

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 38/28

A61P 3/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02124880. X

[43] 公开日 2003 年 1 月 29 日

[11] 公开号 CN 1393265A

[22] 申请日 2002. 6. 21 [21] 申请号 02124880. X

[30] 优先权

[32]2001. 6. 21 [33]US [31]60/300,049

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 威廉·H·兰德舒尔茨

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 贾静环 宋 莉

权利要求书 1 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 降低糖尿病患者空腹血糖和减缓体重增加的方法

[57] 摘要

相对于皮下和/或经皮给药的胰岛素,吸入性胰岛素可被用于减缓糖尿病患者体重增加率和降低糖尿病患者空腹血糖水平。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种减缓使用外源性胰岛素控制血糖和将该胰岛素通过皮下和/或经皮途径给药的糖尿病患者的体重增加率的方法，包括将所述胰岛素通过肺脏途径给予所述患者。

2. 权利要求 1 所定义的方法，其中该肺脏胰岛素是以雾化的胰岛素形式输送而气雾剂是用溶液雾化而成。

3. 权利要求 1 所定义的方法，其中该肺脏胰岛素是以干粉给药。

4. 权利要求 1 所定义的方法，其中该患者已经通过皮下途径使用外源性胰岛素。

5. 权利要求 1 所定义的方法，其中该患者已经通过经皮途径使用外源性胰岛素。

6. 权利要求 1 所定义的方法，其中该患者是刚开始使用胰岛素。

7. 权利要求 1 所定义的方法，其中将有效量的该肺脏胰岛素以来自计量剂量吸入器的该胰岛素的溶液或悬浮物方式通过推进剂输送。

8. 一种降低使用外源性胰岛素控制血糖和将该胰岛素通过皮下和/或经皮途径给药的糖尿病患者的空腹血糖水平的方法，包括将该胰岛素通过肺脏途径给予该患者。

9. 权利要求 8 所定义的方法，其中该肺脏胰岛素是以雾化的胰岛素形式输送而气雾剂是用溶液雾化而成。

10. 权利要求 8 所定义的方法，其中该肺脏胰岛素是以干粉给药。

11. 权利要求 8 所定义的方法，其中该患者已经通过皮下途径使用外源性胰岛素。

12. 权利要求 8 所定义的方法，其中该患者已经通过经皮途径使用外源性胰岛素。

13. 权利要求 8 所定义的方法，其中该患者是刚开始使用胰岛素。

14. 权利要求 8 所定义的方法，其中将有效量的该肺脏胰岛素以来自用计量剂量吸入器的该胰岛素的溶液或悬浮物方式通过推进剂输送。

降低糖尿病患者空腹血糖
和减缓体重增加的方法

5

发明领域

本发明涉及在使用外源性胰岛素控制血糖，并且将该胰岛素通过除肺脏途径以外方式给药的糖尿病患者上减缓体重增加率和/或降低空腹血糖的方法，包括将该胰岛素通过肺脏途径给予该患者，例如，作为吸入性胰岛素的形式。另外，本发明涉及使有体重增加风险或发展成高空腹血糖风险的患者开始使用吸入性胰岛素。

发明背景

糖尿病是一种定义为存在血糖水平慢性升高的严重的代谢疾病。成年人糖尿病的典型症状是多尿和烦渴，伴有血浆葡萄糖水平的升高。正常空腹血浆葡萄糖浓度小于 110 毫克/分升。发现糖尿病患者中空腹浓度在或超过 126 毫克/分升。一般地，糖尿病的发展是对胰腺 β 细胞破坏或缺乏的反应。

原发性糖尿病被分为 I 型糖尿病(也称作胰岛素依赖性糖尿病或 IDDM)和 II 型糖尿病(也称作非胰岛素依赖性糖尿病或 NIDDM)。I 型糖尿病(青少年型或胰岛素依赖性)是熟知的激素缺乏状态，其胰腺 β 细胞表现为已经被自体免疫防御机制破坏。I 型糖尿病患者有少量或没有内源性胰岛素分泌能力。这些患者出现极度的高血糖。直到大约 70 年前采用胰岛素替代治疗之前，I 型糖尿病是致命的，替代治疗最先使用动物来源的胰岛素，最近，使用重组 DNA 技术生产的人胰岛素。

II 型糖尿病以胰岛素抵抗为特征，即，外周组织对胰岛素作用的正常代谢应答的丧失，伴有相应的胰岛素缺乏。换言之，胰岛素抵抗是循环的胰岛素产生低于正常的生物应答的状况。在临床术语中，胰岛素抵抗是存在于当胰岛素水平正常或升高情况下血糖水平正常或升高持续存在时。与 II 型糖尿病相关的高血糖有时可通过节食或体重降低至足以恢复外周组织对胰岛素的敏感性而被逆转或缓解。II 型糖尿病的发展与血糖浓度的升高相

