(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년10월05일
(11) 등록번호 10-0985126
(24) 등록일자 2010년09월28일

(51) Int. Cl.
A61K 38/28 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7017808(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2005년01월10일
심사청구일자 2009년08월26일
(85) 번역문제출일자 2009년08월26일
(65) 공개번호 10-2009-0096756
(43) 공개일자 2009년09월14일
(62) 원출원 특허 10-2006-7013980
원출원일자(국제출원일자) 2005년01월10일
심사청구일자 2006년07월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/000596
(87) 국제공개번호 WO 2005/067964
국제공개일자 2005년07월28일
(30) 우선권주장
60/535,945 2004년01월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Diabetes Technology & Therapeutics 4(5): 589-594(2002)
Circulation 105(18): 2153-2158(2002.5.7)
Circulation 91: 764-770 (1995)
Endocrine reviews 22: 706-717 (2001)
전체 청구항 수 : 총 19 항

(73) 특허권자
맨카인드 코포레이션
미합중국 캘리포니아 91355 발렌시아 28903 노스 애비뉴 패인
(72) 발명자
체트햄 웨이맨 웬델
미합중국, 매릴랜드 21045, 콜롬비아, 6218 블랙 체리 서클
푸에츠너 안드레아스
독일연방공화국, 55130 메인츠, 안 데르 하일 4
보스 앤더스 하세거
미합중국, 뉴저지 08540, 프린스톤 285 콜드 소일 로드
(74) 대리인
김진희, 김성기

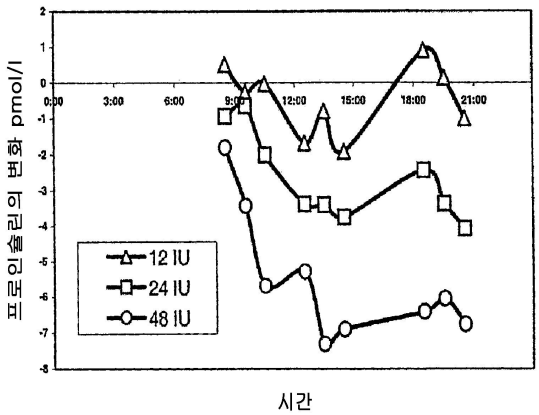
심사관 : 조경주

(54) 제2형 당뇨병에서 혈청 프로인슐린 수치의 감소 방법

(57) 요 약

제2형 당뇨병 피험체에서 혈청 프로인슐린 수치를 감소시키고, 식사 후 췌장 스트레스를 경감시키고, 아테롬성 동맥경화증의 위험 인자를 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 본 방법은 프로인슐린의 혈청 수치를 감소시키는데 충분한 투여량을 사용하여, 식사 관련 제1상 인슐린 반응을 모방하는 방식으로 인슐린을 투여하는 것을 포함한다. 본 방법의 일부 구체예에서, 인슐린 투여는 질병 과정의 초기에 개시된다. 제1상 약물동력학을 모방하여, 투여 약 18분 이내에 최고 혈청 인슐린 수치에 도달할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 최고 혈청 인슐린 수치는 투여 약 15, 12, 또는 10분 이내에 도달할 수 있다. 혈청 인슐린 수치는 투여 약 2시간 이내에 베이스라인으로 복귀한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

