

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61P 3/10
A61K 38/28 A61K 9/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02809374.7

[43] 公开日 2004 年 6 月 23 日

[11] 公开号 CN 1507362A

[22] 申请日 2002.4.8 [21] 申请号 02809374.7
[30] 优先权
[32] 2001. 5. 4 [33] US [31] 60/288,732
[86] 国际申请 PCT/IB2002/001216 2002.4.8
[87] 国际公布 WO2002/089916 英 2002.11.14
[85] 进入国家阶段日期 2003.11.4
[71] 申请人 辉瑞产品公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 艾伦·S·克拉斯纳

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 黄益芬 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 利用雾化的胰岛素预防 II 型糖尿病的方法

[57] 摘要

吸入型胰岛素能用于预防 II 型糖尿病中 β 细胞衰竭的发展，从而减慢发作，或使得彻底不发作，或改善已患病患者的病情。

ISSN 1008-4274

1. 一种在 II 型糖尿病发病前或发病后用吸入型胰岛素预防免疫学介导的 β 细胞衰竭的方法, 包括向需要此种预防的患者施用有效量的吸入型胰岛素。

5 2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述吸入型胰岛素是以雾化的胰岛素的形式给药, 其中该气雾剂是通过将溶液喷雾而制得的。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述吸入型胰岛素是以干粉的形式给药。

10 4. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述有效量的吸入型胰岛素是以胰岛素的溶液或悬浮液的形式, 通过抛射剂从计量式吸入器给药。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述吸入型胰岛素在下列时间给药: 从一个患者被诊断有患病的危险或确实患有 II 型糖尿病到需要施用外源性胰岛素来控制糖代谢。

利用雾化的胰岛素预防 II 型糖尿病的方法

5 发明领域

本发明涉及用吸入型胰岛素预防 II 型糖尿病的方法，包括向需要此种预防的患者施用有效量的吸入型胰岛素。该方法特别地是通过减慢或抑制免疫学介导的胰腺 β 细胞衰竭的发展而起作用。

10 发明背景

糖尿病是一种严重的代谢疾病，特征是出现长期的高水平血糖。成年人糖尿病的典型症状为多尿、烦渴以及高水平的血浆葡萄糖。正常的空腹血浆葡萄糖浓度小于 110 毫克/分升。而糖尿病患者的空腹血糖浓度能达到或高于 126 毫克/分升。一般来说，糖尿病是由于胰腺 β 细胞损伤或缺损导致。

原发性糖尿病分为 I 型糖尿病(也称为胰岛素依赖型糖尿病或 IDDM)和 II 型糖尿病(也称为非胰岛素依赖型糖尿病或 NIDDM)。众所周知，I 型(青少年发病型或胰岛素依赖型)糖尿病是一种激素缺乏性疾病，其中胰腺 β 细胞已经被机体自身的免疫防御机制所破坏。患有 I 型糖尿病的患者不能分泌或只能分泌少量的内源性胰岛素。这些患者发展成严重高血糖症。I 型糖尿病曾是一种致命性疾病，直到大约 70 年以前，胰岛素替代疗法的出现——第一次使用从动物得到的胰岛素，以及近年来，使用重组 DNA 技术得到的人胰岛素。I 型糖尿病中， β 细胞受损，不能产生胰岛素，从而导致长期的胰岛素不足。对于这类患者，通常将胰岛素皮下注射，典型地注射到腹部或大腿上部。

II 型糖尿病的特征为抗胰岛素性，即，外周组织对胰岛素作用失去正常的代谢反应。换句话说，抗胰岛素性是指循环的胰岛素产生低于正常的生物反应。用临床术语来讲，当胰岛素水平正常或升高，血糖水平持续正常或升高，则出现抗胰岛素性。与 II 型糖尿病有关的高血糖有时能通过饮食，或减掉足够的体重使外周组织对胰岛素的敏感性恢复，而被逆转或改善。II 型糖尿病的发展与血糖浓度的升高有关，并伴随着糖诱导的胰岛素分泌速

度的相对降低。因此，例如在 II 型糖尿病后期，会出现胰岛素不足。II 型糖尿病亚型，即一般被称为“成年人潜发性自体免疫糖尿病”的类型，简称 LADA 中存在自体免疫性病因。