关，并且与葡萄糖诱导的胰岛素分泌相应降低相偶联。因此，例如，在 II 型糖尿病晚期，有可能有胰岛素缺乏。

I 型糖尿病和 II 型糖尿病进展的时间方式 (timewise) 可以 (且通常) 明显不同。直至大量胰腺 β 细胞被破坏而需要长期的胰岛素治疗前，患有 I 型糖尿病的青少年 (例如，儿科的) 患者可能没有去就过诊。一般地，在胰腺已被破坏至不能再产生足够的胰岛素以满足患者的代谢需要之前，I 型糖尿病进展约几年。与 I 型糖尿病相比，II 型糖尿病的治疗经常不需要使用胰岛素，且自身状况进展可超过几十年。II 型糖尿病的治疗方针通常包括一系列饮食治疗和生活习惯的改变，一般在开始持续 6-12 周。糖尿病饮食的特征是包括足量但不过量的卡路里摄入，饮食要有规律，限制饱和脂肪的含量，伴随增加多不饱和脂肪酸的含量，并且增加食物纤维的摄入。生活习惯的改变包括保持进行有规律的锻炼，帮助控制体重和降低胰岛素抵抗的程度。如上文已提到的，在 II 型糖尿病晚期，会有症状明显的胰岛素缺乏，从而最终 II 型糖尿病会需要给服外源性胰岛素以帮助控制患者的糖代谢。

无论是 I 型还是 II 型糖尿病，糖尿病患者都面临有特殊的医疗问题，多数为非糖尿病的特征。其中，最严重的是 (1) 体重增加，这会导致肥胖并进而引起胰岛素抵抗，以及 (2) 长期空腹葡萄糖含量高。尽管这些状况也发生在经皮途径使用胰岛素的糖尿病患者上，但是在糖尿病患者使用的最普遍的给药途径 - 自己皮下给予胰岛素的糖尿病患者尤其明显。体重增加的患者有最终成为肥胖和承受与肥胖相关的特殊问题的风险，即对心脏和血管的总的过度负荷以及增加了心脏病发作风险和伴随肥胖和/或明显体重增加的其他心脏病的风险。此外，已熟知糖尿病患者的空腹血糖在正常范围内越低，患者越少发生糖尿病的并发症例如视网膜病，神经病，中风，心脏病，肾脏疾病和/或衰竭，阳萎和切除术 (例如由于血流不良和感觉缺失的末梢的切除术)。

发明概述

本发明提供一种减缓使用外源性胰岛素控制血糖和 (或已经) 将该胰岛素通过皮下和/或经皮给药的糖尿病患者的体重增加率的方法，包括将该胰岛素通过肺脏途径给予该患者，例如，吸入性胰岛素。经肺脏途径

(pulmonary route)给予的胰岛素在本文(包括权利要求书)中有时被称作“肺脏胰岛素(pulmonary insulin)”,它作为“吸入性胰岛素(inhaled insulin)”的同义词。

5 本发明还提供一种降低使用外源性胰岛素控制血糖和(或已经)将该胰岛素通过皮下和/或经皮途径给药的糖尿病患者的空腹血糖的方法,包括将该胰岛素通过肺脏途径给予该患者。

因此本发明提供一种在经皮下和/或经皮给予外源性胰岛素的糖尿病患者上减缓体重增加率或降低空腹血糖的方法。在一个标准实施方案中,简单地让患者转变为使用需要全部或部分经肺脏途径给予他或她的胰岛素的新治疗方案。因此认为本发明尤其适用于(1)将已经通过皮下和/或经皮使用胰岛素的糖尿病患者和确实患有上述状况(condition)的糖尿病患者变为全部或部分使用肺脏胰岛素;或(2)使担心有这些状况的新糖尿病患者开始使用全部或部分需要肺脏胰岛素的治疗方案,而未曾用过皮下和/或经皮单独给药,即没有使用肺脏胰岛素。本发明的应用尤其优选通过将具有一种或
10 两种情况的患者从皮下使用胰岛素转变成需要全部或部分地以吸入性胰岛素给药的治疗方案。
15

上面提到的体重增加和空腹血糖状况是独立的情况,一般,必须分别纠正和治疗。例如,改善(即降低)体重增加率的药物或治疗,不一定导致空腹血糖的降低,反之亦然。实际上,改善血糖或甚至最好的血糖控制
20 法经常导致糖尿病患者体重增加。由于此原因,本发明是非常令人惊奇的,因为它提供了不仅减缓体重增加率而且降低空腹血糖的方法。

“使用胰岛素的患者”包括新近被诊断为糖尿病并且即将开始胰岛素治疗方案以帮助控制血糖的患者。因此,本发明适用于I型糖尿病一样适用于II型糖尿病。

25 如上面和权利要求书中使用的短语“包括通过肺脏途径将该胰岛素给予该患者”,在许多情况中应用于将患者从皮下途径使用胰岛素转变成吸入性/肺脏途径给药。如上面所公开的,权利要求书也包括或者经皮下或者经经皮使用外源性胰岛素的患者部分地转变为以吸入性胰岛素作为其新治疗方案的一部分,并且仍经皮下和/或经皮给予胰岛素作为新治疗方案一部分的
30 状况。因此,例如,包括在本发明范围内的单独皮下注射给予胰岛素的患者可以转变为一种治疗方案,其需要通过例如单独皮下注射长效胰岛素加

