



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년03월15일
(11) 등록번호 10-1244028
(24) 등록일자 2013년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/28 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7025098
(22) 출원일자(국제) 2006년03월31일
심사청구일자 2011년03월31일
(85) 번역문제출일자 2007년10월30일
(65) 공개번호 10-2007-0116946
(43) 공개일자 2007년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/012366
(87) 국제공개번호 WO 2006/105501
국제공개일자 2006년10월05일
(30) 우선권주장
11/329,686 2006년01월10일 미국(US)
60/667,393 2005년03월31일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
US20040062722 A1

전체 청구항 수 : 총 28 항

(73) 특허권자
덴카인드 코퍼레이션
미합중국 캘리포니아 91355 발렌시아 28903 노스
애비뉴 패인

(72) 발명자
시덤, 웨이만, 웬델
미국 메릴랜드주 21045 콜럼비아 6218 블랙 체리
서클

보스, 안더스
미국 뉴저지주 08540 프린스턴 285 콜드 소일 로
드

(74) 대리인
강승욱, 김성기

심사관 : 손영희

(54) 발명의 명칭 당뇨 치료에서의 혈중 포도당의 우수한 조절

(57) 요약

당뇨의 치료 및 혈중 포도당 수준의 조절 개선과 관련된 방법을 제공한다. 특히, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린 조성물을 투여함으로써 임상적으로 유의적인 후기 식후 저혈당증의 발생을 감소하면서 식후 포도당 일탈을 효과적으로 감소하는 방법을 제공한다. 또한, 지속성 기저 인슐린과 함께 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린 조성물을 투여함으로써 임상적으로 유의적인 후기 식후 저혈당증의 발생을 감소하면서 식후 포도당 일탈을 효과적으로 감소하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

인슐린 관련 장애의 치료용 인슐린 조성물로서, 상기 조성물은 폐 투여에 적합하며, 지속성 기저 인슐린과의 병용에 이용되는 것인 인슐린 조성물.

청구항 2

인슐린 관련 장애의 치료용 인슐린 조성물로서, 상기 조성물은 폐 투여에 적합하며, 인슐린 관련 장애를 가진 환자에서의 식후 포도당 일탈을 감소하기 위해 지속성 기저 인슐린과의 병용에 이용되고, 환자의 총 인슐린 노출($INS-AUC_{0-y}$, $3 \leq y \leq 6$ 시간)이 인슐린의 적절한 피하 투여량에 의해 생성되는 것을 초과하지 않는 것인 인슐린 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인슐린 조성물은 식사 시작 10분 전부터 식사 시작 30분 후에 투여되는 것인 인슐린 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인슐린 조성물은 다이케토피페라진과 인간 인슐린간의 복합체(complex)를 포함하는 것인 인슐린 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 다이케토피페라진은 푸마릴 다이케토피페라진인 인슐린 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 인슐린은 건조 분말로서 흡입에 의해 투여되는 것인 인슐린 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인슐린 관련 장애는 제2형 당뇨병인 인슐린 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인슐린 관련 장애는 제1형 당뇨병인 인슐린 조성물.

청구항 10

제2항에 있어서, 상기 식후 포도당 일탈은 유사한 인슐린 노출을 제공하는 피하 투여 인슐린의 투여량에 기인하는 식후 포도당 일탈보다 적고, 평균 포도당 일탈이 피하 투여에서보다 25% 이상 적은 인슐린 조성물.

청구항 11

제2항에 있어서, 상기 식후 포도당 일탈은 인슐린만의 적절한 피하 투여량에 의한 치료에 의해 생성되는 것으로부터 감소되는 인슐린 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 임상적으로 의미 있는(relevant) 후기 식후 저혈당증의 사례의 빈도가 인슐린만의 적절한 피하 투여량에 의한 치료에 비해 감소되는 인슐린 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 임상적으로 의미 있는(relevant) 후기 식후 저혈당증의 발생이 감소되는 인슐린 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 체중 증가가 감소되는 인슐린 조성물.

청구항 16

인슐린 관련 장애의 치료용 인슐린 조성물로서, 상기 조성물은 다이케토피페라진과 인슐린을 포함하고 폐 투여에 적합하며, 경구 당뇨 의약과의 병용에 이용되는 것인 인슐린 조성물.

청구항 17

다이케토피페라진과 인슐린을 포함하는 폐 투여에 적합한 약학적 조성물로서, 식사 시작 10분 전부터 식사 시작 30분 후 사이에 투여시에 투여 60분 이내에 최대 포도당 제거 속도를 유도하고, 포도당 제거 속도는 최대값에 도달한 80분 이내에 최대값의 절반으로 떨어지는 약학적 조성물.

청구항 18

인슐린 관련 장애의 치료용 인슐린 조성물로서, 상기 조성물은 폐 투여에 적합하고 다이케토피페라진과 인슐린을 포함하며, 식사 시작 10분 전부터 식사 시작 30분 후 사이에 투여시에 투여 60분 이내에 최대 포도당 제거 속도를 유도하고, 포도당 제거 속도는 최대값에 도달한 80분 이내에 최대값의 절반으로 떨어지는 인슐린 조성물.

청구항 19

다이케토피페라진과 인슐린을 포함하는 폐 투여에 적합한 약학적 조성물로서, 식사 시작 10분 전부터 식사 시작 30분 후 사이에 투여시에 총 인슐린 노출[$INS-AUC_{0-y}$, $3 \leq y \leq 6$]이 유사한 경우 피하 투여되는 인슐린보다 인슐린 노출 ($INS-AUC_{0-x}$, $x \leq 3$ 시간) 또는 포도당 제거 ($(GIR-)AUC_{0-x}$, $x \leq 3$ 시간)의 95% 신뢰 간격에서의 더 낮은 변이 계수를 유도하는 약학적 조성물.

청구항 20

인슐린 관련 장애의 치료용 인슐린 조성물로서, 상기 조성물은 폐 투여에 적합하고 다이케토피페라진과 인슐린을 포함하며, 식사 시작 10분 전부터 식사 시작 30분 후 사이에 투여시에 총 인슐린 노출[$INS-AUC_{0-y}$, $3 \leq y \leq 6$]이 유사한 경우 피하 투여되는 인슐린보다 인슐린 노출 ($INS-AUC_{0-x}$, $x \leq 3$ 시간) 또는 포도당 제거 ($(GIR-)AUC_{0-x}$, $x \leq 3$ 시간)의 95% 신뢰 간격에서의 더 낮은 변이 계수를 유도하는 인슐린 조성물.

청구항 21

제17항 또는 제19항에 있어서, 상기 다이케토피페라진이 푸마릴 다이케토피페라진인 약학적 조성물.

청구항 22

제17항 또는 제19항에 있어서, 임상적으로 의미 있는(relevant) 후기 식후 저혈당증의 사례의 빈도가 인슐린만의 적절한 피하 투여량에 의한 치료에 비해 감소되는 약학적 조성물.

청구항 23

제17항 또는 제19항에 있어서, 최대 혈청 인슐린 농도가 15분 이내에 도달되는 약학적 조성물.

청구항 24

제18항 또는 제20항에 있어서, 상기 다이케토피페라진이 푸마릴 다이케토피페라진인 인슐린 조성물.

청구항 25

제18항 또는 제20항에 있어서, 상기 인슐린 관련 장애는 당뇨병인 인슐린 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 인슐린 관련 장애는 제2형 당뇨병인 인슐린 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 인슐린 관련 장애는 제1형 당뇨병인 인슐린 조성물.

청구항 28

제18항 또는 제20항에 있어서, 후기 식후 저혈당증의 위험이 증가되지 않는 인슐린 조성물.

청구항 29

다이크토피페라진과 인슐린을 포함하는 폐 투여에 적합한 약학적 조성물로서, 식사 시작 10분 전부터 식사 시작 30분 후 사이에 투여시에 유사한 인슐린 노출을 제공하는 인슐린 투여량의 피하 투여의 경우보다 적은 치료 후 HbA1c 대 치료 전 HbA1c 비를 나타내는 약학적 조성물.

청구항 30

인슐린 관련 장애의 치료용 인슐린 조성물로서, 상기 조성물은 폐 투여에 적합하고 다이크토피페라진과 인슐린을 포함하며, 식사 시작 10분 전부터 식사 시작 30분 후 사이에 투여시에 유사한 인슐린 노출을 제공하는 인슐린 투여량의 피하 투여의 경우보다 적은 치료 후 HbA1c 대 치료 전 HbA1c 비를 나타내는 인슐린 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2005년 3월 31일 출원된 미국 가출원 제60/667,393호의 35 U.S.C § 119(e)하에서의 우선권을 주장하며, 2006년 1월 10일 출원된 미국 출원 제11/329,686호의 일부 계속 출원이며, 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 편입된다.

[0003] 본 발명은 당뇨의 치료 및 혈중 포도당(blood glucose) 조절의 개선 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 방법은 비당뇨 개체의 인슐린 반응 속도론(kinetics)을 모방함으로써 후기 식후 저혈당증의 위험을 감소하면서 식후 포도당 수준의 우수한 조절을 제공한다.

배경기술

[0004] 당뇨병은 현재 세계적으로 2억 명 이상의 사람들이 앓는 질환이다. 제1형 당뇨는 이 숫자의 약 10%를 차지하며, 췌장의 랑게르한스 섬에서의 인슐린 분비 β 세포의 자가 면역 파괴의 결과이다. 생존은 매일 다수의 인슐린 주사에 의존한다. 제2형 당뇨는 환자의 나머지 90%를 차지하며, 유병률이 증가하고 있다. 제2형 당뇨는 항상 그러한 것은 아니지만 흔히 비만과 연관되며, 기존에는 후기 발병 또는 성인 당뇨라고 지칭되었지만, 지금은 젊은 사람들에서도 발병이 증가 추세에 있다. 이는 인슐린 저항성 및 불충분한 인슐린 분비의 조합에 의해 유발된다.

[0005] 스트레스를 받지 않는 정상적인 개체의 경우, 기저 포도당 수준은 내인적인 피드백 루프에 의해 매일 매일 동일하게 유지되는 경향일 것이다. 혈장 포도당(plasma glucose) 농도의 어떠한 증가 경향도 인슐린 분비의 증가 및 글루카곤 분비의 억제에 의해 상쇄되며, 이는 간 포도당 생산(포도당 신합성 및 글리코겐 저장으로부터의 배출) 및 조직 포도당 취득을 조절하여 혈장 포도당 농도를 일정하게 유지한다. 만일 개체가 체중이 증가하거나 임의의 다른 이유로 인슐린 저항성이 되면, 혈중 포도당 수준은 증가할 것이고, 인슐린 저항성을 보상하기 위해 인슐린 분비의 증가로 이어질 것이다. 그러므로, 포도당 및 인슐린 수준은 포도당의 상대적으로 정상적인 생산 및 이용을 유지하면서 이들 농도의 변화를 최소화하도록 조정된다.

[0006] 인슐린 분비의 서로 다른 5개의 단계가 확인되었다: (1) 인슐린이 흡수후 상태에서 배출되는 기저 인슐린 분비;

(2) 췌장 신경분포(innervation)에 의해 매개되어 임의의 영양분이 창자에 의해 흡수되기 전에 음식물의 모습, 냄새 및 맛에 의해 인슐린 분비가 촉발되는 두부(cephalic) 단계; (3) β 세포가 포도당 또는 다른 분비촉진제의 빠른 증가에 노출된 뒤 처음 5-10분 이내에 최초 인슐린 분출이 배출되는 1단계 인슐린 분비; (4) 인슐린 수준이 보다 점진적으로 상승하고 자극의 정도 및 지속에 관계되는 2단계 인슐린 분비 및 (5) 시험관 내에서만 기술되어 온 3단계 인슐린 분비. 이들 단계 동안에, 인슐린은 많은 다른 호르몬들처럼 박동(pulsatile) 식으로 분비되어, 혈액 내 진동성(oscillatory) 농도로 이어진다. 진동은 혈중 포도당 농도의 동요와 관련된 느린 진동(80-120분마다 발생)에 중첩된 빠른 펄스(8-15분마다 발생)를 포함한다.

[0007] 인슐린 분비는 포도당 이외의 다른 에너지 기질(특히 아미노산)뿐 아니라 호르몬 및 약물에 의해서도 유도될 수 있다. 주목할 것은 음식물 소화 뒤에 관찰되는 인슐린 반응은 혈중 포도당 수준의 증가에 의해서만 설명될 수 있지 아니하고, 음식 내 유리 지방산 및 기타 분비촉진제의 존재, 신경 활성화된 두부 단계 및 위장관(gastrointestinal) 호르몬과 같은 다른 인자들에 의해서도 좌우된다는 점이다.

[0008] 개체에게 정맥 내 포도당 투입(challenge)을 제공할 경우, 두 단계 인슐린 반응이 관찰되고, 이는 피크를 갖는 빠른 증가, 피크간 최저점 및 후속하는 보다 느리게 증가하는 단계를 포함한다. 이 두 단계 반응은 포도당 거환이나 포도당 주입 후와 같이 포도당 농도가 빠르게 증가할 때에만 관찰된다. 생리학적 조건하에서 관찰되는 포도당 투여의 보다 느린 증가는 포도당의 거환 주사에 대한 반응으로 관찰되는 잘 정의된(well-defined) 두 단계 반응 없이 보다 점진적으로 증가하는 인슐린 분비를 유도한다.

[0009] 정상적인 생리학적 조건하에서의 1단계 인슐린 반응의 모델링은 포도당의 정맥 내 거환 주사의 경우 관찰되는 것보다(대략 3-10분 내에 C_{max} 도달) 식사 후에 포도당 농도가 보다 점진적으로 증가한다는 것(대략 20분 내에 C_{max} 도달)을 입증하였다.

[0010] 건강한 췌장 β 세포는 음식과 같은 포도당 노출에 대해 초기 반응을 생성하고, 이는 문맥순환 및 말초 모두에서 혈청 인슐린을 빠르게 상승시킨다. 역으로, 손상된 1단계 인슐린 반응을 갖는 결함성 β 세포는 음식과 같은 포도당 노출에 대해 완만한 반응을 생성한다.

[0011] 포도당 소화 뒤의 상대적으로 빠른 초기 인슐린 반응이 식후 포도당 항상성의 유지에 중요 역할을 한다는 것을 증거는 점차 시사하고 있다. 인슐린 농도의 초기 급증은 주로 내인성 포도당 생산의 억제를 통해 최초 포도당 일탈(excursions)을 제한할 수 있다. 그러므로, 당뇨를 가진 개체에서의 빠른 인슐린 반응의 유도는 개선된 혈중 포도당 항상성을 만들어 낼 것으로 예측된다.

[0012] 정상적인 개체에서, 음식은 인슐린 분출의 분비를 유도하여, 혈청 인슐린 농도의 상대적으로 빠른 돌기(spike)를 생성하고, 이는 상대적으로 빠르게 감쇠한다(도 1 참조). 이 초기 단계 인슐린 반응은 간으로부터의 포도당 배출의 중단(shut-off)의 원인이 된다. 그러면 항상성 메커니즘이 인슐린 분비(및 혈청 인슐린 수준)를 포도당 부하(load)에 맞춘다. 이는 온건하게 상승한 혈청 인슐린 수준의 기저 선으로의 느린 감쇠로 관찰되며, 2단계 속도론이다.

[0013] 제2형 당뇨병은 혈중 포도당 수준의 증가에 대해 지연된 반응을 전형적으로 나타낸다. 정상적인 개인은 보통 음식물의 섭취 후 2-3분 이내에 인슐린을 배출하기 시작하는 반면, 제2형 당뇨병 환자들은 혈중 포도당이 상승하기 시작할 때까지 내인성 인슐린을 분비하지 않을 수 있고, 그리고 다음으로 농도의 확장된 고원부까지의 느린 상승인 2단계 속도론이 나타난다. 그 결과, 내인성 포도당 생산이 섭취 후에 중단되지 않고 계속되며 환자는 고혈당증(혈중 포도당 수준의 상승)을 경험하게 된다.

[0014] 식사에 의해 유도되는 인슐린 분비의 상실은 β 세포 기능의 가장 초기의 교란들 가운데 하나이다. 유전적 인자가 중요한 역할을 하기도 하지만, 어떤 인슐린 분비 교란은 후천적인 것으로 보이며 최적의 포도당 조절을 통해 최소한 부분적으로는 가역적으로 될 수 있다. 식사 후 인슐린 요법을 통한 최적의 포도당 조절은 투여된 인슐린에 대한 정상적인 조직 반응성 및 혈청 인슐린 농도의 급격한 증가 모두를 요구함으로써 자연적인 포도당 유도 인슐린 배출의 상당한 개선으로 이어질 수 있다. 그러므로, β 세포 기능의 과다한 상실을 갖지 않는 초기 제2형 당뇨병 환자의 치료에서 제시되는 당면과제는 식사 후 인슐린의 급증을 복원하는 것이다.

[0015] 1단계 속도론의 손실에 덧붙여, 초기 제2형 당뇨병 환자는 식사 후에 포도당 배출을 중단시키지 않는다. 질병의 진행에 따라, 췌장에 부여되는 부하는 인슐린을 생산하는 이의 능력을 더 열화시키고 혈중 포도당 수준의 조절은 점진적으로 악화된다. 체크해 나가지 않으면, 이 질병은 인슐린 생산의 부족이 완전히 발달한 제1형 당뇨병에 전형적인 정도에 근접하는 지점까지 진행할 수 있다. 그러나, 제1형 당뇨병은 시초의 위기 후에 초기 "허니문" 단

계를 포함할 수 있는데, 여기에서는 인슐린은 여전히 생산되지만 초기 제2형 질병과 유사한 배출 결함이 나타난다.

[0016] 대부분의 초기 제2형 당뇨병은 현재 경구 약제로 치료되지만, 그 성공은 제한적이다. 피하 주사 역시 제2형 당뇨병에 인슐린을 제공하는 데 거의 이상적이지 않으며, 지연되고, 가변적이고, 낮은 작용 개시 때문에 인슐린 작용을 실제로는 악화시킬 수도 있다. 그러나, 만일 인슐린을 음식과 함께 정맥 내 투여한다면 초기 제2형 당뇨병 환자는 간 포도당 배출의 종료(shutdown)를 경험하며, 생리학적 포도당 조절의 증가를 나타낸다는 것이 알려져 있다. 또한, 인슐린 요법이 없을 때보다 빠른 속도로 그 유리 지방산 수준이 떨어진다. 제2형 당뇨병의 치료에 효과적일 수 있는 가능성은 있지만, 인슐린의 정맥 내 투여는 합리적인 해결책이 아닌데, 그 이유는 환자가 매 식사마다 인슐린을 정맥 내 투여하는 것은 안전하거나 실행 가능하지 않기 때문이다.

[0017] 당뇨병 환자에서의 상당한 병리(및 이환률)는 혈중 포도당의 불충분한 조절과 연관되어 있다. 원하는 정상적인 범위의 위 및 아래 모두로의 혈중 포도당 농도의 이탈은 문제를 일으킨다. 생리학적 인슐린 배출의 모방에 실패하는 치료에서, 인슐린 농도의 상승은 식사로부터 기인하는 포도당 부하에 완전히 반응하기에 충분히 높은 포도당 제거 속도를 만들어내지 않는다. 이는 간으로부터의 포도당 배출 중단에 의해 더 악화될 수 있다. 또한, 많은 형태의 인슐린 요법에서, 혈청 인슐린 수준 및 포도당 제거 속도는 식이 포도당 부하가 경감된 후에도 상승된 상태로 유지되어, 저혈당증의 위험이 된다. 인슐린 투여량을 증가함으로써 피크 포도당 부하를 더 잘 조절하려는 시도는 이 위험을 더 증가시킨다. 사실, 식후 저혈당증은 인슐린 요법의 흔한 결과로서, 저혈당증의 심각도에 따라서 환자들이 식사 사이에 간식을 먹도록 종종 유발하거나 또는 심지어는 이를 필수화시킨다. 이는 인슐린 요법과 종종 연관된 체중 증가에 기여한다. 이들 위험 요소들 및 이의 발생 빈도 및 심각도는 본 기술분야에서 널리 이해되고 있다.

[0018] 현재의 인슐린 요법 양식은 내인성 생성 인슐린을 보충 또는 대체하여 기저 및 2단계 유사 프로파일을 제공하지만, 1단계 속도론은 모방하지 않는다(도 2 참조). 또한, 종래의 인슐린 요법은 종종 매일 1회 또는 2회의 인슐린 주사를 포함한다. 그러나, 혈중 포도당 수준의 보다 나은 조절을 제공하는 하루 3회 이상의 투여와 같은 보다 집중적인 요법은 명백히 유익함에도 불구하고(예컨대 Nathan, D.M., *et al.*, *N. Engl J Med* 353:2643-53, 2005 참조), 많은 환자들은 추가 주사의 수용을 꺼리고 있다.

[0019] 최근까지, 피하(SC) 주사는 제1형 및 제2형 당뇨병 모두의 환자에 대한 인슐린 전달의 유일한 경로였다. 그러나, SC 인슐린 투여는 투여된 인슐린에 대한 최적의 약물동력학으로 이어지지 않는다. 혈액에의 흡수는(속작용성 인슐린 유사체의 경우에도) 혈청 인슐린 농도의 빠른 돌기라는 식이 생리학적 인슐린 분비 패턴을 모방하지 않는다. 인슐린의 발견 이래, 투여되는 인슐린의 약물동력학 개선 및 SC 주사와 연관된 불편 감소에 의한 순응도 개선에 있어서의 그 실행 가능성과 관련하여 대안적인 투여 경로들이 연구되어 왔다.

[0020] 상세하게 평가되어 온 대안적인 인슐린 투여 경로는 피부, 경구, 볼, 코, 및 폐 경로를 포함한다. 피부 인슐린 적용은 효율이 높은 피부 장벽을 가로질러 재현 가능하고 충분한 인슐린 전달을 생성하지 않는다. 효과적인 경구 인슐린 투여는 아직 달성되지 않았으며, 이는 창자 내 특이적 펩티드 담체 시스템의 부족 및 단백질의 소화로 주로 기인한다. 코 인슐린 적용은 코 점막을 가로지르는 인슐린의 보다 빠른 흡수로 이어지지만, 1단계 속도론에 의한 것은 아니다. 코로 투여되는 인슐린의 상대적 생체이용률은 낮으며, 높은 비율의 부작용 및 치료 실패가 존재한다. 볼 흡수 인슐린 역시 1단계 배출을 모방하지 못한다(Raz, I. *et al.*, Fourth Annual Diabetes Meeting, Philadelphia, PA, 2004).

[0021] 최근, 인슐린의 폐 적용이 실용적인 인슐린 전달 시스템이 되어 오고 있다. 개발 중인 몇몇 폐 인슐린 제형은 전형적인 피하 전달 제품보다 혈액 내 빠른 인슐린 출현을 제공하지만(도 3 참조), 1단계 속도론의 모든 측면을 충분히 재현하지 않는 것은 명백하다.

[0022] 그러므로, 혈중 포도당 수준의 개선된 조절을 위한 생리학적 식후 인슐린 약물동태학 및 약물동력학을 제공하기 위해 1단계 속도론을 모방할 수 있는 인슐린 제형에 대한 요구가 존재한다.

[0023] 발명의 개요

[0024] 본 발명은 당뇨병의 치료 및 당뇨병 환자의 혈중 포도당 수준의 우수한 조절을 가져오는 방법을 제공한다. 이 방법은 비당뇨 개체의 인슐린 배출 속도론을 모방하는 흡입형 인슐린 조성물을 식사의 시작시에 또는 직후에 투여함으로써 저혈당증의 위험을 감소하면서 식후 포도당 수준의 항상성 조절의 재취득을 가능케 한다.

[0025] 본 발명에 따른 한 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 가진 환자의 식후 포도당 일탈(excursions)을 감소하는 방법으로서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 임상적으로 의미 있는

(relevant) 후기 식후 저혈당증의 발생이 감소되는 방법이 제공된다.

- [0026] 본 발명에 따른 다른 구체예에서, 상기 인슐린 조성물은 식사 시작 근처에서 투여된다. 한 구체예에서 인슐린 조성물은 식사 시작 대략 10분 전부터 식사 시작 대략 30분 후에 투여된다.
- [0027] 또다른 구체예에서, 인슐린 조성물은 다이케토피페라진과 인간 인슐린간의 복합체를 포함하고 다이케토피페라진은 푸마릴 다이케토피페라진이다. 본 발명에 따른 구체예에서, 조성물은 건조 분말로서 흡입에 의해 투여된다.
- [0028] 본 발명의 또다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 가진 환자의 식후 포도당 일탈을 감소하는 방법으로서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 임상적으로 의미 있는 후기 식후 저혈당증의 발생이 감소되는 방법이 제공되고, 이는 지속성 기저 인슐린을 투여하는 것을 더 포함한다.
- [0029] 구체예에서, 인슐린 관련 장애는 당뇨병이다. 다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애는 제2형 당뇨병이다. 또다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애는 제1형 당뇨병이다.
- [0030] 다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 가진 환자의 식후 포도당 일탈을 감소하는 방법으로서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 식후 포도당 일탈은 실질적으로 유사한 인슐린 노출을 제공하는 피하 투여 인슐린의 투여량에 기인하는 식후 포도당 일탈보다 적고, 평균 포도당 일탈이 피하 투여에서보다 약 25% 이상 적은 방법이 제공된다.
- [0031] 또다른 구체예에서, 식후 포도당 일탈은 인슐린만의 적절한 피하 투여량에 의한 치료에 의해 생성되는 것보다 감소된다.
- [0032] 다른 구체예에서, 임상적으로 의미 있는 후기 식후 저혈당증의 사례의 빈도가 인슐린만의 적절한 피하 투여량에 의한 치료에 비해 감소된다.
- [0033] 본 발명에 따른 다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 가진 환자의 식후 포도당 일탈을 감소하는 방법으로서, 인간 인슐린 및 푸마릴 다이케토피페라진을 포함하는 흡입형 인슐린 조성물을 식사 시작 근처에서 투여하는 단계를 포함하고, 임상적으로 의미 있는 후기 식후 저혈당증의 발생이 감소되는 방법이 제공된다. 한 구체예에서, 인슐린 조성물은 식사 시작 대략 10분 전부터 식사 시작 대략 30분 후에 투여된다. 다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애는 당뇨병이다. 또다른 구체예에서, 이 방법은 지속성 기저 인슐린을 투여하는 것을 더 포함한다.
- [0034] 본 발명에 따른 한 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 가지고 기저 인슐린으로 치료받고 있는 환자의 식후 포도당 일탈을 감소하는 방법으로서, 인간 인슐린 및 푸마릴 다이케토피페라진을 포함하는 흡입형 인슐린 조성물을 식사 시작 근처에서 투여하는 단계를 포함하고, 임상적으로 의미 있는 후기 식후 저혈당증의 발생이 감소되는 방법이 제공된다.
- [0035] 본 발명의 다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 가진 환자의 식후 포도당 일탈을 감소하는 방법으로서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 환자의 총 인슐린 노출($INS-AUC_{0-y}$, $3 \leq y \leq 6$ 시간)이 인슐린의 적절한 피하 투여량에 의해 생성되는 것을 실질적으로 초과하지 않고, 식후 포도당 일탈이 감소되는 방법이 제공된다. 이 방법의 또다른 구체예에서, 후기 식후 저혈당증의 위험이 증가되지 않는다.