II 型糖尿病中胰腺 β 细胞损伤本质还不清楚。不同于 I 型糖尿病病人的胰腺 β 细胞，II 型糖尿病病人的 β 细胞仍具有合成和分泌胰岛素和淀粉不溶素的能力。

I 型与 II 型糖尿病随时间的发展(通常是)有显著差异。患 I 型糖尿病的年轻的患者(例如，少儿)可能得不到诊断，直到大量的胰腺 β 细胞受损，从而必须应用长期的胰岛素疗法。通常只需要少数几年，I 型就会发展到胰腺被损伤到不能产生足够的胰岛素以满足患者代谢需要的地步。

因此 I 型糖尿病的治疗必须通过非肠道途径使用替代剂量的胰岛素。结合正确的饮食和自行血糖监测，大部分的 I 型糖尿病病人能将血糖控制在一定水平上。

相比之下，II 型糖尿病的治疗通常不需要用胰岛素，并且病症的自行发展会长达几十年。II 型糖尿病治疗一般运用饮食疗法和生活方式调整，典型地首先治疗 6-12 星期。糖尿病人的饮食原则包括足够但不过量的总热量摄入、饮食规律、限制饱和脂肪的量、伴随多不饱和脂肪酸量的增加、增加食物纤维的摄入。生活方式调整包括坚持锻炼，有助于控制体重以及降低胰岛素抗性的程度。如果经过足够的饮食和生活方式调整方面的尝试，空腹高血糖仍继续存在，则可作出“原发性饮食失效(primary dietary failure)”诊断，必须口服降糖药或运用直接的胰岛素治疗方案来控制血糖，从而减少并发症。用饮食和减轻体重没有效果的 II 型糖尿病病人，口服非胰岛素降糖药如磺酰脲(sulfonylureas)和双胍(biguanides)的疗法可能有效。而胰岛素疗法用于治疗其他的患有 II 型糖尿病的患者，尤其是患有原发性饮食失效并且不肥胖的患者，或同时患有原发性饮食失效和继发性的对口服降糖药无效的患者。

发明概述

本发明提供一种利用吸入型胰岛素预防 II 型糖尿病的方法，包括向需要此种预防的患者施用有效量的吸入型雾化的胰岛素(inhaled aerosolized

insulin)。因此该胰岛素本身是一种雾化的微粒胰岛素，并且是经吸入给药，也就是说，它是经肺部(肺部深处，deep lung)给药。

“胰岛素”是指用于糖尿病患者治疗中的充分提纯的本技术领域公知的多肽，以及各种包括赋形剂的市售产品。该术语包括天然提取的人胰岛素，重组的人胰岛素，从牛和/或猪提取的胰岛素，重组的牛和猪胰岛素，及其混合物。该术语“胰岛素”还包括胰岛素类似物，其中多肽链中的一个或多个氨基酸被其他的可选的氨基酸替代，和/或其中一个或多个氨基酸被除去，或其中一个或多个另外的氨基酸被加入到多肽链。一般来说，本发明这些胰岛素类似物包括“超级胰岛素类似物”以及在肝脏中比在脂肪组织中的活性强的肝选择性(hepatosselective)胰岛素类似物，其中该胰岛素类似物对血清葡萄糖水平的作用明显强于常规胰岛素。本发明可使用单节的(monomeric)雾化吸入型胰岛素，如 insulin lispro。

“吸入型胰岛素”是指雾化的、湿的或干的、微粒的含胰岛素剂型，通过让患者将含胰岛素的气雾剂“吸入”到肺部经肺部给药，通常是将气雾剂通过口腔吸入到肺。该剂型，例如，包括从干粉吸入器吸入的干燥颗粒，该吸入器可从如 Inhale Therapeutics Systems, San Carlos, CA 得到。该吸入型胰岛素剂型还可为悬浮在抛射剂中的含胰岛素的微粒剂型。该剂型还可以为湿气雾剂，即，一种用液体喷雾器系统从胰岛素水溶液制得的液体气雾剂(参见 Laube, Journal of Aerosol Medicine, Vol 4, No. 3, 1991, 和美国专利 5,320,094, 将全文引入作为参考)。气雾剂的类型不是最重要的，因此该粉末可以为干粉或用喷雾器产生的含胰岛素的湿气雾剂，只要颗粒的大小，无论液体的或干燥的，能促进向肺部深处(其中肺泡(alveoli)被认为是从肺到血液的出口)的渗透。通常，这样的粒径都小于约 10 μ m。将“吸入型胰岛素”与“鼻内给药的胰岛素”相比较，“鼻内给药的胰岛素”是从鼻通道内给药，并且只有少量药物能从鼻粘膜吸收进入血流。

