací imunoreaktivního  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$  v séru všech psů.

Tabulka 1: Sérové koncentrace  $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$  (ng/ml) v závislosti na čase po pulmonálním podávání jsou znázorněny v Tabulce 1:

| Doba (h <sup>a</sup> ) | 0    | 0,08 | 0,17 | 0,33 | 0,5  | 0,75 | 1    | 1,5  | 2    | 3    | 4    | 6    |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Pes č.<br>(pohlaví)    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 26754 (M)              | 0,35 | 0,76 | 0,67 | 0,84 | 0,81 | 0,59 | 0,96 | 0,48 | 0,98 | 0,81 | 0,66 | 0,57 |
| 28536 (F)              | 0,82 | 3,22 | 3,16 | 2,99 | 1,33 | 2,01 | 1,59 | 0,40 | 2,30 | 0,52 | 0,77 | 0,29 |
| 26852 (M)              | 0,61 | 2,61 | 2,40 | 3,98 | 2,35 | 2,17 | 2,17 | 1,12 | 0,35 | 0,61 | 2,71 | 0,34 |

27.06.00

|           |                   |      |      |      |      |      |           |      |      |      |      |      |
|-----------|-------------------|------|------|------|------|------|-----------|------|------|------|------|------|
| 28911 (F) | 0,83              | 2,61 | 2,14 | 2,27 | 1,67 | 1,90 | 1,79      | 0,59 | 0,53 | 0,28 | 0,30 | BLQ  |
| 27258 (M) | N.S. <sup>b</sup> | 1,70 | 2,24 | 2,36 | 1,85 | 1,02 | 0,87      | 0,59 | 0,36 | 0,32 | 0,46 | 0,37 |
| 29245 (F) | 0,60              | 6,01 | 5,34 | 3,81 | 3,21 | 2,32 | 1,44      | 1,25 | 0,68 | 0,27 | 0,35 | 0,33 |
| N         | 5                 | 6    | 6    | 6    | 6    | 6    | 6         | 6    | 6    | 6    | 6    | 6    |
| Průměr    | 0,64              | 2,82 | 2,66 | 2,71 | 1,87 | 1,67 | 1,47      | 0,74 | 0,87 | 0,47 | 0,88 | 0,32 |
| SD        | 0,20              | 1,78 | 1,54 | 1,16 | 0,83 | 0,70 | 0,0,<br>5 | 0,36 | 0,74 | 0,22 | 0,92 | 0,18 |
| SEM       | 0,09              | 0,73 | 0,63 | 0,47 | 0,34 | 0,28 | 0,20      | 0,15 | 0,30 | 0,09 | 0,37 | 0,07 |

<sup>a</sup>Použité zkratky:

h, hodina;

M, samec;

F, samice;

N, počet zvířat, zahrnutých ve výpočtu;

SD, standardní odchylka;

SEM, standardní chyba průměru;

BLQ, pod prahem měření (40,25 ng/ml).

Pro účely výpočtu bylo BLQ položeno rovné nule.

<sup>b</sup>N.S. = žádný vzorek (No Sample). Vzorek séra nebyl odebrán od psa 27258 před dávkováním (0 h).

Pulmonální podávání vedlo k rychlému vzrůstu imunoreaktivního inzulínu se špičkovými koncentracemi ( $T_{max}$ ) nastávajícímu u většiny psů přibližně 5 až 20 minut po vystavení aerosolu.