上餐前吸入性胰岛素而使用胰岛素。

“胰岛素”指本领域公认的以基本纯化的形式用于治疗糖尿病的多肽，并且也指包括赋形剂的各种可商业获得的形式。此术语包括天然提取的人胰岛素、重组生产的人胰岛素、从牛和/或猪提取的胰岛素、重组生产的猪和牛胰岛素和它们的混合物。术语“胰岛素”也要包括这样的胰岛素类似物，其中多肽链中一种或多种氨基酸已经被可替代性氨基酸所替代和/或其中一种或多种氨基酸已经被删除或其中一种或多种附加的氨基酸已经被加到多肽链上。一般地，本发明的这类胰岛素类似物包括“超胰岛素类似物”，其中胰岛素类似物影响血清葡萄糖水平的能力与传统的胰岛素和在肝脏中比脂肪组织中更活跃的肝选择性胰岛素类似物相比被大大地增强了。本发明可以使用单体的例如胰岛素 lispro 的雾化吸入性胰岛素。

“空腹血糖”指在规定条件的特殊情况下测定的血糖值，例如患者尚未进食时测定的血糖水平，一般是在早晨睡醒后与早餐前。可通过多种本领域熟知的方法按传统方式测定，其中多数测试方式是可商业获得的，例如以试剂盒的形式。测定的空腹血糖“正常”值为 80mg/dl 至 126mg/dl。在此范围内空腹血糖的值越低，对患者越有利。因此，特别地，本发明提供了一种在此正常范围内降低空腹血糖的方法，还有当患者的初始空腹血糖在 126mg/dl 以上时将空腹血糖降至此范围的方法。

通过“肺脏途径”或以“肺脏胰岛素”给予胰岛素是指以吸入性胰岛素来给予胰岛素。“吸入性胰岛素”，指含有胰岛素的雾化的，湿的或干的，颗粒或滴剂等制剂，其可通过让患者将含有胰岛素的气雾剂(aerosol)“吸入”肺中而给予胰岛素，一般通过口腔吸取气雾剂至肺脏深部。例如，制剂可以包括从可自 Inhale Therapeutics Systems, San Caulos, CA 获得的干粉吸入器来吸入的干性颗粒。吸入性胰岛素制剂也可以是颗粒状悬浮于推进剂中的含有胰岛素的制剂。或者，可以是湿的气雾剂制剂，即，将胰岛素水溶液经液体雾化系统生产的液体气雾剂形式(见 Laube, Journal of Aerosol Medicine, Vol 4, No.3, 1991 和美国专利第 5320094 号，在此将其全部引入以作参考)。据认为确切的气雾剂形式不是特别重要，因此粉末可以是干粉形式或用雾化器生产的含有胰岛素的湿气雾剂形式，只要无论液体或干粉的颗粒大小是易于通透至肺脏深部的大小即可，其中确信肺泡是从肺到血液的门户。一般地，这种颗粒的粒径小于约 10 μ m。“吸入性胰岛素”是相对于“鼻内给予

的胰岛素”而言的，后者在鼻腔内给予胰岛素且通过鼻粘膜较少吸收入血。

在本发明中，使用吸入性胰岛素以降低糖尿病患者的体重增加率和空腹血糖水平，意味着可以给予有前面的状况之一（或两者）风险的患者吸入性胰岛素。“风险”可以指过去已经承受体重增加和/或高空腹血糖水平并因此担心只是由于其已经具有一种或两种状况的病史而有危险因素的患者。“风险”也指可能未患有高速率体重增加或高空腹血糖但是由于其他因素诸如血糖控制，即超出正常范围的高血糖水平或认为高于正常的过多体重增加而担心他们有这些状况的患者。这些患者可以被认为是希望从开始即进行吸入性胰岛素治疗方案，即未曾开始用胰岛素的皮下或经皮给药。如果患者开始用吸入性胰岛素，患者一般经历降低体重增加率和/或一旦患者的体重已经平稳可最终降低体重的绝对值。另外，患者还可以/或者经历与患者自己单独通过皮下和/或经皮给予胰岛素相比较低的空腹血糖平均水平。例如，如果患者从自己皮下给予胰岛素转变为以吸入性胰岛素治疗，患者一般经历体重增加率的降低，体重增加停滞，或在某些情况下甚至体重降低，短语“减缓体重增加率”意指包括所有这些情况。因此吸入性胰岛素或者可以降低糖尿病患者的空腹血糖水平，降低这些患者的体重增加率，或者两者都有，相对于患者皮下和/或经皮给予胰岛素而言。

给予吸入性胰岛素优选从或者患者被诊断为有体重增加风险和/或高空腹血糖风险时，或者确实被诊断为确有体重增加或具有高空腹血糖水平时，当然其空腹血糖水平超过 126mg/dl。吸入性胰岛素治疗应该持续至体重和/或空腹血糖经监护的内科医生判断已经回降至可接受水平，或没有持久回降至内科医生真正满意的水平时要持续治疗。