발명의 상세한 설명

- [0085] 당뇨 치료를 위한 인슐린 요법의 흔한 문제는 식이 포도당 부하를 조절하는 데 충분한 인슐린 투여가 포도당 제거 속도의 상승을 식사 후에 지속될 수 있는 연장된 간격 동안 생성하여, 식후 저혈당증으로 이어진다는 점이다. 피하 투여 후 인슐린의 혈중 수준의 증가는 정상적인 개체에서 관찰되는 식이 포도당에 대한 생리학적 반응보다 당뇨 환자에서 상당히 느리다. 그러므로 혈청 인슐린 수준이 보다 빠르게 상승한 뒤 하강하도록 하는 인슐린 조성물 및 방법은 최대의 포도당 제거 속도를 달성하는 보다 생리학적인 수단을 유도한다. 이는 투여된 인슐린의 효과의 많은 부분을 식중 시간 간격으로 압축함으로써, 식후 저혈당증의 위험을 줄이고 식이 포도당에 대한 보다 정상적인 생리학적 인슐린 반응을 얻는 효과를 가진다.
- [0086] 임의의 시간 시점에서의 포도당 제거 속도는 그 시점에서의 인슐린 농도의 함수라고 일반적으로 가정되어 왔다. 실은, 임의의 특정 인슐린 농도가 달성하는 포도당 제거 속도는 기존의 인슐린 농도에 의해 영향받는다. 따라서 포도당 제거 속도는 기존의 높은 인슐린 수준에 의해 강화되어, 임의의 특정 인슐린 농도에 대해 포도당 제거 속도는 피실험체가 앞선 시간 간격에서 고 인슐린 농도를 경험하였을 때 더 크게 된다. 본 발명자들은 피크 인슐린 농도에 보다 점진적으로 접근할 때보다 인슐린 농도의 크고 급한 피크에 반응하여 이 강화가 포도당 제거

속도를 최대값으로 훨씬 더 빠르게 이동시킨다는 것을 이제 놀랍게도 발견하였다.

- [0087] 본 발명의 흡입형 인슐린 조성물인 인슐린/다이케토피페라진 마이크로입자(테크노스피어®/인슐린, TI)가 식사의 시작에서 또는 직후에 투여될 때, 식사 후 혈중 포도당 수준은 환자가 자신의 질환을 피하 인슐린 또는 경구 의약으로 조절 시도할 때보다 더 엄격하게 조절된다.
- [0088] 전형적인 속작용성 피하(SC) 투여형 인슐린의 경우, 최대 인슐린 농도는 약 30 내지 45분 내에 도달될 수 있고 이 고원부(plateau)에서 수 시간 동안 유지된다(도 2). 그러나, 포도당 제거 속도(포도당 주입 속도[GIR]로서 측정)는 이 고원부 단계를 통해 계속 상승하며(도 5), 인슐린 농도가 감쇠하기 시작할 때에야(도 4) 피크를 이룬다. 대조적으로, 생리학적 1단계 인슐린 배출을 모방하는 투여의 경우 인슐린 농도는 훨씬 높은 수준에서 피크를 이루고 약 15분까지는 떨어지기 시작한다(도 1). 그러나, GIR은 인슐린 농도의 피크 후에 계속 상승하지만, 1시간 미만에서 최대값에 도달한 뒤 인슐린 농도와 함께 떨어진다(도 4). 3시간까지는 이 인슐린에 의해 달성될 포도당 제거의 많은 부분이 발생했지만, 피하 인슐린은 그 효과의 1/3 미만을 발휘하였다(도 5).
- [0089] 인슐린 농도의 급돌기의 강화 효과의 이점을 이용하여, 1단계 속도론을 모방하는 인슐린 요법 기법은 몇몇 장점을 제공할 수 있다. 이러한 인슐린 제형은 식사 전의 소정의 기간에서 보통 섭취하는 보다 느리게 흡수되는 인슐린과는 달리 식사 개시 수 분 내에 일반적으로 투여된다. 간격은 포도당 제거 속도가 인슐린 농도의 함수라는 암묵적인 가정하에 최대 인슐린 농도를 달성하는 데 필요한 시간에 일반적으로 기초한다. 그러나, 포도당 제거 속도는 인슐린 농도의 고원부를 통해 계속 증가하기 때문에, 포도당 수준이 정상 범위를 초과하는 것을 막기에 충분히 큰 투여량은 식사 후 수 시간 후의 결과적인 고 포도당 제거 속도가 저혈당증으로 이어질 위험을 제기한다. 혈청 인슐린 농도의 급피크를 유발하는 인슐린 제제의 강화 효과 때문에, 이는 보다 용이하게 식사와 조화될 수 있다. 최대 포도당 제거 속도의 빠른 획득은 식사 시간 투여에, 또는 식사 개시 후 1시간까지에 적합하다. 인슐린 농도의 2단계 감쇠는 식사 후 시간에서 저혈당증을 유도할 위험을 감소시킨다. 인슐린 생산 능력을 다소 유지하고 있는 당뇨 환자에서는 내인성 2단계 및 기저 인슐린도 강화되어 그 제한된 인슐린의 효력을 증가시키고 췌장 스트레스를 감소시킨다는 점에서 추가 장점이 실현된다. 외인성 투여되는 본 발명의 인슐린 조성물로 췌장 스트레스를 감소시키는 방법은 계류중인 미국 특허출원 제60/704,295호, "Methods of Preserving the Function of Insulin-Producing Cells in Diabetes"에 개시되어 있고, 이는 다이케토피페라진/인슐린 조성물을 투여함으로써 췌장 스트레스를 감소시키는 방법에 관한 모든 교시와 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다. 외인성 인슐린의 투여는 췌장의 인슐린 분비도 억제한다. 급피크를 이루는 인슐린으로 달성되는 기저선으로의 보다 빠른 복귀는 췌장 분비의 보다 초기의 재취득 및 혈중 포도당 수준의 항상성 조절의 재확립을 가능케 하여, 치료 후 저혈당증 및 혈중 포도당 수준의 일탈의 위험을 더 감소시킨다. 유의적 수준의 인슐린을 생산하지 않는 당뇨 환자의 경우 급피크를 이루고 지속성인 외인성 인슐린과의 조합 치료로부터 유사한 장점이 고려된다.
- [0090] 본 명세서에서 이용되는 생리학적 식사 시간 또는 1단계 인슐린 배출(또는 약물동태학)의 모방은 생리학적 반응의 모든 특징들의 정확한 반복을 반드시 의미하지는 않는다. 이는 상대적으로 빠른 농도 상승(투여로부터 약 15분 미만 또는 기저선으로부터의 최초의 이탈) 및 하강(피크 후 80분, 바람직하게는 50분, 더 바람직하게는 35분까지 최대값의 절반으로의 하락) 모두를 구성하는 혈액 내 인슐린 농도의 돌기 또는 피크를 생성하는 기법을 일컬을 수 있다. 이는 달성되는 최대 인슐린 농도로의 보다 점진적인 상승(20분 내지 수 시간) 및 최대 농도 부근에서의 지속되는 고원부를 생성하는 방법과 대조된다. 이는 인슐린 농도의 돌기가 식사의 시작과 신뢰성 있게 조화될 수 있는 기법을 일컬을 수도 있다. 이는 투여 후 약 30-90분, 바람직하게는 45-60분 가량 이내에 최대 포도당 제거 속도를 달성하는 기법을 일컬을 수도 있다. 일반적으로, 1단계 배출을 모방하는 기법은 정맥 내 주사의 훈련과 같은 특수한 의학적 훈련 없이 당뇨 환자가 자신에게 시행할 수 있는 것이기도 하다. 특수한 의학적 훈련은 의학 전문가가 아닌 사람들이 일상적으로 이용하는 건조 분말 흡입기와 같은 의학 기구를 이용하는 훈련을 포함하지 않을 것이다. 본 명세서에서 이용되는 "식사", "식사들", 및/또는 "식사 시간" 등은 전통적인 식사들 및 식사 시간들을 포함한다; 그러나, 이들은 크기 및/또는 시점에 관계없이 임의의 양식의 소화를 또한 포함한다.
- [0091] 우수한 혈중 포도당 조절은 (상승된) 포도당 농도(AUC_{GLU})에 대한 감소된 노출, HbA1c(글리코실화 헤모글로빈)의 감소된 수준, 저혈당증의 저감된 잠재 가능성(위험) 또는 발생, 치료에 대한 반응의 감소된 가변성 등으로 평가할 수 있다. 글리코실화 헤모글로빈 수준은 과거 3개월에 걸친 전체 혈중 포도당 조절과 상관 관계를 가진다. 일반적으로, 다양한 시간 간격에 대해 유사한 수준의 인슐린 노출(AUC_{INS})에서 서로 다른 절차들의 결과를 비교한다. 포도당 노출 및 저혈당증의 위험은 포도당 제거 속도가 시간 경과에 따른 포도당 부하에 얼마나 잘 부합

되는지에 궁극적으로 좌우된다. 이는 다시 단순히 곡선 아래의 면적이 아니라 인슐린 농도 곡선의 모양에 일반적으로 좌우될 것이다. 생리학적 1단계 반응에 전형적인 인슐린 농도의 급상승 및 하강은 포도당 제거 속도를 식이 포도당 부하에 부합시키는 데 적합하다.

[0092] 바람직한 1단계 속도론은 3,6-다이(푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-다이케토피페라진(이하 푸마릴 다이케토피페라진 또는 FDKP로 지칭)에 복합체화된 인슐린을 함유하는 건조 분말 인슐린 제형의 폐 투여를 통해 얻을 수 있다. 다이케토피페라진의 약물 전달 용도는 본 기술분야에 공지되어 있다(예컨대 미국특허 제5,352,461호, "Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System; 제5,503,852호, "Method for Making Self-Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System; 제6,071,497호, "Microparticles for Lung Delivery Comprising Diketopiperazine; 및 제6,331,318호, "Carbon-Substituted Diketopiperazine Delivery System"을 참조할 수 있고, 이들 각각은 다이케토피페라진 및 다이케토피페라진 매개 약물 전달에 관한 모든 교시와 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다). 다이케토피페라진 및 기타 마이크로입자를 이용한 폐 약물 전달은 미국특허 제 6,428,771호, "Method for Drug Delivery to the Pulmonary System"에 개시되어 있고, 이는 다이케토피페라진 기반 조성물의 폐 계통에의 전달에 대한 모든 교시와 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다. 인슐린과 FDKP의 복합체(complex), 그 형성, 성질 및 용도가 미국특허 제6,444,226호 및 제6,652,885호, "Purification and Stabilization of Peptide and Protein Pharmaceutical Agents"에 개시되어 있고, 이들 각각은 FDKP-복합체화된 약제의 형성 및 투여에 대한 모든 교시와 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다. 다이케토피페라진과 인슐린의 복합체의 제조의 추가 방법이 계류중인 미국 가특허출원 제60/717,524호, "Methods of Drug Formulation Based on Increasing the Affinity of Active Agents for Crystalline Microparticle Surfaces"에 개시되어 있고, 이는 다이케토피페라진과 인슐린의 복합체의 제조에 대한 모든 교시와 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다. 분말의 전달에 특히 유리한 기구는 미국특허출원 제10/655,153호, "Unit Dose Cartridge and Dry Powder Inhaler" 및 미국특허출원 제6,923,175호, "Inhalation Apparatus"에 개시되어 있고, 이들 각각은 인슐린 조성물의 폐 전달에 대한 모든 교시와 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다.

[0093] 테크노스피어®/인슐린의 흡입에 의한 투여는 피하 투여되는 인슐린보다 빠르게 상승하는 혈청 인슐린 수준으로 이어지고(도 9a), 정상적 개체에서의 식사-연관 포도당에 대한 인슐린 반응을 보다 가깝게 근사한다. 또한, 포도당의 식사 후 일탈은 SC 투여형 인슐린에서보다 TI 투여 후에 식사 후 기간에서 더 큰 정도로 제한된다(도 10). 조절된 임상 시험에서, 환자의 인슐린에 대한 총 노출은 환자에게 TI 또는 SC가 투여되었는지에 관계없이 같지만, 정상 혈중 포도당 수준으로부터의 식사 후 일탈은 SC 인슐린의 경우보다 TI의 경우에 유의적으로 적다(약 절반)(도 10). 그러므로, 건강한 개체의 인슐린 반응을 근사하는 방식의 인슐린 전달은 당뇨 환자가 식사 후 기간 동안 자신의 혈중 포도당 수준에 대한 더 큰 조절을 달성할 수 있도록 해 준다.

[0094] 온건하게 중증인 HbA1c(3개월 기간에 걸친 혈중 포도당 수준의 조절의 지표)의 상승을 갖는 환자에서, TI에 의한 치료는 대조군 치료된 개인에 비해 HbA1c 수준의 감소의 결과로 나타나고(도 17), 시간 경과에 따른 TI 치료에 의한 혈중 포도당 수준의 우수한 조절을 입증한다.

[0095] 더 나아가, 정규 기저 인슐린 투여에 TI를 첨가하면 HbA1c 수준의 통계적으로 유의적이고 투여량 의존적인 감소 및 식사 후 포도당 일탈에 대한 투여량 의존적 효과가 생성된다.

[0096] 포도당에 대한 정상 인슐린 반응을 실질적으로 모방하고 식사 후 포도당 일탈을 실질적으로 감소하는 TI의 능력은 당뇨 환자의 일반적 건강에 추가 잇점을 가질 수 있다. 과도한 식사 후 포도당 일탈은 아테롬성 경화증 및 눈, 신장 및 말초 자율 신경계에 영향을 주는 당뇨의 합병증인 당뇨병성 혈관 질환에 연관되어 있다. 그러므로, 본 발명의 교시에 따른 TI의 투여는 혈중 포도당 수준의 우수한 조절을 제공하고, 이는 당뇨 증상의 보다 양호한 관리 및 당뇨 환자의 보다 양호한 전체적 건강으로 이어진다.

[0097] 단백질 및 펩티드와 같은 대형 중합체의 다이케토피페라진에서의 복합체화(complexation)는 금속 이온 또는 기타 소분자와 같은 불순물 또는 오염물을 제거하는 데 이용할 수 있다. 다이케토피페라진은 또한 복합체화된 물질의 전달의 안정화 및 향상 모두에 작용한다. 활성 약제의 생물학적 막을 가로지르는 수송을 촉진하는 제형 또한 개발되어 왔다. 이 제형은 (i) 전하를 띠거나 중성일 수 있는 활성 약제, 및 (ii) 약제의 전하를 가리고 그리고/또는 막과 수소 결합을 형성하는 수송 촉진제로 형성된 마이크로입자를 포함한다. 이 제형은 제형의 투여 뒤에 혈액 내 활성 약제의 농도의 빠른 증가를 제공할 수 있다.

[0098] 테크노스피어®는 소형 입자에 펩티드를 복합체화 및 안정화시킬 수 있는 다이케토피페라진 기반 약물 전달 시스템을 지칭한다. 다이케토피페라진, 특히 푸마릴 다이케토피페라진(FDKP)은 약 2마이크론의 평균 직경을 갖는 마

이크로입자로 자기조립된다. 이 과정에서 이는 자기조립 동안 또는 후에 용액에 존재하는 인슐린과 같은 펩티드를 포획 또는 이와 복합체화할 수 있다. 일단 건조되면, 이 마이크로입자는 전신 순환에 대한 폐 전달을 위한 적합한 조성물이 된다. 폐 경로로 투여되면, 테크노스피어® 입자는 내부 폐의 pH 중성 환경에 용해되고, 펩티드의 전신 순환으로의 빠르고 효율적인 흡수를 촉진한다. FDKP 분자는 투여 수 시간 내에 소변에 비대사된 상태로 배설된다.

[0099] 또한, 다이케토피페라진의 염이 본 발명의 조성물에 이용될 수 있으며, 이는 계류중인 미국특허출원 제 11/210,710호, "Diketopiperazine Salts for Drug Delivery and Related Methods"에 개시되어 있고, 이는 다이케토피페라진 염 및 이의 인슐린의 폐 전달 용도에 대한 모든 교시와 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다.

[0100] 인슐린은 6,000돌턴의 공칭 분자량을 갖는 폴리펩티드로서, 돼지 및 소의 췌장을 처리하여 천연 산물을 분리함으로써 전통적으로 생산되어 왔다. 그러나, 보다 최근에는 재조합 기술이 시험관 내에서 인간 인슐린을 생산하는 데 이용되어 왔다. 수용액 내에서 천연 및 재조합 인간 인슐린은 6합체(hexamer) 입체형태(conformation)로 존재한다. 즉, 아연 이온의 존재하에 물에 용해되면 재조합 인슐린 6개 분자는 6합체 복합체에서 비공유결합적으로 연합되어 있다. 6합체 인슐린은 빨리 흡수되지 않는다. 재조합 인간 인슐린이 환자의 순환에 흡수되기 위해서, 6합체 형태는 2합체 및/또는 단량체 형태로 먼저 해리되어야 하고, 그 뒤에 물질이 혈류로 이동할 수 있다.

[0101] 예를 들어, 인슐린은 푸마릴 다이케토피페라진 제형에서 폐에 전달되어 3-10분 내에 피크 혈중 농도에 도달할 수 있다는 것이 발견되었다. 대조적으로, 푸마릴 다이케토피페라진 없이 폐 경로로 투여되는 6합체 인슐린은 피크 혈중 농도에 도달하는 데 25-60분이 전형적으로 소요되는 반면, 피하 주사로 투여될 때 6합체 인슐린은 피크 혈중 수준에 도달하는 데 30-90분이 소요된다. 이 특징은 인간을 포함하여 수 개의 종에서 수 차례에 걸쳐 성공적으로 재현되었다.

[0102] 인슐린으로부터 아연을 제거하면 바람직하지 못하게 짧은 보관 기간(shelf life)을 갖는 불안정한 인슐린을 전형적으로 생성한다. 아연을 제거하기 위한 정제, 안정화 및 인슐린의 향상된 전달이 다이케토피페라진 마이크로입자를 이용하여 입증되었다. 푸마릴 다이케토피페라진과 복합체화된 인슐린 제형은 안정하며, 수용가능한 보관 기간을 갖는 것으로 발견되었다. 아연 수준의 측정은 세척 단계가 포함되었을 때 아연이 복합체화 과정 동안 대부분 제거되어 안정한 전달 제형에서의 단량체 인슐린을 생성한다는 것을 보여 주었다.

[0103] 본 발명의 인슐린 조성물은 인슐린 요법을 필요로 하는 환자에 투여될 수 있다. 조성물은 바람직하게는 마이크로입자의 형태로 투여되고, 이는 폐 투여를 위한 건조 분말 형태이거나 식염수와 같은 적절한 약학적 담체에 현탁될 수 있다.

[0104] 마이크로입자는 바람직하게는 투여 직전까지 건조 또는 동결 건조 형태로 저장된다. 다음으로, 마이크로입자는 예컨대 본 기술분야에 공지된 건조 분말 흡입기를 이용한 흡입에 의하는 것과 같이 건조 분말로서 직접 투여될 수 있다. 대안으로, 마이크로입자는 예컨대 에어로졸로서의 투여를 위한 수용액으로서 충분한 부피의 약학적 담체에 현탁될 수 있다. 마이크로입자는 경구, 피하 및 정맥 내 경로를 통해 투여될 수도 있다.

[0105] 흡입 가능한 인슐린 조성물은 임의의 표적화된 생물학적 막, 바람직하게는 환자의 점막으로 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 환자는 당뇨병과 같은 인슐린 관련 장애로 고통받는 인간이다. 다른 구체예에서, 흡입 가능한 인슐린 조성물은 환자에게 생물학적 활성 형태로 인슐린을 전달하고, 이는 식사에 대한 정상적 반응을 자극하는 혈청 인슐린 농도의 돌기를 제공한다.

[0106] 다른 구체예에서, 흡입 가능한 인슐린 조성물은 지속성 기저 인슐린과 조합하여 환자에 투여된다. 지속성 기저 인슐린의 투여량 및 투여는 표준 의학 실무에 따라 환자의 의사에 의해 확립된다. 흡입 가능한 인슐린 조성물은 기저 인슐린의 투여 변수와 독립적으로 본 발명의 교시에 따라 식중 투여된다. 그러므로, 본 개시의 목적에서 "조합하여"는 본 발명의 흡입 가능한 인슐린 조성물 및 지속성 기저 인슐린 모두가 투여된 환자를 지칭하지만, 두 형태의 인슐린은 독립적으로 투여된다.

[0107] 본 발명의 한 구체예에서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린을 포함하고, 총 인슐린 노출[INS-AUC_{0-y} (3≤y≤6)]이 실질적으로 유사할 때, 피하 투여되는 인슐린보다 식사의 시작 시간 근처에서 투여시에 인슐린 노출, INS-AUC_{0-x} (x≤3)의 95% 신뢰 간격에서의 더 낮은 변이 계수를 유도하는 약학 조성물이 제공된다.

- [0108] 본 발명의 다른 구체예에서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린을 포함하고, 총 인슐린 노출[INS-AUC_{0-y} ($3 \leq y \leq 6$)]이 실질적으로 유사하고, 포도당 제거가 포도당 주입 속도 (GIR-)AUC_{0-x} ($x \leq 3$ 시간)로서 측정될 때, 피하 투여되는 인슐린보다 식사 시작 시간 근처에서 투여시에 포도당 제거의 95% 신뢰 간격에서의 더 낮은 변이 계수를 유도하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0109] 본 발명의 또다른 구체예에서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린을 포함하고, 식사 시작 시간 근처에서 투여시에 실질적으로 유사한 인슐린 노출을 제공하는 인슐린 투여량의 피하 투여보다 적은 평균 포도당 일탈을 생성하고, 평균 포도당 일탈이 피하 투여의 경우보다 약 28% 이상, 특히 약 25% 이상 적은 약학 조성물이 제공된다.
- [0110] 본 발명의 구체예에서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린을 포함하고, 식사 시작 시간 근처에서 투여시에 실질적으로 유사한 인슐린 노출을 제공하는 인슐린 투여량의 피하 투여보다 적은 평균 포도당 노출을 생성하고, 평균 포도당 노출이 피하 투여의 경우보다 약 35% 이상, 바람직하게는 피하 투여의 경우보다 약 50% 이상 적은 약학 조성물이 제공된다.
- [0111] 본 발명의 다른 구체예에서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린을 포함하고, 식사 시작 시간 근처에서 투여시에 실질적으로 유사한 인슐린 노출을 제공하는 인슐린 투여량의 피하 투여의 경우보다 적은 치료 후 HbA1c 대 치료 전 HbA1c 비를 나타내는 약학 조성물이 제공된다.
- [0112] 본 발명의 구체예에서, 폐 투여에 적합한 형태의 인슐린을 포함하고, 식사 시작 시간 근처에서 투여시에 실질적으로 유사한 인슐린 노출을 제공하는 인슐린 투여량의 피하 투여의 경우보다 적은 포도당 노출 AUC_{GLU}(분*mg/dL) 대 인슐린 노출 AUC_{INS}(μ U/mL) 비를 나타내는 약학 조성물이 제공된다.
- [0113] 본 발명의 다른 구체예에서, 외래 환자에서의 투여에 적합한 속흡수성 형태의 인슐린을 포함하고, 식사 시작 시간 근처에서 투여시에 1 미만의 포도당 노출 AUC_{GLU}(분*mg/dL) 대 인슐린 노출 AUC_{INS}(μ U/mL) 비를 나타내는 약학 조성물이 제공된다. 본 발명의 구체예에서, 약학 조성물은 폐 전달에 적합하다.
- [0114] 본 발명의 구체예에서, 인슐린이 다이케토피페라진 마이크로 입자, 바람직하게는 푸마릴 다이케토피페라진과 복합체화된 약학 조성물이 제공된다.
- [0115] 본 발명의 다른 구체예에서, 약학 조성물을 식사 시작 시간 근처에서 투여하는 단계를 포함하는 인슐린 요법의 재현성을 개선하는 방법이 제공된다.
- [0116] 본 발명의 한 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 갖는 환자에게 외인성 투여되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 인슐린 관련 장애를 치료하는 방법으로서, 외인성 투여되는 인슐린 조성물은 1단계 인슐린 속도론을 모방하고, 외인성 투여되는 인슐린 조성물은 정맥 투여되지 않는 방법이 제공된다.
- [0117] 본 발명의 인슐린 관련 장애를 치료하는 방법의 다른 구체예에서, 외인성 투여되는 인슐린 조성물은 다이케토피페라진과 인간 인슐린간의 복합체를 포함한다. 다른 구체예에서, 다이케토피페라진은 푸마릴 다이케토피페라진이다. 또다른 구체예에서, 외인성 투여되는 인슐린 조성물은 흡입된다.
- [0118] 본 발명의 인슐린 관련 장애를 치료하는 방법의 또다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애는 제1형 또는 제2형 당뇨병과 같은 당뇨병이다.
- [0119] 본 발명의 한 구체예에서, 외인성 투여되는 인슐린 조성물을 제공하는 단계를 포함하는 인슐린 관련 장애를 갖는 환자에서 혈중 포도당 수준을 정상 범위로 유지하는 방법으로서, 1단계 인슐린 약물동태학이 투여의 약 30분 이내에, 대안적으로는 투여의 약 15분 이내에 얻어지고, 외인성 투여되는 인슐린 조성물은 정맥 투여되지 않는 방법이 제공된다.
- [0120] 본 발명의 혈중 포도당 수준을 유지하는 방법의 다른 구체예에서, 외인성 투여되는 인슐린 조성물은 다이케토피페라진과 인간 인슐린간의 복합체를 포함한다. 다른 구체예에서, 다이케토피페라진은 푸마릴 다이케토피페라진이다.
- [0121] 본 발명의 혈중 포도당 수준을 유지하는 방법의 다른 구체예에서, 외인성 투여되는 인슐린 조성물은 인슐린의 비천연 발생 형태이다.
- [0122] 본 발명의 한 구체예에서, 인슐린 관련 장애를 갖는 환자에게 흡입형 인슐린 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 정상 인슐린 속도론을 필요로 하는 환자의 정상 인슐린 속도론을 복원하는 방법으로서, 흡입형 인슐린 조성

물은 1단계 인슐린 속도론을 모방하는 방법이 제공된다. 다른 구체예에서, 인슐린 관련 장애는 당뇨병이다. 또 다른 구체예에서, 방법은 지속성 기저 인슐린을 투여하는 단계를 더 포함한다.