27.06.00

Tabulka 2:

Farmakokinetické parametry pulmonálně podávaného  
Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>-hI.

| Pohlaví                | Pes   | Hmot.<br>kg | Vystaven Celkově<br>vystaven |                | C <sub>max</sub><br>ng/ml | T <sub>max</sub><br>h | AUC <sup>t'</sup> <sub>0 t'</sub> |     | β<br>h <sup>-1</sup> | t <sub>1/2</sub><br>h |
|------------------------|-------|-------------|------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----|----------------------|-----------------------|
|                        |       |             | Dávka<br>μg/kg               | Dávka<br>μg/kg |                           |                       | ng*h/m                            | h   |                      |                       |
| M                      | 28536 | 13,1        | 3,76                         | 49,3           | 3,22                      | 0,083                 | 4,75                              | 3,0 | 2,2394               | 0,31                  |
| M                      | 28911 | 13,5        | 7,62                         | 102,9          | 2,61                      | 0,083                 | 2,54                              | 1,5 | 0,8607               | 0,81                  |
| M                      | 29245 | 13,9        | 8,71                         | 121,1          | 6,01                      | 0,083                 | 4,89                              | 3,0 | 0,9158               | 0,76                  |
| F                      | 26754 | 11,1        | 6,69                         | 74,3           | 0,98                      | 2                     | 4,32                              | 6,0 | 0,1977               | 3,51                  |
| F                      | 26852 | 11,9        | 7,08                         | 84,3           | 2,36                      | 0,33                  | 2,17                              | 6,0 | 0,8341               | 0,83                  |
| F                      | 27258 | 9,7         | 23,45                        | 227            | 3,98                      | 0,33                  | 8,89                              | 2,0 | 1,8245               | 0,38                  |
| Střed (M)              |       | 13,5        | 6,70                         | 91,1           | 3,95                      | 0,08                  | 4,06                              | 2,5 | 1,3386               | 0,52                  |
| SD                     |       | 0,4         | 2,60                         | 37,3           | 1,81                      | -                     | 1,32                              | 0,9 | 0,7805               |                       |
| %CV                    |       | 3,0         | 38,8                         | 41,0           | 45,9                      | -                     | 32,5                              | 35  | 58,3                 |                       |
| N                      |       | 3           | 3                            | 3              | 3                         | 3                     | 3                                 | 3   | 3                    | 3                     |
| Střed (F)              |       | 10,9        | 12,41                        | 129            | 2,44                      | 0,89                  | 5,13                              | 4,7 | 0,9521               | 0,73                  |
| SD                     |       | 1,1         | 9,57                         | 85,7           | 1,50                      | 0,96                  | 3,43                              | 2,3 | 0,8198               |                       |
| %CV                    |       | 10,2        | 77,1                         | 66,6           | 61,5                      | 109                   | 67,0                              | 49  | 86,1                 |                       |
| N                      |       | 3           | 3                            | 3              | 3                         | 3                     | 3                                 | 3   | 3                    | 3                     |
| Střed (M+F)            |       | 12,2        | 9,6                          | 109,9          | 3,19                      | 0,48                  | 4,59                              | 3,6 | 1,1454               | 0,61                  |
| SD                     |       | 1,6         | 7,0                          | 62,6           | 1,70                      | 0,75                  | 2,40                              | 2,0 | 0,7466               |                       |
| %CV                    |       | 13,2        | 73,4                         | 57,0           | 53,3                      | 155                   | 52,2                              | 55  | 65,2                 |                       |
| N                      |       | 6           | 6                            | 6              | 6                         | 6                     | 6                                 | 6   | 6                    | 6                     |
| Všichni psi mimo 27258 |       |             |                              |                |                           |                       |                                   |     |                      |                       |
| Střed                  |       | 12,7        | 6,8                          | 86,3           | 3,04                      | 0,52                  | 3,73                              | 3,9 | 1,0095               | 0,69                  |
| SD                     |       | 1,2         | 1,8                          | 27,4           | 1,85                      | 0,84                  | 1,29                              | 2,0 | 0,7472               |                       |
| %CV                    |       | 9,2         | 27,3                         | 31,7           | 61,1                      | 162                   | 34,4                              | 52  | 74,0                 |                       |
| N                      |       | 5           | 5                            | 5              | 5                         | 5                     | 5                                 | 5   | 5                    | 5                     |