详细说明

25 A. 吸入器/给药

只要能够输送治疗有效剂量的胰岛素至肺脏深部，则可以将任何本领域已知的吸入器用于本发明。包括任何装置例如那些分类为干粉吸入器、雾化器(nebulizer)和计量剂量吸入器(metered dose inhaler)的那些。可能有用的是本领域熟知的吸入器如以如下名称出售的那些：Turbohaler (Astra)，Rotahaler[®] (Glaxo)，Diskus[®] (Glaxo)，Ultravent 雾化器(Mallinckrodt)，Acorn II 雾化器(Marquest medical Products)，Ventolin[®] 计量剂量吸入器(Glaxo)，

Spinhaler[®] 粉吸入器(Fisons)。

在优选实施方案中,将胰岛素通过手持装置方法以干粉形式吸入, 这些装置如美国专利第 6089228 号, 5458135 号, 5775320 号, 5785049 号, 5740794 号和 WO 93/00951 号任一篇所公开的, 在此将其全部公开内容引入以作参
5 考。这些装置可从 Inhale Therapeutics Systems, San Catlos, CA 获得。

B.制剂

使之可以产生能被吸入并经肺内途径输送给患者的胰岛素雾化形式的任何制剂可结合使用于本发明中。关于可和雾化发放装置结合使用的制剂的具体信息在 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. R. Gennaro editor (最
10 新版) Mack Publishing Company 中描述。关于胰岛素制剂, 留意 Sciarra et al. [Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.65, No. 4, 1976]也是有用的。

许多不同的含有胰岛素的雾化制剂可和本发明结合使用。在这些制剂中的活性成分是胰岛素, 其优选是重组生产的人胰岛素, 但是可以包括从动物来源提取的胰岛素。进而, 胰岛素可以是胰岛素类似物, 为已经重组
15 生产的人胰岛素的类似物。尽管胰岛素和/或类似物可能以其自身作为唯一活性成分存在, 但是胰岛素可以与附加活性成分如磺酰脲一起存在。然而, 这些活性成分一般为了较准确地控制剂量和血清葡萄糖水平而分别给药。

不管活性成分, 有几种基本类型的可与本发明结合使用的胰岛素制剂。所有这些制剂包括胰岛素, 优选带有适合肺内给药的可以药用的载体。按
20 照第一种制剂, 将低沸点、高挥发性推进剂与活性成分以及可以药用的赋形剂结合。例如, 活性成分在推进剂中可以是悬浮液或干粉形式, 或者可以将活性成分溶解于推进剂溶液中。这两种制剂可以容易地包含在以阀作为其仅有开口的容器内。因为推进剂是高挥发性的, 即具有低沸点, 所以容器内的内容物是承受压力的。因此当使用低沸点推进剂时, 将推进剂保
25 持在装置的压力罐中并维持为液体状态。当启动阀时, 推进剂被释放且带动活性成分同推进剂一起从罐中释放出。推进剂会“闪现”暴露于周围空气中, 即推进剂立即蒸发。闪现发生得如此快以致确实输送至患者肺脏中的基本上是纯的活性成分。与不使用这种推进剂的雾化剂相比, 因为较大量药物可容易地在短时间内被给出, 所以用低沸点推进剂产生的“闪现”现象可
30 以很好地增强本发明的实用性。进而, 因为被输送至肺脏的物质基本上是纯药物, 所以较容易监测且更容易准确控制剂量, 这是本发明方法学上的

重要特征。相应地，当使用这样的输送装置时，优选使用低沸点推进剂如低沸点含氯氟烃或烃，例如三氯氟甲烷和二氯二氟甲烷。作为低沸点推进剂开发的含有非含氯氟烃的推进剂，将它们与本发明结合使用对本领域的普通技术人员是容易理解的。

5 按照第二种制剂，以溶液制剂形式提供胰岛素。在本实施方案中，将干粉优选地溶解于水溶剂中以制成溶液，将溶液通过多孔膜以制成用作吸入的气雾剂。此溶液可以是商业来源生产的用于注射的类型和/或更适合于肺内输送的其他溶液。用于从雾化器中产生水性气雾剂的合适溶液的例子是 Laube 的美国专利第 5320094 号公开的 0.9% 盐水溶液。

10 用于胰岛素吸入性给药的优选形式是干粉。优选的胰岛素干粉包括 Patton 等在美国专利第 5997848 中描述的那些。此胰岛素干粉包括具有大小经选择能通透至肺脏的肺泡中的自由流动颗粒，一般直径小于 $10\mu\text{m}$ ，优选小于 $7.5\mu\text{m}$ ，最优选小于 $5\mu\text{m}$ ，并且通常直径在 0.1 至 $5\mu\text{m}$ 范围之内。优选地，胰岛素颗粒的大小范围为 0.5 至 $3.5\mu\text{m}$ 。上面提到的颗粒大小一般适用于固体颗粒。使用气体动力学意义上轻但平均直径远大于 $10\mu\text{m}$ ，比如 5 - $30\mu\text{m}$ 的较大体积颗粒也是可以的。此颗粒一般具有低摇实密度，小于 0.4g/cm^3 ，并且平均直径在 1 至 3 微米之间。此颗粒公开于美国专利 RE37053E 和 PCT 公开申请 WO 01/13891 中，在此一并引入以作参考。在任意一种方案中，使用的胰岛素干粉应该具有适合于通透至能通过肺泡将其吸收的肺脏深部的大小。