제2형 당뇨병의 초기 단계에 있는 개인에 있어서 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)의 위험 인자를 감소시키기 위한, 인슐린 및 디케토피페라진을 포함하는 인슐린 제제로서, 상기 개인은 증가된 혈청 프로인슐린 수치를 가지며, 상기 인슐린 제제는 식이 방식으로, 생리적 식사 관련 제1상 인슐린 반응을 모방하는 투여량으로 상기 개인에게 투여되고, 상기 인슐린 제제의 투여가 상기 개인의 혈청 프로인슐린 수준의 감소를 일으키는 것인 인슐린 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 인슐린의 투여량은 혈중 포도당 수치를 제어하고 프로인슐린의 혈청 수치를 감소시키기에 충분한 것인 인슐린 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 인슐린 제제는 폐 투여되는 것인 인슐린 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 인슐린 제제는 건조 분말 제제를 포함하는 것인 인슐린 제제.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 인슐린 제제는 생리적 식사 관련 제1상 인슐린 반응을 모방하는 방식으로, 그리고 혈중 포도당 수치를 제어하고 프로인슐린의 혈청 수치를 감소시키기에 충분한 투여량으로 투여되는 것인 인슐린 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 인슐린 제제는 식사 개시 후 10분 이내에 투여되는 것인 인슐린 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 디케토피페라진은 푸마릴 디케토피페라진인 것인 인슐린 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 인슐린 제제는 인슐린을 혼입한 생분해성 폴리머 또는 계면활성제 미소입자로 폐 전달에 의해 투여되는 것인 인슐린 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 인슐린은 이량체 또는 단량체인 것인 인슐린 제제.

청구항 11

제2항에 있어서, 인슐린의 투여량은 15 IU 내지 90 IU인 것인 인슐린 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 인슐린의 투여량은 24 IU 내지 48 IU인 것인 인슐린 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 혈청 인슐린 수치는 인슐린 제제의 투여 후 18분 이내에 최고치에 도달하는 것인 인슐린 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 혈청 인슐린 수치는 인슐린 제제의 투여 후 2시간 이내에 베이스라인으로 복귀하는 것인 인슐린 제제.

청구항 15

제1항에 있어서, 인슐린 제제는 식사 개시 후 1시간 이내에 투여되는 것인 인슐린 제제.

청구항 16

제6항에 있어서, 췌장 스트레스가 완화되는 것인 인슐린 제제.

청구항 17

제1항에 있어서, 인슐린 제제는 생리적 식사 관련 제1상 인슐린 반응을 모방하는 방식으로, 그리고 글루코네오제네시스(gluconeogenesis)를 차단하기에 충분한 투여량으로 투여되는 것인 인슐린 제제.

청구항 18

제1항에 있어서, 위험 인자는 증가된 혈청 프로인슐린이고, 혈청 프로인슐린이 감소하게 되는 것인 인슐린 제제.

청구항 19

제1항에 있어서, 위험 인자는 저밀도 지질단백질(LDL) 입자 크기이고, LDL 입자 크기가 증가하게 되는 것인 인슐린 제제.

청구항 20

제1항에 있어서, 위험 인자는 플라스미노겐 활성화제 저해제 타입-1(PAI-1)이고, PAI-1 발현이 감소하게 되는 것인 인슐린 제제.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 미국특허청에 2004년 1월 12일에 출원된 미국출원 제60/535,945호에 대한 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 식사 관련 제1상 인슐린 반응을 모방하는 식이 인슐린 대체 요법을 사용하는 제2형 당뇨병 및 관련 후유증 치료 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 제2형 당뇨병에서 혈청 프로인슐린 수치, 췌장 스트레스, 및 동맥경화를 일으키는 인자를 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 당뇨병은 1천 7백만 미국인에게서 존재한다. 그 발병율은, 특히 성인-발병 및 인슐린 내성 당뇨병이라고도 불리우는 제2형 당뇨병에서 연간 4.5%로 증가하고 있다. 당뇨병에서 전형적인 결함은 혈청 포도당 수치의 잘못된 조절이다. 고혈당의 유해 작용에 더하여, 높은 혈청 포도당 수치에 대해 적절히 대응하지 못하는 것이 췌장에 대한 스트레스를 생성하여, 이는 제2형 당뇨병에서 질병의 진행을 가속화할 수 있다. 또한, 당뇨병의 진단은 이 질환을 갖는 개인에게 졸중과 심장 발작의 2 내지 4 배 높은 위험을 가져온다. 알려진 심장 질환이 없는 개인에서 당뇨병의 존재는 이미 심근 경색을 갖지만 당뇨병이 없는 사람과 동일한 수준으로 새로운 심근 경색의 위험을 준다. 따라서, 제2형 당뇨병의 치료에는 고혈당 자체에 더하여, 현재 가능한 치료에 의해 적절히 검토되지 않은 중요한 치료적 목적이 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0004] 따라서, 본 발명의 목적은 대체 요법, 특히 제2형 당뇨병에 대한 치료를 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0005] 제2형 당뇨병 피험체에서 혈청 프로인슐린 수치를 감소시키고, 식후 췌장 스트레스를 완화하고, 아테롬성 동맥경화증의 위험 인자를 감소시키는 방법이 제공된다. 이 방법은 프로인슐린의 혈청 수치를 감소시키는 데 충분한 투여량을 사용하여, 식사 관련 제1상 인슐린 반응을 모방하는 방식으로 인슐린을 투여하는 것을 포함한다. 본 방법의 일부 구체예에서, 인슐린 투여는 질병 과정의 초기에 개시된다. 제1상 약물동력학을 모방하여, 투여 약 18분 이내에 최고 혈청 인슐린 수치에 도달할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 최고 혈청 인슐린 수치는 투여 약 15, 12, 또는 10분 이내에 도달할 수 있다. 혈청 인슐린 수치는 투여 약 2시간 이내에 베이스라인으로 복귀한다. 일 구체예에서, 인슐린은 식사 시작 후 1시간 이내에 투여된다. 바람직한 구체예에서, 인슐린은 식사 시작 후 약 10분 이내에 투여된다.