실시예

실시예 1

상이한 투여량 수준에서의 인슐린 농도는 선형 흡수를 암시

다양한 투여량의 테크노스피어®/인슐린 (TI, 맨카인드 코포레이션)을 인간 피실험자에 투여하고 혈중 인슐린 농도를 측정하였다(도 7a). AUC로서의 인슐린 흡수는 적어도 100 U의 TI까지 투여량에 대해 선형이었다(도 7b).

실시예 2

빠르게 생체이용가능한 흡입형 인슐린의 경우 인간에서의 초기 단계 인슐린 반응의 모방은 더 느린 생체이용률을 갖는 인슐린과 비교하여 식후 포도당 처리를 가속화

등혈당 고정(isoglycemic clamp) 동안 제2형 당뇨병을 갖는 12 피실험자의 군에서의 시간, 인슐린 농도 및 포도당 제거 속도 사이의 관계를 연구하였다. 각 피실험자는 24 IU의 피하 인슐린(Actrapid®, 노보 노디스크) 또는 48 U의 테크노스피어®/인슐린(TI)을 교차 설계로 별개의 연구일에 수령하였다.

포도당 제거 속도(GIR)는 540분 연구 기간 동안 120 mg/dL의 안정적인 혈중 포도당을 유지하는 데 필요한 포도당 주입의 양으로 결정하였다(도 4). 48단위의 TI는 114.8 ± 44.1 (평균 \pm SD) mIU/L의 평균 최대 인슐린 농도 (C_{max})를 제공하였고, 최대 농도까지의 시간(T_{max})의 중간값은 15분인 반면, 24 IU의 피하 인슐린(SC)은 63 ± 10.1 mIU/L의 C_{max} 와 함께 150분의 T_{max} 를 가졌다. 테크노스피어®/인슐린은 45분에 최대 GIR 값 3.33 ± 1.35 mg/분/kg에 도달한 반면, 이 시점에서 SC는 겨우 1.58 ± 1.03 이었으며, 255분에서야 최대값 3.38 ± 1.45 에 도달하였지만 인슐린 농도는 거의 일정하였다. TI의 GIR 및 인슐린 농도 데이터도 도 8에 시간에 대해 개별적으로 도시하였다. 일단 최대 인슐린 효과에 도달하면, 농도-효과 관계는 TI와 SC에서 같았다(도 4). 180분에서, 포도당 처리는 TI의 경우 326 ± 119 mg/kg 또는 전체의 61% 그리고 SC의 경우 330 ± 153 mg/kg(전체의 27%)이었다.

초기 단계 인슐린 반응과 유사한 인슐린 농도의 빠르고 급한 증가는 최대 포도당 제거 속도를 제공하였다. 48단위의 TI는 45분 이내에 최대 효과를 달성한 반면, 24 IU의 SC가 유사한 효과에 도달하는 데는 270분이 걸렸다. 이 현상은 두 인슐린 유형의 투여량-효과 관계의 차이에 의해 유발되는 것이 아니고, 테크노스피어®/인슐린이 제공하는 보다 빠른 생체이용가능한 인슐린과 대조적으로 인슐린 농도의 증가분이 시간 경과에 따라 보다 온건할 때의 반응의 차이를 반영한다. 이는 식후 포도당 조절에 대한 결과를 나타낼 수 있다.

추가적으로, 투여 후 3시간에서, 48 U의 TI와 24 IU의 SC는 같은 포도당 강하 효과를 발휘하였다. 그러나, SC 투여의 경우 전체 포도당 강하 효과의 1/3 미만이 얻어졌다. 식사 후 180분 이내에 제공되는 전체 포도당 강하 활성의 백분율은 TI의 경우 74% 그리고 SC 인슐린의 경우 29%였다(도 5). 식이 인슐린 투여량을 식사 후 3시간에서의 정상 혈당을 목표로 적정하면, SC 인슐린의 큰 잔존 포도당 강하 효과는 TI와 비교하여 후기 식후 저혈당증의 위험을 증가시킬 수 있다. 포도당 강하 활성의 대부분을 식사가 만들어 내는 포도당 부하와 더 유사한 시간 기간에 한정함과 함께, TI가 나타내는 속도론 또한 내인성 인슐린 분비의 재취득을 더 조속히 가능케 하였다. 즉 혈당 조절이 항상적 메커니즘으로 복귀한다. 후기의 시점에서(>150분), 인슐린 농도의 하강은 보다 초기의 시점에서 관찰되는 감쇠 속도에 근거하여 예측되었을 것에 뒤진다. 이는 하강하는 (TI로부터의) 외인성 인슐린과 상승하는 내인성 인슐린의 중첩으로 이해할 수 있다(도 14).

내인성 인슐린 분비에는 C-펩티드의 생산이 동반되어야 한다. 흡입형 TI 및 주사 가능한 SC 정규 인슐린의 시간 경과에 따른 평균 혈청 C-펩티드 농도를 도 16에 제시하였다. 도 14에 나타난 모델과 일치하는 타이밍을 가지고 C-펩티드 농도는 SC 처리 동안 본질적으로 변화하지 않았지만 TI 처리의 경우 상승하였다.

제2형 당뇨병을 갖는 환자에서의 약물 요법의 가장 중요한 목적 중 하나는 제2형 당뇨병의 과정에서 초기에 상실되는 식사 관련 인슐린 반응의 1단계를 복원 또는 대체하는 것이다. 흡입형 TI의 작용의 빠른 개시 및 짧은 지속은 당뇨병을 갖는 환자에서의 식이 인슐린 분비의 대체에 이를 적합하게 만든다.

실시예 3

- [0135] 빠른 인슐린 돌기는 저혈당증의 위험을 증가시키지 않음
- [0136] 큰 농도의 인슐린은 특히 그 강화 효과와 조합하여 포도당 제거 속도를 너무 높게 몰아가서 저혈당증을 유도할 위험을 제기하게 된다는 염려를 할지도 모른다. 그러나, 이는 사실이 아니다. 정상 혈당 고정하의 건강한 인간 피실험자에 정맥 내, 피하 또는 폐 인슐린을 제공하고, 투여 후 20분부터 혈중 인슐린 농도에 대해 GIR을 그래프로 도시하였다. 정상 피실험자에서 인슐린 반응에 대한 GIR 이력현상(hysteresis)은 상기 실시예 1에 개시된 2형 당뇨병의 경우보다 훨씬 덜 대두된다. 따라서, 정상 개체의 경우 인슐린 투여 후 20분 그리고 그 후로 GIR과 인슐린 농도간의 관계는 진정한 수학적 함수에 근접한다. 낮은 인슐린 농도에서 함수는 선형으로 나타나는 반면, 높은 농도의 고려는 실제로는 관계가 로그 관계임을 보여 준다는 것을 관찰하였다; 인슐린 농도가 상승함에 따라, 점점 작은 GIR 증가가 얻어졌다(도 15). 따라서, 포도당 제거는 악영향을 끼칠 정도로 높은 속도에 도달하지 않았고 또한 그렇게 할 수 없는 것으로 보여졌다.
- [0137] 실시예 4
- [0138] 흡입형 테크노스피어®/인슐린의 가변성 및 시간-작용 프로파일은 피하 인간 정규 인슐린의 그것에 비해 선호될 수 있음
- [0139] 인슐린의 대사 효과의 시기 및 재현성은 거의 정상의 포도당 조절을 달성하고, 환자와 의사가 적절한 투여량 조절을 할 수 있게 하기 위해 중요하다. 48 U의 흡입형 테크노스피어®/인슐린(TI)과 24 IU의 피하 주사 인간 정규 인슐린(SC)의 반복 투여량간의 인슐린 흡수 및 인슐린 효과의 시간-작용 프로파일 및 개체 내 가변성을 비교하였다.
- [0140] 테크노스피어®/인슐린과 SC를 제2형 당뇨병을 갖는 12명의 인슐린 처리되는 피실험자(남성 10명, 여성 2명, 연령 56세(40-65 범위), 당뇨 지속 14.4년(3-29), HbA1c $6.9 \pm 0.9\%$ (평균 \pm SD), 모두 정상 폐 기능(FVC, FEV1 및 VC=예측되는 정상치의 80%))에 무작위 순서로 세 별개의 경우에 각각 별개의 연구일에 제공하였다. 정상 혈당 포도당 고정을 이용하여(고정 수준 120 mg/dL), 약물동태학(PK) 및 약물동력학(PD) 시간-작용 프로파일을 각 형태의 인슐린 투여 후 540분 동안 측정하였다. AUC_{0-t}의 CV%로 표현되는 흡수 및 효과의 가변성을 투여 후 120, 180 및 540분에서 측정하였다.
- [0141] 테크노스피어®/인슐린은 SC보다 빠른 작용 개시(INS-T_{max} 17 ± 6 vs. 135 ± 68 분, TI vs. SC, $p < 0.0001$) 및 높은 피크 인슐린 농도(INS-C_{max})를 보여 주었다(도 1). 테크노스피어®/인슐린은 79 ± 47 분에서 이미 최대 포도당 주입 속도(GIR) 값에 도달한 반면, SC 투여량의 최대 효과는 293 ± 83 분($p < 0.00001$)에서 발생하였다. INS 및 GIR 곡선 모두에 대한 AUC는 투여 후 처음 2 및 3시간에서 SC와 비교하여 TI의 경우 더 높았다(표 1). 인슐린 농도 및 인슐린 작용 모두의 가변성은 투여 후 처음 3시간에서 SC와 비교하여 TI의 경우 더 낮았다. 구체적으로, TI의 경우 인슐린 효과의 가변성(GIR)은 120, 180 및 540분에서 각각 23%, 22% 및 26%인 반면, SC의 경우에는 39%, 33% 및 18%였다(도 6a). 인슐린 농도의 가변성(도 6b)은 유사한 패턴을 따랐다(TI의 경우 19%, 18% 및 16%, SC의 경우 27%, 25% 및 15%). 270분에서, TI에 대한 GIR은 기저선으로 되돌아갔고, 540분에서 측정되는 혈장 인슐린의 가변성은 SC의 변화에 필적하였다(CV%: GIR-AUC₀₋₅₄₀ 분 26% vs. 18% (TI vs. SC); INS-AUC₀₋₅₄₀ 분 16% vs. 15%).
- [0142] 테크노스피어®/인슐린은 피하 정규 인간 인슐린보다 빠른 개시 및 짧은 작용 지속을 보여 주어, 제2형 당뇨병을 갖는 환자에서의식이 인슐린 분비의 대체에 적합성을 가진다. 특히, TI는 SC와 대조적으로 대부분의 포도당 강하 효과가 3시간 시점 전에 발생하였기 때문에, 후기 식후 저혈당증의 낮은 위험을 제공할 수 있다. 더 나아가, TI의 반복 흡입에서의 환자 내 가변성은 투여 후 처음 3시간 동안 SC 인슐린보다 우수하였고, 이는 투여량 적정을 용이하게 할 수 있다.

표 1

- [0143] TI의 폐 투여 후 약물동태학 파라미터

| | 흡입형 테크노스피어® 인슐린 | | SC 인간 정규 인슐린 | |
|--|-----------------|-------------------|--------------|-------------------|
| | 평균 \pm SD | CV(%) [95% CI] | 평균 \pm SD | CV(%) [95% CI] |

| 포도당 주입 속도(GIR)에 근거한 약물동력학(PD) 파라미터 | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| GIR-AUC _{0-2h} (mg/kg) | 265±83 (전체의 44%) | 23.4 [13.9-33.0] | 211±84 (전체의 16%) | 39.2 [23.2-55.2] |
| GIR-AUC _{0-3h} (mg/kg) | 355±119 (전체의 59%) | 21.7 [12.9-30.6] | 363±153 (전체의 27%) | 33.4 [19.8-47.1] |
| GIR _{max} (mg/kg/분) | 4.5±1.0 ⁺ | 22.0 [13.0-30.9] | 5.5±1.4 | 17.3 [10.3-24.4] |
| 혈장 인슐린(INS) 농도에 근거한 약물동태학(PK) 파라미터 | | | | |
| INS-AUC _{0-2h} (μU/ml) | 6965±2233 [*] (전체의 56%) | 19.1 [11.3-26.9] | 5509±1094 (전체의 24%) | 27.1 [16.1-38.2] |
| INS-AUC _{0-3h} (μU/ml) | 8030±2561 (전체의 64%) | 18.2 [10.8-24.6] | 8672±1442 (전체의 38%) | 25.0 [14.8-35.2] |
| INS-C _{max} (μU/ml) | 124±44 ⁺ | 20.4 [12.1-28.8] | 63±10 | 29.2 [17.3-41.2] |

[0144] CI : 신뢰 간격

[0145] *p<0.05 vs. SC, ⁺p<0.0005 vs. SC (ANOVA, 혼합 효과 모델)

[0146] 실시예 5

[0147] 제2형 당뇨병을 갖는 환자에서의 흡입형 테크노스피어®/인슐린의 효능 및 안전성에 대한 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구

[0148] 소형 MannKind™ 흡입기를 통해 전달되는 테크노스피어® 건조 분말 폐 인슐린은 정상적인 식사 관련 1단계 또는 초기 단계 인슐린 배출을 모방하는 생체이용률을 갖는다. 이 다중심 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구는식이 또는 경구 약제 요법에서 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병 환자에서 수행하였다(HbA1c > 6.5% 내지 10.5%). 전체 123명의 환자를 등록하고, 처리 목적(ITT) 집단 119명을 1:1 비로 무작위화하여 12주 동안 6 내지 48 단위의 인간 인슐린(rDNA 기원)을 함유하는 단위 투여량 카트리지로부터 식이 흡입형 테크노스피어®/인슐린(TI) 또는 흡입형 테크노스피어®/위약을 수령하게 하였다. TI는 하루의 각각의 주 식사 또는 실제적 식사에서의 첫 한 술의 음식의 시점에서 흡입되었고, 12주 시험 전체를 통해 매일 3 또는 4회 투여의 양이었다. 피실험자는 연구에 들어오기 전에 이용하고 있던 어떠한 경구 당뇨 약물도 계속하였다. 최초 및 최종 처리 방문에서의, 그리고 최초 및 두 중간 방문에서의 HbA1c의 차이를 결정하였고, 혈중 포도당 변화도 다양한 시점에서의 AUC로서, 그리고 식사 투입 후 C_{max} 및 T_{max}도 결정하였다.

[0149] 환자들에게 연구 동안 수 차례 표준화 식사를 제공하고 혈중 포도당 수준을 측정하였다. 연구 약물은 현장에서 준비한 표준화 조식(Uncle Ben's Breakfast Bowl™)과 함께 연구 현장에서 투여하였다. 공복 혈장 포도당을 식사 직전에 측정하였다. 피실험자가 연구 약물의 첫 투여량을 받기 전에 폐활량 측정을 수행하였다. 다음으로, 피실험자는 연구 약물을 흡입하고, 60분 내에 단일 폐활량 시험 절차를 수행하였다. 연구 약물 흡입의 90초 이내에, 그리고 폐활량 시험 뒤에, 피실험자는 시험 식사를 먹기 시작하였다. 식사가 완료되면, 식사 시작 직전 그리고 30, 60 및 120분 뒤에 혈장 포도당 수치 및 포도당계 값을 얻었다.

[0150] TI 또는 위약을 수령하는 환자의 경우, 식사 투입 뒤 혈중 포도당은 상승하였지만, TI 군의 경우는 유의적으로 적었고 기저선으로 곧 돌아갔다(도 11). 따라서, AUC₀₋₁₂₀으로 표현되는 전체 포도당 노출(도 12a) 및 최대 포도당 일탈(C_{max}; 도 12b)은 감소되었다. 도 13은 상이한 투여량의 TI를 수령하는 환자 대 대조군 환자간의 최대 포도당 일탈에서의 관찰되는 차이를 보여 준다. 30 U의 투여량에서 TI 환자의 최대 포도당 일탈은 대조군 환자의 수준의 50%였다는 것에 주목하라. 평균 포도당 일탈은 약 28 mg/dL로서 TI 환자가 연구에 들어온 때의 50 mg/dL와 대비됨을 또한 주목하라. 단 28 mg/dL만큼의 일탈은 임상 치료의 목표 범위 이내이다.

[0151] 글리코실화 헤모글로빈 A1c (HbA1c) 결과를 1차 효능 집단(Primary Efficacy Population; PEP, 최소 투여량 및 부수 당뇨 약물의 비조정을 포함한 연구 요구사항을 준수한 환자들로서 맹검 해제(un-blinding) 이전에 정의)에 대해, PEP 아군(Sub-group) A(6.6 내지 7.9%의 기저선 HbA1c를 가짐)에 대해, PEP 아군 B(8.0 내지 10.5%의 기저선 HbA1c를 가짐)에 대해, 그리고 ITT에 대해 소정의 통계 분석 계획으로 분석하였다. 이 결과를 표 2에, 그

리고 PEP 아군 B에 대해서는 도 17에 정리하였다. 이 "개별화 투여량" 연구에서, 활성 처리군에서 각 식사 전에 이용된 TI의 평균 투여량은 대략 30 단위였고, PEP 아군 A에서는 28 단위가 이용되고, PEP 아군 B에서는 33.5 단위가 이용되었다.

표 2

HbA1c 약물동태학

| | 테크노스피어®/위약 | 테크노스피어®/인슐린 |
|------------------------|-----------------|-----------------|
| PEP n=90 | n=42 | n=48 |
| 평균 HbA1c 기저선(%) | 7.75 | 7.74 |
| 기저선으로부터의 평균 Δ | -0.32(p=0.0028) | -0.76(p<0.0001) |
| 위약과의 비교 | | p=0.0019 |
| PEP 아군 B n=35 | n=18 | n=17 |
| 평균 HbA1c 기저선(%) | 8.52 | 8.72 |
| 기저선으로부터의 평균 Δ | -0.51(p=0.0094) | -1.37(p<0.0001) |
| 위약과의 비교 | | p=0.0007 |
| PEP 아군 A n=55 | n=24 | n=31 |
| 평균 HbA1c 기저선(%) | 7.16 | 7.19 |
| 기저선으로부터의 평균 Δ | -0.18(p=0.1292) | -0.43(p=0.0001) |
| 위약과의 비교 | | p<0.05 |
| IIT(LOCF) n=119 | n=61 | n=58 |
| 평균 HbA1c 기저선(%) | 7.78 | 7.87 |
| 기저선으로부터의 평균 Δ | -0.31(p=0.0020) | -0.72(p<0.0001) |
| 위약과의 비교 | | p=0.0016 |

TI 군에서는 중증 저혈당증의 사례가 발생하지 않았다. 위약을 수령하는 피실험자와 TI를 수령하는 피실험자간에 저혈당 사건의 비율에는 통계적으로 유의적인 차이가 없었다(표 3).

표 3

TI의 폐 투여 후 저혈당증의 발생

| | 테크노스피어®/인슐린 | 테크노스피어®/위약 |
|--------------|-------------|------------|
| 저혈당증(환자 중 %) | 42.6% | 35.5% |
| 저혈당증(사건/주) | 0.16 | 0.20 |

DL_{CO}(일산화탄소에 대한 폐의 확산 용량)(표 4), FEV1(1초 내 강제 날숨량), 및 전체 폐포 부피(강제 폐활량, FVC)를 포함한 폐 기능 시험은 기저선 값에 비교하여 또는 위약을 수령하는 경우의 결과에 비교하여 TI상에서 환자들간에 유의적 차이를 보여 주지 않았다(도 19).

표 4

TI의 폐 투여 후 폐 기능

| DL _{CO} | 테크노스피어®/인슐린 | 테크노스피어®/위약 |
|------------------|-------------|------------|
| 0주 | 24.9±4.8 | 26.5±5.6 |
| 12주 | 25.0±4.5 | 25.7±5.2 |

12주의 노출 기간 동안 TI에 의한 인슐린 항체의 유도(표 5) 또는 체중 증가(도 18)의 증거는 없었다.

표 5

[0158] TI의 폐 투여 후 인슐린에 대한 항체의 발생

| | 테크노스피어®/인슐린 | 테크노스피어®/위약 |
|---------------------|-------------|------------|
| 방문 1에서 음성/방문 9에서 음성 | 38 | 34 |
| 방문 1에서 음성/방문 9에서 양성 | 2 | 3 |
| 방문 1에서 양성/방문 9에서 양성 | 8 | 10 |
| 방문 1에서 양성/방문 9에서 음성 | 2 | 4 |

[0159] 결론적으로, 이 연구는 테크노스피어® 폐 인슐린은 인슐린 배출의 초기 단계의 속도론을 복제하여, 식이 및 운동만으로 또는 경구 약제 요법에 의한 기존의 불충분한 혈당 조절되고 있는 환자에 이용시에 안전하고 유의적으로 혈당 조절을 개선하였고, 유의적으로 증가된 저혈당 발생이 없고, 인슐린 항체의 유도가 없고, 체중 증가의 경향이 없고, 그리고 폐 기능에 대한 전체적 충격의 증거가 없었다는 것을 입증하였다.

[0160] 실시예 6

[0161] 식사의 시작 전 10분부터 시작 후 30분에 투여시 FDKP/인슐린은 혈당 조절을 제공

[0162] 건조 분말로서의 FDKP-인슐린 복합체(FDKP/인슐린; 테크노스피어®/인슐린, TI로도 지칭)의 폐 투여의 시기의 효과를 평가하기 위해 임상 시험을 수행하였다. 피실험자들은 당뇨 치료를 위해 인슐린 이외의 어떤 약물은 물론, 탄수화물 대사에 영향을 주는 어떠한 다른 약물도 수령하고 있지 않은 제1형 당뇨 환자들이었다. 시험은 전 망적, 단일 중심, 무작위, 교차, 개방 표지 연구였다. 각 8개의 처치 방문에서, 인간 피실험자는 등칼로리(isocaloric(I); 대략 500 kcal) 또는 고칼로리(hypercaloric(H); 대략 720 kcal) 식사를 먹기 10분 전(B10), 직전(C0), 15분 후(A15), 또는 30분 후(A30)에 단일 개별화 투여량을 흡입하였다. 각 피실험자는 투여/식사 조합의 8개의 가능한 시기(즉, B10I, B10H, C0I, C0H, A15I, A15H, A30I, 및 A30H) 각각을 별개의 경우에 무작위의 순서로 수령하였고, 처치 방문간에는 1 내지 14일이 경과하였다(도 20). TI의 흡입 및 식사 섭취 전후에 채취한 혈액 시료를 이용하여 포도당 및 인슐린의 약물동태학적 파라미터를 결정하였다.

[0163] TI의 투여량을 각 피실험자에 대해 개별화하였다. 개별화된 투여량은 처치 방문 동안 섭취할 식사의 탄수화물 함량, TI 생체이용률의 보정 인자, 및 피실험자의 개별적 "인슐린 인자"(Fi)(최초의 처치 방문 전의 예비 방문 동안에 결정)에 근거하였다. 투여량 개별화는 다음 식에 의해 각 처치 방문에서 계산하였다:

[0164]
$$IU_{\text{투여량}} = (BE * Fi) / 0.30$$

[0165] (식 중,

[0166] $IU_{\text{투여량}}$ 은 투여할 TI의 IU 수치였다.

[0167] BE(Brot-Einheit, 브레드 단위)는 섭취할 식사의 탄수화물 함량(g)의 1/10이었다(등칼로리의 경우는 5, 고칼로리의 경우는 8.5).

[0168] Fi는 개별 인슐린 인자로서, BE 하나를 커버하는 데 필요한 인슐린 단위에 상응한다.

[0169] 0.30이 TI 생체이용률에 대한 보정 인자였다.

[0170] 계산 뒤, TI의 투여량을 6U, 12U 또는 24U의 인슐린을 함유한 다수의 TI 카트리지를 이용하여 투여할 수 있는 가장 근접한 투여량으로 반올림하였다.

[0171] 처치 방문 동안, 인슐린은 1 IU/시간의 속도로 정맥 내 주입하였고, 포도당은 식사 섭취 및/또는 TI 흡입 전에 80 내지 140 mg/dL의 범위 내의 안정적인 모세관 혈중 포도당 농도를 달성하기 위해 조정된 속도로 주입하였다. 이 주입은 연구 동안 조정 없이 계속하였다. 정맥 혈액 시료를 식사 섭취 전 45분에서 시작하여 섭취 후 4시간 까지 계속하여 다양한 간격에서 채취하였다. 시료를 이용하여 혈중(혈청) 포도당 및 혈청 인슐린 농도를 결정하였다.