15

20

或者，非晶体胰岛素可以在生产非晶体结构的条件下通过冻干（冷冻 - 干燥），真空干燥或蒸发干燥合适的胰岛素溶液而制备。然后可以将这样生产的非晶体胰岛素磨碎或研磨生产大小在所需范围内的颗粒。可以通过将大块的结晶胰岛素磨碎或喷雾研磨形成结晶的干粉胰岛素。形成包括大小在目的范围的颗粒的胰岛素的优选方法是喷雾干燥，其中将纯的、大块胰岛素（通常以晶体的形式）首先溶解于可生理使用的水性缓冲液中，典型地是 pH 值范围为约 2 - 9 的柠檬酸缓冲液。将胰岛素溶解得到 0.01% 至 1% 重量的浓度，通常为 0.1% 至 0.2% 重量的浓度。然后可以将溶液在来自供应商的传统喷雾干燥器例如 Buchi、Niro 等中喷雾干燥，产生基本上非结晶的颗粒产品。

25

30

干的胰岛素粉末可以基本上由在所需大小范围内的胰岛素颗粒组成并

且基本上没有任何其它生物活性成分、药物载体等等。此“纯净的”制剂可以包括少量成分，例如少量存在的防腐剂，一般重量低于 10% 并且通常低于 5% 重量。使用这种纯净的制剂，甚至高剂量给药所需的吸入次数也可基本上被减少，经常仅需一次呼吸。

- 5 用于本发明的胰岛素粉末可以任选地与适合于呼吸和肺内给药的药用载体或赋形剂结合。当需要降低输送给患者的粉末中胰岛素浓度时，这种载体可以简单地作为填充剂(bulking agent)，但是也可以用于增强胰岛素组合物的稳定性并改善在粉末发散装置中粉末的发散能力以提供更有效的和可重复的胰岛素输送作用并且改善了胰岛素的处理特征，如利于生产和粉末充灌的流动性和一致性。

- 合适的载体物质可以是非晶体的粉末、晶体粉末或非晶体和晶体粉末的结合物。合适的物质包括(a)糖类，例如，单糖如果糖，半乳糖，葡萄糖，D-甘露糖，山梨糖，等；二糖，例如乳糖，海藻糖，纤维二糖，等等；环化糊精，例如 2-羟基丙基- β -环糊精；以及多糖，例如棉子糖，麦芽糖糊精，葡聚糖，等等；(b) 氨基酸，例如甘氨酸，精氨酸，天门冬氨酸，谷氨酸，半胱氨酸，赖氨酸，等等；(c) 由有机酸和有机碱制备的有机盐，例如柠檬酸钠，抗坏血酸钠，葡糖酸镁，葡糖酸钠，盐酸三羟甲基氨基甲烷，等等；(d) 肽和蛋白质，例如天冬苯丙二肽酯，人血清白蛋白，明胶，等等；(e) 糖醇，例如甘露醇，木糖醇，等等。优选的载体成分包括乳糖，海藻糖，棉子糖，麦芽糖糊精，甘氨酸，柠檬酸钠，盐酸三羟甲基氨基甲烷，人血清白蛋白和甘露醇。

- 可以将这些载体物质在喷雾干燥前与胰岛素结合，即通过将载体物质加入准备作喷雾干燥的缓冲液中。以此方式，载体物质会与胰岛素颗粒一起形成并成为胰岛素颗粒的一部分。一般地，当载体与胰岛素一起通过喷雾干燥形成时，胰岛素会以重量比范围 5% - 95% 存在于每个颗粒中，优选 20% - 80%。颗粒的剩余部分主要是载体物质（一般是 5% - 95% 重量，通常是 20% - 80% 重量），但是也可以包括缓冲剂和可以包括上述的其它成分。已经发现输送至肺脏肺泡区的颗粒（即所需大小范围低于 10 μ m 者）中载体物质的存在不会明显干扰胰岛素的系统吸收。

- 30 或者，可以干粉形式单独制备载体并经混合而与干粉胰岛素结合。单独制备的粉末载体通常是晶体的（以避免水分的吸收），但是在某些情况下

可能是非晶体的或晶体和非晶体形式的混合物。可以选择载体颗粒的大小以改善胰岛素粉末的流动性，一般地大小在范围 25 μ m-100 μ m 内。此大小范围内的载体颗粒一般不会通透至肺脏的肺泡区并且经常于吸入前在输送装置中与胰岛素分离。因此，通透至肺脏的肺泡区的颗粒基本上由胰岛素和缓冲剂组成。优选的载体物质是大小在上述范围内的晶体的甘露醇。