[0006] 디케토피페라진 미소입자(diketopiperazine microparticle) 약물 전달 시스템이 본 방법의 여러 구체예에서 사용된다. 본 방법의 추가 구체예에서는, 인슐린을 혼입한 합성 생분해성 폴리머 또는 디케토피페라진 미소입자를 사용하는 폐 전달에 의해 인슐린이 투여된다. 바람직한 구체예에서, 전달은 건조 분말의 흡입에 의하여 달성된다. 디케토피페라진 미소입자를 사용하는 본 방법의 양태에서, 푸마릴 디케토피페라진이 디케토피페라진의 바람직한 형태이고, 인슐린은 이량체 또는 단량체이고, 바람직한 투여량은 인슐린 약 15 내지 90 IU 또는 24 IU 초과이다. 바람직한 구체예에서, 건조 분말의 흡입은 단위 투여 흡입기의 사용에 의하여 용이하게 된다. 아테롬성 동맥경화증의 위험 인자를 감소시키는 방법의 구체예는 본 명세서에 기술된 제형 및 투여 방법을 사용하는 것을 포함하고, 이때 위험 인자는 LDL 입자 크기이고 LDL 입자 크기가 증가하게 되고, 위험 인자는 플라스미노겐 활성화제 저해제 타입-1(PAI-1; plasminogen activator inhibitor type-1)이고 PAI-1 발현이 감소하게 되는 것이다.

효 과

[0007] 본 발명은 제2형 당뇨병 환자에서 혈청 프로인슐린 수치를 감소시키고, 식사후 췌장의 스트레스를 경감시키고, 아테롬성 동맥경화증의 위험 인자를 감소시킨다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0008] 경폐 인슐린 제제의 개발은 당뇨병 환자에서 식사 관련 (식이) 인슐린 대용품을 위한 새롭고 효과적인 대체방법을 제공하기 위해 고안된다. 식이 대체물을 위한 인슐린 제제의 이상적인 약물동력학은 식사 관련 포도당 흡수를 커버하기에 충분히 신속한 빠른 작용 개시 및 오랜 작용의 지속을 포함한다. 현존하는 피하(s.c.) 주사용 인슐린 제제의 한 문제점은, 어떤 경우 50%를 넘는 흡수의 예상치 못한 가변성과, 생리적 식사 관련 제1상 인슐린 반응과 비교하여 혈청 인슐린 수치의 비교적 느린 상승(혈청 인슐린 수치가 약 6분에 최고가 될 수 있음)에 있다.