[0172] 1차 효능 변수는 혈중 포도당 농도였다. TI 및 식사 투여 전후의 혈중 포도당 농도의 프로파일을 제공함은 물론, 혈중 포도당 농도값은 전체 포도당 일탈을 기술하기 위해 다음 약물동태학 파라미터를 계산하는 데도 이용하였다:

- [0173] 식사 섭취의 개시 후 최대(C_{max}) 및 최소(C_{min}) 혈중 포도당 농도(기저선 값에 대해 보정).
- [0174] TI 흡입 후 최소(C_{min}) 혈중 포도당 농도(기저선 값에 대해 보정).
- [0175] C_{max} 까지의 시간(T_{max}), C_{min} 까지의 시간(T_{min}), 및 식사의 개시 후 기저선 수준 위로의 마지막 포도당 일탈까지의 시간(T_x).
- [0176] 혈중 포도당 농도 곡선 아래의 면적(AUC)을 다음의 별개의 세 시간 구간에 대해 사다리꼴 방법을 이용하여 계산하였다:
- [0177] AUC: 식사 개시 10분 전부터 240분 후까지
- [0178] AUC1: 10분 전부터 T_x 까지, 그리고
- [0179] AUC2: T_x 부터 식사 개시 후 240분까지.
- [0180] 식사 개시 후 1시간(BG1) 및 2시간(BG2)에서의 혈중 포도당 농도.
- [0181] 기저선들이 처치들 사이에서 서로 대등할 것을 보장하기 위해, 혈중 포도당 및 혈청 인슐린 기저선을 -45, -30 및 -20분 식사 전 측정의 평균을 근거로 계산하였다.
- [0182] 2차 효능 변수는 혈청 인슐린 농도였다. 인슐린 흡수는 식사에 상대적인 투여량의 시점에 독립적인 것으로 가정하였다. 인슐린의 약물동태학 프로파일은 투여량에 대해 정규화된 혈청 인슐린 값에 근거하여 모든 데이터 세트에 대해 $T=0$ 의 투여 시간을 이용하여 결정하였다. 평균 C_{max} (피크 인슐린 농도), AUC(인슐린 농도 시간 곡선 아래의 면적), T_{max} (투여로부터 피크 농도까지의 시간), 투여로부터 C_{max} 의 50%에 도달하는 시간(초기 $T_{50\%}$), 및 T_{max} 로부터 C_{max} 의 50% 하락까지의 시간을 계산하였다. 개별 투여량에 대해 (가정적인 100 IU에 대한) 정규화(normalization) 뒤에, 개체 내 및 개체간 변화를 개별 C_{max} 및 AUC의 평균에 대한 CV%로서 결정하였다.
- [0183] 1차 효능 변수는 혈중 포도당 농도였다. 등칼로리 또는 고칼로리 식사 전후의 평균(SD) 기저선 보정된 혈중 포도당 농도에 대한 TI의 투여 시기의 효과를 1차 효능 집단에 대해 도 21에 도시하였다. 전체적으로, 혈중 포도당의 일탈을 비교하면, 등칼로리 식사보다 고칼로리 식사 후 컸지만, 두 식사 유형에 대해서는 프로파일이 유사하였고, TI의 투여 시기에 좌우되었다(도 21). 주목할 것은, 어느 식사의 경우이건 10분 전에 TI가 흡입된 경우, 혈중 포도당 수준의 최초 감소가 있었다는 점이다. 식사 개시 후 약 10분에 저점에 도달한 뒤, 혈중 포도당 수준은 대략 30분 뒤에 기저선 수준 위로 상승하였다. 이와 비교하여, TI가 식사의 개시 후 15분 또는 30분에 흡입된 경우에는, 포도당 수준은 식사 섭취의 개시 후 대략 10-15분 뒤에 기저선 위로 상승하였다(도 21).
- [0184] 각 유형의 식사 뒤의 혈중 포도당에 대한 그리고 TI의 투여의 각 시기에 대한 약물동태학 파라미터의 비교를 1차 효능 집단에 대해 표 6에 나타내었다. 평균 최소 혈중 포도당 수준(C_{min} , 기저선으로부터의 변화로 표현) 및 포도당 농도 곡선 아래의 면적의 초기 기간(AUC1)이 나타내는 바와 같이, 혈중 포도당의 가장 큰 감소는 피실험자가 등칼로리 또는 고칼로리 식사를 먹기 10분 전에 TI가 흡입된 경우 나타났다(각각 C_{min} -21 mg/dL 및 -27 mg/dL; 각각 AUC1 -722 및 -907 분*mg/dL)(표 6). 식사 섭취 10분 전 또는 직전에 TI를 흡입한 때, 혈중 포도당 수준은 대략 10 내지 13분 뒤에 저점에 도달하였지만(T_{min} 중간값으로 나타남), 20 내지 30분 뒤에야 기저선 수준 위로 상승하였다(T_x 중간값으로 나타남)(표 6). 이와 비교하여, 식사 섭취의 개시 후 15분 또는 30분 뒤에 TI를 흡입한 때, 혈중 포도당 감소는 더 적었고(C_{min} -10 내지 -13 mg/dL; AUC1 -141 내지 -176 분*mg/dL), 더 금방 발생하였고(T_{min} 3 내지 5분), 보다 기간이 짧았다(대략 6 내지 7분). 혈중 포도당의 가장 큰 개별 감소는 등칼로리 또는 고칼로리 식사 섭취 직전 TI를 흡입한 피실험자에서였다(각각 C_{min} -58 mg/dL 및 -57 mg/dL).

표 6

[0185] 테크노스피어®/인슐린의 투여 시기 및 식사에 의한 혈중 포도당 약물동태학 파라미터의 정리

| 파라미터 | 등칼로리 식사 | | | | 고칼로리 식사 | | | |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 투여 시기 | | | | 투여 시기 | | | |
| | B10 | C0 | A15 | A30 | B10 | C0 | A15 | A30 |
| | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) |
| C _{min} (mg/dL) | -21 (14) | -18 (15) | -11 (14) | -13 (7) | -27 (8) | -16 (14) | -11 (7) | -10 (7) |
| T _{min} (분) | 10 | 13 | 5 | 5 | 13 | 10 | 5 | 3 |
| C _{max} (mg/dL) | 86 (28) | 84 (38) | 88 (36) | 81 (23) | 119 (46) | 130 (40) | 116 (50) | 113 (47) |
| T _{max} (분) | 165 | 135 | 150 | 120 | 180 | 180 | 150 | 165 |
| AUC1 (분*mg/dL) | -722 (950) | -648 (840) | -154 (180) | -176 (176) | -907 (511) | -418 (549) | -149 (148) | -141 (149) |
| AUC2 (분*mg/dL) | 11499 (4640) | 10989 (7030) | 13055 (7616) | 12431 (4682) | 14818 (6018) | 17395 (6050) | 16346 (8326) | 18402 (8968) |
| AUC (분*mg/dL) | 10777 (5339) | 10342 (7349) | 12901 (7739) | 12255 (4895) | 13911 (5840) | 16977 (6008) | 16197 (8407) | 18261 (8982) |
| BG1 (mg/dL) | 21 (32) | 23 (25) | 41 (32) | 55 (23) | 16 (23) | 33 (21) | 38 (31) | 65 (24) |
| BG2 (mg/dL) | 68 (34) | 71 (34) | 78 (32) | 68 (32) | 81 (28) | 101 (33) | 82 (47) | 89 (46) |
| T _x (분) | 36.6 | 36.9 | 11.7 | 11.3 | 42.2 | 33.2 | 12.4 | 10.3 |

[0186] 모든 값은 평균(SD)으로 제시되었고, 다만 T_{min}, T_{max} 및 T_x는 중간값이다.

[0187] 평균 C_{max} 값(기저선으로부터의 변화로 표현), AUC 및 AUC2는 특정 유형의 식사 전 또는 후에 TI가 제공되었는지에 관계없이 일반적으로 서로 필적할 만하였다. 다만, 모두는 고칼로리 식사보다 등칼로리 식사 후에 더 낮았다(표 6). C_{max}까지의 시간(T_{max})의 중간값은 등칼로리 식사의 경우 120 내지 165분, 그리고 고칼로리 식사의 경우 150 내지 180분이었다. 식사 개시 후 한 시간(BG1) 및 두 시간(BG2)에서의 평균 혈중 포도당 수준은 어느 식사에 대해서건 TI의 흡입 시간에 대해 일관성 있는 관계를 나타내지 않았다(표 6). 다만, BG1은 TI가 식사의 개시 10분 전에 제공되었을 때 가장 낮았고 식사의 개시 30분 후에 제공되었을 때 가장 높았다.

[0188] 선택된 포도당 약물동태학 파라미터에 대한 TI 흡입의 상이한 시간들의 상대적 효과를 각 식사 유형에 대해 대응 C0에서의 값의 비(즉, B10/C0, A15/C0, 및 A30/C0)로 표현하였다. 이들 비를 그 95% 신뢰 간격(CI)과 함께 표 7에 정리하였다(1차 효능 집단). 이 결과는 식사 섭취 직전 TI의 흡입의 상대적 효과가 식사 섭취 10분 전에서의 흡입의 임의의 약물동태학 파라미터에 대한 효과와 다르지 않음을 시사하였다(즉, 대부분의 B10/C0 비는 1에 가까웠으며 95% CI는 그 범위 내에 1을 포함하였다). 대부분의 비교는 식사 섭취 직전과 15분 또는 30분 후에서의 TI간에도 차이를 나타내지 않았다.

표 7

[0189] 식사 섭취 직전 테크노스피어®/인슐린의 흡입에 상대적인 혈중 포도당 약물동태학 파라미터의 비교

| 파라미터 | 등칼로리 식사 | | | 고칼로리 식사 | | |
|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 기준 파라미터에 대한 시험의 비 | | | 기준 파라미터에 대한 시험의 비 | | |
| | B10/C0 | A15/C0 | A30/C0 | B10/C0 | A15/C0 | A30/C0 |
| | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) |
| C _{min} | 0.997 (0.470,2.112) | 0.425 (0.210,0.860) | 0.581 (0.302,2.112) | 1.748 (0.470,2.112) | 0.988 (0.470,2.112) | 0.532 (0.470,2.112) |
| AUC1 | 0.608 (0.133,2.775) | 0.300 (0.067,1.334) | 0.214 (0.053,0.863) | 1.995 (0.803,4.762) | 0.381 (0.154,0.942) | 0.334 (0.137,0.814) |
| C _{max} | 1.002 (0.809,1.240) | 1.088 (0.887,1.334) | 0.953 (0.784,1.157) | 0.848 (0.630,1.143) | 0.778 (0.581,1.041) | 0.814 (0.616,1.076) |

| | | | | | | |
|------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| AUC2 | 1.077 (0.727,1.596) | 1.035 (0.711,1.506) | 1.158 (0.809,1.657) | 0.780 (0.497,1.226) | 0.771 (0.496,1.198) | 0.907 (0.594,1.385) |
| AUC | 1.105 (0.555,2.200) | 0.722 (0.378,1.380) | 1.245 (0.671,2.310) | 0.727 (0.426,1.238) | 0.753 (0.448,1.266) | 0.910 (0.553,1.500) |
| BG1 | 0.833 (0.451,1.536) | 1.203 (0.656,2.207) | 7.932 (1.143,3.267) | 0.768 (0.491,1.200) | 1.256 (0.810,1.948) | 1.985 (1.379,2.857) |
| BG2 | 0.630 (0.258,1.536) | 1.109 (0.468,2.627) | 0.906 (0.399,2.058) | 0.771 (0.533,1.114) | 0.665 (0.464,0.953) | 0.758 (0.537,1.069) |

[0190] 모든 값은 비(95% 신뢰 간격)로서 제시되었다.

[0191] 2차 효능 변수는 혈청 인슐린 농도였다. TI 흡입 후의 평균(SD) 기저선 보정된 혈청 인슐린 농도의 프로파일을 1차 효능 집단에 대해 도 22에 도시하였다. TI의 흡입 직후 혈청 인슐린은 급격하게 증가하였고, 이는 투여 시간 및 식사 유형과 관계없었다. 혈청 인슐린 농도는 투여 후 대략 15분에 피크를 이룬 뒤 투여 후 60분까지 빠르게 하락하였고, 그 뒤에는 1차 속도 제거와 일치하게 느린 하락이 있었다.

[0192] 각 유형의 식사에 상대적인 TI의 투여의 각 시기에 대한 혈청 인슐린의 약물동태학 파라미터의 비교를 1차 효능 집단에 대해 표 8에 나타내었다. 전체적으로, 혈청 인슐린에 대한 평균 C_{max} (기저선으로부터의 변화로 표현) 및 AUC 값은 식사 유형, 그리고 식사 전 또는 후에 TI가 제공되었는지와 관계없이 대체로 서로 필적할 만하였다(표 8). 식사 유형 및 식사에 상대적인 투여 시기에 관계없이, 혈청 인슐린 농도는 TI 흡입 후 빠르게 상승하였고, 초기 $T_{50\%}$ 는 3 내지 5분 사이의 범위였고 피크 농도는 투여 후 10분 내지 20분에 관찰되었다. 그 후, 혈청 인슐린 농도는 하락하였고, 후기 $T_{50\%}$ 는 33 내지 43분의 범위였고, TI의 흡입 시기 또는 식사 유형에 대한 일관성 있는 변화를 역시 보여 주지 않았다(표 8).

표 8

[0193] 테크노스피어®/인슐린의 투여 시기 및 식사에 의한 혈청 인슐린 약물동태학 파라미터의 정리

| 파라미터 | 등칼로리 식사 | | | | 고칼로리 식사 | | | |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|
| | 투여 시기 | | | | 투여 시기 | | | |
| | B10 | C0 | A15 | A30 | B10 | C0 | A15 | A30 |
| | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) | (N=12) |
| C_{max} (mIU/L) | 207 (145) | 179 (125) | 188 (137) | 215 (196) | 211 (138) | 137 (74) | 191 (114) | 193 (163) |
| T_{max} (분) | 13 | 15 | 15 | 15 | 10 | 20 | 15 | 15 |
| AUC (분*mIU/L) | 12635 (15681) | 11291 (17449) | 11642 (18373) | 12649 (14838) | 10654 (7623) | 7710 (7313) | 12874 (16785) | 11662 (13210) |
| 초기 $T_{50\%}$ (분) | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 5 | 4 | 3 |
| 후기 $T_{50\%}$ (분) | 40 | 40 | 33 | 43 | 43 | 42 | 39 | 39 |

[0194] 모든 값은 평균(SD)으로 제시되었고, 다만 T_{max} 및 $T_{50\%}$ 는 중간값이다.

[0195] 따라서, TI의 개별화된 투여량의 흡입은 등칼로리 또는 고칼로리 식사를 섭취하는 제1형 당뇨병 환자를 갖는 피실험자에서의 혈당 조절을 제공한다. 식사에 상대적인 투여의 시기에 근거한 인슐린의 약물동태학의 차이점은 없었다. 음식을 입에 넣기 10분 전부터 식사 개시 30분 후까지의 TI의 투여는 식후 기간에서 서로 필적할 만한 혈당 조절을 제공한다.

[0196] 실시예 7

[0197] 다이케토피페라진 폐 제형에서의 인슐린의 생체이용률

[0198] 피실험자 및 방법

[0199] 5명의 건강한 남성 지원자에 대해 연구를 수행하였다. 포함 기준은 신체 검사로 판단할 때 양호한 건강 상태, 연령: 18 내지 40세, 체질량 지수: 18 내지 26 kg/m², 컴퓨터 보조 폐활량 측정법으로 측정한 ≥ 4 L/초의 피크 들숨 흐름에 도달하는 능력 및 예측되는 정상치의 80% 이상의 FEV1(FEV1 = 초당 강제 날숨 부피). 제외 기준은 제1형 또는 제2형 당뇨병, 인간 인슐린 항체의 유병률, 연구 의약 또는 유사한 화학적 구조를 갖는 약물에 대한 과민 반응의 이력, 중증 또는 다발성 알레르기의 이력, 연구 진입 전 최근 3달에서 임의의 다른 조사 약물에 의한 처치, 진행중인 치명적 질환, 약물 또는 알코올 남용의 이력, 현재 다른 약물로 약물 요법 중, 상당한 심혈관계, 호흡기, 위장관, 간, 신장, 신경, 정신 및/또는 혈액학적 질환의 이력, 계속중인 호흡관 감염 또는 담배 또는 니코틴 이용의 증거 또는 이력을 갖는 흡연자로서 정의되는 피실험자였다.

[0200] 연구의 수행

[0201] 연구일 아침에, 피실험자들은 오전 7:30에 병원에 왔다(물을 제외하고는 자정부터 계속하여 공복). 피실험자들은 각 처리일 전 24시간 동안 과도한 신체 활동 및 알코올 섭취가 제한되었다. 피실험자를 세 처리 부류 중 하나에 무작위 할당하였다. 피실험자는 0.15 mU 분⁻¹ kg⁻¹로 유지된 일정한 정맥 내 정규(regular) 인간 인슐린 주입을 수령하여, 시점 0의 2시간 전의 기간 동안 혈청 인슐린 농도가 10-15 μ U/mL에 확립되도록 하였다. 이 저투여량 주입을 내인성 인슐린 분비를 억제하기 위해 시험 내내 계속하였다. 혈중 포도당은 포도당 조절 주입 시스템(Biostator™)에 의해 포도당 고정 내내 90 mg/dL의 수준으로 유지하였다. 혈중 포도당 농도를 일정하게 유지하기 위한 포도당 주입 속도를 계산하기 위해 포도당 고정 알고리즘은 실제 측정된 혈중 포도당 주입 속도 및 수 분 전의 가변성 등급에 기반하였다. 인슐린 적용(5 IU의 IV 또는 10 IU의 SC 주입 또는 시판되는 흡입 기구(보링거 인겔하임)로 적용되는 캡슐당 세 심호흡 흡입(각각 50 U을 갖는 2개의 캡슐))은 시점 0 직전에 종료되어야 하였다. 고정 실험의 지속 시간은 시점 0부터 6시간이었다. 포도당 주입 속도, 혈중 포도당, 혈청-인슐린 및 C-펩티드를 측정하였다.

[0202] 생체효능 및 생체이용률

[0203] 생체효능을 결정하기 위해, 포도당 주입 속도의 곡선 아래 면적을 투여 후 처음 3시간(AUC₀₋₁₈₀) 및 투여 후 6시간의 전체 관찰 기간(AUC₀₋₃₆₀)에 대해 계산하였고, 적용된 인슐린 양에 관련되었다. 생체이용률을 결정하기 위해, 인슐린 농도의 곡선 아래 면적을 투여 후 최초 3시간(AUC₀₋₁₈₀) 및 투여 후 6시간의 전체 관찰 기간(AUC₀₋₃₆₀)에 대해 계산하였고, 적용된 인슐린 양에 관련되었다.

[0204] 이 고정 연구에서, 100 U의 테크노스피어®/인슐린의 흡입은 모두 잘 용인되었고, 달성된 혈청 인슐린 농도로부터 계산되듯이 처음 3시간 동안 25.8%의 상대 생체이용률을 가지고 실질적인 혈중 포도당 강하 효과를 갖는 것으로 입증되었다. 테크노스피어®는 특정 pH, 특히 낮은 pH에서 정돈된 격자 어레이로 자기조립되는 다이케토피페라진으로 형성된 마이크로입자(본 명세서에서 마이크로구라고도 지칭)이다. 이는 약 1 내지 약 5 μ m의 평균 직경을 갖도록 전형적으로 생산된다.

[0205] 결과

[0206] 약물동태학 결과를 도 23 및 24 및 표 9에 나타내었다.

[0207] 효능 결과

[0208] 100 U의 TI의 흡입은 13분 후 인슐린 농도의 피크(정맥 내(IV) (5 IU): 5분, 피하(SC) (10 IU): 121분) 및 180분 후 인슐린 수준의 기저선으로의 복귀(IV: 60분, SC: 360분)를 보여 주었다. 포도당 주입 속도로 측정된 생물학적 작용은 39분 후 피크를 이루었고(IV: 14분, SC: 163분) 360분 이상 지속되었다(IV: 240분, SC: >360분). (IV 적용에 비교한) 절대 생체이용률은 처음 3시간 동안 14.6 \pm 5.1% 그리고 처음 6시간 동안 15.5 \pm 5.6%였다. (SC 적용에 비교한) 상대 생체이용률은 처음 3시간 동안 25.8 \pm 11.7% 그리고 처음 6시간 동안 16.4 \pm 7.9%였다.

표 9

[0209] TI의 폐 투여 후 약물동태학 파라미터

| | 약물동태학 파라미터 | | |
|--|------------|--------|-------|
| | 정맥 내 투여 | 흡입형 TI | 피하 투여 |

| 포도당 주입 속도에 대해 계산한 파라미터 | | | |
|------------------------|------|-------|-------|
| $T_{50\%}^*$ | 9분 | 13분 | 60분 |
| T_{max} | 14분 | 39분 | 163분 |
| $T_{-50\%}^{**}$ | 82분 | 240분 | 240분 |
| 기저선까지의 T | 240분 | >360분 | >360분 |
| 인슐린 수준에 대해 계산한 파라미터 | | | |
| $T_{50\%}^*$ | 2분 | 2.5분 | 27분 |
| T_{max} | 5분 | 13분 | 121분 |
| $T_{-50\%}^{**}$ | 6분 | 35분 | 250분 |
| 기저선까지의 T | 60분 | 180분 | 360분 |

- [0210] *기저선부터 최대값의 반까지의 시간
- [0211] **Tmax를 통과한 후 기저선부터 최대값의 반까지의 시간
- [0212] 안전성 결과
- [0213] 테크노스피어®/인슐린은 모든 환자에서 안전한 것으로 밝혀졌다. 한 환자는 흡입 동안 기침을 하고 있었지만 호흡계의 악화의 어떠한 추가 징후 또는 신호도 없었다.
- [0214] 결론
- [0215] 100 U의 TI의 흡입은 잘 용인되었고 달성된 혈청 인슐린 농도로부터 계산되는 바와 같이 처음 3시간 동안 25.8%의 상대 생체이용률로 실질적인 혈중 포도당 강하 효과를 갖는 것으로 증명되었다.
- [0216] 요약
- [0217] 본 연구에서, TI의 흡입은 건강한 인간 피실험자에서 인슐린 농도의 빠른 피크(T_{max} : 13분) 및 빠른 작용 개시(T_{max} : 39분) 및 6시간 이상 지속되는 작용을 갖는 시간-작용 프로파일을 갖는 것으로 증명되었다. 100 U의 TI의 흡입 후 측정된 전체 대사 효과는 10 IU의 인슐린의 피하 주사 후보다 컸다. TI의 상대 생체 효능은 19.0%로 계산된 반면, 상대 생체이용률은 처음 3시간에서 25.8%로 결정되었다.
- [0218] 데이터는 TI의 흡입 결과 SC 인슐린 주사보다 훨씬 빠른 작용 개시가 나타나고 이는 IV 인슐린 주사의 작용 개시에 가까운 반면, TI의 작용 지속은 SC 인슐린 주사의 그것에 필적할 만하다는 것을 또한 보여 준다.
- [0219] 약물은 잘 용인되었고 전체 시험 동안 심각한 유해 사건은 보고되지 않았다.
- [0220] 실시예 8
- [0221] 식이 테크노스피어®/인슐린은 식이 피하 인슐린보다 식사 관련 포도당 일탈의 유의적으로 더 나은 조절을 제공
- [0222] 테크노스피어®/인슐린(TI)은 푸마릴 다이케토피페라진 마이크로입자에 복합체화된 인슐린을 포함하는 인간 인슐린의 건조 분말 제형이다. 테크노스피어®/인슐린을 건조 분말 흡입기(MedTone® 흡입기)를 이용하여 폐 투여에 의해 전달하였고, 빠른 작용 개시 및 식사 관련 포도당 흡수를 커버하기에 충분히 긴 작용 지속을 달성하였다. 본 연구의 주 목적은 7일의 처치 기간 동안 피하(SC) 정규 인슐린에 비교한 식전 투여 TI의 혈중 포도당 농도에 대한 안전성 및 효능을 평가하기 위함이었다.
- [0223] 제2형 당뇨병을 가지고 집중 인슐린 요법으로 치료되는 16명의 비흡연 피실험자(연령 59(39-69 범위)세; BMI 29.6 (23.8-34.9) kg/m²; 평균 당뇨 지속 12.3년; 정상 폐 기능(1초당 강제 날숨 부피 및 강제 폐활량 > 예측 정상치의 80%))를 이 무작위, 개방 표지, 두 기간 교차 연구에 등록하였다. 피실험자는 보통의 기저 인슐린 요법을 계속하면서 1주의 처치 기간 동안 각각 흡입형 TI 또는 SC 인슐린에 의해 식이 인슐린 요구를 충족하였다. TI 및 SC 인슐린의 투여량을 무작위화 전 24시간 인하우스(in-house) 기간 동안 결정하였다. 테크노스피어®/인슐린을 휴대형(hand-held) 흡입기를 통해 12 U 또는 24 U 카트리지를 이용하여 흡입하였다. 외환자(out-patient) 기간

동안 피실험자들은 할당된 식사 전 요법을 SC 또는 TI로 투여하고, 4지점 혈중 포도당 자체 측정을 수행하고, 5 내지 7일 동안 보통의 활동 및 식이를 계속하였고, 그 뒤 48 ± 9 (평균 \pm SD) U의 TI 또는 14 ± 5 IU의 SC 인슐린으로 커버된 표준화 조식(496 kcal, 55% 탄수화물)의 소화 후 인하우스 조건하에서 식후 혈중 포도당 및 혈청 인슐린(INS) 일탈을 결정하였다.

