



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120142** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

A61K 9/00
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2018 01732</p> <p>(22) Дата подання заявки: 19.08.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/210,469</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.08.2015</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 11.06.2018, Бюл.№ 11</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2019, Бюл.№ 19</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2016/047723, 19.08.2016</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ейкерз Майкл Патрік (US), Крайст Майкл Едвард (US), Харді Томас Ендрю (US), Маджумдар Ранаджой (US), Нгуєн Чі А. (US), Паавола Чад Д. (US), Сарін Вірендер Кумар (US), Шульте Нанетт Елізабет (US)</p> <p>(73) Власник(и): ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US2014113856, A1, 24.04.2014 US2015065423, A1, 05.03.2015 WO2015120457, A1, 13.08.2015 G. WILLIAMS ET AL, "Prostaglandin E 1 Accelerates Subcutaneous Insulin Absorption in Insulin-dependent Diabetic Patients", DIABETIC MEDICINE., GB, (19840701), vol. 1, no. 2, doi:10.1111/j.1464-5491.1984.tb01939.x, ISSN 0742-3071, pages 109 - 113, XP055146928 [A] 1-43 * the whole document * * abstract * Nika Skoro-Sajer ET AL, "Treprostinil for pulmonary hypertension", Vascular health and risk management, New Zealand, (20080101), pages 507 - 513, URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827901, XP055116856 [A] 1-43 * the whole document * * page 508, column r, line 12 - line 18 * WO2015171484, A1, 12.11.2015</p>
--	--

(54) ШВИДКОДІЮЧІ КОМПОЗИЦІЇ ІНСУЛІНУ

(57) Реферат:

Цей винахід являє собою фармацевтичну композицію людського інсуліну або аналога інсуліну, яка містить цитрат, трепростиніл та стабілізуючі речовини, і яка має більш швидку

UA 120142 C2

фармакокінетичну та/або фармакодинамічну дію, ніж наявні у продажу композиції продуктів-аналогів інсуліну, і яка є стабільною для комерційного застосування.

Цей винахід являє собою фармацевтичну композицію для застосування в лікуванні цукрового діабету для протидії зростанню рівня глюкози в крові після прийому їжі та для нагальної терапії гіперглікемії. Композиція, яка містить людський інсулін або аналог інсуліну, цитрат, трепростиніл та стабілізуючі речовини, має більш швидке поглинання інсуліну з місць ін'єкції, ніж наявні у продажу інсулінові композиції, і є стабільною для комерційного застосування. Ця композиція корисна для надання дії інсуліну при прийомі їжі, для застосування в безперервній підшкірній інфузії інсуліну (CSII) або для нагального лікування гіперглікемії, якщо є потреба у інсуліні.

Профіль часової дії інсуліну має важливе значення для регулювання рівня глюкози в крові після прийому їжі. У здорових людей підшлункова залоза секретує викид інсуліну у відповідь на поглинену їжу, що призводить до підвищення рівня інсуліну у плазмі протягом декількох хвилин. Особам з цукровим діабетом 1 типу та деяким особам із цукровим діабетом 2 типу слід вводити інсулін; однак введений інсулін із підшкірної ділянки у кров надходить повільно. Затримка вивільнення інсуліну та настання дії, надто повільної на початку прийому їжі, призводить до гіперглікемії під час або одразу після прийому їжі. Надмірна тривалість дії з підшкірного простору призводить до надмірних рівнів інсуліну між прийомами їжі, що може спричинити гіпоглікемію після прийому їжі.

Були попередні спроби прискорити часову дію інсулінових продуктів. Більш ранні зусилля з розробки таких продуктів включали розробку нових швидкодійних аналогів інсуліну, таких як інсулін ліспро (HUMALOG®), інсулін аспарт (NOVOLOG®) та інсулін глюлізин (APIDRA®). Інсулін ліспро та інсулін аспарт досягають швидкої дії через зміни в амінокислотних послідовностях людського інсуліну, які знеміцнюють межу розділу між двома димерами та змінюють стабільність гексамерів за умов знаходження під шкірою. Інсулін глюлізин також має зміни в послідовності амінокислотних ланцюгів людського інсуліну; однак його наявна в продажу композиція не містить цинку і не утворює стабілізуючих гексамерів. Інший аналог інсуліну, який, як стверджують, є швидкодійним, але який все ще перебуває на стадії розробки, флуоролог (Fluorolog), містить один атом фтору, приєднаний до залишку Phe у положенні 24 ланцюга В інсуліну.

Швидкодійні аналоги інсуліну, інсулін ліспро, аспарт і глюлізин, стали доступними у 1990-х і на початку 2000-х років. Проте навіть з так званими швидкодійними аналогами інсуліну, максимальний рівень інсуліну у плазмі не досягається аж до 50-90 хв. після підшкірної ін'єкції. Це більш повільно, ніж вивільнення ендогенного інсуліну з підшлункової залози, що нормально функціонує, і не завжди відповідає профілю поглинання глюкози.

Інший спосіб досягнення швидкої дії, який був досліджений, полягає у використанні інгредієнтів або наповнювачів, які поліпшують профіль часової дії інсуліну, при їх наданні в поєднанні з інсуліном. Наприклад, у US 8,324,157 стверджується, що більш швидкий початок дії, у порівнянні з наявними інсулінотерапіями, може бути досягнутий додаванням нікотинової сполуки, такої як нікотинамід, і амінокислоти - аргініну, і факультативно - глутамінової кислоти. В US2013/0231281 розкриті композиції, які містять інсулін і олігосахариди, окремо або в комбінації з поліаніонною сполукою, і зазначено, що такі композиції є швидкодійними. В US2014/0113856 розкриті композиції, які містять інсулін у комбінації з цинковим хелатоутворювачем, таким як етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA), іншим наповнювачем, описаним у цій публікації як "розчинювальна/стабілізуюча" речовина, таким як лимонна кислота або цитрат натрію, і магнієвмісною сполукою, і зазначено, що такі композиції мають більшу швидкість поглинання та більш швидке зменшення концентрацій від пікових значень. В US2015/0065423 описані композиції, які містять пептид та судинорозширювальну речовину, розкриті списки судинорозширювальних речовин трьох різних категорій, надана інформація щодо композицій, які містять інсулін ліспро та нітрогліцерин, і зазначено, що такі композиції є швидкодійними.

Незважаючи на ці та інші зусилля, залишається потреба в інсулінових композиціях, які мають більш швидке надходження інсуліну в кров з місця ін'єкції, більш швидкий(-е) початок та/або закінчення дії, ніж наявні інсулінові продукти, та хімічну і фізичну стабільність в умовах зберігання та використання. Цей винахід спрямований на забезпечення композицій, які задовольняють одну або декілька із цих потреб.

Несподівано було встановлено, що композиції, які містять і цитрат, і трепростиніл у певних концентраціях, мають більш швидкий профіль часової дії, ніж наявні у продажу інсулінові композиції, і що хімічна та фізична стабільність композицій, які містять як цитрат, так і трепростиніл у цих концентраціях, може зберігатись, без втрати поліпшень часової дії, за умови включення до складу цих композицій цинку і одної або декількох додаткових стабілізуючих речовин, таких як поверхнево-активна речовина, хлорид магнію або хлорид натрію.

Відповідно, цим винаходом запропоновані фармацевтичні композиції, які містять: інсулін;

цитрат, у концентрації від приблизно 5 мМ до приблизно 25 мМ; трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 20 мкг/мл; цинк, у концентрації, достатній для забезпечення щонайменше двох іонів цинку на шість молекул інсуліну; консервант; і одну або декілька додаткових стабілізуювальних речовин; і які при кімнатній температурі мають рН від

5

приблизно 7,0 до приблизно 7,8.
У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить інсулін ліспро, у концентрації від приблизно 100 Од/мл до приблизно 200 Од/мл; цитрат, у концентрації від приблизно 15 мМ до приблизно 25 мМ; трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/мл; цинк, у концентрації від приблизно 0,2 мМ до приблизно 1 мМ; м-кресол, у концентрації від приблизно 2,5 мг/мл до приблизно 3,8 мг/мл; полоксамер 188, у концентрації від приблизно 0,03 % (маса/об'єм) до приблизно 0,12 % (маса/об'єм); хлорид магнію, в концентрації, яка призводить до молярного співвідношення хлориду магнію до цитрату приблизно 1:3; гліцерин, у концентрації від приблизно 1 мг/мл до приблизно 2 мг/мл; і при кімнатній температурі має рН від приблизно 7,0 до приблизно 7,8.

10

15

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить: інсулін ліспро, у концентрації приблизно 100 Од/мл; цитрат, у концентрації приблизно 15 мМ; трепростиніл, у концентрації приблизно 1 мкг/мл; цинк у концентрації приблизно 0,6 мМ; полоксамер 188, у концентрації приблизно 0,09 % (маса/об'єм); хлорид магнію, у концентрації приблизно 5 мМ; м-кресол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл; гліцерин, у концентрації приблизно 1,61 мг/мл; і має рН приблизно 7,4.

20

25

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить: інсулін ліспро, у концентрації приблизно 200 Од/мл; цитрат, у концентрації приблизно 15 мМ; трепростиніл, у концентрації приблизно 1 мкг/мл; цинк, у концентрації приблизно 0,8 мМ; полоксамер 188, у концентрації від приблизно 0,06 % (маса/об'єм) до 0,12 % (маса/об'єм); хлорид магнію, у концентрації приблизно 5 мМ; м-кресол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл; гліцерин, у концентрації приблизно 1,61 мг/мл; і має рН приблизно 7,4.