也可以将本发明中有用的干胰岛素粉末与其它活性成分结合。例如，可能希望在胰岛素粉末中结合小量的支链淀粉(amylin)或有活性的支链淀粉类似物以改善对糖尿病的治疗。支链淀粉是一种在正常（非糖尿病的）个体内由胰腺 β -细胞与胰岛素一起分泌的激素。认为在体内支链淀粉调节胰岛素的活性，并且已经提出与胰岛素同时给予支链淀粉能改善对血糖的控制。在本发明的组合物中干粉支链淀粉与胰岛素结合会提供完成此同时给药的特别方便的产品。可以将支链淀粉按重量以 0.1% 至 10% 与胰岛素结合（以每一剂中胰岛素的总重量为基础），优选为 0.5% - 2.5% 重量。支链淀粉可从供应商处获得，例如 Amylin Corporation, San Diego, Calif.，并且可以容易地配制在本发明的组合物中。例如可以将支链淀粉与胰岛素以及任选的载体一起溶解于水或其他合适的溶液中，并将溶液喷雾干燥以生产粉末产品。

优选地将本发明的干粉胰岛素组合物通过传统方式在流动的空气或其他可生理使用的气流中分散雾化。一种适合于此分散的系统描述于共同未决的申请序列号 07/910,048 中，其已经公开为 WO 93/00951，在此引入其全部内容作为参考。其中公开了此仪器的全部操作。

特别适用于与前面提到的吸入器结合使用并且用于下面描述的研究中的优选的干粉制剂公开于 WO 98/16205（在此引入其全文以作参考）中为实施例 3。它由干粉组成，此粉末通过将每毫升去离子水中含有 7.50mg 胰岛素、1.27mg 甘露醇、3.38mg 柠檬酸钠、0.026mg 氢氧化钠和 0.32mg 甘氨酸的制剂喷雾干燥而制备，在 pH 7.3 时总固体浓度为 12.5mg/ml，制剂经喷雾干燥以生产具有平均颗粒大小小于 5 μ m 的干粉。将粉末通过吸入器输送至肺脏深部。优选的用于干粉胰岛素治疗的方式是如前面提到的美国专利第 5997848 号所描述的。

30 C.测试

本文中用于评估患者状态以及是否适合使用吸入性治疗方案的测试是

熟知的认可的测量空腹血糖和/或随机血清、血浆或全血糖的测定方法。使用这些方法葡萄糖浓度和血浆或血清胰岛素浓度（后者通常经放免分析或相关技术测定）在口服或静脉给予已知量的葡萄糖之前和之后被取样。已知有正常的对葡萄糖刺激应答的葡萄糖/胰岛素型式。一般正常的空腹血糖水平在 80 - 126 毫克每分升 (mg/dl) 范围。超过 126 mg/dl 的葡萄糖水平足以促使对患者进行吸入性胰岛素治疗或将患者从皮下给予胰岛素的治疗方案转变为吸入性胰岛素治疗方案。测定葡萄糖和胰岛素水平的实验室方法是可广泛商业获得的。

经吸入给予的胰岛素的量和合适的治疗方案一般由监护的内科医生判定。一般地，当以气雾剂形式给予胰岛素时，作为重组生产的人胰岛素加赋形剂，应给予患者吸入胰岛素的量为每天 0.5 - 50mg，通常每天 0.5 - 25mg，一般为 1 - 4 个干粉包装剂量。剂量问题本身通常包括以一次或多次给予所需剂量，通常 1 - 4 次，从合适的吸入器或雾化器吸入。无论吸入性胰岛素被输送的形式如何，即无论胰岛素是以干粉形式、由雾化器产生的水性气雾剂或者是从以计量剂量的吸入器输送的推进剂中的悬浮物形式输送，都会输送给患者输送的胰岛素量相当于系统输送的 1.5 至 150 单位(1mg 吸入性胰岛素一般相当于约 3 单位 (U) 的系统输送的重组人胰岛素)。从降低血清葡萄糖水平上考虑，可以基本上给予更少量超强活性的胰岛素类似物而获得基本上等效的作用。

吸入性胰岛素比皮下胰岛素在减缓体重增加和改善空腹血浆葡萄糖上的有效率由下列临床研究所例证。研究命题为 EFFICACY AND SAFETY OF INHALED COMPARED WITH SUBCUTANEOUS HUMAN INSULIN THERAPY IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A SIX-MONTH, OUTPATIENT, PARALLEL COMPARATIVE TRIAL.