本发明的吸入型胰岛素是用来“预防”糖尿病。“预防”意味着含胰岛素的气雾剂可以在临床确诊的 II 型糖尿病发作之前施用对患者，从而将发作延缓一段时间，可以是几个月或数年，直至终身。在此预防模式内，通过诊断患者患有下列任何一种或多种病症，医生通常会诊断该患者有发展至 II 型糖尿病的危险，这些病症被称为预示着日后真正的 II 型糖尿病的发作的“先兆症状”。

1. 空腹血糖异常 (Impaired fasting glucose), 意味着患者不具有小于 110mg/dl 的正常的空腹血糖浓度, 也不具有 126mg/dl 或更高的空腹血糖浓度。此时患者被认为是空腹血糖异常, 但不能立刻诊断为糖尿病。

2. 葡萄糖耐受不良 (Impaired glucose tolerance), 即当施用标准的口服葡萄糖耐受试验, 患者不能作出正常反应的状态。葡萄糖耐受不良定义为, 口服 75 克葡萄糖两小时后, 糖水平在 140-199 mg/dl 之间。

3. 有妊娠糖尿病史, 但不是糖尿病患者的女性。在这种先兆症状中, 该怀孕的女性患者会一次或多次成为或被诊断为糖尿病患者, 但怀孕结束后则不会被诊断为糖尿病。

10 本发明的“预防”还意味着, 一旦临床症状明显和/或被确诊后, 向患者施用吸入型胰岛素, 从而延缓或甚至彻底阻止 II 型糖尿病的发展。即, 被诊断为患有早期的 II 型糖尿病患者, 并不需要施用外源性胰岛素来控制糖代谢。但此时可以使用吸入型胰岛素, 不是为了控制糖代谢, 而是通过其免疫学作用延缓和/或阻滞 II 型糖尿病的发展。在这方面, 需要注意的是, 在很多情况下, II 型糖尿病特征在于胰腺 β 细胞通过免疫机制随时
15 间逐渐死亡, 即, 淋巴细胞通过许多年甚至几十年缓慢地造成或促使胰腺 β 细胞损伤, 从而导致 II 型糖尿病的发作和发展。施用吸入型胰岛素被认为是, 尤其是, 通过抑制所述淋巴细胞的作用而发挥效果。因此, 通过服用吸入型胰岛素, 一些患者的 II 型糖尿病的发展被延缓, 从而可以将必须
20 使用胰岛素来代谢糖的时间推迟。并且, 相对于不使用吸入型胰岛素疗法, 这些患者能够更长时间地依靠饮食, 锻炼, 和/或非胰岛素疗法。其他的患者的 II 型糖尿病的进程可能得到阻止, 从而可能再也不需要外源性胰岛素来控制血糖。

优选地, 施用吸入型胰岛素的阶段为: 从患者被诊断有患病的危险 (即, 表现出一种或多种上述先兆症状) 或诊断确实患上 II 型糖尿病, 至少到必须施用外源性胰岛素来帮助控制糖代谢。
25

为了实现吸入型胰岛素保护胰腺 β 细胞的免疫作用, 在必须长期施用胰岛素来控制糖代谢之前, 优选尽早预先对患者开始施用吸入型胰岛素。即当医生诊断有先兆症状或真正的 II 型糖尿病发作, 立即开始施用吸入型
30 胰岛素。即使当在 II 型糖尿病直至后期才被发现, 即必须施用胰岛素来控制