30

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить інсулін ліспро, у концентрації від приблизно 100 Од/мл до приблизно 200 Од/мл; цитрат, у концентрації від приблизно 15 мМ до приблизно 25 мМ; трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/мл; і цинк, у концентрації від приблизно 0,2 мМ до приблизно 2 мМ.

35

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить інсулін ліспро, у концентрації від приблизно 100 Од/мл до приблизно 200 Од/мл; цитрат, у концентрації від приблизно 15 мМ до приблизно 25 мМ; трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/мл; цинк, у концентрації від приблизно 0,2 мМ до приблизно 2 мМ; і магній, у концентрації, яка призводить до молярного співвідношення магнію до цитрату від приблизно 1:1 до приблизно 1:5.

40

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить: інсулін ліспро, у концентрації приблизно 100 Од/мл; цитрат, у концентрації приблизно 15 мМ; трепростиніл, у концентрації приблизно 1 мкг/мл; цинк, у концентрації приблизно 0,6 мМ; і магній, у концентрації приблизно 5 мМ.

45

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить інсулін ліспро, у концентрації приблизно 100 Од/мл; цитрат, у концентрації приблизно 15 мМ; трепростиніл, у концентрації приблизно 1 мкг/мл; цинк, у концентрації приблизно 0,6 мМ; магній, у концентрації приблизно 5 мМ; і м-кресол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл.

50

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить: інсулін ліспро, у концентрації приблизно 100 Од/мл; цитрат, у концентрації приблизно 15 мМ; трепростиніл, у концентрації приблизно 1 мкг/мл; цинк, у концентрації приблизно 0,6 мМ; магній, у концентрації приблизно 5 мМ; м-кресол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл; і хлорид, у загальній концентрації від приблизно 10 мМ до приблизно 50 мМ та має рН приблизно 7,4.

55

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить: інсулін ліспро, у концентрації приблизно 100 Од/мл; цитрат, у концентрації приблизно 15 мМ; трепростиніл, у концентрації приблизно 1 мкг/мл; цинк, у концентрації приблизно 0,6 мМ; магній, у концентрації приблизно 5 мМ; м-кресол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл; гліцерин, у концентрації приблизно 12 мг/мл; і хлорид, у загальній концентрації від приблизно 10 мМ до

60

приблизно 50 мМ.

у концентрації від приблизно 5 мМ до приблизно 10 мМ; гліцерин, у концентрації приблизно 12 мг/мл; і хлорид, у загальній концентрації від приблизно 10 мМ до приблизно 50 мМ; і м-крезол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтична композиція містить: інсулін ліспро, у концентрації приблизно 200 Од/мл; цитрат, у концентрації приблизно 15 мМ; трепростиніл, у концентрації приблизно 1 мкг/мл; цинк, у концентрації приблизно 0,8 мМ; магній, у концентрації приблизно 5 мМ; гліцерин, у концентрації приблизно 12 мг/мл; і хлорид, у загальній концентрації від приблизно 10 мМ до приблизно 50 мМ; і м-крезол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл.

Крім того, цим винаходом також запропонований спосіб лікування цукрового діабету, який включає введення людині, яка потребує цього, ефективної дози фармацевтичної композиції за цим винаходом.

Крім того, цим винаходом також запропонована фармацевтична композиція для застосування в терапії. Більш конкретно, цим винаходом також запропонована фармацевтична композиція для застосування в лікуванні цукрового діабету. Цим винаходом також запропоноване застосування фармацевтичної композиції у виробництві лікарського засобу для лікування цукрового діабету.

Крім того, цим винаходом запропонований виріб, який вміщує фармацевтичну композицію. Більш конкретно, за певними аспектами цього винаходу, цей виріб являє собою багаторазовий флакон, картридж, шприц-ручку багаторазового використання, пристрій-ручку одноразового використання, насосний пристрій для безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії або систему для закривання контейнера для застосування в насосному пристрої для безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії.

Термін "композиція" при вживанні у цьому описі означає комбінацію інсуліну та інших інгредієнтів або наповнювачів, у якій інсулін та інші інгредієнти або наповнювачі входять до складу єдиної об'єднаної композиції, як правило, водної композиції.

Термін "інсулін" при вживанні у цьому описі означає людський інсулін або швидкодійний структурний варіант, мутеїн або аналог людського інсуліну, який має функціональну активність, проте більш швидкий початок дії, ніж людський інсулін. Конкретними швидкодійними аналогами людського інсуліну є інсулін ліспро, інсулін аспарт та інсулін глюлізин. Інсулін для наявних у продажу продуктів виробляють із застосуванням методів рекомбінантних ДНК або хімічним синтезом. Рекомбінаційні методи добре відомі, і їм надають максимальну перевагу. Молекула людського інсуліну (CAS № 11061-68-0) складається з двох амінокислотних ланцюгів, А і В, послідовності яких добре відомі.

Ланцюг А людського інсуліну має таку амінокислотну послідовність:

Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn (SEQ ID NO: 1).

Ланцюг В людського інсуліну має таку амінокислотну послідовність:

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr (SEQ ID NO: 2).

Ці ланцюги об'єднані двома дисульфідними зв'язками: CysA7-CysB7 та CysA20-CysB19. Ланцюг А має внутрішньоланцюговий дисульфідний зв'язок на CysA6-CysA11. Людський інсулін має емпіричну формулу $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ і молекулярну масу 5808.

Інсулін ліспро, лікарська речовина в складі HUMALOG[®], є ідентичним людському інсуліну з точки зору його первинної амінокислотної послідовності, за винятком інверсії природної пролін-лізинової послідовності у ланцюзі В в положеннях 28 та 29 (28^B-L-Lysine-29^B-L-пролін людський інсулін). Показано, що інсулін ліспро (CAS № 133107-64-9) є еквіпотентним людському інсуліну на молярній основі, але його дія після підшкірної ін'єкції є більш швидкою та коротшою, ніж у введеного розчинного людського інсуліну. HUMALOG[®] містить м-крезол в ролі консерванта та стабілізувальної речовини, модифікатор тоничності (гліцерин), буферну сполуку (гідроортофосфат натрію), стабілізатор (оксид цинку) та регулятор рН для носія.

Молекула інсуліну ліспро складається з ланцюга А людського інсуліну (SEQ ID NO: 1), поперечно зв'язаного з ланцюгом В інсуліну ліспро, амінокислотна послідовність якого відповідає наведеній нижче послідовності SEQ ID NO: 3:

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Lys Pro Thr (SEQ ID NO: 3).

Хімічна формула інсуліну ліспро є такою: $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$, його молекулярна маса становить приблизно 5808. Одна одиниця інсуліну ліспро еквівалентна 0,0347 мг інсуліну ліспро.

Інсулін аспарт (CAS № 116094-23-6), лікарська речовина в складі NOVLOG[®], є ще одним

Удосконалення профілю часової дії інсуліну, продемонстроване в цьому винаході, досягається використанням певних конкретних концентрацій цитрату та трепростинілу.

Термін "цитрат" означає будь-яку сполуку, до складу якої входить цитрат-іон, який має хімічне найменування 2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат, молекулярну формулу $C_6H_5O_7^{-3}$ і молекулярну масу 189. Цитрат-іон широко поширений у рослин та тварин, і є природним компонентом раціону живлення. Він є звичайним метаболітом в окисному метаболізмі та важливим компонентом кісток. Ряд цитратів за даними Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими препаратами (FDA, США), як правило, вважаються безпечними (GRAS) для використання у харчових продуктах, у тому числі цитрати, перелічені нижче:

GRAS речовина	Формула (молекулярна маса)	CAS №	Розділ 21 Зведення федеральних постанов США
Лимонна кислота	$C_6H_8O_7$ (192,12)	77-92-9	184.1033
Цитрат натрію	$C_6H_5Na_3O_7$ (258,07)	68-04-2	184.1751
Моногідрат цитрату калію	$C_6H_5O_7K_3$ (324,41)	6100-05-6	184.1625

Відповідно до бази даних неактивних інгредієнтів Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими препаратами (FDA, США) до складу парентеральних лікарських препаратів входять також різноманітні цитратвмісні сполуки, в тому числі, наприклад, лимонна кислота, моногідрат лимонної кислоти, безводна лимонна кислота, цитрат натрію, безводний тринатрійцитрат, дигідрат тринатрійцитрату. Конкретною цитратною сполукою, використаною в композиціях за даним винаходом, може бути кислотна форма або різні сольові форми, зокрема, солі лугів (наприклад, натрію та калію) та/або їх моно-чи дигідрати. З їх числа перевагу надають цитрату натрію.

Було встановлено, що концентрація цитрату, яка може бути застосована в композиціях, які одночасно є швидкодіючими та стабільними, становить від приблизно 5 мМ до приблизно 25 мМ. У деяких композиціях концентрація цитрату становить приблизно 15 мМ, приблизно 20 мМ або приблизно 25 мМ. Було виявлено, що більш високі концентрації цитрату можуть призвести до більшого поліпшення часової дії, але також можуть призвести до більших проблем з точки зору стабільності. Таким чином, композиції з концентрацією цитрату, близькою до максимальної концентрації діапазону, вимагають додаткових стабілізуючих речовин для того, щоб композиція мала хімічну та фізичну стійкість для тривалого зберігання та застосування, як більш докладно описано нижче.