研究的主要目的是：以 II 型糖尿病为受试对象：1. 判定是否血糖的控制能至少由吸入性胰岛素 (INH) 治疗方案同传统的皮下 (SC) 胰岛素治疗方案一样有效地完成。2. 评价吸入性胰岛素的耐受性和安全性，并评价暴露 6 个月后对肺功能测定的影响。将研究设计为公开标记的、随机取样的、共 6 个月 (24 周) 的平行的对门诊患者的研究，其中在 II 型糖尿病受试对象上进行 4 周引导期研究。筛选后，受试者维持每天两次 (BID) 给予混合的常规胰岛素和 NPH 胰岛素组成的对照 SC 胰岛素治疗方案。引导期

后，随机抽取受试者接受或者 SC 注射的胰岛素治疗方案或者干粉吸入胰岛素治疗方案（餐前吸入性胰岛素（TID）加上一次睡前 Ultralente[®]注射）再进行 24 周。使用的吸入器是来自 Inhale Therapeutic Systems Inc., San Carlos, CA. 的干粉吸入器。

- 5 患有 II 型（非胰岛素依赖性的）糖尿病 1 年以上，年龄 35 - 80 岁，现接受稳定的 SC 胰岛素给药方案（筛选前至少 BID 持续 2 个月）的男性和女性受试者包含于本研究中。需要将受试者筛选并随机抽取其中糖化血红蛋白在 6% 至 11% 之间者。尽管体重指标（BMI）高于 35 的登记者需要与调查的工作人员商讨，但是不要求特殊的空腹血浆葡萄糖水平或体重。下表表示受试者的安排。

评价组	吸入性胰岛素	SC 胰岛素
随机取样的	149	150
治疗的	149	149
完成的	132	140
中断的	17	9
15 进行功效评价的：全分析组 (Full Analysis Set) (ITT)	146	149
按照方案组(可评估的) (Per Protocol Set) (Evaluable)	143	145
20 进行安全性评价的：不良反应	149	149
实验室检查	135	142
肺功能检查	145	145

- 初步疗效结束点是 HbA1c 从基线到治疗 24 周的改变。在 -4, -1, 0, 6, 12, 和 24 周时采集 HbA1c。第二步疗效的结束点包括空腹血浆葡萄糖和体重的改变（-4 周和此后每 4 周）还有达到可接受的血糖控制（在 24 周时 HbA1c < 8% 或 7%）的受试者百分比，餐后 2 小时血糖和标准餐后胰岛素的增加（基线，24 周），空腹脂类（0 和 24 周），和家庭糖的监测。监测低血糖的发生率和严重性。也进行治疗满意和喜爱程度的调查（-4, -1, 6, 12, 24 周）。

安全性评价包括：筛选时进行全面的体格检查和在 0, 4, 8, 16 和 24 周时进行简要的体格检查（包括喉部，胸部，血压和心率）；12 导联 ECG（筛选和 24 周时）；胸部 X 线（筛选和 24 周时）；临床实验室安全检查（筛选和 24 周时）；胰岛素抗体（0 和 24 周时）；以及对育龄妇女的妊娠检查（筛选）。在基线（-3 周）和 24 周时（也在 12 周时进行肺量测定法）进行全面的肺功能检查（肺量测定法，肺容量，弥散能力和氧饱和度）。记录观察到的和主动报告的不良反应。在选定的位点，对基线和 24 周受试者亚组(subset) 进行胸部高分辨 CT 扫描。

随后统计的方法：初步功效结束点是 HbA1c 从基线至 24 周的改变，将其既用全分析组 (ITT)，也用按照方案组分析（可评估的：初步分析群体）。具有用于基线 HbA1c，中心和治疗的协方差(ANCOVA)分析模型适用于从基线 HbA1c 值至 24 周时的改变。如果未获得 24 周 HbA1c，则将最后的可评估的后-基线 HbA1c 值前推 (LOCF)。如果 95% 可信区间的上限低于 0.5%（方法规定的非劣界限），得出结论吸入性胰岛素不差于皮下胰岛素。

用于连续第二阶段功效参数的治疗效果用与分析 HbA1c 的初步模型类似的 ANCOVA 模型评估。在 24 周时将达到前面定义的血糖控制目标（HbA1c<8% 和<7%）的受试者百分比用逻辑回归分析。将低血糖发生风险率用分析回归事件的计数过程方法的生存分析评估，其中分析模型仅包括针对治疗的条件参数。

功效结果：简言之尽管能轻微地降低总的低血糖风险但是两种治疗方案表现出对 HbA1c 水平而言相似的总体血糖控制（证据是调节的风险率 (RR) 的 95% 可信区间 (95% CI) 在各组间不在 1 交叉)。但是，研究结束时 INH 治疗方案的空腹血浆葡萄糖为 16mg/dl，低于 SC 治疗方案者（证据为调节差异的 95% 可信区间 (95%) 不与 0 交叉)。进而，当 INH 组增长平均 0.1Kg 时，SC 组增长 1.4Kg 并且组间调节差异，-1.3Kg，是显著的（证据是调节差异的 95% CI 不与 0 交叉）。