[0224] SC 인슐린으로 처치하였을 때, 피실험자는 인슐린 T_{max} 중간값 120분과 C_{max} 중간값 $54 \mu\text{U/mL}$ 을 나타내 보였다. 이와 비교하여, TI로 처치하였을 때, 개체는 인슐린 T_{max} 중간값 14분과 C_{max} 중간값 $102 \mu\text{U/mL}$ 을 나타내 보였다 (도 9). 각 처치 사이클에 대한 총 인슐린 노출은 SC와 TI의 경우 평균 AUC_{INS} 가 각각 9155 및 9180 $\mu\text{U/mL}$ 로 측정되어 서로 필적할 만하였다(도 10). SC의 경우 기저선으로부터의 포도당의 평균 일탈은 85 mg/dL 이었고 AUC_{GLU} 는 10925 분* mg/dL 이었다. 이와 비교하여, TI의 경우 기저선으로부터의 포도당의 평균 일탈은 59 mg/dL 이었고 AUC_{GLU} 는 6969 분* mg/dL 이었다(도 10). 따라서 상기 단위에서 인슐린 노출에 대한 포도당 일탈의 비는 흡수된 인슐린 투여량의 효과도의 지표로서, TI 및 SC의 경우 각각 겨우 약 0.76 대 약 1.2였다. 이 데이터는 SC에 대해 상대적으로 TI의 경우 측정된 240분 동안 평균 포도당 일탈의 31% 감소($p=0.0022$) 및 포도당 노출의 36% 감소($p=0.0073$)를 나타내 보인다.

[0225] (혈장 내에서 측정되는) 인슐린, 식사량 및 식사 구성에 대한 서로 필적할 만한 노출의 경우, 식이 TI는 식이 SC와 비교하여 식후 피크 포도당 및 총 포도당 노출의 유의적으로 개선된 조절의 결과를 낳았다. 요법들간의 유일한 차이점은 인슐린 제형 및 인슐린 투여의 방법이였다. TI는 1단계 인슐린 배출 속도론을 모방하고, 간 포도당 배출에 효과를 가질 것으로 예측될 때에 발생하는 인슐린 T_{max} 를 제공하였다. 피하 인슐린 수준은 초기 식후 기간 동안 TI보다 훨씬 낮았고, TI처럼 분명한 "피크"를 나타내지 않았고, 그리고 최대 농도까지 느린 상승을 나타내 보였다 - 이는 간 포도당 배출을 조절할 것으로 예측하기에는 너무 느리지만 후기 식후 저혈당증의 위험을 나타내기에는 충분하다.

[0226] 실시예 9

[0227] 제2형 당뇨병을 갖는 피실험자에서 SC 주입형 정규 인슐린과 비교하여 흡입형 테크노스피어®/인슐린을 통한 현저히 감소한 식후 포도당 일탈 - ANOVA에 의한 실시예 8 데이터 재분석

[0228] 기저선 조정된 식후 총 인슐린 노출($INS-AUC_{0-240}$ 분)은 TI 및 SC의 경우 서로 필적할 만하였던 반면(8187 ± 4269 대 8302 ± 4025 분* $\mu\text{U/dL}$; ns), TI의 경우 기저선 조정된 식후 포도당 일탈($BG-AUC_{0-240}$ 분)은 SC의 경우의 겨우 약 50%였다(5095 ± 5923 분* mg/dL 대 9851 ± 5593 분* mg/dL ; $p<0.008$). 따라서, 상기 단위에서 인슐린 노출에 대한 포도당 일탈의 비는 흡수된 인슐린 투여량의 효력의 지표로서, TI의 경우 겨우 약 0.62 대 SC의 경우 약 1.2였다. 달리 말하면, 흡수된 인슐린의 단위에 대한 단위로서, TI는 혈액으로부터 포도당을 제거하는 데 거의 2배 효율적이었다. TI의 경우, SC의 경우보다 인슐린 T_{max} 중간값은 더 짧았고(15 대 120분; $p<0.001$), C_{max} 중간값은 더 컸다(100 대 $54 \mu\text{U/mL}$; $p=0.001$). 따라서, 식후 최대값 조정된 혈중 포도당 일탈은 SC와 비교하여 TI의 경우 28% 더 낮았다(49 대 82 mg/dL ; $p<0.003$). 저혈당증의 발생($BG < 63 \text{ mg/dL}$ 또는 저혈당증 징후)은 TI와 SC 간에 서로 필적할 만하였고(6번 대 5번의 사례), 이는 처치에서 발생하는 (온건 내지 중간) 유해 사건의 횟수도 그러하였다(5번 대 4번의 사례). 고혈당증($BG > 280 \text{ mg/dL}$)은 TI의 경우 더 자주 발생하였다(12번 대 4번의 사례) - 단 두 환자가 8번의 사례를 차지하였다.

[0229] 테크노스피어®/인슐린은 식중 SC와 비교하여 현저히 개선된 식후 포도당 조절을 제공하면서도 총 혈청 인슐린 농도는 두 처치 모두에서 서로 필적할 만하였다. 이는 인슐린 T_{max} 가 1단계 인슐린 배출 속도론을 닮은 TI의 빠른 작용 개시에 기인하는 것으로 여겨진다. 대조적으로, SC 인슐린 수준은 초기 식후 기간 동안 TI보다 훨씬 낮았고 TI의 경우 관찰되는 분명한 피크를 나타내지 않았다. 이들 결과는 식이 인슐린 요구량을 제공하고 식사 관련 혈중 포도당 일탈을 감소하는 데 식전 TI가 SC 인슐린보다 우수하다는 결론을 뒷받침한다.

[0230] 실시예 10

[0231] 외래 설정에서 식이 TI를 취하는 제2형 환자의 다중심 연구

[0232] 테크노스피어®/인슐린(TI)를 이용한 폐 흡입에 의한 정규 인간 인슐린 투여의 약물동태학 및 약물동력학 연구는 최대 혈장 인슐린 농도가 흡입 후 약 10 내지 14분의 중간값(이는 1단계 인슐린 배출을 재현하는 데 이상적임)에서 달성될 수 있음을 시사하였다. 외래 당뇨 환자에게 이렇게 고재현성 속도론 프로파일을 가지는 인슐린

을 투여하는 것은 다른 현재 이용가능한 인슐린 시스템의 경우에는 가능하지 못했던 것이다. 상기 실시예들과 같은 연구들은 식사 전 제공되는 생체이용가능한 대등한 양의 피하 인슐린(SC)과 비교하여 TI의 경우 식후 포도당 일탈의 48% 감소를 입증하였다. 12주간 외래 설정에서 식이 TI를 취하는 제2형 환자의 다른 다중심 연구에서, 전망적으로 모니터링되는 저혈당증의 빈도는 외래 이용에서 SC의 경우 역사적으로 보고되는 빈도의 10% 미만이었다.

[0233] 제2형 당뇨병을 갖는 환자에서 식이 테크노스피어®/인슐린의 강제 적정의 무작위화 전망적 이중 맹검 위약 대 조균화 연구에서, 피실험자들은 SC 인슐린 글라르긴(Lantus®; 지작용성 인슐린의 형태)의 기저 투여와 함께 식이 투여되는 흡입형 테크노스피어®/인슐린을 수령하였고, 227명의 환자를 18주에 걸쳐 연구하였다. 최초 4주 동안, 환자들은 기존의 요법을 따랐고 그 후 모든 경구 항저혈당증 요법을 제거하고, 기록된 조작 전 공복 혈장 포도당 수준을 재현하는 데 충분한 투여량으로 하루에 한 번 취해지는 고정 투여량의 SC 인슐린 글라르긴상에 배치시켰고 이 투여량에서 안정화시켰다. 다음으로, 4주에 걸친 강제 적정 시나리오에서 하루의 각 주 식사시에 취해지는 추가된 흡입형 위약의 맹검 투여량 또는 14, 28, 42 또는 56 U의 정규 인간 인슐린을 함유하는 흡입형 TI의 맹검 투여량으로 환자를 무작위화하였다. 구체적으로, 다섯 조사군으로 나뉜 피실험자들은 SC 지작용성 인슐린과 함께 위약(어떠한 인슐린도 없는 테크노스피어® 마이크로입자)을 초기에 수령하였다. 1주 후 한 조사군은 위약 수령을 계속하였고 네 조사군은 14 U의 인슐린의 TI 투여량으로 전환하였다. 다시 1주 후 세 조사군은 28 U의 TI 투여량으로 전환하였고, 이를 계속하여 마지막 조사군은 56 U의 TI 투여량에 도달하였다. 다음으로 모든 조사군은 시험의 나머지 8주 동안 같은 투여량을 계속하였다.

[0234] 최초 방문시에, 무작위화 처치의 개시시에 그리고 종료시에 HbA1c 수준 및 식사 투입(300분)을 평가하였다. 처치군과 위약군간에 비교를 수행하였다. 정의해 둔 저혈당증 이력의 빈도에 의해 그리고 FEV₁ 및 DL_{CO}를 포함한 일련의 폐 기능 시험의 측정에 의해 안전성을 평가하였다. 인슐린 글라르긴에의 TI의 첨가는 HbA1c 수준의 투여량 의존성 감소를 생성하였다. 56단위에서 8주간 처치된 환자에서, 평균 감소는 인슐린 글라르긴/위약군에서 관찰된 것보다 0.79% 컸다(p=0.0002). 테크노스피어®/인슐린은 식후 포도당 일탈의 투여량 의존성 감소를 또한 생성하였고, 최대 일탈은 56 U에서 겨우 34 mg/dL의 평균을 이루었다(p<0.0001). 심각한 저혈당증 사례는 없었고, 온건/중간 저혈당증 사례의 빈도는 인슐린 글라르긴만의 개체에서보다 증가하지 않았다. 체중 또는 폐 기능에서의 투여군 사이의 또는 기저선으로부터의 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 흡입형 TI는 저혈당증의 위험을 증가시키지 않고 제2형 당뇨병을 갖는 환자의 혈당 조절을 개선할 수 있었다.

[0235] 실시예 11

[0236] 기저/식이 섭생에서 식이 인슐린으로서 SC 투여되는 속작용성 인슐린 유사체와 흡입형 테크노스피어®/인슐린의 제1형 당뇨병에서의 3개월 비교

[0237] 본 연구는 제1형 당뇨병을 갖는 환자에서의 장기 조절의 1차 평가를 대표하는 것으로서, 테크노스피어®/인슐린(TI)을 비교물로서의 속작용성 인슐린 유사체(RAA, NovoLog®)와 비교한다. 기존의 TI 연구는 제2형 당뇨병을 갖는 환자에서 240분에 걸쳐 정규 인간 인슐린보다 유의적으로 나은 식후 조절을 보여 주었다.

[0238] 제1형 당뇨병을 갖는 환자(111 피실험자, 18 내지 80세; HbA1c \geq 7.0% 및 \leq 11.5%)를 무작위화 개방 표지 연구에 등록하여 12주 동안 기저 인슐린(Lantus®)에 더하여 식사 시간 인슐린으로서 TI 또는 RAA를 수령하도록 하였다. 식이 및 기저 인슐린 모두의 적정이 의사의 재량하에 허용되었다. 기저선에서, 8주 및 12주에서, 표준화 식사 시험을 수행하여 300분 이상(12주에서 420분)의 포도당 일탈을 평가하였고, HbA1c 수준 및 폐 기능(FEV₁ 및 DL_{CO})을 두 군 모두에서 평가하였다. SC 인슐린이 투여된 경우와 비교하여 TI 인슐린을 수령하는 군에서 표준 식사 후 처음 2시간에서 더 낮은 최대 및 총 포도당 일탈이 관찰되었다. 다음 3-4시간에 걸쳐, 당혈증은 TI 군에서 기저선 수준에 가깝게 유지되었지만 속작용성 인슐린을 수령하는 환자에서는 기저선 아래로 떨어졌다. 두 처치 군 사이에 HbA1c 수준의 유의적 차이는 관찰되지 않았다. 기저선으로부터의 감소는 TI 군에서 0.83(1.11); p<0.001(평균(SD)) 및 SC RAA를 수령하는 군에서 0.99(1.07); p<0.001이었고, 두 군 사이에 통계적 차이는 없었다(p=0.458). 동시에, 체중은 TI 군에서 0.41(2.22) kg만큼 줄어든 반면, SC 인슐린을 수령하는 군에서는 0.89(1.92) kg만큼 늘어났다. 군들 사이의 차이는 통계적으로 유의적이었다(p=0.0016). 식후 혈중 포도당 일탈의 개선이 RAA와 비교하여 TI를 수령하는 피실험자에서 관찰되었다. 방문 10에서 최대 식후 일탈은 TI의 경우

0.92 mmol/L 대 RAA의 경우 3.0 mmol/L였다. 총 식후 포도당 상승(AUC_{GLU})은 TI의 경우 96.7 mmol/L*분 및 RAA의 경우 400.6 mmol/L*분이었다. 폐 기능에 대한 유해 효과는 3개월 처치 후 보이지 않았고, FEV1 변화는 TI의 경우 -0.064(0.189) 및 RAA의 경우 -0.072(0.193) (p=0.82; n.s.), 그리고 DL_{CO}에 대해 각각 -1.62(3.29) 및 -1.094(3.08) (p=0.39; n.s.)이었다. 그러므로, 제1형 당뇨병을 갖는 환자의 기저/식이 섭생에서, 흡입형 TI는 SC 투여형 RAA에 대한 적절한 대안으로서, 식후 일탈은 유의적으로 적은 반면 RAA와 유사한 전체 혈당 조절(기저선 HbA1c로부터의 변화로 표현)을 제공하였다.

[0239] 달리 나타내지 않은 한, 명세서 및 청구범위에서 이용한 분자량, 반응 조건 등과 같은 성분, 성질의 양을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 모든 경우에서 변경되는 것으로 이해하여야 한다. 따라서, 반대로 나타내지 않은 한, 명세서 및 첨부 청구범위에서 기술한 수치 파라미터는 근사치로서, 본 발명이 얻고자 하는 원하는 성질에 따라 달라질 수 있다. 최소한도로 말하자면, 그리고 균등론의 적용을 청구범위의 범위로 한정하고자 하는 시도에서가 아니라, 모든 수치 파라미터는 최소한 보고된 유의적 수치의 숫자를 고려하여 그리고 통상의 반올림 기법을 적용하여 해석하여야 한다. 본 발명의 넓은 범위를 기술하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 구체적인 실시예에 기술한 수치값들은 가능한 한 정확하게 보고되어 있다. 그러나, 어떠한 수치값도 각 시험에서의 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 발생하는 약간의 오차를 내재적으로 갖는다.

[0240] 본 발명의 기술의 문맥에서 이용되는 용어 "a" 및 "an" 및 "그" 및 유사한 지시 대상은 (특히 다음 청구범위의 문맥에서) 본 명세서에서 달리 나타내거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한 단수 및 복수 모두를 커버하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서의 수치 범위의 인용은 그 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 지칭하는 간편한 방법으로서 단지 작용하고자 함이다. 본 명세서에서 달리 나타내지 않은 한, 각 개별 값은 본 명세서에서 개별적으로 인용된 것처럼 본 명세서에 편입된다. 본 명세서에서 기술한 모든 방법은 본 명세서에서 달리 나타내거나 문맥에 의해 달리 분명히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행할 수 있다. 본 명세서에서 제공하는 임의의 그리고 모든 실시예 또는 예시적 언어(예컨대 "와 같은")의 이용은 본 발명을 더 잘 조명하고자 하는 것일 뿐이고, 청구된 본 발명의 범위에 달리 제한을 부과하지 않는다. 본 명세서에서의 어떠한 언어도 임의의 비청구된 구성요소가 본 발명의 실행에 필수적이라고 나타내는 것으로 해석되어서는 아니된다.

[0241] 본 명세서에서 개시한 본 발명의 대안적 구성요소 또는 실시예의 그룹핑은 제한으로 해석되어서는 아니된다. 각 군의 구성원은 개별적으로 또는 군의 다른 구성원 또는 본 명세서에서의 다른 구성요소와의 임의의 조합으로 지칭 및 청구될 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원은 편의 및/또는 특허성을 위해 군에 포함되거나 군으로부터 삭제될 수 있을 것이 기대된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 일어날 때, 본 명세서는 변경된 군을 포함하여 첨부 청구범위에서 이용되는 모든 마쿠쉬 군의 상세한 설명 요건을 충족하는 것으로 본 명세서에서 간주된다.

[0242] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최선의 양식을 포함하여 본 발명의 바람직한 구체예를 본 명세서에 기술하였다. 물론, 이들 바람직한 구체예의 변형은 선행하는 설명을 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 당업자가 이러한 변형을 적절히 채용할 것으로 예측하고, 본 발명자들은 본 발명이 본 명세서에서 구체적으로 설명한 바와 다르게 실행되는 것을 염두에 둔다. 따라서, 본 발명은 적용 법률이 허용하는 본 명세서에 첨부된 청구범위에 인용된 발명 주제의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 더욱이, 이의 모든 가능한 변형에서 상기 설명한 구성요소들의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 나타내거나 문맥에 의해 달리 명백히 모순되지 않는 한 본 발명에 의해 포섭된다.

[0243] 더 나아가, 본 명세서 전체를 통해 특허 및 인쇄 간행물을 다수 참조하였다. 상기 인용한 참고문헌들 및 인쇄 간행물들 각각은 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 개별적으로 편입된다.

[0244] 마지막으로, 본 명세서에서 기술한 본 발명의 구체예들은 본 발명의 원리를 예시하기 위한 것임을 이해하여야 한다. 채용할 수 있는 다른 변형은 본 발명의 범위 이내이다. 따라서, 제한이 아니라 예로서, 본 발명의 대안적 구성은 본 명세서의 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 정확하게 보여지고 설명한 것에 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 거환 포도당 주입에 의한 인공 자극 후의 1단계 인슐린 배출 속도론의 측정을 나타낸다.

[0037] 도 2는 피하(SC) 정규 인간 인슐린 또는 SC 속작용성 인슐린(Novolog™)의 투여 후 혈청 인슐린 농도를 나타낸다. Novolog™은 덴마크 바그스바에드의 Novo Nordisk Pharmaceuticals의 등록 상표이다.

[0038] 도 3은 여러 제조업체들로부터의 흡입형(MannKind, Pfizer/Aventis/Nektar, Alkermes, Aerogen, KOS, Novo

Nordisk/Aradigm) 및 주사형(Lispro SC) 인슐린의 다양한 형태의 시간-작용 프로파일의 조합을 나타낸다(*Br J Diab Vasc. Dis* 4:295-301,2004).

- [0039] 도 4는 속작용성 피하 투여형 인슐린(SC) 및 본 발명의 교시 내용에 따른 푸마릴 다이케토피페라진으로 제형화된 폐용 건조 분말 인슐린(테크노스피어®/인슐린, TI)의 포도당 고정하에서의 포도당 주입 속도(GIR)로서의 포도당 제거 속도와 혈청 인슐린 농도간의 시간에 따른 관계를 나타낸다.
- [0040] 도 5는 본 발명의 교시 내용에 따른 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 속작용성 피하 투여형 인슐린(24 IU의 SC) 대 테크노스피어®/인슐린(48 U의 TI)의 증가된 식후 포도당 제거를 나타낸다.
- [0041] 도 6a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 폐(TI) 및 피하(SC) 인슐린에 대한 다양한 시점에서의 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 환자 내 GIR 가변성(도 6a) 및 인슐린 농도(도 6b)의 비교를 나타낸다.
- [0042] 도 7a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 TI 및 SC 인슐린의 여러 투여량 수준에서의 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 환자 내 평균 혈청 인슐린 농도(도 7a) 및 AUC로서의 인슐린 흡수(도 6b)를 나타낸다.
- [0043] 도 8은 본 발명의 교시 내용에 따른 48 U의 TI 투여 후 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 시간에 따른 인슐린 농도 및 포도당 제거 속도의 비교를 나타낸다.
- [0044] 도 9a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 14 IU의 SC 인슐린 또는 48 U의 TI의 투여 후 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 혈중 인슐린(도 9a) 및 포도당 수준(도 9b)을 나타낸다.
- [0045] 도 10은 본 발명의 교시 내용에 따른 14 IU의 SC 인슐린 또는 48 U의 TI의 투여 후 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 유사한 인슐린 노출의 경우 개선된 포도당 노출을 나타낸다.
- [0046] 도 11은 본 발명의 교시 내용에 따른 TI 또는 위약(PL)에 의한 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 인슐린 요법 3개월 후 흡입형 인슐린의 식후 포도당 수준에 대한 효과의 유지를 나타낸다.
- [0047] 도 12a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 TI 또는 PL의 투여 후 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 전체(도 12a) 및 최대(도 12b) 식후 포도당 일탈을 나타낸다.
- [0048] 도 13은 본 발명의 교시 내용에 따른 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 TI 투여 후 최대 식후 포도당 일탈에 대한 투여량 효과를 대조군에서의 가정된 투여량(대조군)과 비교한 것을 나타낸다.
- [0049] 도 14a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 제2형 당뇨병을 갖는 환자에서의 TI 투여 후 TI 및 내인성 인슐린에 대한 시간에 따른 인슐린 출현 속도를 나타낸다.
- [0050] 도 15는 본 발명의 교시 내용에 따른 정맥 내(IV, 5 IU), SC(10 IU) 또는 흡입형(TI, 100 U) 인슐린의 투여 후 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 인슐린 농도 및 포도당 제거 속도간의 관계를 나타낸다.
- [0051] 도 16은 본 발명의 교시 내용에 따른 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 TI 또는 SC 인슐린의 투여 후 C-펩티드의 수준을 나타낸다.
- [0052] 도 17은 본 발명의 교시 내용에 따른 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 TI 또는 위약의 투여의 12주 후 평균 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c) 수준의 변화를 나타낸다.
- [0053] 도 18은 본 발명의 교시 내용에 따른 TI 또는 위약(PL) 투여된 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서의 체중 수준을 나타낸다.
- [0054] 도 19a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 TI에 의한 3개월 위약 대조군 임상 연구에서의 시간에 따른 폐 기능(1초 동안 강제 날숨 부피로 표현)(FEV1, 도 19a) 및 강제 폐활량(FVC, 도 19b)을 나타낸다.
- [0055] 도 20은 실시예 6에 개시된 임상 시험의 연구 계획을 나타낸다.
- [0056] 도 21a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 TI의 투여 및 등칼로리 식사(도 21a) 또는 고칼로리 식사(도 21b) 후 처리군에 의한 기저선 보정된 혈중 포도당 농도 대 시간을 나타낸다.
- [0057] 도 22a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 TI의 투여 및 등칼로리 식사(도 22a) 또는 고칼로리 식사(도 22b) 후 처리군에 의한 기저선 보정된 혈청 인슐린 농도 대 시간을 나타낸다.
- [0058] 도 23a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 IV, SC 또는 TI(흡입형) 인슐린의 투여 후 시간에 따른 평균 혈중 포도

당 수준(도 23a) 또는 C-펩티드 수준(도 23b)을 나타낸다.

[0059] 도 24a-b는 본 발명의 교시 내용에 따른 IV, SC 또는 TI(흡입형) 인슐린의 투여 후 시간에 따른 포도당 주입 속도(도 24a) 또는 평균 인슐린 농도(도 24b)를 나타낸다.

[0060] 용어의 정의

[0061] 본 발명을 상술하기 전에, 본 명세서에서 이용되는 몇몇 용어의 설명을 제공하는 것이 도움이 될 것이다.

[0062] 건조 분말: 본 명세서에서 이용되는 "건조 분말"은 추진제, 담체, 또는 기타 액체에 현탁 또는 용해되지 않은 입자성 조성물을 지칭한다. 이는 모든 물 분자의 완전한 부재를 의미하는 것은 아니다.

[0063] 초기 단계(Early phase): 본 명세서에서 이용되는 "초기 단계"는 식사에 반응하여 유도되는 혈중 인슐린 농도의 상승을 지칭한다. 식사에 반응한 이 인슐린의 초기 상승은 1단계로서 가끔 지칭된다.

[0064] 일탈(Excursion): 본 명세서에서 이용되는 "일탈"은 식사 전 기저선 또는 기타 출발 지점의 위 또는 아래에 속하는 혈중 포도당 농도를 지칭한다. 일탈은 시간에 따른 혈중 포도당의 그래프의 곡선 아래 면적(AUC)으로서 일반적으로 표현된다. AUC는 다양한 방식으로 표현할 수 있다. 어떤 경우에는 기저선 아래의 하강 및 기저선 위의 상승 모두가 존재하여 양 및 음의 면적을 만들어 낼 것이다. 어떤 계산은 양의 AUC로부터 음의 AUC를 뺀 것인 반면, 다른 것은 그 절대값을 더할 것이다. 양 및 음의 AUC는 별개로 고려할 수도 있다. 더 복잡한 통계적 평가도 이용할 수 있다. 어떤 경우에는 정상 범위 밖으로 상승하거나 하강하는 혈중 포도당 농도를 지칭할 수도 있다. 정상 혈중 포도당 농도는 공복 개체는 보통 70 내지 110 mg/dL, 식사 후 2시간에는 120 mg/dL 미만, 그리고 식사 후에는 180 mg/dL 미만이다.

[0065] 1단계(First-Phase): 본 명세서에서 이용되는 "1단계"는 포도당의 거환 정맥 내 주사에 의해 유도되는 인슐린 수준의 돌기를 지칭한다. 1단계 인슐린 배출은 혈중 인슐린 농도의 돌기를 생성하고, 이는 이후에 상대적으로 빠르게 감쇠하는 급피크이다.

[0066] 포도당 제거 속도: 본 명세서에서 이용되는 "포도당 제거 속도"는 포도당이 혈액으로부터 사라지는 속도이며, 연구 기간 동안 안정한 혈중 포도당, 종종 120 mg/dL 가량을 유지하는 데 요구되는 포도당 주입량으로 결정된다. 이 포도당 제거 속도는 포도당 주입 속도(약어: GIR)와 같다.

[0067] 고혈당증: 본 명세서에서 이용되는 "고혈당증"은 정상보다 높은 공복 혈중 포도당 농도로서, 보통 126 mg/dL 이상이다. 어떤 연구에서는 고혈당증 사례를 280 mg/dL (15.6mM)를 초과하는 혈중 포도당 농도로서 정의하였다.