Трепростиніл є синтетичним аналогом простагліцину і має хімічне найменування (1R, 2R, 3aS, 9aS)-[[2,3,3a, 4,9,9a-гексагідро-2-гідрокси-1-[(3S)-3-гідроксіоктил]-1H-бенз[f]інден-5-іл]окси]оцтова кислота (CAS № 81846-19-7), молекулярну масу 390,52 і молекулярну формулу $C_{23}H_{34}O_5$. Трепростиніл є активним інгредієнтом лікарських препаратів, наявних у продажу під торговими марками Remodulin®, Tyvaso® та Orenitran™, які призначені для лікування легеневої артеріальної гіпертензії, щоб послабити симптоми, пов'язані з фізичними вправами (Remodulin®), і для покращення фізичної працездатності (Tyvaso® та Orenitran™). Tyvaso® та Orenitran™ є, відповідно, інгаляційною та пероральною лікарськими формами, а Remodulin® призначений для підшкірного застосування або для внутрішньовенного застосування у вигляді безперервної інфузії. Remodulin® на цей час є наявним у продажу в дозуванні (вміст активної речовини в лікарському препараті) 1 мг/мл, 2,5 мг/мл, 5 мг/мл та 10 мг/мл, і кожного мілілітра [препарату] містить 3 мг м-крезолу, 6,3 мг цитрату натрію або 5,3 мг (для лікарського препарату із вмістом активної речовини 1 мг/мл, 2,5 мг/мл та 5 мг/мл) або 4,0 мг (для лікарського препарату із вмістом активної речовини 10 мг/мл) хлориду натрію та воду для ін'єкцій.

Подібно цитрату, трепростиніл призначений для сприяння поліпшенню профілю часової дії інсуліну. Проте збільшення концентрації трепростинілу, на відміну від цитрату, не чинить негативного впливу на стабільність. Однак концентрація трепростинілу, через його значну судинорозширювальну дію, в композиціях за цим винаходом не має бути настільки високою, щоб спричинити небажані системні ефекти.

Крім того, кількість інсуліну і, отже, об'єм композиції, яку вводять конкретному суб'єкту у певний момент часу, визначають, виходячи з рівня глюкози в крові суб'єкта та/або очікуваного засвоєння вуглеводів. Як результат, загальна кількість введеного трепростинілу, варіює від ін'єкції до ін'єкції. Наприклад, за певних обставин, діабетик, можливо, прагне мати лише 1 одиницю введеного інсуліну, яка становитиме загальний об'єм ін'єкції всього 10 мкл із композиції інсуліну ліспро 100 Од/мл. З іншого боку, доступні на цей час ін'єкційні пристрої забезпечують дози до 80 Од в одній ін'єкції - загальний об'єм такої дози з композиції 100 Од/мл

буде на порядок вище, ніж у дозі з 1 одиниці, а деякі пацієнти з діабетом типу 2 можуть потребувати дози більше ніж 100 одиниць інсуліну, яка зазвичай вимагає більше однієї ін'єкції.

Таким чином, у композиціях, у яких інсулін і трепростиніл присутні в єдиній комбінованій композиції, концентрація трепростинілу має бути достатньою, щоб сприяти покращенню часової дії, навіть якщо потрібна порівняно невелика доза інсуліну, але вона не має бути настільки високою, щоб спричинювати небажані системні ефекти, якщо потрібна порівняно висока доза інсуліну. У деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція містить трепростиніл у концентрації від приблизно 0,1 мкМ до приблизно 50 мкМ, або від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 20 мкг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція містить трепростиніл у концентрації від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 10 мкг/мл. Переважна концентрація трепростинілу в інсулінових композиціях, які містять інсулін у концентрації від приблизно 100 Од/мл до приблизно 200 Од/мл, становить від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/л. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація трепростинілу становить приблизно 1 мкг/мл.

Як описано вище, незважаючи на те, що додавання цитрату призводить до покращення часової дії, це також може сприяти виникненню більш значних проблем з точки зору стабільності. Тому композиції за цим винаходом потребуватимуть однієї або декількох стабілізуювальних речовин(-ин), крім тих, які включені до складу наявних у продажу композицій швидкодійних аналогів інсуліну, такої(-их) як надлишковий цинк, поверхнево-активні речовини, магніймісні сполуки, такі як хлорид магнію, та хлориддвмісні сполуки, такі як хлорид магнію та/або хлорид натрію.

Що стосується цинку, то композиції за цим винаходом мають містити цинк принаймні у концентрації, яка забезпечує принаймні достатню кількість іонів цинку для молекул інсуліну, щоб утворювати стабілізуювальні гексамери, які мають 2 специфічні, високоафінні сайти зв'язування цинку. Дивись, наприклад, BioMetals 18:295-303 (2005), доступний за адресою <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10534-005-3685-y>. Іони цинку, включені до таких гексамерів інсуліну, іноді називають "зв'язаним" цинком. Отже, композиції за цим винаходом мають містити достатню кількість цинку для забезпечення щонайменше 2 іонів цинку на гексамер інсуліну. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, в яких концентрація інсуліну становить, наприклад, приблизно 100 Од/мл, приблизно 200 Од/мл, приблизно 300 Од/мл або приблизно 500 Од/мл, мінімальна концентрація цинку, необхідна для забезпечення 2 іонів цинку на гексамер інсуліну, становитиме приблизно 0,2 мМ, приблизно 0,4 мМ, приблизно 0,6 мМ або приблизно 1 мМ, відповідно.

Проте включення надлишкового цинку, тобто кількості цинку, яка є більшою за кількість, яка була б зв'язана на 2 специфічних високоафінних сайтах зв'язування цинку в гексамерах інсуліну, описаних вище, може бути використане для подальшої стабілізації композиції. Такий цинк іноді називають "вільним" або "незв'язаним" цинком. Доступні на цей час цинковмісні композиції містять від приблизно 2 іонів до 4 іонів цинку на гексамер інсуліну. Наприклад, композиції, які містять 100 Од/мл інсуліну ліспро (HUMALOG®) та інсуліну аспарт (NOVOLOG®), мають приблизно 3 іони цинку на шість молекул інсуліну, що відповідає концентрації приблизно 0,3 мМ. Доступна на цей час композиція HUMALOG®, яка містить 200 Од/мл інсуліну ліспро, має приблизно 3,5 іонів цинку на шість молекул інсуліну, що відповідає концентрації цинку приблизно 0,7 мМ. Доступна на цей час 100 Од/мл композиція людського інсуліну, яку постачає на ринок компанія Eli Lilly and Company (HUMULIN® R), містить приблизно 2,3 іонів цинку на шість молекул інсуліну, що відповідає концентрації цинку приблизно 0,23 мМ.

Було встановлено, що включення надлишкового вільного або незв'язаного цинку, тобто цинку, який не зв'язується на 2 специфічних високоафінних сайтах зв'язування цинку в гексамерах інсуліну, описаних вище, до складу деяких композицій за цим винаходом, чинить стабілізуювальний ефект. Було виявлено, що композиції, які містять приблизно 100 Од/мл інсуліну ліспро та цинк у концентрації до приблизно 1 мМ, що становить приблизно 0,2 мМ зв'язаного і приблизно 0,8 мМ незв'язаного, або вільного, цинку, є як швидкодійними, так і стабільними. Проте включення надмірно великої кількості вільного, або незв'язаного, цинку може послабити поліпшення часової дії. Наприклад, було встановлено, що композиція, яка містить приблизно 100 Од/мл інсуліну ліспро та цинк з концентрацією приблизно 5 мМ, що становить приблизно 4,8 мМ незв'язаного цинку, не виявила поліпшень у часовій дії, які спостерігаються в композиціях з меншими концентраціями цинку. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить від приблизно 0,2 мМ до приблизно 2 мМ, від приблизно 0,3 мМ до приблизно 1,7 мМ, від приблизно 0,7 мМ до приблизно 1,7 мМ, від приблизно 0,4 мМ до приблизно 1 мМ, від приблизно 0,4 мМ до приблизно 0,8 мМ або від приблизно 0,6 мМ до приблизно 0,9 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу

концентрація цинку становить приблизно 0,3 мМ, приблизно 0,4 мМ, приблизно 0,5 мМ, приблизно 0,6 мМ, приблизно 0,7 мМ, приблизно 0,8 мМ, приблизно 0,9 мМ, приблизно 1 мМ, приблизно 1,25 мМ або приблизно 1,7 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу при вмісті приблизно 100 Од/мл інсуліну ліспро, концентрація цинку становить приблизно 0,6 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу при вмісті приблизно 200 Од/мл інсуліну ліспро, концентрація цинку становить приблизно 0,8 мМ.