制糖代谢，仍然可以施用吸入型胰岛素，除了控制血糖代谢外，可保护或至少延缓剩余 β 细胞功能的损伤。

因此，本发明提供一种为表现出先兆症状的患者预防患上 II 型糖尿病的方法，这些先兆症状表明他们有病程继续发展的危险。如上文所述，吸入型胰岛素的预防 II 型糖尿病的免疫功能被认为与其保护，或至少阻滞胰腺 β 细胞的损伤有关，否则这些损伤会导致 II 型糖尿病发作和/或发展。该预防功能还源于，当 II 型糖尿病发作时，吸入型胰岛素能阻止或延缓胰腺 β 细胞损伤。

概括地说，本发明提供的“预防”通过下列一种或多种方式得以证明：

10 1. 在临床发作前已经发现时，延缓 II 型糖尿病发作。这种情况出现在当发现先兆症状，或至少在 II 型糖尿病真正的临床发作前立即开始服用吸入型胰岛素。相对于不使用吸入型胰岛素疗法所出现的血糖水平波动和变化而言，大部分的、如果不是所有的已经真正临床发病的糖尿病患者情况较稳定，血糖水平波动小并且变化少。此外，需要非吸入型胰岛素疗法（锻炼、饮食控制以及其他的非吸入型胰岛素抗糖尿病药物）也较少。

2. 当临床发作前发现先兆症状的一些情况下，II 型糖尿病的发展能得到完全地预防，即患者将不再需要任何形式的进行预防的糖尿病治疗，包括锻炼、饮食控制、口服药物，或施用外源性胰岛素（除了吸入的之外）。

20 3. 对于临床症状明显的患者中，利用吸入型胰岛素延缓，在有的患者中，彻底阻止糖尿病的发展。

本发明的意外之处在于，本发明完全地改变了当前临床通过饮食、锻炼和/或药物治疗等非免疫学方法，以控制血糖供应治疗 II 型糖尿病的状况。如上文所述，本领域常用来控制血糖水平的非胰岛素药物的实例有磺酰脲类和双胍类，它们能通过各种非免疫学机制恢复正常的糖水平。

25

发明详述

A. 吸入器/给药

任何本领域公知的吸入器，只要它能把治疗有效量的胰岛素输送到肺部深处，都可用于本发明。它可分为干粉吸入器、喷雾器，以及计量吸入器。可以使用的本领域公知的吸入器，例如市售的商品 Turbohaler (Astra)、Rotahalers (Glaxo)、Diskuse (Glaxo)、Ultravent 喷雾器 (Mallinckrodt)、

30

Acorn II 喷雾器 (Marquest medical Products)、Ventoline 计量吸入器 (Glaxo)、Spinhaler 干粉吸入器 (Fisons) 等。

在优选方案中，胰岛素以干粉形式通过手持装置吸入，例如在美国专利 6,089,228、5,458,135、5,775,320、5,785,049、5,740,794 和

- 5 W093/00951 (其全文在此引入作为参考) 中任意一项公开的装置。这些装置可以从 Inhale Therapeutics Systems, San Carlos, CA 购买得到。

B. 剂型

任何能产生雾化形式的胰岛素从而能被吸入并经肺内途径输送到患者体内的剂型都可用于本发明。具体的用于雾化的给药装置的剂型记载于

- 10 Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro editor (latest edition) Mack Publishing Company 中。关于胰岛素的剂型，还可参考 Sciarra 等 [Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 65, No. 4, 1976]。

- 15 本发明可使用各种不同的含胰岛素的气雾剂剂型。其中的有效成分为胰岛素，优选为重组人胰岛素，也包括从动物提取的胰岛素。另外，还包括胰岛素类似物，可以是重组得到的人胰岛素类似物。尽管胰岛素和/或类似物可作为唯一的有效成分，胰岛素还可与其他有效成分如磺酰脲类一起存在。但所述磺酰脲类一般分开施用，以更准确地控制剂量和血清葡萄糖水平。