[0009] 식사 관련 제1상 인슐린은 췌장의 랑게르한스 섬의 베타 세포 내 저장 소포로부터 기원되는데, 여기에서 프로인슐린이 인슐린과 C-펩티드로 효소적 분해를 받는다. 제2형 당뇨병은 제1형과 달리, 식사 관련 제1상 인슐린 반응의 손실을 특징으로 한다. 이 손실은 질병 과정의 초기에 일어난다. 제2형 당뇨병은, 마찬가지로 제1형과 달리, 혈청 프로인슐린의 수치 증가를 다른 특징으로 한다. 이러한 순환하는 원래의(intact) 프로인슐린(iPi)은 인슐린 요구치가 베타 세포 용량을 초과하여 췌장 스트레스를 야기하며 저장 소포의 이른 분비를 유도하는 것을 나타낸다.

[0010] 제2형 당뇨병의 래트 모델은, 얼마나 빨리 그룹이 제2형 당뇨병에 걸리는지를 결정하기 위해, 모조 주사에 대하여 인슐린이 투여되면 어떤 일이 일어나는지 보기 위해 사용된다. 인슐린 소량 주사 처치된 이들 동물에서, 모조 처치된 동물에 비해 당뇨병의 발병이 2 배 오래 걸리는 것을 보여주었다. 또한, 이들이 희생되었을 때 인슐린 주사를 받은 경우는 그 췌장에서 더 높은 수의 생존 베타 세포를 가졌다. 허용되는 예상은 인슐린의 주사가 췌장의 스트레스를 중단시키고 췌장의 스트레스와 관련된 어떤 것이 베타 세포를 더 빨리 죽지 않게 만들었다는 것이다. 따라서, 혈청 프로인슐린은 췌장 스트레스의 유용한 지침이고 이 스트레스의 경감은 혈청 프로인슐린 수치의 감소로 관찰될 수 있다.

[0011] 제2형 당뇨병은 당뇨병의 진행에서 초기부터 프로인슐린의 증가된 혈청 수치를 특징으로 한다. 췌장 스트레스를 나타내는 것에 더하여, 혈청 프로인슐린은 그 자체의 권리에서도 손상될 수 있다. 혈청 프로인슐린은 인간에서 아테롬성 동맥경화성 심장혈관 질환의 증가된 위험과 명확하게 관련된다(Haffner *et al.*, *Stroke*, 29: 1498-1503, 1998; Hanley *et al.*, *Diabetes Care*, 24: 1240-1247, 2001; Zethelius *et al.*, *Circulation*, 105:

2153, 2002). 이는 또한 감소된 LDL 입자 크기(Festa *et al., Diabetes Care*, 22: 1688-1693, 1999) 및 증가된 플라스미노겐 활성화제 저해제 타입-1(PAI-1) 발현(Schneider *et al., Diabetes*, 41: 890-895, 1992)과 같이 공지의 동맥경화를 일으키는 위험 인자와도 관련된다. 1980년대 임상시험에서 인간에게 프로인슐린 투여는 약제 투여 대상에서 심근 경색의 증가된 발생과 사망을 야기하였다. 따라서, 혈청 프로인슐린 수치의 감소는 추가적인 치료 목표이고 혈청 포도당 수치에 초점을 맞춘 질병의 초기 단계에서 사용된 현재의 치료에 의해서는 검토되지 않은 것이다.

[0012] **인슐린 제제**

[0013] 인슐린은 단량체 또는 이량체 형태로도 상업적으로 입수 가능하다.