Іншою стабілізуючою речовиною, яка може бути використана, є поверхнево-активна речовина. До прикладів поверхнево-активних речовин, придатних для застосування в парентеральних фармацевтичних композиціях, належать полісорбати, такі як полісорбат 20 (TWEEN® 20), поліетиленгліколі, такі як PEG 400, PEG 3000, TRITON™ X-100, поліетиленгліколі, такі як поліоксіетилен (23) лауриловий простий ефір (CAS №: 9002-92-0, постачається у продаж під торговою маркою BRIJ®), алкоксильовані жирні кислоти, такі як MYRJ™, поліпропіленгліколі, блок-співполімери, такі як полоксамер 188 (CAS № 9003-11-6, постачається у продаж під торговою маркою PLURONIC® F-68) і полоксамер 407 (PLURONIC® F127), сорбітанолікові складні ефіри (наприклад, SPAN®), поліетоксильована касторова олія (наприклад, KOLLIPHOR®, CREMOPHOR®) і трегалоза та її похідні, такі як складний ефір лаурату трегалози. У деяких варіантах здійснення цього винаходу поверхнево-активна речовина вибрана з групи, яка складається з поліоксіетилен (23) лаурилового простого ефіру, полоксамеру 188 та складного ефіру лаурату трегалози. Найбільшу перевагу віддають полоксамеру 188. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація поверхнево-активної речовини становить від приблизно 0,003 % до приблизно 2 % (маса/об'єм), від приблизно 0,003 % до приблизно 0,3 % (маса/об'єм) або від приблизно 0,01 % до приблизно 0,2 % (маса/об'єм). У варіантах здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, в яких поверхнево-активна речовина являє собою полоксамер 188, концентрація полоксамеру 188 становить від приблизно 0,06 % до приблизно 0,12 % (маса/об'єм). У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація полоксамеру 188 становить приблизно 0,06 % (маса/об'єм). В інших варіантах здійснення цього винаходу концентрація полоксамеру 188 становить приблизно 0,09 % (маса/об'єм). В інших варіантах здійснення цього винаходу концентрація полоксамеру 188 становить приблизно 0,12 % (маса/об'єм).

Іншою стабілізуючою речовиною, яка може бути використана в композиціях за цим винаходом, є магній, який може бути наданий, наприклад, додаванням магнієвмісної сполуки, такої як хлорид магнію, який має молекулярну формулу $MgCl_2$ і молекулярну масу 95,211. Хоча $MgCl_2$ може мати стабілізуючий ефект у деяких композиціях, високі концентрації хлоридних іонів (Cl^-) можуть призвести до кристалізації інсуліну при низьких температурах, а концентрації магнію (Mg^{+2}), які перевищують концентрацію цитрату, призведуть до осадження інсуліну. Таким чином, максимальна кількість хлориду магнію, яка може бути включена, обмежена кількістю включеного цитрату. У деяких варіантах здійснення цього винаходу у випадку, коли $MgCl_2$ використовують для надання магнію як стабілізуючої речовини в композиціях за цим винаходом, молярне співвідношення хлориду магнію до цитрату становить від приблизно 1:2 до приблизно 1:10. У деяких варіантах здійснення цього винаходу це співвідношення становить від приблизно 1:1 до приблизно 1:5. Молярне співвідношення хлориду магнію до цитрату переважно становить від приблизно 1:3 до приблизно 1:5. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація магнію становить від приблизно 1 мМ до приблизно 15 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація магнію становить від приблизно 1 мМ до приблизно 5 мМ, від приблизно 5 мМ до приблизно 10 мМ або від приблизно 10 мМ до приблизно 15 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація магнію становить приблизно 2,5 мМ, приблизно 5 мМ, приблизно 7,5 мМ або приблизно 10 мМ.

Іншою стабілізуючою речовиною, яка може бути використана в композиціях за цим винаходом, є хлоридвмісна сполука, така як хлорид натрію, який має молекулярну формулу $NaCl$ і молекулярну масу 58,44. Хлорид натрію використаний в деяких доступних на цей час композиціях швидкодійних аналогів інсуліну, таких як APIDRA® (інсулін глюлізин), який містить 5 мг/мл хлориду натрію, та NOVLOG® (інсулін аспарт), який містить 0,58 мг/мл хлориду натрію. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, в яких хлорид натрію використаний як стабілізуюча речовина, концентрація хлориду натрію становить від приблизно 1 мМ до приблизно 50 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, в яких хлорид натрію використаний як стабілізуюча речовина, концентрація хлориду натрію становить від приблизно 10 мМ до приблизно 40 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація хлориду натрію становить від приблизно 15 мМ до приблизно 25 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація хлориду натрію становить приблизно 1 мМ, приблизно 2 мМ, приблизно 3 мМ, приблизно 4 мМ, приблизно 5 мМ, приблизно 6 мМ,

приблизно 7 мМ, приблизно 8 мМ, приблизно 9 мМ, приблизно 10 мМ, приблизно 11 мМ, приблизно 12 мМ, приблизно 13 мМ, приблизно 14 мМ, приблизно 15 мМ, приблизно 16 мМ, приблизно 17 мМ, приблизно 18 мМ, приблизно 19 мМ або приблизно 20 мМ.

5 Як $MgCl_2$, так і $NaCl$ спричинюють додавання іонів хлориду (Cl^-), і якщо загальний вміст хлоридів у композиції є занадто високим, інсулін у композиції може кристалізуватись при низьких температурах, і це також може призвести до нестабільності при високих температурах. Таким чином, якщо $MgCl_2$ та/або $NaCl$ використані як стабілізуючі речовини, то необхідно враховувати загальний вміст хлоридів в композиції. При визначенні загальної кількості хлоридів, присутніх у композиції, якщо $MgCl_2$ та/або $NaCl$ використані як стабілізуючі речовини, слід також враховувати той факт, що іони хлориду також можуть бути додані до складу композиції при додаванні інших компонентів, наприклад, з основним об'ємом активного фармацевтичного інгредієнта (API) інсуліну, через додавання невеликих кількостей HCl , які можуть знадобитись для регулювання pH, та/або у зв'язку з наданням Zn , який може бути доданий у вигляді розчину, одержаного в результаті розчинення оксиду цинку (ZnO) хлористо-водневою кислотою (HCl).
10 Таким чином, якщо $MgCl_2$ та/або $NaCl$ використані як стабілізуючі речовини, до уваги слід приймати загальну концентрацію хлоридів з усіх джерел. З точки зору концентрації, низькотемпературну кристалізацію інсуліну спостерігали в композиціях, які містять приблизно 100 мМ $NaCl$, однак такі проблеми не спостерігали в композиціях, які містять до приблизно 30 мМ загальної кількості хлориду. Крім того, також виявлено, що проблеми низькотемпературної кристалізації, пов'язані з відносно високою концентрацією хлоридів, також є чутливими до концентрацій цитрату. Тому композиції за цим винаходом з концентрацією цитрату, близькою до мінімальної концентрації діапазону, передбаченого в цьому описі, можуть бути більш толерантними щодо відносно високих концентрацій хлориду, ніж композиції з концентрацією цитрату, близькою до максимальної концентрації діапазону, передбаченого в цьому описі.
15 Наприклад, спостерігали, що додавання хлориду натрію в концентраціях до 50-75 мМ в композиції, які містять 25 мМ цитрату, призводило до проблем з низькотемпературною концентрацією, однак такі проблеми стало не спостерігали при додаванні 50 мМ хлориду натрію до композиції з 15 мМ цитрату, або при додаванні 25 мМ хлориду натрію до композиції з 25 мМ цитрату. Загальний вміст хлориду, доданий в результаті використання $NaCl$ та/або $MgCl_2$ в ролі стабілізуючих(-ної) речовин(-и), не має бути більше ніж приблизно 50 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду з усіх джерел становить від приблизно 10 мМ до приблизно 50 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 13 мМ до приблизно 45 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 15 мМ до приблизно 35 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 20 мМ до приблизно 25 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить приблизно 15 мМ, приблизно 16 мМ, приблизно 17 мМ, приблизно 18 мМ, приблизно 19 мМ, приблизно 20 мМ, приблизно 21 мМ, приблизно 22 мМ, приблизно 23 мМ, приблизно 24 мМ або приблизно 25 мМ.

40 У деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція може містити більше ніж одну додаткову стабілізуючу речовину, щоб забезпечити зберігання композицією прийнятної для промислового виробництва профілю стабільності. Комбінація стабілізуючих речовин, яка переважно може бути використана в композиціях за цим винаходом, включає в себе надлишок цинку та магнію. Інша комбінація стабілізуючих речовин, яка переважно може бути використана в композиціях за цим винаходом, включає в себе цинк, поверхнево-активну речовину, таку як полоксамер 188, і хлорид магнію або хлорид натрію.

Композиції за цим винаходом містять один або декілька консервантів, які надають антимікробні властивості і можуть також забезпечувати переваги стабільності. Композиції є стерильними, якщо вони вперше виготовляються, однак, якщо композиція надається у багаторазовому флаконі або картриджі, зазвичай додають антимікробну консервантну сполуку або суміш сполук, які є сумісними з іншими компонентами композиції, при вмісті активної речовини в лікарському препараті, достатньому для задоволення регуляторних та фармакопейних антимікробних вимог до консервантів. Дивись U.S. Pharmacopeia Monographs. Insulin lispro injection. USP29-NF24; British Pharmacopeia Monographs 2008 Volume III: Insulin aspart injection; U.S. Pharmacopeia Monographs. Insulin assays; та U.S. Pharmacopeia general chapters. USP29-NF24. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention; 2005. Antimicrobial effectiveness testing; pp. 2499-2500. Консервантами, яким віддається перевага, є арильні кислоти та фенольні сполуки, або суміші таких сполук. Ефективні концентрації можна легко встановити, використовуючи методи, наведені вище. До консервантів, які звичайно використовують в інсулінових продуктах, належать фенол (CAS № 108-95-2, молекулярна
55
60

формула C_6H_5OH , молекулярна маса 94,11) та м-крезол (CAS № 108-39-4, молекулярна формула C_7H_8O , молекулярна маса 108,14). Наявні на цей час у продажу композиції, наприклад, містять 3,15 мг/мл м-крезолу (HUMALOG® та APIDRA®), 1,72 мг/мл м-крезолу та 1,50 мг/мл фенолу (NOVOLOG®) та 2,5 мг/мл м-крезолу (HUMULIN® R U-500). У одному із варіантів здійснення цього винаходу консервант вибраний із групи, яка складається з фенолу та м-крезолу. Консервант переважно являє собою м-крезол. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація м-крезолу становить від приблизно 2,5 мг/мл до приблизно 3,8 мг/мл. Концентрація м-крезолу переважно становить приблизно 3,15 мг/мл.