除了所指出的，下表的结果表示可评估的分析组(Evaluable analysis set)。

平均基线 (BL), 24 周时的值 (LOCF), 以及从 BL 至 24 周 (LOCF) 的变化平均值

	吸入性胰岛素 (INH)			SC 胰岛素			Adj. INH-SC	
	BL	Wk24	变化	BL	Wk24	变化	差异 ^a	95%CI ^a
初步功效								
HbA1c(%)	8.1	7.4	-0.7	8.2	7.6	-0.6	-0.07	0.32,0.17
HbA1c(%)	8.1	7.4	-0.7	8.2	7.6	-0.6	-0.07	0.32,0.17
(ITT set)								
第二阶段功效								
空腹血糖 (mg/dl)	152	132	-20	158	149	-9	-15.88	-26.61,-5.15
血糖增加 ^b	89	90	1	94	83	-11	6.58	-8.79, 21.94
体重 (Kg)	90.5	90.5	0.1	89.2	90.6	1.4	-1.29	-1.98,-0.59
低血糖	#发生数		率	#发生数		率	INH/SC 风险比率	
总数 ^c	1104		1.4	1278		1.6	0.89	0.82,0.97
严重数 ^d	4		0.5	1		0.1	4.07	0.46,36.43

5 ^a为从基线开始调节的变化平均数差异, 95% CI以初级模型为基础

^b为在-30分钟和餐后2小时之间浓度的变化 (mg/ml), 用标准饮食研究测定。

^c为用发生数/总的受试者-暴露月数计算的粗发生率。

^d为用发生数/100受试者-暴露月数计算的粗发生率。

10 基线和研究结束时 HbA1c; 受试者数目 (%)

HbA1c:	<7%	7%至<8%	8%至<9%	≥9%
吸入性胰岛素 (n=143)				
基线	25(17.5)	45(31.5)	47(32.5)	26(18.2)
15 研究结束时	67(46.9)	42 (29.4)	15 (10.5)	19(13.3)

SC 胰岛素 (n=145)

基线	17(11.7)	51(35.2)	45(31.0)	32(22.1)
研究结束时	46(31.7)	54(37.2)	33(22.8)	12(8.3)

安全性结果列表如下:

	被评价的受试者数目 (有反应) [由于反应中断的 (Disc'd)]	
	吸入性胰岛素	SC 胰岛素
完全诱发性不良反应 ^a	149 (141) [2]	149 (143) [2]
T/R 不良反应, 每个调查者 ^b	149 (126) [2]	149 (118) [0]
完全诱发的严重不良反应 ^a	149 (13) [0]	149 (12) [2]
实验室检查异常 (正常的基线)	135 (43) [0]	142 (56) [0]
实验室检查异常 (不正常的基线)	114 (17) [0]	128 (13) [0]

5 说明: T/R, - 治疗相关的; Disc'd-中断的

^a在研究药物治疗或 1 天迟滞期内报告的完全诱发性不良反应

^b治疗相关的不良反应, 无论是治疗性紧急情况还是与研究药物相关的时间选择

10 在本研究中发生了两例死亡, 均和治疗无关。有 25 个严重不良病例 (SAEs)。其中之一 (SC 胰岛素组) 是和治疗相关的。SC 胰岛素组的严重不良病例中有两例 (在吸入性胰岛素组没有) 导致永久的中断。两个治疗组的几乎所有受试者在研究中都经历了不良反应 (完全诱发的并且是治疗相关的)。报告的大多数不良反应是轻或中度严重性。在吸入性胰岛素组有 23 个 (15%) 受试者 30 次不良反应并且在皮下胰岛素组有 11 个 (7%) 受试者 16 次不良反应。

15 所报告的最普遍的不良反应是治疗相关的低血糖。除了报告的低血糖, 报告的其他一些治疗相关的不良反应 (例如无力, 颤抖, 眩晕, 多汗, 头痛) 可能是轻度的或相关的低血糖的表现。一般地, 因身体系统和治疗相关的不良反应的受试者数目在吸入性胰岛素和皮下胰岛素组之间是平衡的。在吸入性胰岛素组比皮下胰岛素组有更多的治疗相关的呼吸性不良反

应。这些反应几乎全是增加咳嗽，其发生率和流行在吸入性胰岛素组较多。咳嗽的发生率在研究期间大幅降低。

肺功能测定数据（FEV1,FVC,TLC 和 DLco）与基线相比的变化小并且两组相似。

- 5 对血压，心率，体格检查，胸部 - X 线或 ECGs 没有明显发现。在吸入性胰岛素和 SC 胰岛素组，甘油三酯的平均变化都是 12.2mg/dl。总的，HDL 和 LDL 胆固醇的平均变化很小。

- 10 本研究仅是观察 INH 与 SC 治疗方案对比的结果的实例之一。当其他研究中体重和空腹血浆葡萄糖结果尚未达到满意的显著水平时，它们具有一致的相似趋势。例如，另一个对年龄 12 - 65 岁的 I 型（胰岛素依赖性）糖尿病的非常相似的研究发现 INH 组比 SC 组的体重增加少 0.2 Kg(没有显著性)，而在 INH 组中比 SC 组低 38mg/dl 的空腹血浆葡萄糖（显著性）。另外，这些结果与全面的血糖控制（用研究结束时 HbA1c 值判断）和低血糖发生率轻度减少有关。