- 除了有效成分，本发明可使用几种基本类型的胰岛素制剂。所有这些
20 制剂都包括胰岛素和，优选为适合肺内给药的药用载体。第一类制剂为低沸点、高挥发性的抛射剂与有效成分以及药用赋形剂的组合。有效成分可以为，例如，存在于抛射剂中的悬浮液或干粉，或有效成分可以溶解在抛射剂的溶液中。这两种制剂可以很方便地被装在一个装有阀门作为唯一出口的容器里。由于抛射剂是高度挥发性的，即具有很低的沸点，该容器的
25 内容物会处在压力状态下。因此，当使用低沸点的抛射剂，该抛射剂被装进一个压力罐 (pressurized canister) 中，且保持在液体状态。当所述阀打开，释放出抛射剂，有效成分被一起从罐中带出。一旦暴露在周围环境中，抛射剂会“闪蒸”，即，抛射剂立即蒸发。该闪蒸过程非常迅速，从而进入到患者肺里的是基本纯净的有效成分。与不使用这种抛射剂的喷雾器
30 或剂型相比，使用低沸点抛射剂出现的“闪蒸”现象大大提高了本发明的实用性，使得大量的药物能在很短的时间里轻松地施用。而且，由于吸

入到肺部的是基本纯净的药物，这使得能更容易地监测和更准确地控制剂量，而剂量的监控是本发明方法的重要的特征。因此，当使用这种给药装置时，优选使用低沸点抛射剂，如低沸点氯氟碳类(chlorofluorocarbons)或烃类，例如，三氯氟甲烷和二氯二氟甲烷。如今，含非氯氟碳抛射剂作为低沸点抛射剂得到很大发展，对于本领域技术人员来说，将它们用于本

5 发明是显而易见的。

在第二类制剂中，胰岛素为溶液制剂。在此方案中，干粉优选溶解于水性溶剂中，得到的溶液通过多孔膜从而产生吸入用气雾剂。所述溶液可以为市售的用于注射的产品类型和/或其他的更适用于肺内给药的溶液。适用于从喷雾器产生水性气雾剂的溶液的实例为公开于 Laube, 美国专利

10 5,320,094 中的 0.9%盐溶液。

用于吸入给药的胰岛素的一个优选剂型为干粉。优选的胰岛素干粉包括在美国专利 5,997,848 中 Patton 等人阐述的类型。所述胰岛素粉剂包括自由流动微粒，其大小能渗透到肺部肺泡，一般直径小于 10 μ m，优选小于

15 7.5 μ m，最优选小于 5 μ m，通常直径在 0.1 μ m 至 5 μ m 范围内。上述粒径通常适用于固体颗粒。大粒径的颗粒，平均直径远远大于 10 μ m，比方说 5 至 30 μ m，但如果空气动力学上很轻，也是适用的。这类颗粒通常具有低振实密度(tap density)，小于 0.4g/cm，且平均直径在 1 至 3 微米。这类颗粒在美国专利 RE37,053E，以及 PCT 公开申请 W001/13891 中公开，其公开都在此引入作为参考。无论何，使用的胰岛素粉末的大小必须能渗透到肺部深处，在此粉末能通过肺泡被吸收。

20

或者，无定形的胰岛素通过下列方法制得：冷冻干燥(冻干)、真空干燥，或在一定条件下蒸发干燥适宜的胰岛素溶液以产生无定形结构。这些得到的无定形胰岛素经过碾磨或粉碎以产生所需粒径范围的颗粒。晶体干粉胰岛素是通过将大块晶体胰岛素碾磨或喷射研磨形成的。优选形成包含

25 所需粒径范围的微粒的胰岛素散剂的方法是喷雾干燥，其中纯净的大块胰岛素(通常为晶体的形式)首先溶解在生理可接受的缓冲水溶液中，典型地为 pH 为约 2 到 9 范围的柠檬酸盐缓冲液。溶解的胰岛素的浓度为 0.01%重量比至 1%重量比，一般为 0.1%至 0.2%。然后将该溶液在常规的喷雾干燥设备中喷雾干燥，该设备可以从，如 Buchi, Niro 等公司得到，最后得到基本上为无定形的微粒产品。

30

干燥胰岛素散剂可基本由在所需粒径范围的胰岛素颗粒组成，无任何其他生物有效成分、药用载体等。这类“纯”剂型(neat formulation)可包括少量次要组分，如防腐剂，典型地低于10%重量比，通常低于5%重量比。利用所述“纯”剂型，所需的吸入次数(即使是高剂量)也会显著地减少，通常只需要吸入一次。