[0014] 유용한 담체 역시 입수 가능하거나, 또는 발표된 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 디케토피페라진 미소입자를 사용하여 전달되는 경폐 인슐린은 신속하게 흡수되어 약 10 내지 15분 내에 최고 혈청 수치에 도달한다. 이것은 관찰되는 글루코네오제네시스(gluconeogenesis)의 차단에 의해 입증된 바와 같이, 생리적 식사 관련 제1상 인슐린 반응의 약물동력학을 모방하기에 충분히 빠르다. 이러한 치료는 또한 혈청 프로인슐린의 수치 감소를 야기하는데, 이는 서서히 작용하는 인슐린 제제에서는 관찰되지 않는다. 이러한 치료 방식을 통한 투여의 상대적 용이성은 또한 질병의 과정에서 전통적으로 실시된 것보다 제2형 당뇨병의 치료를 훨씬 조기에 용이하게 한다. 따라서, 제1상 약물동력학을 모방하는 인슐린 전달을 사용하는 것에 의해, 혈청 프로인슐린 수치는 감소될 수 있고, 문헌에서 이는 동맥경화를 일으키는 위험 인자의 유사한 감소를 수반할 것임을 보여준다. 질병의 과정 중 조기에 인슐린 치료를 개시하는 것에 의해, 췌장 스트레스의 감소는 질병 자체의 진행을 지연시킬 수 있다.

[0015] 디케토피페라진 미소입자 약물 전달 시스템 및 관련 방법은 미국특허 제5,352,461호 및 제5,503,852호(발명의 명칭: 자기 조립되는 디케토피페라진 약물 전달 시스템 및 자기 조립되는 디케토피페라진 약물 전달 시스템의 제조방법)에 각각 기재되어 있다. 폐 전달에서 디케토피페라진 및 생분해성 폴리머 미소입자의 사용은 미국특허 제6,428,771호 및 제6,071,497호(발명의 명칭: 경폐 시스템으로의 약물 전달 방법 및 디케토피페라진을 포함하는 폐 전달을 위한 미소입자)에 각각 기재되어 있다. 가능한 제형과 제조방법의 여러 가지 양상에 관한 상세한 사항은 미국특허 제6,444,226호 및 제6,652,885호(발명의 명칭: 둘 다 펩티드 및 단백질 약제의 정제 및 안정화), 및 미국특허 제6,440,463호(발명의 명칭: 미소분말 형성 방법)에서 발견될 수 있다. 바람직한 호흡-분말의 건조 분말 흡입 시스템의 특성 및 디자인은 PCT/US00/40454 및 PCT/US2004/028699에 개시되어 있다.

[0016] 다른 제제는 약물 입자 단독, 약물과 계면활성제 입자, 그리고 투여되는 약물을 캡슐화하는 폴리(락트산-코-글리콜산)의 입자와 같은 폴리머 약물 입자로 구성될 수 있다.

[0017] **투여 방법**

[0018] 프로인슐린의 혈청 수치를 감소시키는 데 충분한 용량을 사용하여, 식사 관련 제1상 인슐린 반응을 모방하는 방식으로 인슐린을 투여하는 것에 의해, 제2형 당뇨병 환자에서 혈청 프로인슐린 수치를 감소시키고, 식후 췌장 스트레스를 경감시키고, 아테롬성 동맥경화의 위험 인자를 감소시키는 방법이 제공된다. 바람직한 구체예에서, 인슐린 투여는 질병의 과정에서 초기에 개시된다. 제1상 약물동력학을 모방하여, 최고 혈청 인슐린 수치는 투여 약 18분 이내에 도달할 수 있다. 바람직하게는, 폐 투여에 의한 투여 제제 및 방법은, 최고 혈청 인슐린 수치가 투여 약 15, 12, 또는 10분 이내에 도달할 수 있도록 선택된다. 혈청 인슐린 수치는 투여 약 2시간 이내에 베이스라인으로 복귀한다. 하나의 구체예에서, 인슐린은 식사 시작 후 약 1시간 이내에 투여된다. 바람직한 구체예에서, 인슐린은 식사 시작 후 약 10분 이내에 투여된다. 아테롬성 동맥경화증 위험 인자를 감소시키는 방법의 구체예는, 본 명세서에 기재된 투여 방법 및 제제를 사용하는 것을 포함하는데, 이때 위험 인자는 LDL 입자 크기이고 LDL 입자 크기가 증가하게 되며, 위험 인자는 플라스미노겐 활성화제 저해제 타입-1(PAI-1)이고 PAI-1 발현이 감소하게 된다.