При введенні композицій бажано приблизно відповідати тонічності (тобто осмолярності) загальної води організму в місці ін'єкції, наскільки це можливо, оскільки розчини, які не є приблизно ізотонічними із загальною водою організму, можуть під час введення спричинити відчуття пекучого болю. Тому бажано, щоб композиції були приблизно ізотонічними із загальною водою організму в місцях ін'єкції. Якщо осмолярність композиції за відсутності модифікатора тонічності є достатньо нижчою за осмолярність тканини (для крові, приблизно 300 мОсмоль/кг, вимога Європейської фармакопеї до осмолярності становить більше ніж 240 мОсмоль/кг), то для підвищення ізотонічності композиції до приблизно 300 мОсмоль/кг слід, як правило, додавати модифікатор тонічності. Осмолярність композиції визначається тотожністю та концентрацією інших наповнювачів у складі композиції, в тому числі стабілізувальної(-их) речовини(-ин). Таким чином, концентрацію всіх різних наповнювачів у складі композиції слід оцінювати для того, щоб визначити, чи має бути доданий модифікатор тонічності, і такі оцінювання та визначення можна легко зробити із застосуванням стандартних методів. Дивись Remington: The Science and Practice of Pharmacy, David B. Troy and Paul Beringer, eds., Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp. 257-259; Remington: Essentials of Pharmaceutics, Linda Ed Felton, Pharmaceutical Press, 2013, pp. 277-300. Типовими модифікаторами тонічності є гліцерин, маніт та хлорид натрію. Якщо виникає потреба у доданні модифікатора тонічності, перевагу віддають гліцерину. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація гліцерину становить від приблизно 1 мг/мл до приблизно 16 мг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація гліцерину становить від приблизно 1 мг/мл до приблизно 2 мг/мл, від приблизно 3 мг/мл до приблизно 4 мг/мл, від приблизно 5 мг/мл до приблизно 6 мг/мл, від приблизно 7 мг/мл до приблизно 8 мг/мл, від приблизно 9 мг/мл до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 11 мг/мл до приблизно 12 мг/мл, від приблизно 13 мг/мл до приблизно 14 мг/мл, або від приблизно 15 мг/мл до приблизно 16 мг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація гліцерину становить приблизно 5 мг/мл, приблизно 12 мг/мл, або приблизно 16 мг/мл.

Відомо також, що цитрат, який, як зазначено вище, додають для сприяння покращенню часової дії, також має буферні властивості, але за потреби можна включити до складу додатковий буферну сполуку. Прикладами таких буферних сполук є фосфатні буфери, такі як гідроортофосфат натрію, ацетат натрію та трис(гідроксиметил)амінометан, або буфер TRIS. Якщо потрібна додаткова буферна сполука, перевагу віддають буферу TRIS або фосфатним буферам. Значення рН наявних у продажу інсулінових композицій зазвичай становить від 7,2 до 7,6, при значенні $7,4 \pm 0,1$ як загальному цільовому значенні рН. Значення рН за цим винаходом загалом становить від приблизно 7,0 до приблизно 7,8, і його коригують, використовуючи фізіологічно прийнятні кислоти та основи, в більшості випадків 10 % розчин соляної кислоти та 10 % розчин гідроксиду натрію. Значення рН переважно становить приблизно 7,4.

Шляхами введення композицій за цим винаходом, як правило, є підшкірна ін'єкція, яку здійснюють самовведенням, наприклад, із застосуванням шприца або шприц-ручки, або безперервна підшкірна інфузна інсулінотерапія із застосуванням інсулінового насоса, хоча введення можна здійснювати також і внутрішньовенним, і внутрішньошкірним або внутрішньоочеревинним шляхами.

Як зазначено вище, у цьому винаході також запропонований виріб, який вміщує фармацевтичну композицію. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згаданий виріб являє собою багаторазовий флакон. У інших варіантах здійснення цього винаходу згаданий виріб являє собою багаторазовий заздалегідь заправлений картридж. У інших варіантах здійснення цього винаходу згаданий виріб являє собою шприц-ручку багаторазового використання. У інших варіантах здійснення цього винаходу згаданий виріб являє собою одноразовий ін'єкційний пристрій. У інших варіантах здійснення цього винаходу згаданий виріб являє собою насосний пристрій для безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії. У інших варіантах здійснення цього винаходу згаданий виріб являє собою систему для закривання контейнера для застосування в насосному пристрої для безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії.

У одному із варіантів здійснення цього винаходу запропонована фармацевтична композиція,

яка містить: інсулін; цитрат, у концентрації від приблизно 5 мМ до приблизно 25 мМ; трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 20 мкг/мл; цинк, у концентрації, достатній для забезпечення щонайменше 2 іонів цинку на шість молекул інсуліну; консервант; і одна або декілька додаткових стабілізуювальних речовин; і яка при кімнатній температурі має рН від приблизно 7,0 до приблизно 7,8.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить від приблизно 0,2 мМ до приблизно 2 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить від приблизно 0,2 мМ до приблизно 1 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить від приблизно 0,6 мМ до приблизно 0,8 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить приблизно 0,6 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить приблизно 0,7 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить приблизно 0,8 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цинку становить приблизно 0,9 мМ.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька додаткових стабілізуювальних речовин вибрана(-і) з групи, яка складається з поверхнево-активної речовини, хлориду магнію та хлориду натрію.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька додаткових стабілізуювальних речовин містить(-ять) поверхнево-активну речовину, яка присутня в концентрації від приблизно 0,003 % (маса/об'єм) до приблизно 2 % (маса/об'єм). У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана поверхнево-активна речовина являє собою поллоксамер 188. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація поллоксамеру 188 становить від приблизно 0,06 % (маса/об'єм) до приблизно 0,12 % (маса/об'єм). У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація поллоксамеру 188 становить приблизно 0,06 % (маса/об'єм). У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація поллоксамеру 188 становить приблизно 0,09 % (маса/об'єм). У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація поллоксамеру 188 становить приблизно 0,12 % (маса/об'єм).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька додаткових стабілізуювальних речовин містить(-ять) хлорид магнію, який є присутнім у такій концентрації, яка забезпечує молярне співвідношення хлориду магнію до цитрату від приблизно 1:2 до приблизно 1:10. У деяких варіантах здійснення цього винаходу співвідношення хлориду магнію до цитрату становить від приблизно 1:1 до приблизно 1:5. У деяких варіантах здійснення цього винаходу молярне співвідношення хлориду магнію до цитрату становить від приблизно 1:3 до приблизно 1:5. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація магнію становить від приблизно 1 мМ до приблизно 15 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація магнію становить від приблизно 1 мМ до приблизно 5 мМ, від приблизно 5 мМ до приблизно 10 мМ, або від приблизно 10 мМ до приблизно 15 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація магнію становить приблизно 2,5 мМ, приблизно 5 мМ, приблизно 7,5 мМ, або приблизно 10 мМ.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька додаткових стабілізуювальних речовин містить(-ять) хлорид натрію, який є присутнім у концентрації від приблизно 10 мМ до приблизно 40 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація хлориду натрію становить від приблизно 15 мМ до приблизно 25 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду не перевищує приблизно 50 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 10 мМ до приблизно 50 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 13 мМ до приблизно 45 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 20 мМ до приблизно 25 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 15 мМ до приблизно 35 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить від приблизно 20 мМ до приблизно 25 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу загальна концентрація хлориду становить приблизно 15 мМ, приблизно 16 мМ, приблизно 17 мМ, приблизно 18 мМ, приблизно 19 мМ, приблизно 20 мМ, приблизно 21 мМ, приблизно 22 мМ, приблизно 23 мМ, приблизно 24 мМ або приблизно 25 мМ.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація інсуліну становить від приблизно 100 Од/мл до приблизно 500 Од/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація інсуліну становить від приблизно 100 Од/мл до приблизно 300 Од/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація інсуліну становить приблизно 100 Од/мл або приблизно 200 Од/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згаданим інсуліном є інсулін ліспро.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цитрату становить від приблизно 10 мМ до приблизно 25 мМ. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація цитрату становить приблизно 15 мМ.

5 У деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція містить трепростиніл у концентрації від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 20 мкг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 10 мкг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація трепростинілу становить приблизно 1 мкг/мл.

10 У деяких варіантах здійснення цього винаходу консервант являє собою м-крезол. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація м-крезолу становить від приблизно 2,5 мг/мл до приблизно 3,8 мг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація м-крезолу становить приблизно 3,15 мг/мл.

15 У деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція додатково містить модифікатор тонічності. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згаданий модифікатор тонічності являє собою гліцерин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація гліцерину становить від приблизно 1 мг/мл до приблизно 15 мг/мл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу концентрація гліцерину становить від приблизно 1 мг/мл до приблизно 2 мг/мл.