Použité zkratky:

kg, kilogram;

μg, mikrogram;

ng, nanogram;

27.06.00

ml, mililitr;

h, hodina;

$C_{max}$ , maximální koncentrace v séru;

$T_{max}$ , doba do maximální koncentrace v séru;

$AUC^{t_0}$ , oblast pod křivkou časové závislosti dávkování do návratu do základní hodnoty;

$t'$ , "návrat do základní hodnoty";

S, konstanta závěrečné rychlosti;

$t_{1/2}$ , poločas;

M, samec;

F, samice;

SD, standardní odchylka;

%CV, procentní koeficient změny;

N, počet zvířat použitých ve výpočtu.

Data ukazují, že pulmonální podávání aerosolového  $Lys^{B28}Pro^{B29}$ -hI vede k detekovatelným koncentracím imunoreaktivního  $Lys^{B28}Pro^{B29}$ -hI v séru psů beagle.  $Lys^{B28}Pro^{B29}$ -hI byl rychle absorbován se středními maximálními koncentracemi dosaženými za méně než 30 minut. Sérové koncentrace imunoreaktivního  $Lys^{B28}Pro^{B29}$ -hI klesaly se středním poločasem okolo 40 minut. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi pohlavími v ukládání a uvolňování  $Lys^{B28}Pro^{B29}$ -hI. Hodnoty glukózy v krvi vykazovaly pokles na přibližně 55% kontrolních hodnot u hladových zvířat po inhalaci  $Lys^{B28}Pro^{B29}$ -hI (Obr. 1). Střední dávka do plic, která byla potřebná pro vyvolání těchto účinků byla přibližně 7  $\mu$ g/kg, jak bylo určeno pomocí gama detekce Technitia<sup>99</sup>, které bylo použito jako radioaktivní označení aerosolových kapiček. Doba potřebná pro pokles hodnot glukózy v krvi byla mírně nižší pro inhalovaný  $Lys^{B28}Pro^{B29}$ -hI ve srovnání s hodnotou

27.05.00

pozorovanou u subkutánní injekce.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík

P A T E N T O V É      N Á R O K Y

1. Použití monomerního analogu inzulinového proteinu pro výrobu léčiva určeného pro léčení diabetu mellitus, vhodného pro podávání inhalací.
2. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že monomerní analog inzulinu je zvolen ze skupiny sestávající z modifikovaného lidského inzulinu, ve kterém:
  - a) aminoacylový zbytek v poloze B28 je substituován Lys, Leu, Val nebo Ala a aminoacylový zbytek v poloze B29 je Lys nebo Pro;
  - b) aminoacylové zbytky v poloze B28, B29 a B30 jsou vynechány; a
  - c) aminoacylový zbytek v poloze B27 je vynechán.
3. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že monomerní analog inzulinu je LysB28ProB29.
4. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že léčivo je ve formě roztoku nebo vodného media nebo suspenze nebo bezvodého media.
5. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že léčivo je ve formě aerosolu.
6. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že léčivo je ve formě suchého prášku.
7. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že monomerní analog inzulinu má velikost částic menší než asi 10 mikronů.

8. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že monomerní analog inzulínu má velikost částic od asi 1 do asi 5 mikronů.

9. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že monomerní analog inzulínu má velikost částic od asi 2 do asi 3 mikronů.

10. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 9, vyznačující se tím, že monomerní analog inzulínu je podáván v dávkách v rozmezí asi od 3  $\mu\text{g/kg}$  do asi 20  $\mu\text{g/kg}$ .

11. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 9, vyznačující se tím, že monomerní analog inzulínu je podáván v dávkách v rozmezí od asi 7  $\mu\text{g/kg}$  do asi 14  $\mu\text{g/kg}$ .

Zastupuje:

JUDr. O. Švorčík

27.05.00

PV 2000 - 241P

1/1

Obr. 1