[0019] 디케토피페라진 미소입자를 사용하는 방법의 양태에서, 푸마릴 디케토피페라진은 디케토피페라진의 바람직한 형태이고, 인슐린은 이량체 또는 단량체이고, 바람직한 투여량 인슐린 약 15 내지 90 IU 범위 또는 24 IU 초과이다. 바람직한 구체예에서 건조 분말의 흡입은 단위 투여 흡입기의 사용에 의하여 용이하게 된다.

[0020] 본 발명은 이하 비한정적 실시예를 참고하여 더욱 이해될 것이다. 이하 실시예에서는 흡입에 의해 건조 분말 에어로졸로 투여되는 푸마릴 디케토피페라진 미소입자와 인슐린 복합체로 구성되는 특허제품인 Technosphere®/인슐린이 사용된다.

[0021] **실시예 1. Technosphere®/인슐린의 래트로의 폐 전달은 신속한 흡수를 야기함.**

[0022] 건조 분말 에어로졸로서 투여되는 경폐 Technosphere®/인슐린 입자의 약물동력학적(PK; pharmacokinetic) 프로파일을, 래트에서 피하(s.c.) 주사에 의해 전달되는 인간 인슐린의 PK 프로파일과 비교하였다. 유동-통과, 코 단독 흡입 노출 시스템을 에어로졸 투여에 사용하였다. 첫 번째 실험에서는, 모든 동물이 동일한 제제(9.1% 인슐린)를 취득하였지만, 래트(체중 200 g)당 약 1 IU 및 3 IU의 투여량이 전달되도록 투여 기간을 조정하였다. 선형의 투여량 의존성 반응이 관찰되었다: 최대 혈청 인슐린 농도(C_{MAX})는 Technosphere®/인슐린 0.9 IU 용량 투여 후 76±12 μIU/mℓ이였으며, 2.7 IU 용량 투여 후 240±49 μIU/mℓ이였다. 최대 혈청 인슐린 수치는 투여가 완료된 직후 처리된 샘플에서 관찰되었으며, 이는 Technosphere®/인슐린이 전신 순환으로 신속하게 흡수되는 것을 나타내는 것이다. 0.9 IU Technosphere®/인슐린의 흡입 후 C_{MAX}까지의 시간(T_{MAX})은 평균 노출 시간 14.5분 보다 적은 반면, 1.5 IU 피하 주사에서의 T_{MAX}는 20분이었다. 또한, 흡입된 Technosphere®/인슐린은 s.c. 인슐린에 비해 50-70%의 높은 상대적 생체이용율을 나타내었다.

[0023] 다른 실험에서는, 노출 시간은 일정하게 유지하는 한편, Technosphere®/인슐린의 인슐린 함량을 2.9 내지 11.4 %로 변화시켜 약 0.8 IU, 1.5 IU, 및 3 IU의 인슐린 용량이 전달되도록 하였다. 또다시, 모든 그룹에서 혈청 인슐린의 투여량 의존성 증가가 관찰되었으며, 이는 흡수율은 이 범위에서 Technosphere®/인슐린 분말의 정확한 조성에 영향을 받지 않음을 나타내는 것이다.

[0024] 요약하면, Technosphere® 푸마릴 디케토피페라진 입자로의 인슐린의 정확한 로딩 및 인슐린의 정확한 폐 전달이, 당뇨병의 처치에서 Technosphere®/인슐린을 비-침습성 치료 방법으로 만든다.