20 У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція забезпечує поглинання інсуліну в крові, настання дії та/або тривалість дії, які є на щонайменше 20 % більш швидкими, ніж для композицій, які містять такий самий інсулін, але які не містять цитрату або трепростинілу, при вимірюванні за одним або декількома фармакокінетичними або фармакодинамічними параметрами, які мають відношення до часової дії, такими як: час до максимальної концентрації інсуліну (T_{max}); час досягнення половини максимальної концентрації інсуліну (рання $1/2 T_{max}$); час досягнення половини максимальної концентрації інсуліну на етапі зниження кривої залежності "концентрація-час" (пізня $1/2 T_{max}$); час між раною $1/2 T_{max}$ та пізньою $1/2 T_{max}$ (тривалість T_{max}); відсоток загальної дози інсуліну, поглиненої в різний час, на основі дробової площі під кривою концентрації інсуліну (наприклад, $AUC_{0-30 \text{ хв.}}$, $AUC_{0-60 \text{ хв.}}$, $AUC_{0-120 \text{ хв.}}$, $AUC_{0-180 \text{ хв.}}$); час досягнення половини загальної концентрації інсуліну (T_{50}); час досягнення максимальної швидкості інфузії глюкози (GIR_{max}), час досягнення половини максимальної швидкості інфузії глюкози (рання $1/2 GIR_{max}$); час досягнення половини максимальної швидкості інфузії глюкози на етапі зниження кривої залежності "концентрація-час" (пізня $1/2 GIR_{max}$); відсоток загальної кількості глюкози, введеної шляхом інфузії в різний час, на основі дробової площі під кривою GIR (наприклад, $GIR_{0-30 \text{ хв.}}$, $GIR_{0-60 \text{ хв.}}$, $GIR_{0-120 \text{ хв.}}$, $GIR_{0-180 \text{ хв.}}$).

35 У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція забезпечує поглинання інсуліну в крові, настання дії та/або тривалість дії, які є на щонайменше 30 %, на щонайменше 40 % або на щонайменше 50 % більш швидкими, ніж для композицій, які містять такий самий інсулін, але які не містять цитрату або трепростинілу, у випадку вимірювання за одним або декількома фармакокінетичними або фармакодинамічними параметрами, описаними вище.

40 У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція забезпечує поглинання інсуліну в крові, настання дії та/або тривалість дії, які є від приблизно 20 % до приблизно 50 %, від приблизно 20 % до приблизно 30 %, від приблизно 30 % до приблизно 40 % або від приблизно 40 % до приблизно 50 % більш швидкими, ніж для композицій, які містять такий самий інсулін, але які не містять цитрату або трепростинілу, у випадку вимірювання за одним або декількома фармакокінетичними або фармакодинамічними параметрами, описаними вище.

45 У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція не містить будь-якої додаткової хелатоутворювальної речовини, такої як EDTA, будь-якої додаткової судинорозширювальної речовини, такої як нітрогліцерин, та/або будь-яких олігосахаридів.

50 У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція є стабільною для забезпечення можливості зберігання протягом щонайменше 24 місяців при 2-8 °C та до 28 діб у випадку використання при температурах до 30 °C у флаконах або картриджах у придатних для повторного використання шприц-ручках. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція є стабільною для забезпечення можливості зберігання протягом щонайменше 36 місяців при 2-8 °C та до 28 діб у випадку використання при температурах до 30 °C у флаконах або картриджах у придатних для повторного використання шприц-ручках.

60 У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана композиція є стабільною для

забезпечення можливості використання в насосному пристрої для безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії до 7 днів.

Інші варіанти здійснення цього винаходу охоплюють ті, які описані нижче:

1. Фармацевтична композиція, яка містить: інсулін; цитрат і трепростиніл.
- 5 2. Фармацевтична композиція за описаним вище варіантом виконання, в якій інсулін вибраний з групи, яка складається з людського інсуліну, інсуліну ліспро, інсуліну аспарт та інсуліну глюлізин.
3. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій згаданий інсулін являє собою інсулін ліспро.
- 10 4. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація інсуліну становить від приблизно 100 Од/мл до приблизно 500 Од/мл.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище прикладів здійснення, в якій концентрація інсуліну становить від приблизно 100 Од/мл до приблизно 300 Од/мл.
- 15 6. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація інсуліну становить від приблизно 100 Од/мл до приблизно 200 Од/мл.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація інсуліну становить приблизно 100 Од/мл.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація інсуліну становить приблизно 200 Од/мл.
- 20 9. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цитрату становить від приблизно 5 мМ до приблизно 25 мМ.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цитрату становить від приблизно 15 мМ до приблизно 25 мМ.
- 25 11. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цитрату становить від приблизно 15 мМ до приблизно 20 мМ.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цитрату становить приблизно 5 мМ, приблизно 10 мМ, приблизно 12 мМ, приблизно 15 мМ, приблизно 18 мМ, приблизно 20 мМ, або приблизно 25 мМ.
- 30 13. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цитрату становить приблизно 15 мМ.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 20 мкг/мл.
15. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 10 мкг/мл.
- 35 16. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 10 мкг/мл.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/мл.
- 40 18. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація трепростинілу становить приблизно 0,5 мкг/мл, приблизно 0,6 мкг/мл, приблизно 1 мкг/мл, приблизно 2 мкг/мл, приблизно 2,3 мкг/мл, приблизно 9,3 мкг/мл або приблизно 10 мкг/мл.
19. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація трепростинілу становить приблизно 1 мкг/мл.
- 45 20. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій згадана композиція також містить цинк.
21. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цинку становить від приблизно 0,2 мМ до приблизно 2 мМ.
22. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цинку становить від приблизно 0,3 мМ до приблизно 1,7 мМ.
- 50 23. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цинку становить від приблизно 0,7 мМ до приблизно 1,7 мМ.
24. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цинку становить від приблизно 0,3 мМ до приблизно 1 мМ.
- 55 25. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цинку становить від приблизно 0,4 мМ до приблизно 0,8 мМ.
26. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій концентрація цинку становить приблизно 0,3 мМ, приблизно 0,4 мМ, приблизно 0,5 мМ, приблизно 0,6 мМ, приблизно 0,7 мМ, приблизно 0,8 мМ, приблизно 0,9 мМ, приблизно 1,25 мМ або приблизно 1,7 мМ.
- 60

загальна концентрація хлориду становить від приблизно 16 мМ до приблизно 35 мМ.

52. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій загальна концентрація хлориду становить від приблизно 20 мМ до приблизно 25 мМ.

53. У деяких варіантах виконання загальна концентрація хлориду становить приблизно 15 мМ, приблизно 16 мМ, приблизно 17 мМ, приблизно 18 мМ, приблизно 19 мМ, приблизно 20 мМ, приблизно 21 мМ, приблизно 22 мМ, приблизно 23 мМ, приблизно 24 мМ або приблизно 25 мМ.

54. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій згадана композиція також містить поверхнево-активну речовину.

55. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій згадана композиція також містить полоксамер 188.

56. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить полоксамер 188 у концентрації від приблизно 0,003 % (маса/об'єм) до приблизно 2 % (маса/об'єм).

57. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить полоксамер 188 у концентрації від приблизно 0,003 % (маса/об'єм) до приблизно 0,3 % (маса/об'єм).

58. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить полоксамер 188 у концентрації від приблизно 0,01 % (маса/об'єм) до приблизно 0,2 % (маса/об'єм).

59. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить полоксамер 188 у концентрації від приблизно 0,06 % (маса/об'єм) до приблизно 0,12 % (маса/об'єм).

60. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, в якій згадана композиція також містить консервант.

61. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить консервант, вибраний із групи, яка складається з м-крезолу та фенолу.

62. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить консервант, який являє собою м-крезол.

63. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить м-крезол у концентрації від приблизно 2,5 мг/мл до приблизно 3,8 мг/мл.

64. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить м-крезол у концентрації приблизно 3,15 мг/мл.

65. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка також містить модифікатор тонічності.

66. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить модифікатор тонічності, який являє собою гліцерин.

67. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить гліцерин у концентрації від приблизно 1 мг/мл до приблизно 20 мг/мл.

68. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить гліцерин у концентрації від приблизно 1 мг/мл до приблизно 15 мг/мл.

69. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить гліцерин у концентрації від приблизно 1 мг/мл до приблизно 2 мг/мл, від приблизно 3 мг/мл до приблизно 4 мг/мл, від приблизно 5 мг/мл до приблизно 6 мг/мл, від приблизно 7 мг/мл до приблизно 8 мг/мл, від приблизно 9 мг/мл до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 11 мг/мл до приблизно 12 мг/мл, від приблизно 13 мг/мл до приблизно 14 мг/мл або від приблизно 15 мг/мл до приблизно 16 мг/мл.

70. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить гліцерин у концентрації приблизно 5 мг/мл, приблизно 12 мг/мл або приблизно 16 мг/мл.

71. Фармацевтична композиція за будь-яким з описаних вище варіантів виконання, яка містить гліцерин у концентрації приблизно 12 мг/мл.

Цей винахід також ілюстрований наведеними нижче прикладами, які не мають тлумачитись як обмежувальні.

ПРИКЛАДИ

Фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження

55 Композиція на основі інсуліну ліспро з 0,5 мкг/мл трепростинілу та/або 15 мМ цитрату натрію

Під контролем персоналу та ветеринара використовували діабетичних (діабет індукований алоксаном), кастрованих мініатюрних юкатанських свинок-самців (середній вік 23 місяці, середня маса тіла 45 кг) із заздалегідь встановленими портами судинного доступу. Діабетичні тварини були розміщені індивідуально, і мали повсякчасний доступ до прісної води. Тварин годували два рази на добу стандартною дієтою, і вони одержували відповідний

підтримувальний базальний та прандіальний інсулін двічі на день для лікування діабетичного стану.