5 本发明的胰岛素散剂可任选地与适合呼吸道和肺部给药的药用载体或赋形剂组合。所述载体可只作为填充剂，用来降低向患者给药的粉末中的胰岛素的浓度，也可用来提高胰岛素组合物的稳定性，改善粉末分散装置中的粉末的分散性从而使胰岛素能更有效地以及重复地给药，并且改善胰岛素的使用特性，如流动性和坚度(consistency)，从而便于生产和粉末填充。

适宜的载体材料可以为无定形的粉末，晶体的粉末，或无定形的以及晶体的粉末的组合。适宜的材料包括碳水化合物，例如单糖类，如果糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等；二糖，如乳糖、海藻糖、纤维二糖等；环糊精，如2-羟丙基- β -环糊精；以及多糖，如棉子糖、麦芽糖糊精、葡聚糖等；(b)氨基酸，如甘氨酸、精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、赖氨酸等；(c)从有机酸和碱制得的有机盐，柠檬酸钠、抗坏血酸钠、葡萄糖酸镁、葡萄糖酸钠、盐酸氨丁三醇等；(d)肽和蛋白，如天冬苯丙二肽酯、人血清白蛋白、明胶等；(e)糖醇，如甘露醇、木糖醇等。优选的载体包括乳糖、海藻糖、棉子糖、麦芽糖糊精、甘氨酸、柠檬酸钠、盐酸氨丁三醇、人血清白蛋白，以及甘露醇。

20 可将所述载体材料与胰岛素在喷雾干燥前进行组合，即，将载体材料加入到用于喷雾干燥的缓冲溶液中。通过这种方法，载体材料可以与胰岛素颗粒同时形成，并成为其一部分。典型地，当载体通过喷雾干燥与胰岛素一起形成时，胰岛素将在每个颗粒中存在，其重量百分比在5%至95%之间，优选在20%至80%之间。颗粒的剩余成分主要为载体材料(典型地重量百分比在5%至95%之间，通常在20%至80%之间)，但还可以包括缓冲物，以及上文所述的其他成分。施用到患者肺部肺泡区域的颗粒(即，符合所需粒径范围小于10 μ m的颗粒)中的载体材料对胰岛素的全身吸收没有明显干扰。

或者,载体可以干粉形式单独制备,然后与干粉胰岛素混合。单独制备的粉末载体通常为晶体(避免吸收水分),但有时可以为无定形或晶体和无定形形式的混合物。载体颗粒的大小应能改善胰岛素粉末的流动性,典型地在 25 μ m 至 100 μ m 之间。粒径在此范围内的载体颗粒通常不能渗透到肺部肺泡区域,并且通常在吸入前在给药装置里与胰岛素分离。因此,渗透到肺部肺泡区域的颗粒基本上由胰岛素和缓冲物组成。优选的载体材料为上述粒径范围的晶体甘露醇。

本发明的胰岛素干粉剂还可与其他的活性成分组合。例如,可在胰岛素粉剂加入少量的淀粉不溶素或活性淀粉不溶素类似物,以提高治疗糖尿病的疗效。淀粉不溶素是一种从正常人体(非糖尿病患者)胰腺 β -细胞与胰岛素一起分泌的激素。据信淀粉不溶素能调节体内胰岛素活性,已有人建议淀粉不溶素和胰岛素同时施用能更好地控制血糖。本发明的组合物中联合使用干粉淀粉不溶素和胰岛素,是一种极其方便的同时用药的产品。与胰岛素组合的淀粉不溶素在 0.1wt%至 10wt%(基于每剂中胰岛素的总重量)之间,优选在 0.5wt%至 2.5wt%之间。淀粉不溶素可从许多厂商,如 Amylin Corporation, San Diego, Calif. 得到,并且可以配制进本发明组合物中。例如,淀粉不溶素可与胰岛素,任选与载体,一起溶解于水溶液或其他适合的溶液中,然后将溶液喷雾干燥以得到粉末产品。