[0068] 저혈당증: 본 명세서에서 이용되는 "저혈당증"은 정상보다 낮은 혈중 포도당 농도로서, 보통 63 mg/dL (3.5 mM) 미만이다. 임상적으로 의미 있는 저혈당증은 63 mg/dL 미만의 혈중 포도당 농도로서 또는 저혈당증으로서 인식되는 징후이고 적절한 칼로리 섭취로 사라지는 저안압, 홍조 및 무력감과 같은 환자 징후를 유발하는 것으로서 정의된다. 중증 저혈당증은 글루카곤 주사, 포도당 주입 또는 다른 자의 도움을 요구한 저혈당증 사례로 정의된다.

[0069] 근처에서(In proximity): 본 명세서에서 식사와 관련하여 이용되는 "근처에서"는 식사의 시작 시간 부근의 기간을 지칭한다.

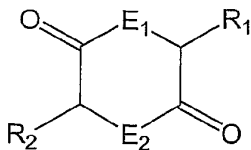
[0070] 인슐린 조성물: 본 명세서에서 이용되는 "인슐린 조성물"은 포유류에의 투여에 적합한 임의의 형태의 인슐린을 지칭하며, 포유류로부터 분리된 인슐린, 재조합 인슐린, 다른 분자와 연합된 인슐린 및 또한 펩, 피하, 코, 경구, 볼 및 설하를 포함한 임의의 경로에 의해 투여되는 인슐린을 포함한다. 인슐린 조성물은 흡입을 위한 건조 분말 또는 수용액; 피하, 설하, 볼, 코 또는 경구 투여를 위한 수용액 및 경구 및 설하 투여를 위한 고체 투여 형태로서 제형화될 수 있다.

[0071] 인슐린 관련 장애: 본 명세서에서 이용되는 "인슐린 관련 장애"는 포유류 내 인슐린의 생산, 조절, 대사 및 작용에 관계된 장애를 지칭한다. 인슐린 관련 장애는 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 저혈당증, 고혈당증, 인슐린 저항성, 췌장 베타 세포 기능의 손실 및 췌장 베타 세포의 손실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0072] 마이크로입자: 본 명세서에서 이용되는 용어 "마이크로입자"는 다이케토피페라진 단독 또는 다이케토피페라진과 하나 이상의 약물의 조합으로 구성된 외부 껍질을 갖는 마이크로캡슐을 포함한다. 이는 구를 통해 분산된 약물을 함유하는 마이크로구; 불규칙한 모양의 입자; 및 약물이 입자의 표면(들)에 코팅되거나 그 내부의 공극을 채우는 입자를 또한 포함한다.

- [0073] 식중(Periprandial): 본 명세서에서 이용되는 "식중"은 식사 또는 간식의 소화 직전에 시작하여 직후에 끝나는 시간의 기간을 지칭한다.
- [0074] 식후(Postprandial): 본 명세서에서 이용되는 "식후"는 식사 또는 간식의 소화 후의 시간의 기간을 지칭한다. 본 명세서에서 이용되는 후기 식후는 식사 또는 간식의 소화 후 3, 4시간 이상의 기간을 지칭한다.
- [0075] 강화(Potentiation): 일반적으로, 강화는 어떤 약제가 얻게 될 수준 위로 그 약제의 효력 또는 활성을 증가시키는 조건 또는 작용을 지칭한다. 유사하게, 이는 증가된 효과 또는 활성을 직접적으로 지칭할 수도 있다. 특히, 본 명세서에서 이용되는 "강화"는 상승된 혈중 인슐린 농도가 후속하는 인슐린 수준의 효력을 증대시켜 예컨대 포도당 제거 속도를 상승시키는 능력을 지칭한다.
- [0076] 식이(Prandial): 본 명세서에서 이용되는 "식이"은 식사 또는 간식을 지칭한다.
- [0077] 2단계(Second-Phase): 본 명세서에서 이용되는 "2단계"는 1단계가 지난 뒤 온건하게 상승한 혈중 인슐린 수준의 기저선으로의 느린 감쇠를 지칭한다. 2단계는 혈중 포도당 수준의 상승에 반응한 인슐린의 비돌기성(non-spiking) 배출을 지칭할 수도 있다.
- [0078] 테크노스피어®/인슐린(Technosphere®/Insulin): 본 명세서에서 이용되는 "테크노스피어®/인슐린" 또는 "TI"는 정규(regular) 인간 인슐린 및 테크노스피어® 마이크로입자의 약물 전달 시스템을 포함하는 인슐린 조성물을 지칭한다. 테크노스피어® 마이크로입자는 다이케토피페라진, 구체적으로 3,6-다이(푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-다이케토피페라진(푸마릴 다이케토피페라진, FDKP)을 포함한다. 구체적으로, 테크노스피어®/인슐린은 FDKP/인간 인슐린 조성물을 포함한다.
- [0079] 본 명세서에서 이용되는 "다이케토피페라진" 또는 "DKP"는 일반 화학식 1의 범주 내에 속하는 다이케토피페라진 및 이의 염, 유도체, 유사체 및 변형체를 포함한다. 화학식 1에서, 1 및 4번 위치의 고리 원자 E₁ 및 E₂는 0 또는 N이고, 3 및 6번 위치에 위치한 측쇄 R₁ 및 R₂ 중 하나 이상은 각각 카복실산(카복실레이트)기를 함유한다. 화학식 1에 따른 화합물은 다이케토피페라진, 다이케토피페라진 및 다이케토피페라진-아민염, 이들의 치환 유사체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

화학식 1



- [0080]
- [0081] 다이케토피페라진은 공기역학적으로 적합한 마이크로입자를 만들 뿐 아니라, 세포층을 통한 수송을 촉진시키고, 순환계로의 흡수를 더 빠르게 한다. 다이케토피페라진은 약물을 혼입한 입자 또는 그 위에 약물이 흡착된 입자 형태로 형성될 수 있다. 약물과 다이케토피페라진의 조합은 개선된 약물 안정성을 부여할 수 있다. 이 입자는 다양한 투여 경로로 투여될 수 있다. 건조 분말로서, 이 입자는 입자 크기에 따라 호흡계의 구체적 영역으로 흡입에 의해 전달될 수 있다. 또한, 입자는 정맥 내 현탁 투여형에의 혼입을 위해 충분히 작게 만들어질 수 있다. 경구 전달 역시 현탁액, 정제 또는 캡슐에 혼입된 입자에 의해 가능하다. 다이케토피페라진은 연합된 약물의 흡수를 촉진할 수도 있다.
- [0082] 본 발명의 다른 구체예에서, DKP는 3,6-다이(4-아미노부틸)-2,5-다이케토피페라진의 유도체이고, 이는 아미노산 리신의 (열적) 축합에 의해 형성될 수 있다. 예시적 유도체는 3,6-다이(숙시닐-4-아미노부틸)-, 3,6-다이(말레일-4-아미노부틸)-, 3,6-다이(글루타릴-4-아미노부틸)-, 3,6-다이(말로닐-4-아미노부틸)-, 3,6-다이(옥살릴-4-아미노부틸)-, 및 3,6-다이(푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-다이케토피페라진을 포함한다. DKP의 약물 전달 용도는 본 기술분야에 공지되어 있다(예컨대 미국특허 제5,352,461호, 제5,503,852호, 제6,071,497호, 및 제6,331,318호를 참조, 이들 각각은 다이케토피페라진 및 다이케토피페라진-매개 약물 전달에 관한 모든 교시 내용과 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입). DKP 염의 용도는 함께 계류중인 2005년 8월 23일에 출원된 미국특허출원 제11/210,710호에 기술되어 있고, 이는 다이케토피페라진 염에 관한 모든 교시 내용과 관련하여 본 명세서에 참조에 의해 편입된다. DKP 마이크로입자를 이용한 폐 약물 전달은 미국특허 제6,428,771호에 개시되어 있고, 이

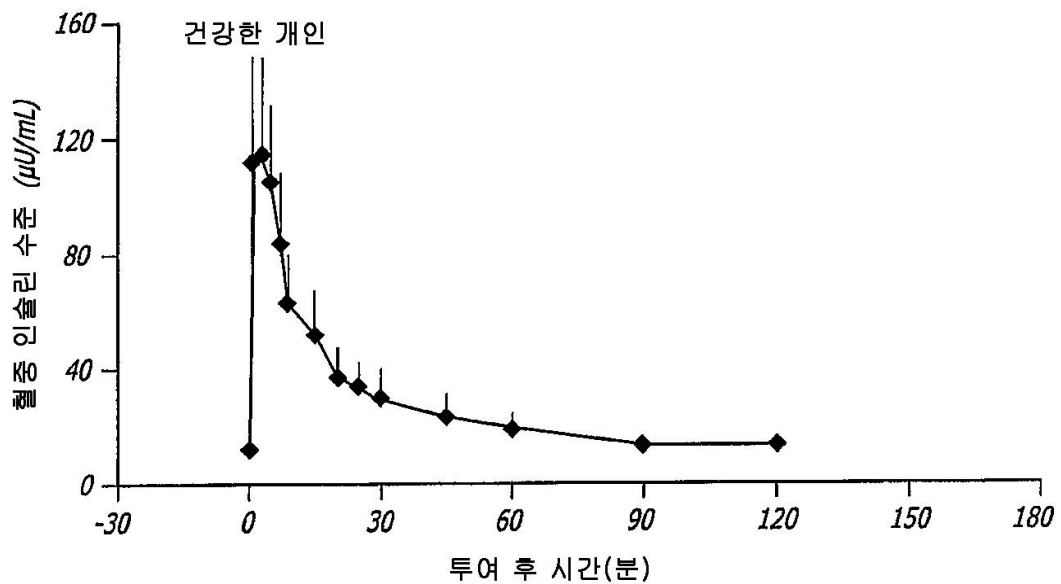
는 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 편입된다.

[0083] 테크노스피어®/위약(Technosphere®/Placebo): 본 명세서에서 이용되는 "테크노스피어®/위약"은 인슐린과 연합되지 않은 테크노스피어® 입자를 지칭한다.

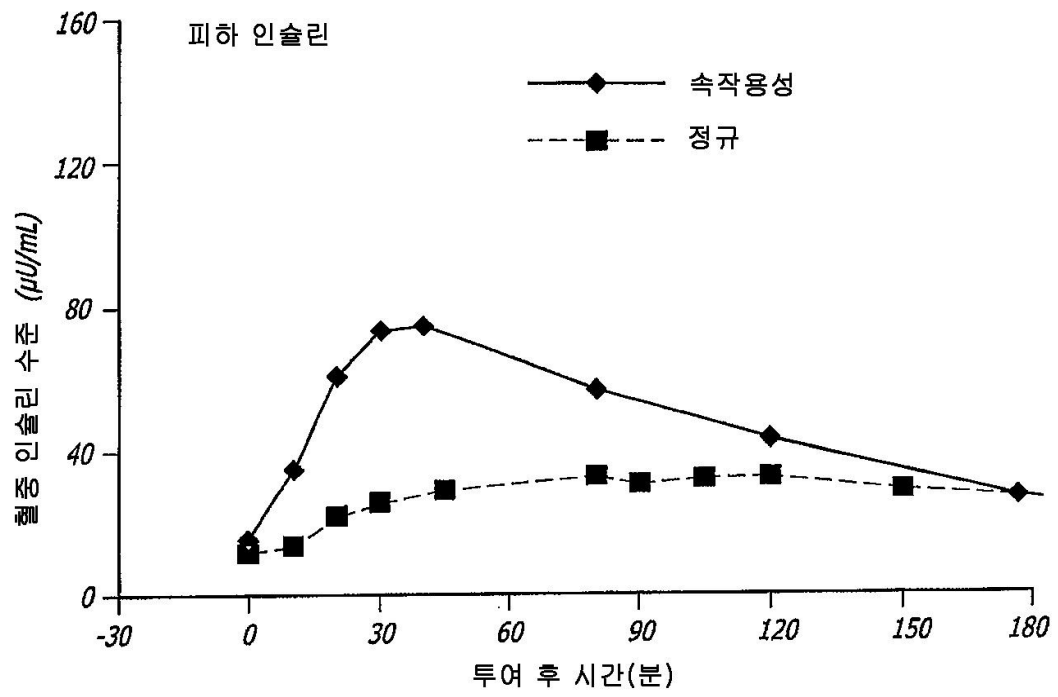
[0084] 측정 단위: 피하 및 정맥 내 인슐린 투여량은 IU로 표현되고, 이는 표준 생물학적 측정에 의해 정의된다. 푸마릴 다이케토피페라진으로 제형화된 인슐린의 양 또한 혈액 내 인슐린의 측정과 같이 IU로 보고된다. 테크노스피어®/인슐린 투여량은 임의의 단위(U)로 표현되며, 이는 투여량 내에 제형화된 인슐린의 양과 수치적으로 동등하다.