Досліджувані вироби (композиції А, В та С у наведеній нижче таблиці) одержували додаванням зазначеної кількості цитрату та/або трепростинілу у флакон з Humalog®. Необхідну кількість трепростинілу відбирали з флакона з 1 мг/мл Remodulin®. Кожний мілілітр препарату Remodulin® також містить 3 мг м-крезолу, 6,3 мг цитрату натрію та 5,3 мг хлориду натрію, тому додавання трепростинілу до досліджуваних композицій також призводить до додавання невеликих кількостей цих наповнювачів, та до невеликого розбавлення наповнювачів препарату Humalog®. Вважають однак, що такі невеликі кількості не чинять негативного впливу на властивості композицій, і тому вони не відображені у наведеній нижче Таблиці 1.

Таблиця 1

Назва	Склад
Композиція А	Інсулін ліспро, 100 Одиниць/мл Трепростиніл, 0,5 мкг/мл Фосфат, 1,88 мг/мл м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Zn, 0,3 мМ рН 7,4
Композиція В	Інсулін ліспро, 98 Одиниць/мл Цитрат натрію, 15 мМ Фосфат, 1,88 мг/мл м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Zn, 0,3 мМ рН 7,4
Композиція С	Інсулін ліспро, 98 Одиниць/мл Цитрат натрію, 15 мМ Трепростиніл, 0,5 мкг/мл Фосфат, 1,88 мг/мл м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Zn, 0,3 мМ рН 7,4
Humalog®	Інсулін ліспро, 100 Од/мл Фосфат, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл м-Крезол, 3,15 мг/мл Цинк, 0,3 мМ рН 7,4

За добу до проведення досліджень тваринам згодовували половину добового раціону, і під час ранкового введення підтримувальної дози їм вводили суміш Humalog®/інсулін (75/25) в дозі 0,2 Од/кг. Всі досліджувані тварини голодували протягом ночі і не одержували свого вечірнього інсуліну або їжі до введення препарату в день дослідження.

Вранці у день проведення дослідження всіх тварин вміщували у засоби для обмеження руху з наданням можливості підходу до портів судинного доступу (споряджених для взяття проб крові) і перевірки їх прохідності. Тварин довільно розподіляли на оброблювані групи.

Дослідження проводили за перехрестним планом з n=20. З двох груп з чотирьох виключали по одній тварині унаслідок непрохідності портів судинного доступу, тому для композиції А та композиції С використовували n=19, а композиції В та Humalog® досліджували на n=20.

Після відбору двох початкових зразків крові (-30 хв. та -20 хв.), тварин повертали до їхніх загонів, і згодовували їм приблизно 300 г корму. Через двадцять хвилин після перевірки повного спожиття їжі, тваринам в бік (0 хв.) підшкірною ін'єкцією із застосуванням інсулінового шприца Tegito (0,3 мл або 0,5 мл з голкою 1/2") вводили досліджуваний виріб. Всі досліджувані тварини мали доступ до чистої свіжої води протягом всього періоду, який залишився для збирання зразків крові.

Послідовні зразки крові (по 2,0 мл) відбирали від кожної тварини у такі моменти часу: -30 хв.,

-20 хв. (потім негайно годують), 0 хв. (безпосередньо перед введенням дози), 5 хв., 10 хв., 15 хв., 30 хв., 45 хв., 60 хв., 75 хв., 90 хв., 105 хв., 120 хв., 150 хв., 180 хв., 240 хв. і 360 хв. після введення дози підшкірним шляхом.

5 Зразки крові (антикоагулянти: відсутні [сироватка]) витримували при температурі навколишнього середовища протягом щонайменше 30 хв., але не більше 2 год., щоб забезпечити згортання. Потім сироватку відділяли центрифугуванням, розділяли на дві аліквоти і зберігали у замороженому вигляді при температурі приблизно -70 °С.

10 Концентрацію глюкози в сироватці визначали із застосуванням автоматизованого біохімічного аналізатора AU480 Clinical Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Inc., Brea, штат Каліфорнія). Аліквоту для фармакокінетичного аналізу відсилали до EMD Millipore Corp., St. Charles, штат Міссурі, на сухому льоді наступного дня через службу доставки з включенням детального опису зразка.

Дані щодо глюкози в сироватці крові наведені нижче в Таблиці 2 як середнє (мг/дл) +/- середня квадратична помилка середнього (SEM), якщо не зазначено інше.

15

Таблиця 2

Час (хв.)	Humalog®		Композиція А		Композиція В		Композиція С	
	Середнє	SEM	Середнє	SEM	Середнє	SEM	Середнє	SEM
-30	290,2	8,6	286,8	9,0	289,2	8,1	283,2	8,4
-20	297,6	8,5	299,2	10,2	297,6	9,0	297,5	7,5
0	311,3	8,6	311,0	10,7	312,2	9,5	309,6	7,4
5	318,1	8,9	316,8	10,0	319,0	9,6	314,9	8,1
10	318,9	8,6	315,3	11,4	305,2	11,7	295,7	10,3
15	312,3	9,2	297,6	13,5	276,6	12,8	265,1	11,6
30	297,1	9,8	251,9	18,6	220,3	16,2	205,5	17,0
45	288,3	12,0	233,1	16,7	204,5	18,5	209,8	17,1
60	244,1	14,7	187,9	17,5	178,5	18,6	159,2	20,0
75	231,5	15,3	166,6	18,2	169,0	20,4	146,3	20,4
90	204,6	15,6	145,7	18,5	157,7	21,4	133,2	21,1
105	181,9	15,9	127,0	18,1	144,7	21,4	118,7	18,9
120	153,3	16,2	111,4	17,3	128,2	21,1	111,7	18,5
150	120,2	16,8	86,4	15,8	115,7	20,0	102,9	15,9
180	101,5	16,5	76,4	14,5	106,3	18,2	97,0	13,2
240	82,8	12,2	92,3	14,2	100,7	13,3	98,6	12,3
360	90,3	14,4	130,5	18,2	111,8	17,2	126,3	17,0

SEM - середня квадратична помилка середнього.

20 Концентрації інсуліну в сироватці крові для фармакокінетичного аналізу визначали із застосуванням радіоімунологічного аналізу на загальний інсулін. Нижня та верхня межі кількісної оцінки для аналізу дорівнювали 20 пМ і 5000 пМ, відповідно. Значення нижче нижньої межі кількісної оцінки приймали такими, що дорівнюють 20 пМ. Некомпартментальні фармакокінетичні аналізи виконували із застосуванням Phoenix WinNonlin v6.3. Фармакокінетичні параметри, виведені з концентрації інсуліну в сироватці, наведені нижче в Таблиці 3.

Таблиця 3

Композиція		Tmax (хв.)	Рання 1/2 Max (хв.)	Пізня 1/2 Max (хв.)	Тривалість Tmax (хв.)	T50 (хв.)
Humalog®	Середнє (SE)	71,3 (7,3)	29,6 (4,1)	175 (14)	145 (14)	127 (6)
A	Середнє (SE)	74,2 (7,6)	24,1 (3,8)	146 (12)	122 (13)	102 (5)
B	Середнє (SE)	55,5 (7,8)	16,5 (4,9)	130 (12)	113 (14)	100 (6)
C	Середнє (SE)	42,1 (6,6)	15,9 (3,9)	98,5 (13,4)	82,6 (13,6)	83,4 (5,7)

SE - середня квадратична помилка.

Це дослідження підтверджує, що композиції за цим винаходом мають поліпшену фармакокінетичну та/або фармакодинамічну часову дію.

Композиція на основі інсуліну ліспро з 10 мМ цитрату та/або 10 мкг/мл трепростинілу

5 Дослідження композицій, які містять цитрат у різних концентраціях та/або 10 мкг/мл трепростинілу, проводили на діабетичних (діабет індукований алоксаном), кастрованих мініатюрних юкатанських свинках-самцях (середній вік 24 місяці, середня маса тіла 43 кг) за загальними процедурами, описаними вище.

10 Досліджувані вироби (композиції D-H у наведеній нижче таблиці) одержували додаванням зазначеної кількості цитрату та/або трепростинілу у флакон з Humalog®. Як і у описаному вище дослідженні, необхідну кількість трепростинілу відбирали з флакона з 1 мг/мл Remodulin®, тому додавання трепростинілу у досліджувані композиції також призводило до додавання невеликих кількостей м-крезолу, цитрату натрію та хлориду натрію, та до невеликого розбавлення наповнювачів препарату Humalog®. Вважають однак, що такі невеликі кількості не чинять

15 негативного впливу на властивості композицій, і тому вони не відображені у наведеній нижче Таблиці 4.

Таблиця 4

Назва	Склад композиції
Композиція D	Інсулін ліспро, 99,7 Од/мл Цитрат, 5 мМ Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Фосфат, 1,88 мг/мл
Композиція E	Інсулін ліспро, 99,2 Од/мл Цитрат, 10 мМ Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Фосфат, 1,88 мг/мл
Композиція F	Інсулін ліспро, 99,2 Од/мл Трепростиніл, 10 мкг/кг Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Фосфат, 1,88 мг/мл
Композиція G	Інсулін ліспро, 100,2 Од/мл Цитрат, 5 мМ Трепростиніл, 10 мкг/кг Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Фосфат, 1,88 мг/мл
Композиція H	Інсулін ліспро, 99,6 Од/мл Цитрат, 10 мМ Трепростиніл, 10 мкг/кг

Таблиця 4

Назва	Склад композиції
	Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл Фосфат, 1,88 мг/мл
Humalog®	КРВ, 100 Од/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл м-Крезол, 3,15 мг/мл Цинк, 0,3 мМ рН 7,4

5 Дослідження проводили на 19 свинках за перехрестним планом експерименту, у якому на кожній свинці перевіряли кожний досліджуваний виріб. Декілька тварин не приймали участі в дослідженні через непрохідність портів судинного доступу, тому для композиції D та E використовували n=18, тоді як для композицій F-H використовували n=19, а для Humalog® n=17.