[0025] **실시예 2. Technosphere® 푸마릴 디케토피페라진 입자는 폐포 상피의 일차 세포 배양 모델에서 인슐린의 흡수를 용이하게 함.**

[0026] Technosphere®/인슐린 제품이 폐 심부의 상피 장벽을 통과하는 기전을 연구하기 위해, 일차 배양에서 래트 폐포 상피의 단층을 사용하여 실험을 실시하였다. 폐포 타입 II 세포를 분리하고 높은 트랜스-상피 전기 저항(TEER; trans- epithelial electrical resistance)를 갖는 긴밀한 단층이 형성될 때까지 반-투과 폴리카보네이트 멤브레인 상에서 배양하였다. Technosphere®/인슐린 제품 및 비-제형화된 인슐린 대조군을 가지고 첨부에서 가측부 방향으로 이들 단층을 가로질러 인슐린 수송 실험을 38℃에서 수행하였다. 인슐린은 $1.90\pm0.34\times10^{-8}$ cm/s의 명백한 투과성(P_{app})을 보여준 반면, Technosphere®/인슐린 제품은 $2.08\pm0.82\times10^{-7}$ cm/s로 10 배 높은 P_{app}를 보여주었다. TEER는 이들 두 그룹, 또는 비투여(비처리) 대조군 사이에서 인지할 수 있을 정도로 변화하지 않아, Technosphere® 입자가 칼슘 킬레이트제들과 같이 세포간 긴밀한 접점을 파쇄하는 것에 의해 인슐린의 흡수를 용이하게 하지 않는 것을 보여준다. 첨부(donor) 웰 샘플은 또한 락테이트 데하이드로게나제(LDH)의 분비를 위해 분석하였는데, 이는 세포독성을 위해 잘-정립된 분석이다. 모든 그룹의 첨부 배지에서 LDH 활성은 비투여 대조군(자발적 LDH 분비)의 경우에 비해 적어서, Technosphere® 입자가 비-이온성 계면활성제 및 담즙염과 같이 세포막을 투과하는 것에 의해 인슐린의 흡수를 용이하게 하지 않는 것을 보여준다. 이들 데이터는 Technosphere®/인슐린 제품이 세포간 긴밀한 접점에서나 세포막 통합성에 어떠한 해로운 영향을 주지 않으면서 폐포 상피를 가로질러 인슐린의 흡수를 크게 증가시키는 것을 나타낸다.

[0027] **실시예 3. 인간에서 경폐 인슐린 치료는 혈청 프로인슐린 수치를 감소시킴.**

[0028] Technosphere®/인슐린(TI)의 흡입은 제1상 반응에 비하여 혈청 인슐린의 증가를 제공한다. 이 연구는 원래의 프로인슐린 분비, iPi 분비에 대한 TI의 약효학 및 그 충격을 조사하였다. 제2형 당뇨병 환자 24 에게, 다른 시험일에 표준 식사 개시 5분 후, Technosphere® 베이스에 재조합 정상 인간 인슐린 0, 12 IU, 24 IU 또는 48 IU의 4 가지 다른 인슐린 부하를 주었다. 혈당(BG), 혈청 인슐린 및 혈청 iPi를 각 식사 개시 전(0분), 60분 및 120분 후에 측정하였다.

[0029] TI는 식후 BG 농도를 용량-의존적 방식으로 저하시켰다. 점심 식사 60분 후, BG(mg/dℓ)(±SD)는 위약 군에서 183.2(±44.4); 12 IU 군에서 170.8(±30.5) (p=0.266); 24 IU 군에서 156.3(±31.9)(p=0.020) 및 48 IU 군에

서 132.6(±29.1) ($p<0.001$)이었다. 모든 용량은 60분에 혈청 인슐린 증가를 야기하였으나($p<0.05$), 흡입 후 120분에서는 아니었다. 24 IU 및 48 IU 인슐린 부하 용량의 TI 투여는 하루 종일 모든 시점에서 iPi 농도를 억제하였다($p<0.05$)(도 1).

[0030] 흡입된 TI의 사용은 제1상 인슐린 반응의 신속한 개시와 짧은 지속시간을 모방하여 베타 세포군에 대한 식후 스트레스를 감소시킨다. 이는 일반적인 베타 세포 기능 및 내인성 포도당 항상성을 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 디케토피페라진/인슐린 입자의 폐 투여 후, 시간 경과에 따른 프로인슐린 수치의 변화를 보여주는 그래프이다.

도면

도면1