도면

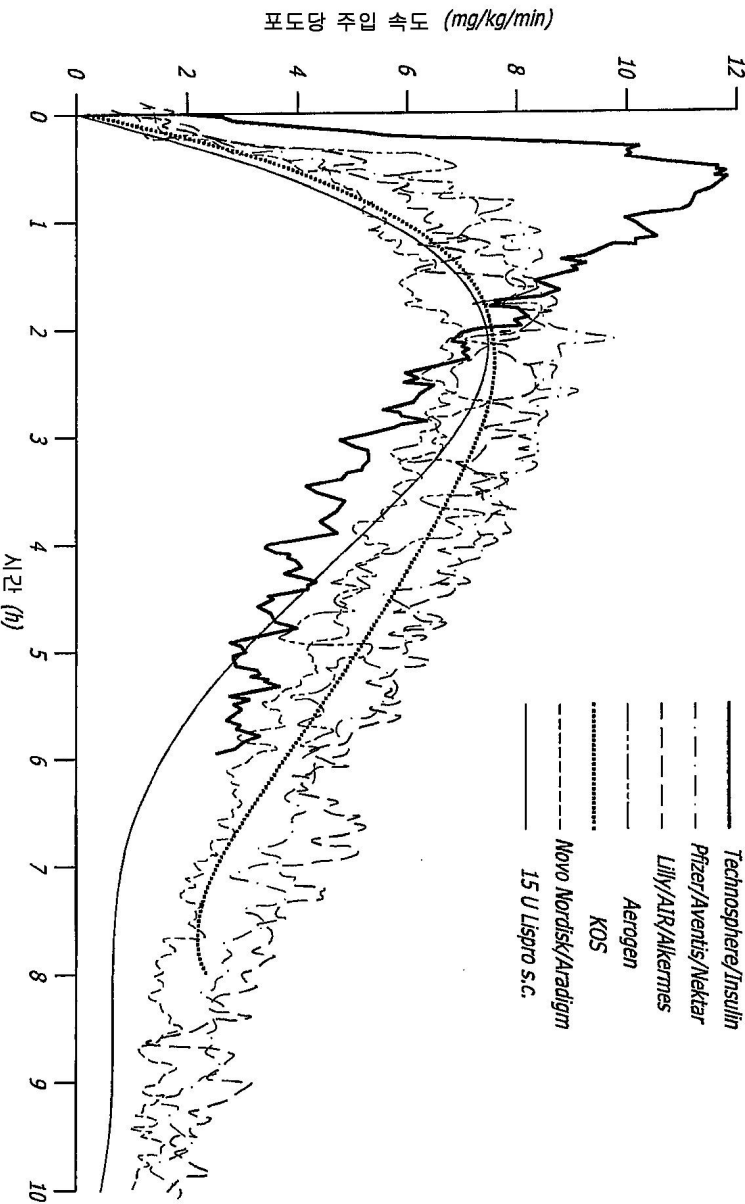
도면1



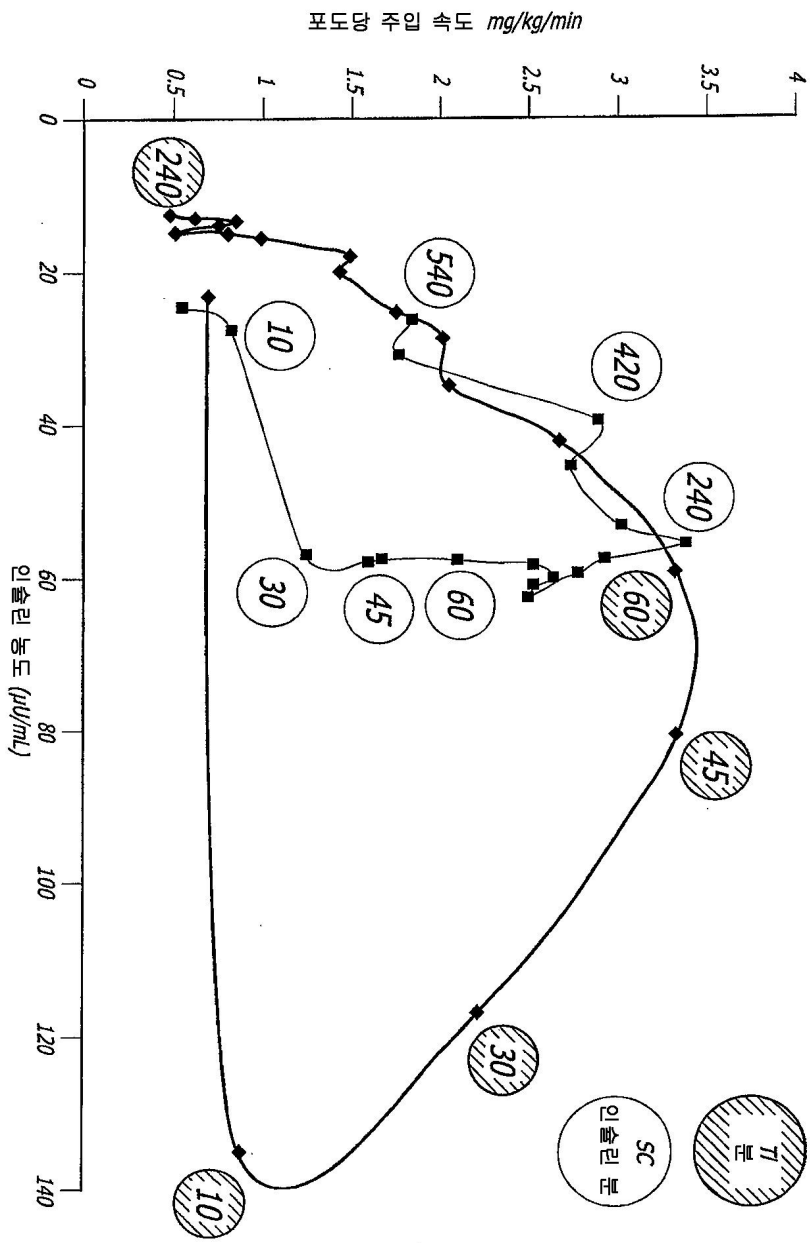
도면2



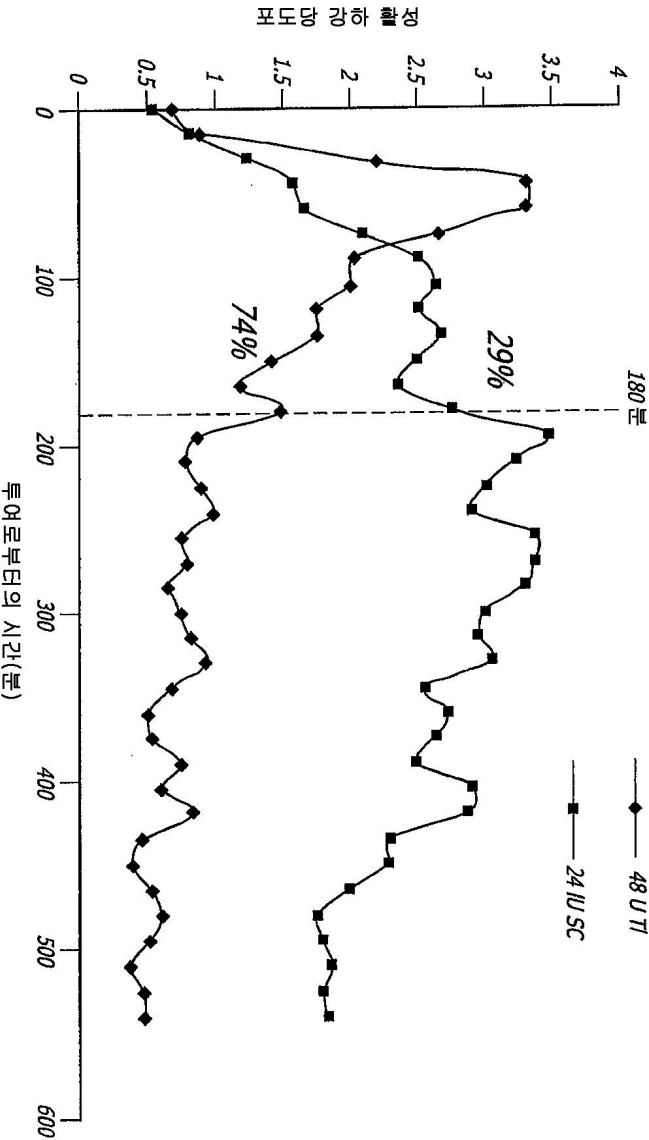
도면3



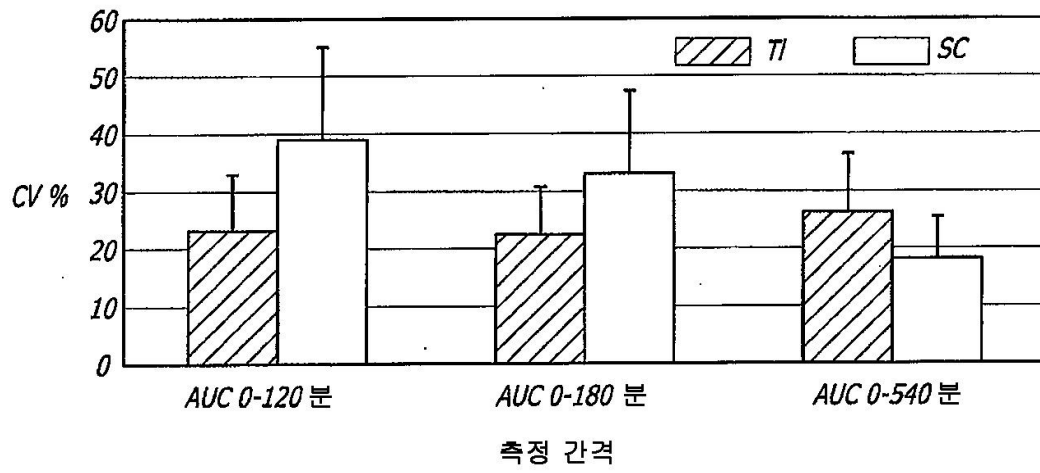
도면4



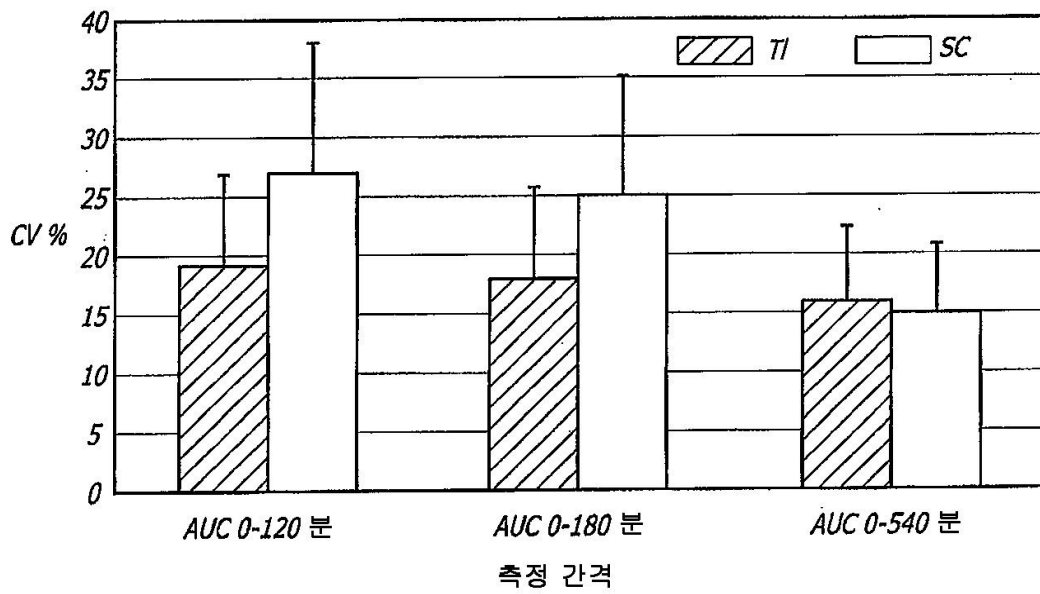
도면5



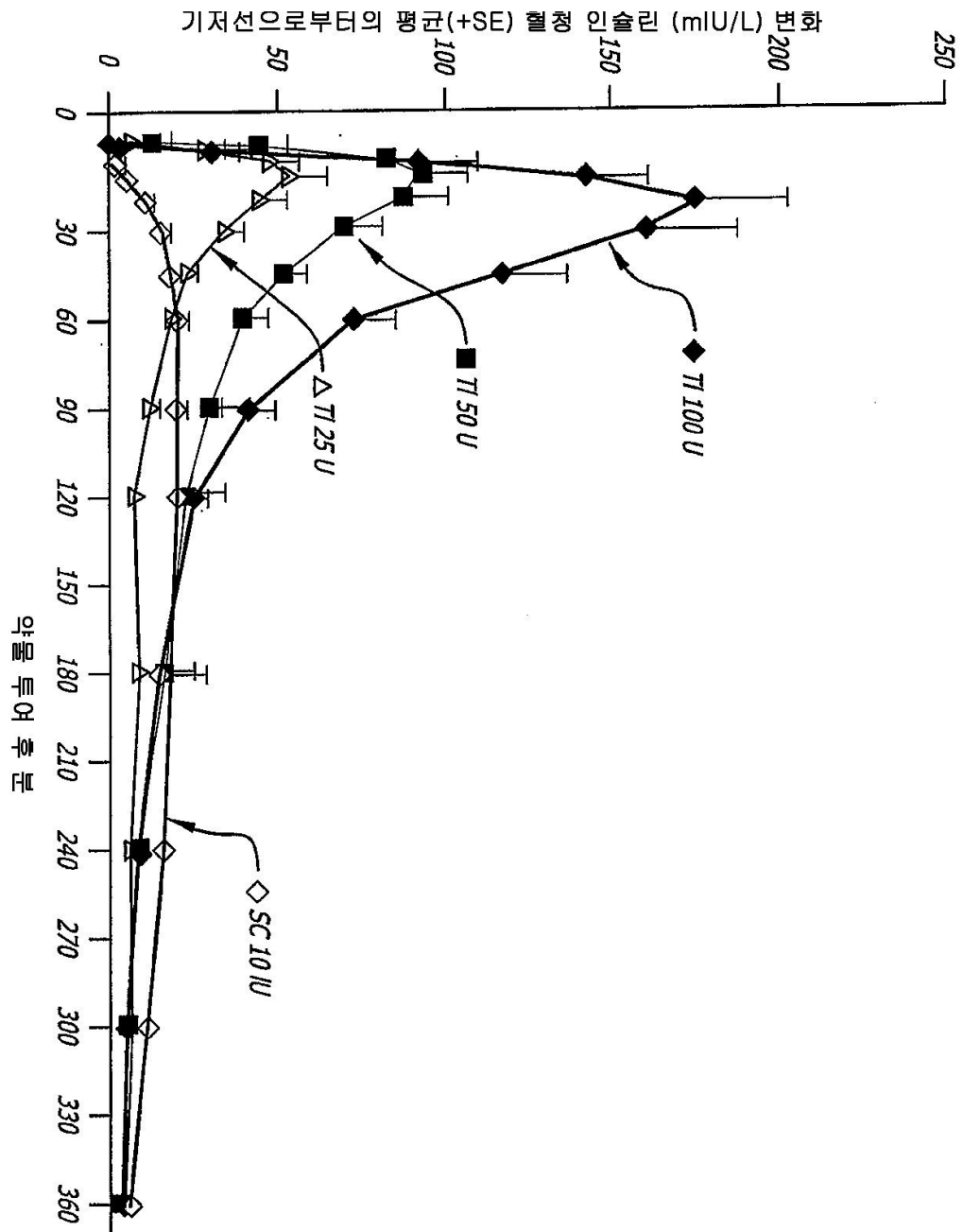
도면6a



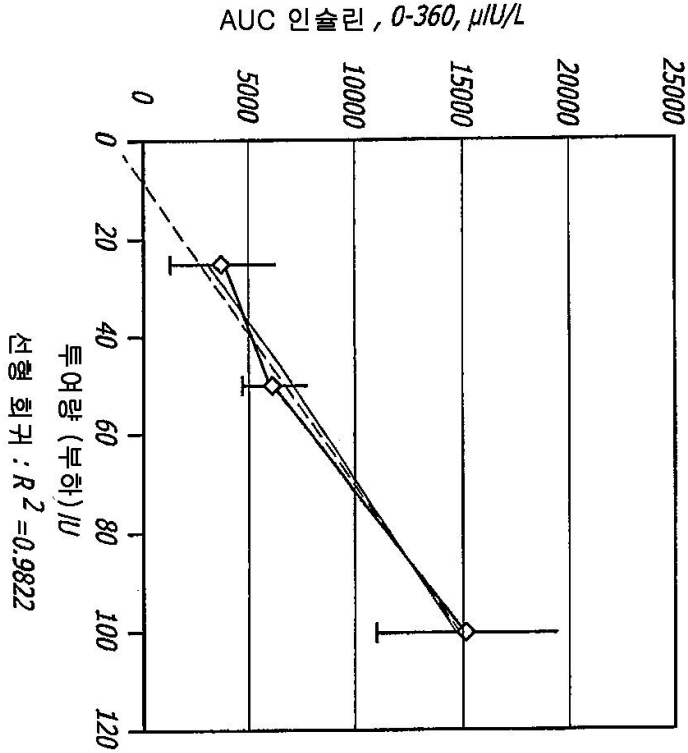
도면6b



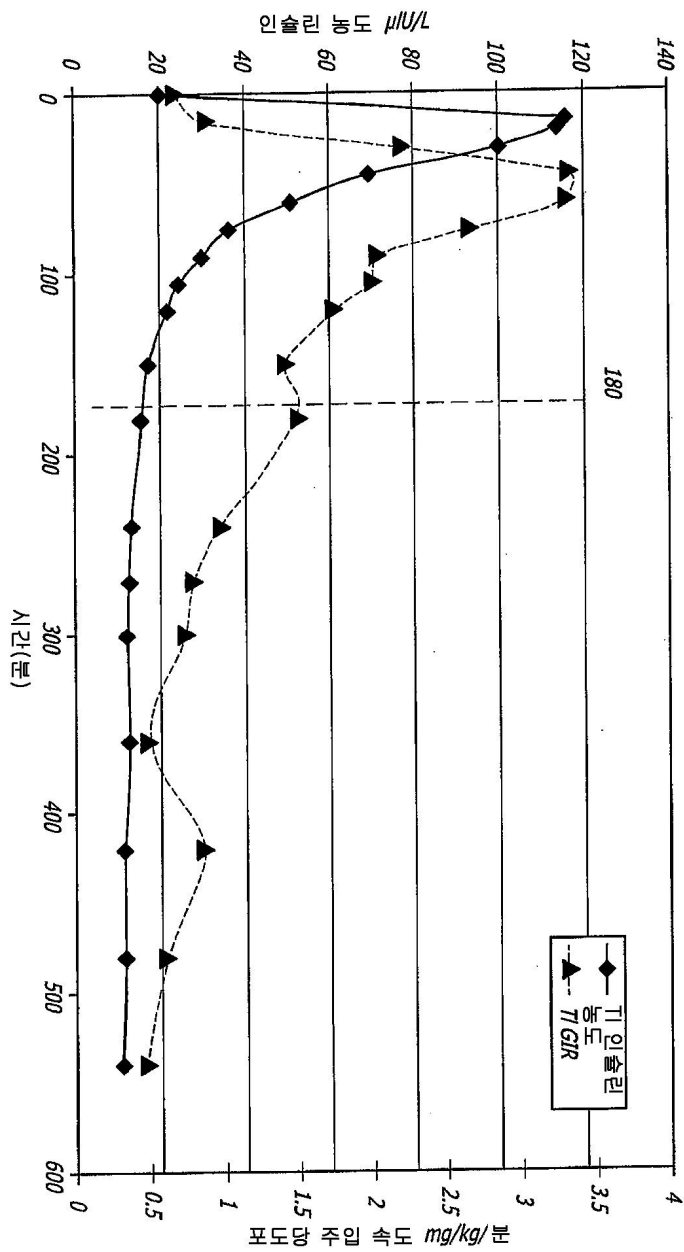
도면7a



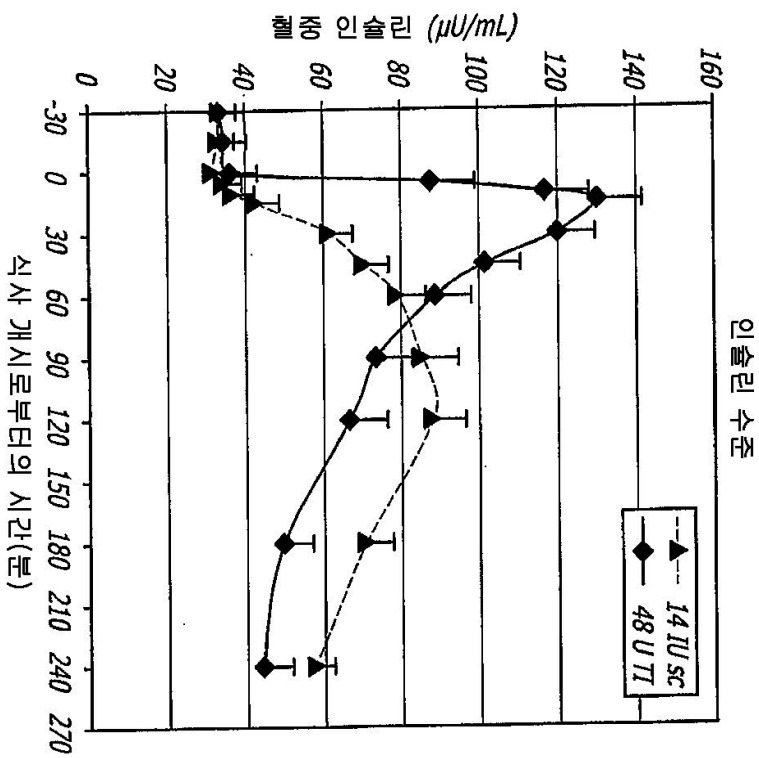
도면7b



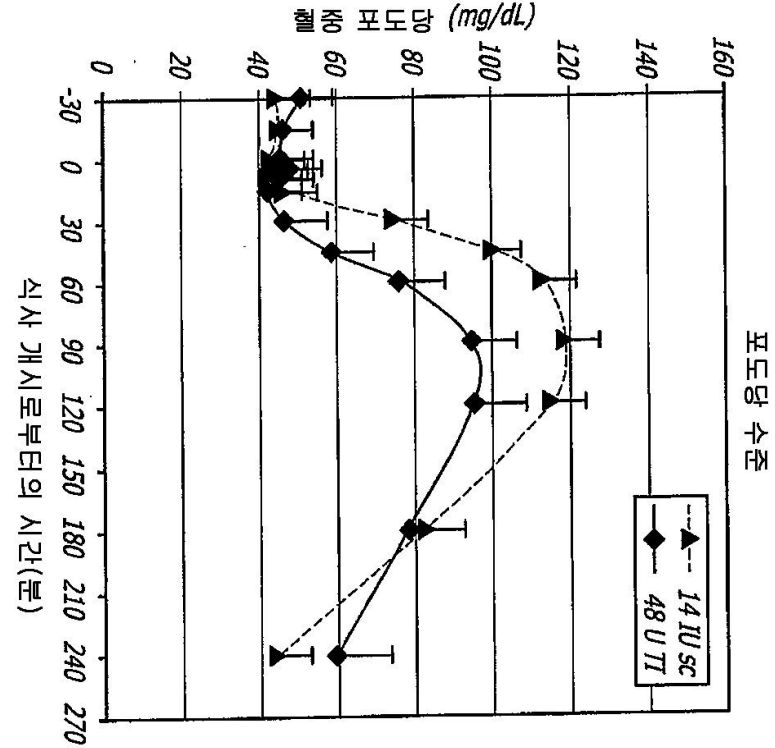
도면8



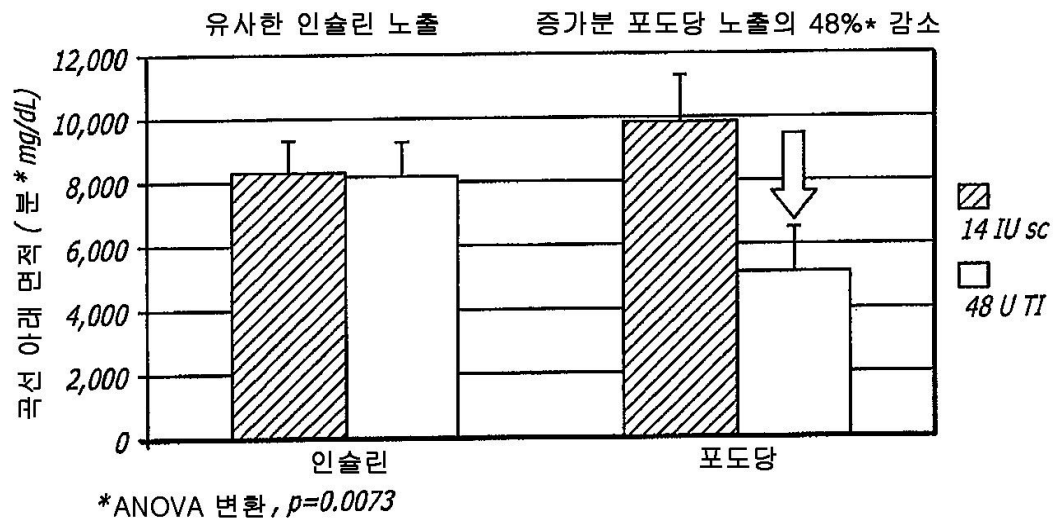
도면9a



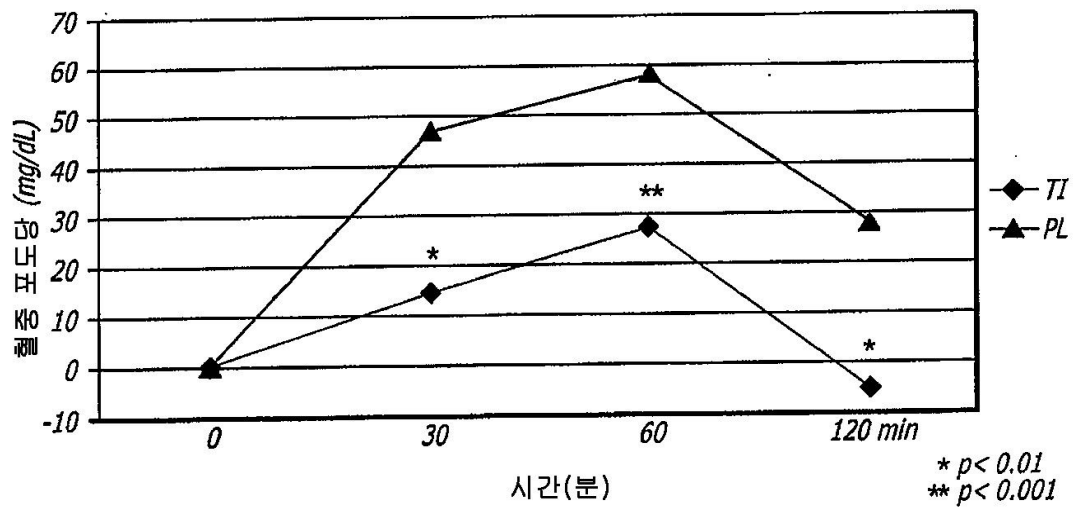
도면9b



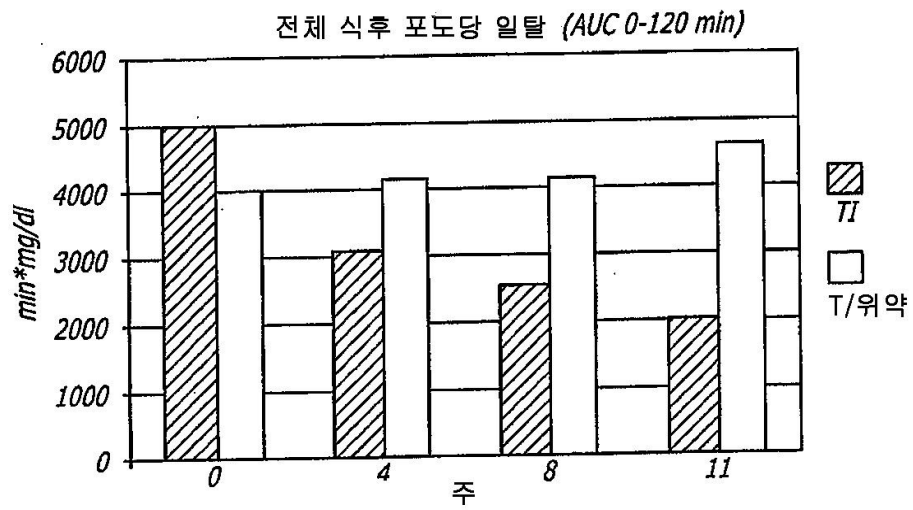
도면10



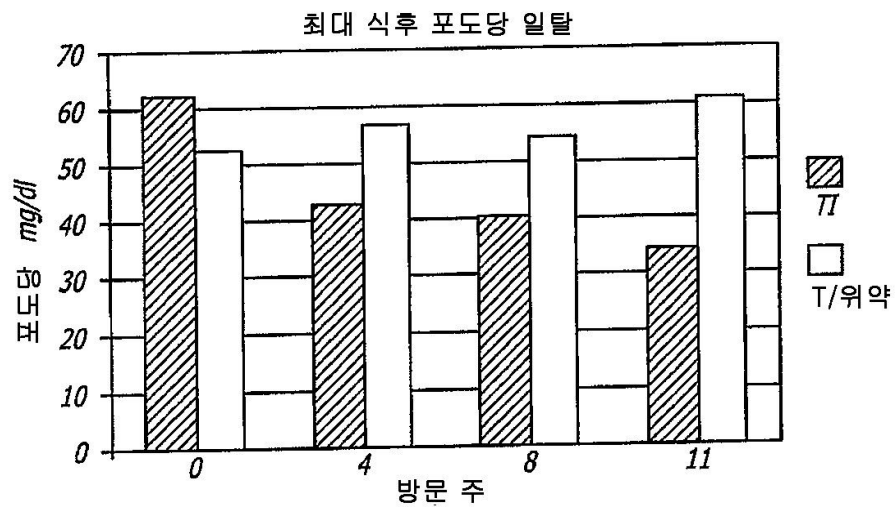
도면11



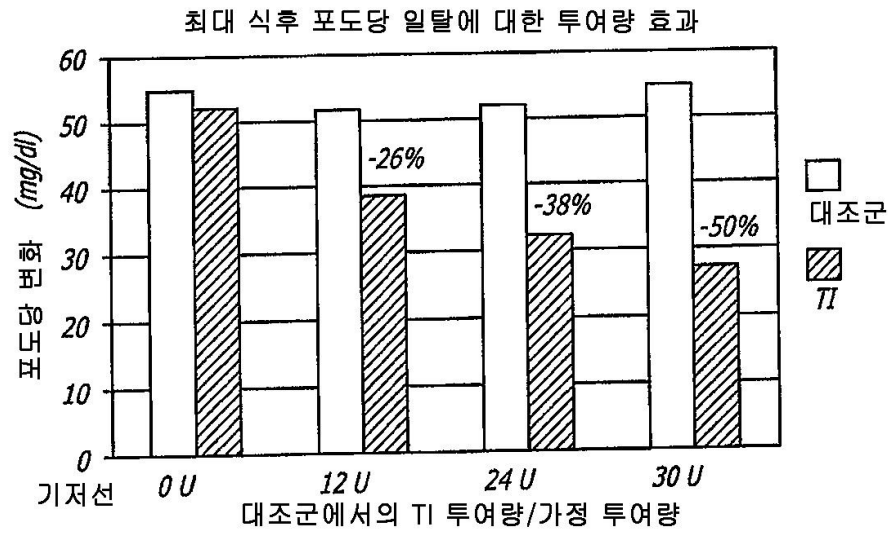
도면12a



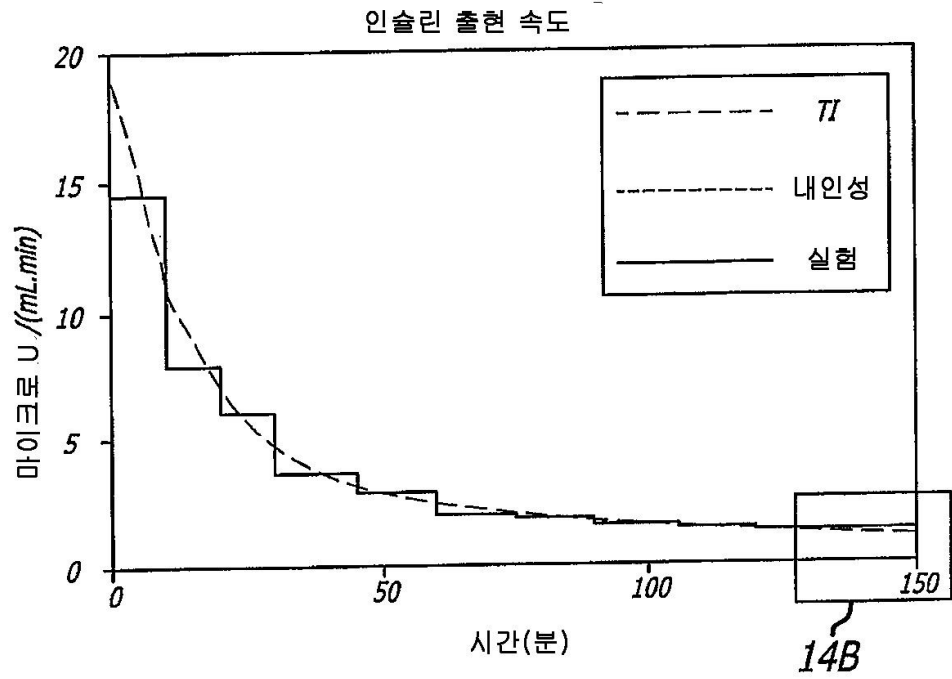
도면12b



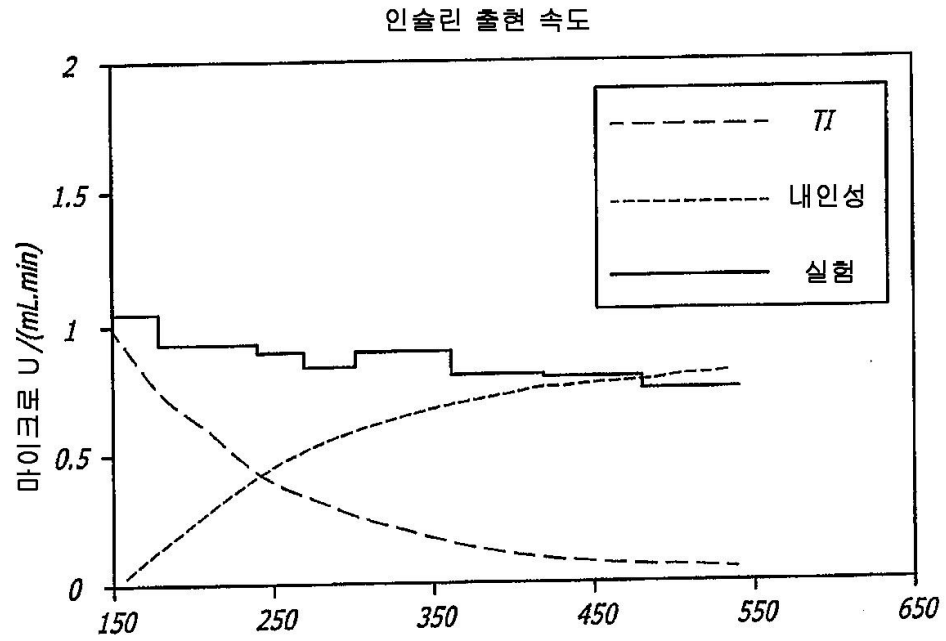
도면13



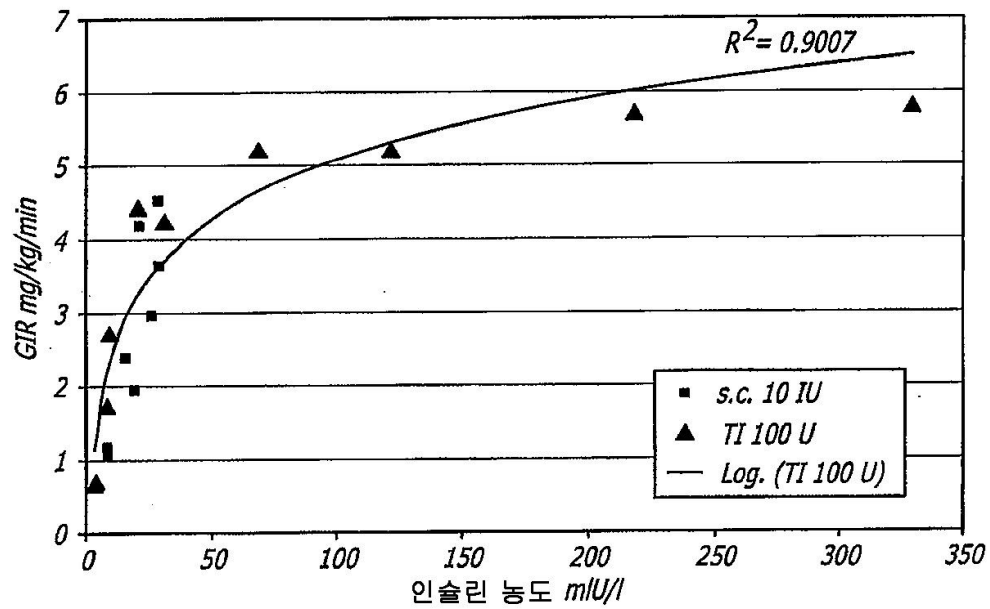
도면14a



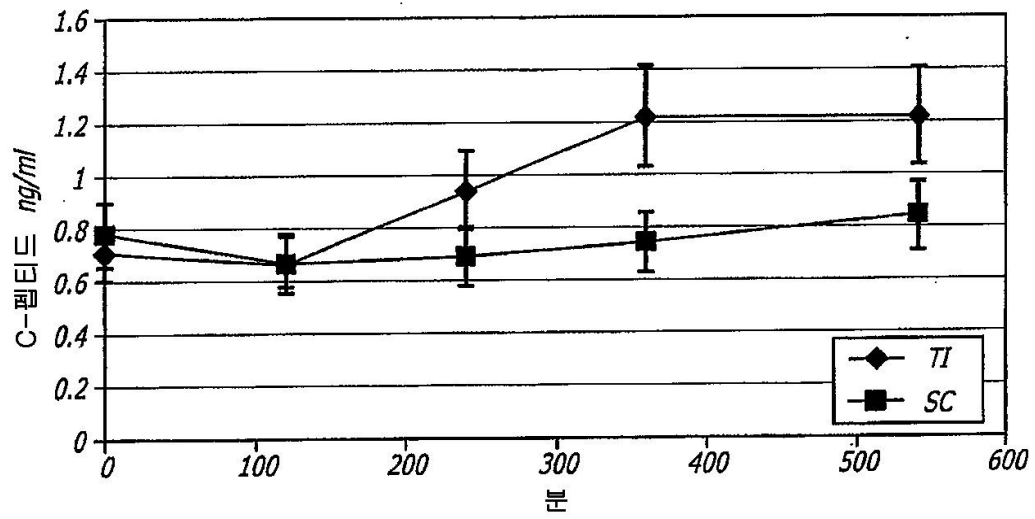
도면14b