按照常规方法,本发明的干粉胰岛素组合物优选通过在流动的空气或其他生理可接受的气流中分散而被雾化。适用于所述分散过程的一种系统在在审专利申请(序列号为 07/910,048,公开号为 W093/00951,其全文在此引入作为参考)中进行了阐述。所述装置的全部操作也在其中进行了公开。

优选的干粉剂型,具体地为用于上述吸入器,在 W098/16205(全文在此引用作为参考)作为实施例 3 进行了公开。该剂型由喷雾干燥一种制剂而得的干粉组成,该制剂含有 7.50mg 胰岛素、1.27mg 甘露醇、3.38mg 柠檬酸钠、0.026mg 氢氧化钠以及 0.32mg 甘氨酸每毫升去离子水(总固体浓度为 12.5mg/mL, pH 为 7.3),将该制剂进行喷雾干燥,得到平均粒径小于 5 μ m 的干粉。所述粉末通过吸入器施用到肺部深处。使用干粉胰岛素治疗的优选方案阐述于上述美国专利 5,997,848 中。

C. 检验

本发明用来测试患者的状态，以及吸入型胰岛素方案是否适当的检验，是本领域公知的空腹和/或任意的血清、血浆或总血糖的检测方法。可以用葡萄糖耐受试验来测试 β 细胞功能，尤其是静脉葡萄糖耐受试验。运用这种5方法时，在口服或静脉给药已知量的葡萄糖之前和之后，对葡萄糖的浓度以及血浆或血清胰岛素浓度(后者通常用放射免疫测定或相关技术进行测定)进行抽样检测。对葡萄糖刺激响应的正常的葡萄糖/胰岛素反应类型为已知的。由于糖尿病先兆症状或糖尿病引起 β 细胞功能障碍的患者通常对葡萄糖刺激产生异常的葡萄糖/胰岛素反应。已经有大量的商业化检测糖10和胰岛素水平的实验室方法。

作为次优选的选择，在禁食状态和给予葡萄糖刺激之后(口服或静脉给药)C-肽浓度(用放射免疫分析或相关技术进行测定)可以用来检测胰腺 β 细胞功能的完整性。

施用的胰岛素量以及适当方案通常由主治医生来定。一般情况下，当15施用气雾剂形式的胰岛素，如重组人胰岛素加上赋形剂，向患者施用的吸入型胰岛素的量在0.5至50mg/天之间，通常在0.5至25mg/天之间，通常通过1至4次干粉给药。给药方案通常包括从适宜的吸入器或喷雾器通过一次或多次，通常1至4次吸入必须的剂量。不管吸入型胰岛素给药的剂型，即，无论胰岛素是以干粉给药，以喷雾器产生的水性气雾剂给药，或以20以抛射剂中的悬浮液通过计量吸入器给药，应向患者施用相等于全身给药1.5至150单位的胰岛素(1mg吸入型胰岛素一般等于约3单位(U)的全身给药重组人胰岛素)。也可施用较少量的具有超强活性的胰岛素类似物，但在降低血清葡萄糖的水平方面具有相同的效果。

吸入型胰岛素诱导的对糖尿病的预防作用在具有自发的糖尿病发展倾向25的动物中得到验证。适当的动物试验模型阐述于Harrison等(J. Exp. Med., 184: 2167-2174, 1996)中，其中将八只非肥胖性糖尿病(NOD)小鼠，装入半封闭的盒子，通过与一个标准的患者电泵和喷雾器连接暴露于雾化的重组人胰岛素。其他品种的小鼠或其他物种也可用于该试验。将所述动物暴露于吸入型胰岛素后，将用吸入型胰岛素治疗的动物中的高血糖症发30作的时间与置于空气的对照组中的动物相比较。经过一段时间(通常预定的)的暴露后，评价胰腺组织的细胞炎症自体免疫活性。在体外，响应于自身

抗原的淋巴细胞增生降低可显示为与胰腺淋巴细胞炎症降低有关。用于淋巴细胞增生分析的相关自身抗原包括：胰岛素、胰岛素变性产物或主要的抗原表位以及相关的胰岛抗原。测定吸入型胰岛素组和对照组动物的细胞因子(如白介素-4 和白介素-10)水平，并用来评估抗炎细胞免疫应答的程度。

5