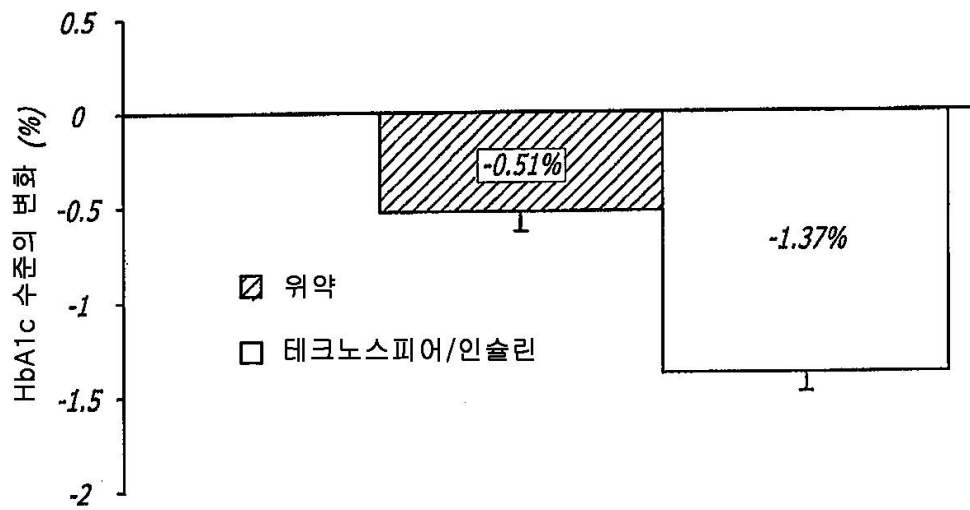
도면15



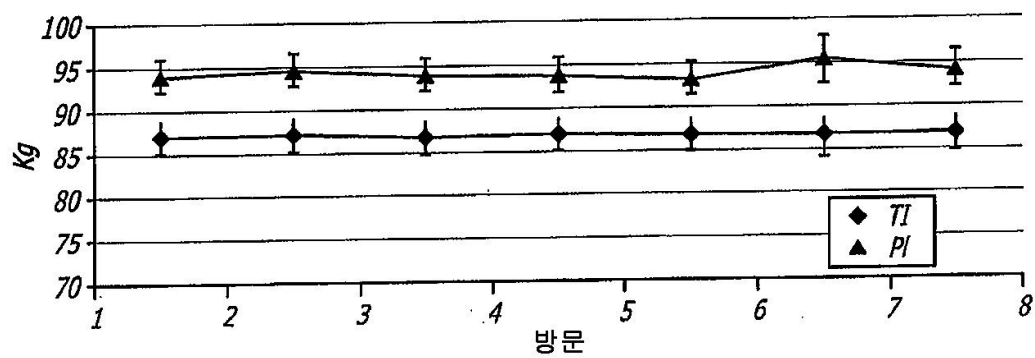
도면16



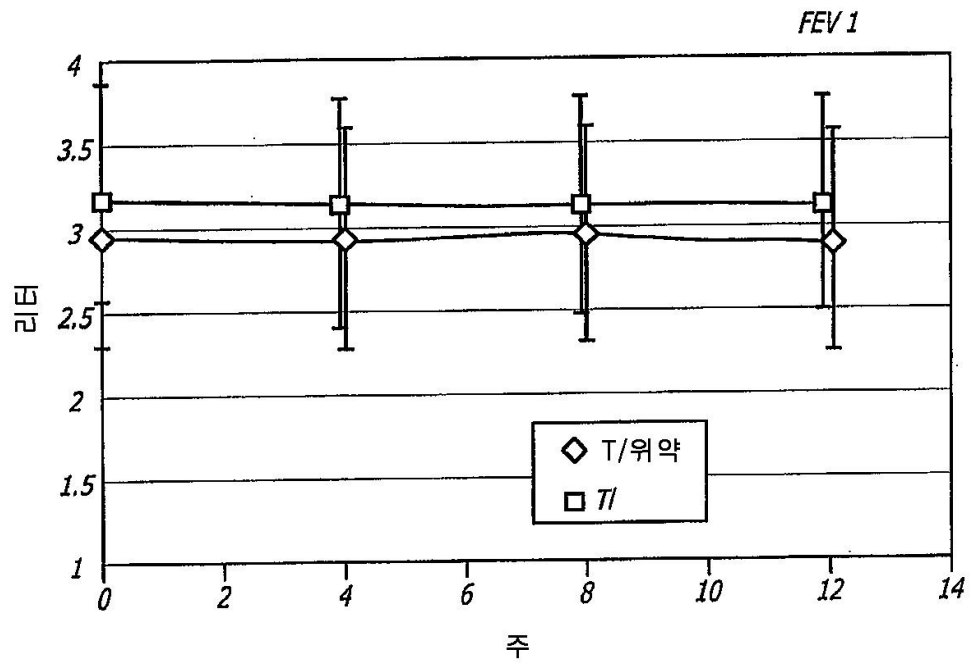
도면17



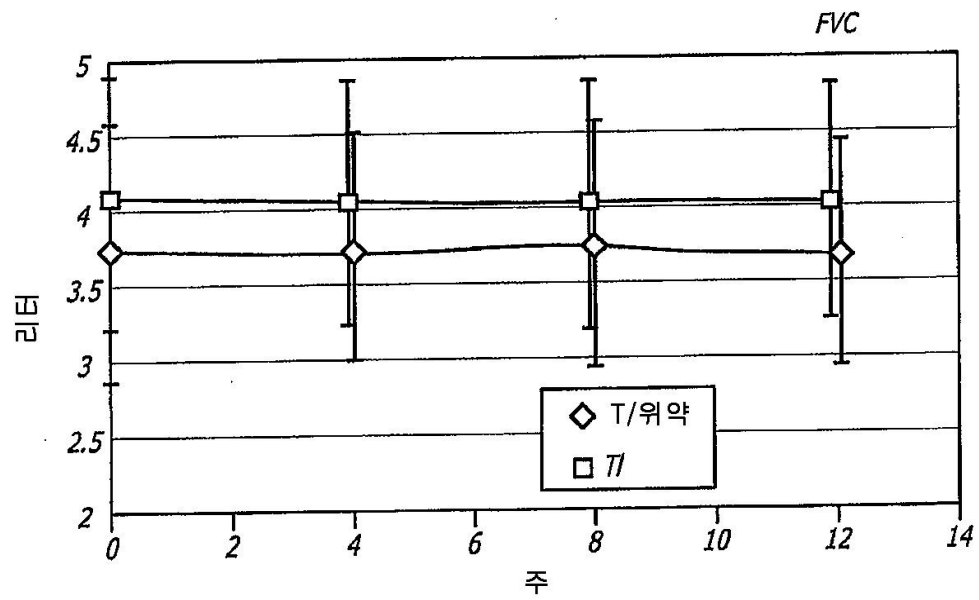
도면18



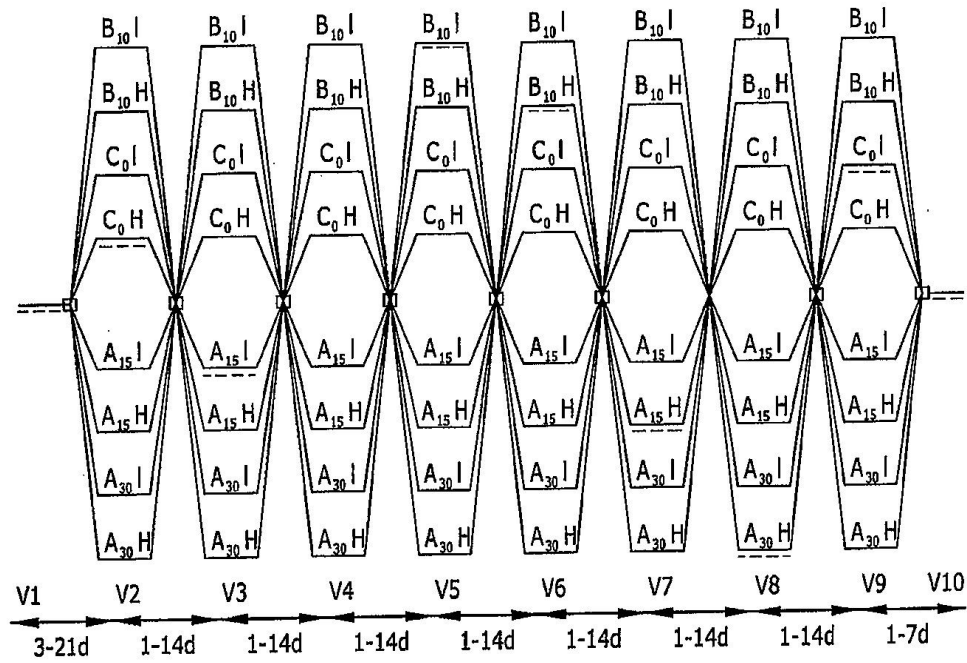
도면19a



도면19b



도면20



----- 한 환자에 대한 예

$B_{10}I$ — 등칼로리 식사 10분 전 테크노스피어/인슐린의 흡입

$B_{10}H$ — 고칼로리 식사 10분 전 테크노스피어/인슐린의 흡입

C_0I — 등칼로리 식사 직전 테크노스피어/인슐린의 흡입

C_0H — 고칼로리 식사 직전 테크노스피어/인슐린의 흡입

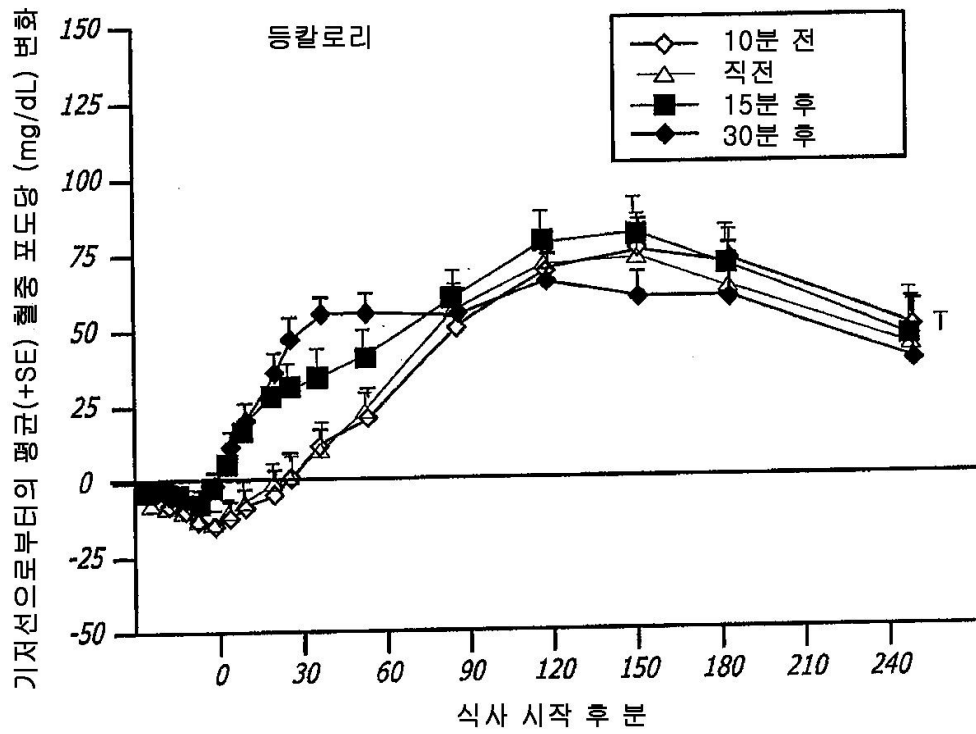
$A_{15}I$ — 등칼로리 식사 15분 후 테크노스피어/인슐린의 흡입

$A_{15}H$ — 고칼로리 식사 15분 후 테크노스피어/인슐린의 흡입

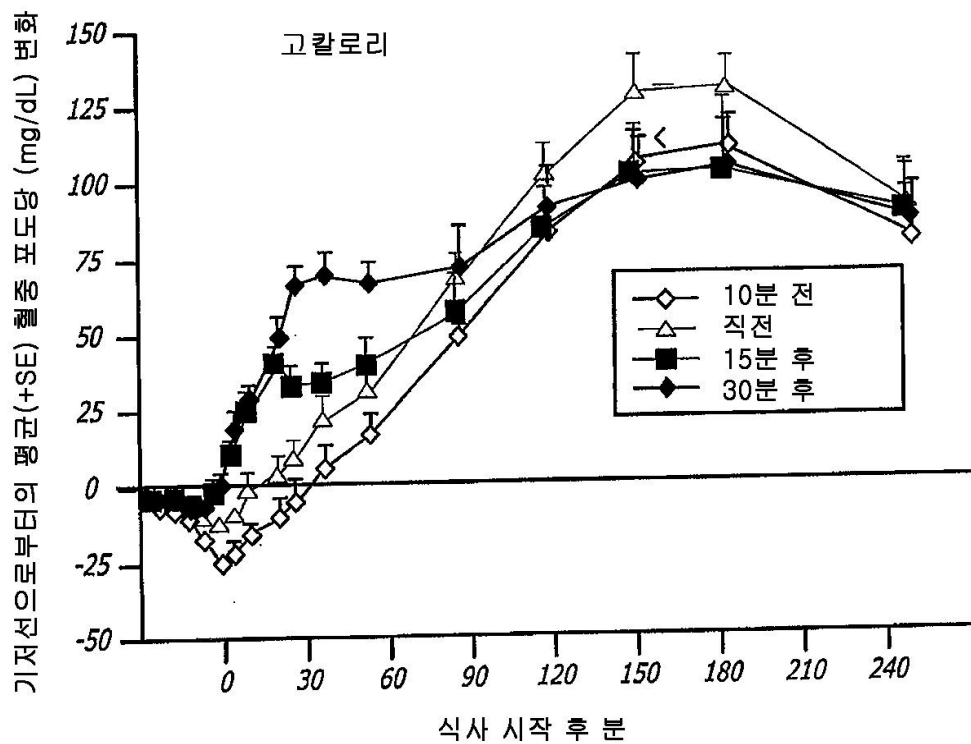
$A_{30}I$ — 등칼로리 식사 30분 후 테크노스피어/인슐린의 흡입

$A_{30}H$ — 고칼로리 식사 30분 후 테크노스피어/인슐린의 흡입

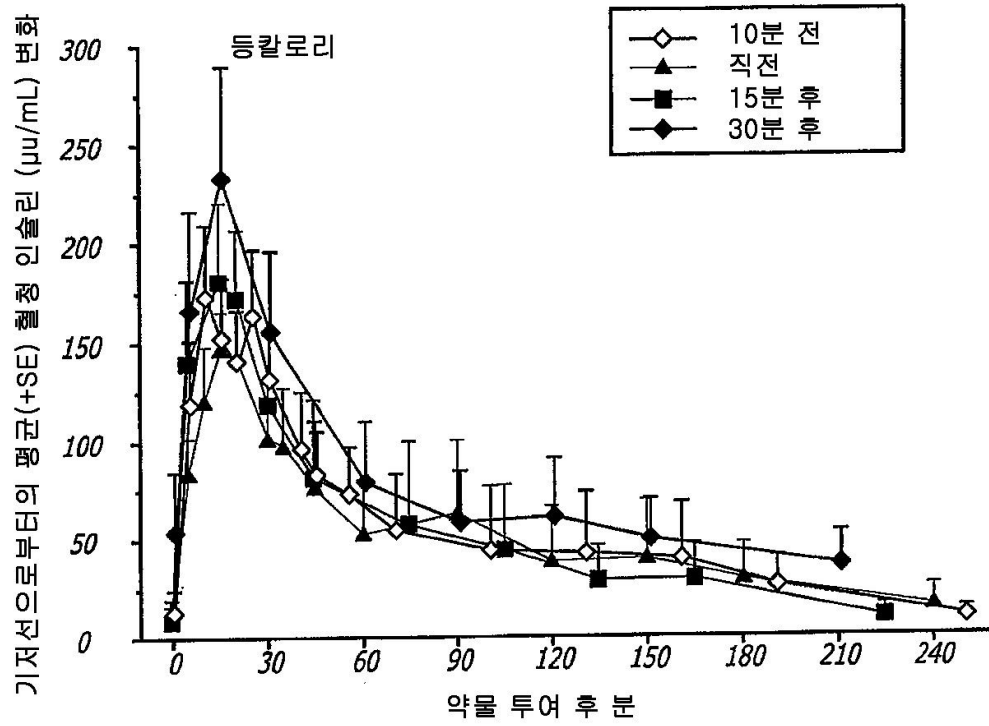
도면21a



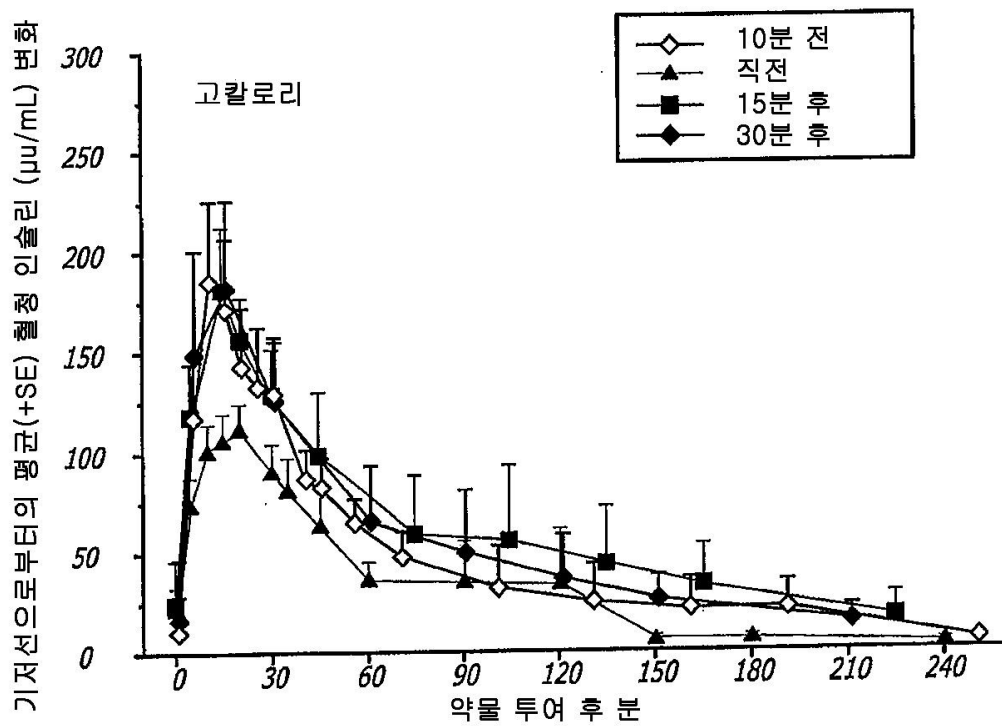
도면21b



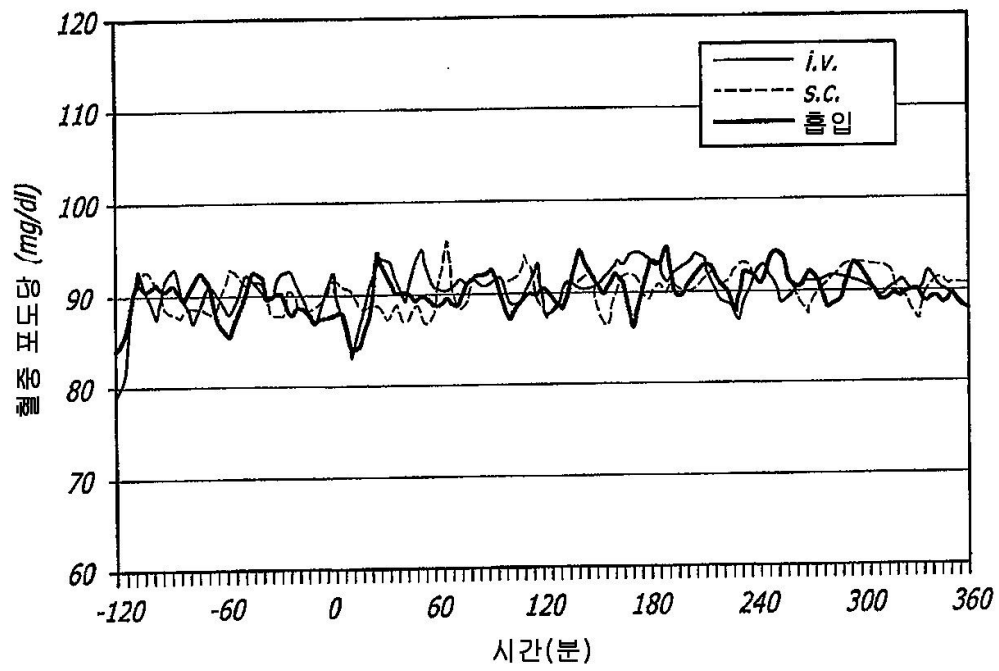
도면22a



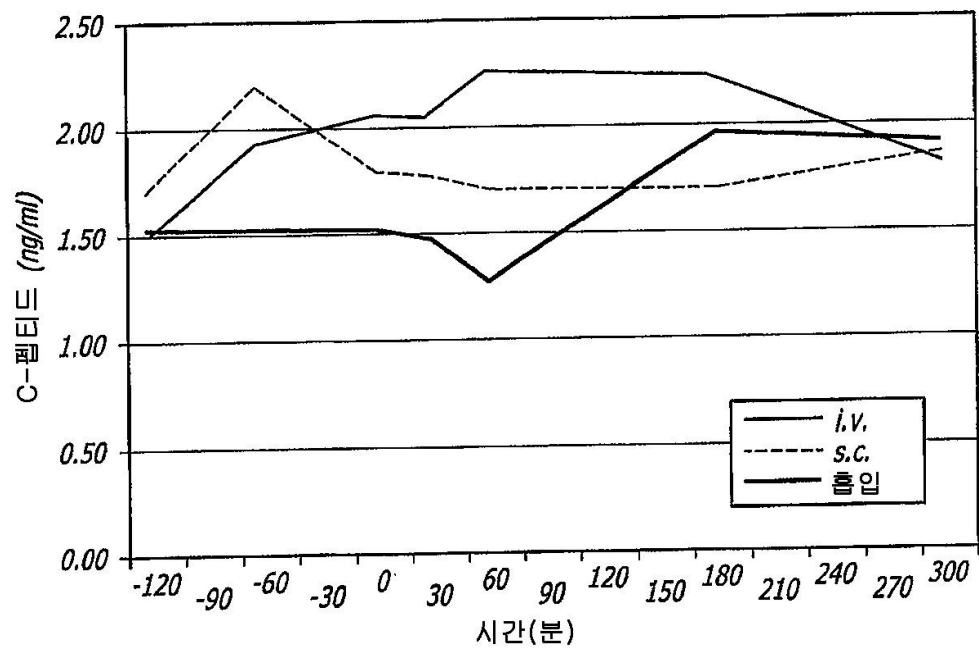
도면22b



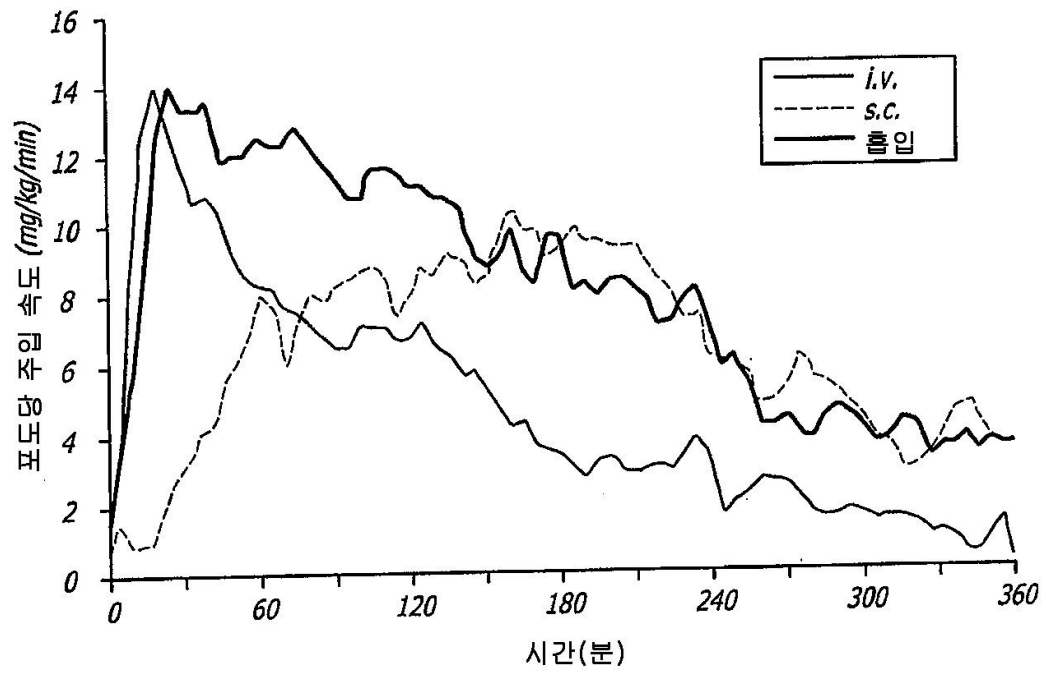
도면23a



도면23b



도면24a



도면24b