Дані щодо глюкози в сироватці крові наведені нижче в Таблиці 5 як середнє (мг/дл) +/- середня квадратична помилка середнього (SEM), якщо не зазначено інше.

Таблиця 5

Час (хв.)	Humalog®		Композиція D		Композиція E		Композиція F		Композиція G		Композиція H	
	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM
-30	340,5	8,2	340,2	8,9	321,2	7,3	335,2	8,5	337,4	7,5	331,8	10,1
-20	344,4	8,0	341,3	9,2	326,2	7,8	339,8	7,7	344,6	6,7	338,6	11,0
0	362,6	7,7	353,2	10,3	339,4	9,5	357,8	7,9	354,7	7,9	349,1	11,4
5	377,6	7,9	370,6	9,8	349,5	11,9	367,9	8,0	369,1	8,5	368,2	12,4
10	376,7	8,4	360,7	9,3	329,6	12,0	361,0	11,1	361,9	9,0	345,6	13,4
15	372,4	10,1	341,7	13,2	307,6	13,7	348,1	12,3	342,6	9,1	321,6	14,6
30	339,8	17,9	292,2	17,3	256,6	18,5	304,1	14,7	299,0	12,9	276,4	20,6
45	301,5	21,8	251,1	21,0	230,9	20,9	263,1	18,0	254,6	16,0	237,3	24,2
60	272,4	25,7	224,2	21,3	207,3	20,1	230,9	21,6	230,3	18,3	208,8	26,4
75	253,0	26,7	202,3	22,6	178,2	19,3	197,2	22,8	196,9	20,3	168,5	25,2
90	220,2	28,3	186,1	23,0	164,6	20,5	173,4	23,5	173,6	21,4	153,8	26,2
105	195,6	27,6	148,2	20,0	144,3	19,6	148,6	23,1	147,6	20,9	131,8	24,2
120	184,4	27,5	133,3	19,1	129,9	18,2	130,0	22,6	124,9	20,4	115,4	23,0
150	158,2	24,8	114,1	17,7	104,6	18,5	101,4	18,6	98,8	16,8	90,1	18,3
180	134,3	22,0	102,7	16,5	86,1	15,8	90,8	17,5	92,2	14,6	76,8	15,9
240	122,4	19,7	93,7	16,4	75,2	12,4	93,5	15,0	91,1	17,5	74,4	11,7
360	118,4	17,1	104,0	15,8	90,7	15,1	113,9	13,7	113,7	14,1	105,1	11,1

AVG - середнє, SEM - середня квадратична помилка середнього.

10 Концентрації інсуліну в сироватці крові і фармакокінетичні параметри для контролю Humalog® та композицій E, F та H одержували і піддавали аналізу в цілому як описано вище, а результати фармакокінетичного аналізу наведені нижче в Таблиці 6.

Таблиця 6

Композиція		Tmax (хв.)	Рання 1/2 Max (хв.)	Пізня 1/2 Max (хв.)	Тривалість (хв.)	T50 (хв.)
Humalog®	Середнє (SE)	69,7 (12,5)	17,8 (4,1)	155 (16)	138 (16)	113 (7)
E	Середнє (SE)	53,8 (10,3)	6,46 (0,55)	151 (15)	144 (15)	104 (5)
F	Середнє (SE)	54,2 (7,29)	23,1 (4,8)	110 (11)	87,1 (10,8)	89,4 (5,7)

Таблиця 6

Композиція		Tmax (хв.)	Рання 1/2 Мах (хв.)	Пізня 1/2 Мах (хв.)	Тривалість (хв.)	T50 (хв.)
H	Середнє (SE)	39,5 (4,95)	9,85 (1,77)	109 (11)	99,6 (11,5)	90,7 (5,5)

SE - середня квадратична помилка.

Це дослідження підтверджує, що композиції за цим винаходом мають поліпшену фармакокінетичну та/або фармакодинамічну часову дію.

Композиція на основі інсуліну ліспро з 15 мМ цитрату та 0,6-9,3 мкг/мл трепростинілу

5 Дослідження композицій, які містять 15 мМ цитрат та/або трепростиніл у різних концентраціях, проводять на діабетичних (діабет індукований алоксаном) кастрованих мініатюрних юкатанських свинках-самцях (середній вік 25 місяців, середня маса тіла 43 кг) за загальними процедурами, описаними вище.

10 Досліджувані вироби (композиції I-M у наведеній нижче таблиці) одержували додаванням зазначеної кількості цитрату та/або трепростинілу, і MgCl₂ та/або NaCl, в композиціях, визначених нижче, у флакон з Humalog®. Як і у описаному вище дослідженні, необхідну кількість трепростинілу відбирали з флакона з 1 мг/мл Remodulin®, тому додавання трепростинілу до досліджуваних композицій також призводило до додавання невеликих кількостей м-крезолу, цитрату натрію та хлориду натрію, та до невеликого розбавлення наповнювачів препарату Humalog®. Вважають однак, що такі невеликі кількості не чинять негативного впливу на властивості композицій, і тому вони не відображені у наведеній нижче Таблиці 7.

Таблиця 7

Назва	Склад композиції
Композиція I	Інсулін ліспро, 99,1 Од/мл Цитрат, 15 мМ MgCl ₂ , 5 мМ NaCl, 15 мМ Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл
Композиція J	Інсулін ліспро, 99,8 Од/мл Трепростиніл, 9,30 мкг/мл Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл
Композиція K	Інсулін ліспро, 99,6 Од/мл Цитрат, 15 мМ MgCl ₂ , 5 мМ NaCl, 15 мМ Трепростиніл, 0,60 мкг/мл Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл
Композиція L	Інсулін ліспро, 100,4 Од/мл Цитрат, 15 мМ MgCl ₂ , 5 мМ NaCl, 15 мМ Трепростиніл, 2,30 мкг/мл Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл

Таблиця 7

Назва	Склад композиції
	Гліцерин, 16 мг/мл
Композиція М	Інсулін ліспро, 100,3 Од/мл Цитрат, 15 мМ MgCl ₂ , 5 мМ NaCl, 15 мМ Трепростиніл, 9,30 мкг/мл Цинк, 0,3 мМ м-Крезол, 3,15 мг/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл
Humalog®	КРВ, 100 Од/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл м-Крезол, 3,15 мг/мл Цинк, 0,3 мМ рН 7,4

5 Дослідження проводили на 17 свинках за перехрестним планом експерименту, у якому на кожній свинці перевіряли кожний досліджуваний виріб. Деякі тварини не приймали участі в дослідженні через непрохідність портів судинного доступу або через низький початковий рівень глюкози. Для одержання даних для Humalog® використовували n=17, для Композиції І використовували n=17, для Композиції J використовували n=16, для Композиції К використовували n=15, для Композиції L використовували n=16 і для Композиції М використовували n=16.

10 Дані щодо глюкози в сироватці крові відображені в наведеній нижче Таблиці 8 як середнє (мг/дл) +/- середня квадратична помилка середнього (SEM), якщо не зазначено інше.

Таблиця 8

Час (хв.)	Humalog®		Композиція І		Композиція J		Композиція К		Композиція L		Композиція М	
	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM
-30	302,5	7,0	324,0	7,2	322,4	11,0	319,6	10,4	337,6	13,6	321,6	7,9
-20	310,7	7,8	330,7	7,6	330,3	10,3	324,5	12,1	345,3	13,8	325,4	7,6
0	321,9	8,6	338,5	9,3	340,1	11,9	335,9	11,7	357,0	15,7	332,2	8,9
5	335,6	9,4	353,8	9,2	356,9	12,6	346,2	12,0	371,2	15,7	346,4	9,2
10	340,3	9,8	347,0	9,6	356,7	11,7	337,7	14,4	365,6	16,5	339,2	11,8
15	326,6	9,7	315,6	10,9	340,1	10,7	306,5	13,7	339,0	17,3	302,4	13,4
30	276,6	17,6	264,1	17,9	271,9	15,5	240,0	15,4	274,7	23,1	244,0	20,6
45	241,2	22,9	220,2	20,2	237,5	14,4	197,9	20,8	226,7	26,8	195,1	22,6
60	202,1	26,0	186,9	21,5	192,9	17,8	160,3	21,4	195,9	27,5	157,9	23,6
75	182,5	27,2	159,9	22,1	155,7	19,8	140,9	21,2	171,4	28,1	136,8	22,7
90	158,0	27,4	141,2	23,9	133,0	19,2	119,5	21,5	153,2	27,4	122,0	21,1
105	142,7	25,2	127,1	23,2	118,0	19,8	105,3	19,8	132,6	25,6	115,9	20,3
120	122,8	23,6	115,8	21,6	98,7	18,5	94,5	17,3	121,8	24,8	99,3	18,6
150	107,9	21,6	101,3	18,2	72,5	15,7	82,8	14,3	110,3	21,7	87,6	17,1
180	90,4	17,1	98,6	18,2	66,4	11,9	79,2	11,2	101,8	20,4	88,2	15,4
240	83,4	14,5	96,5	16,8	72,0	8,0	97,1	11,8	111,2	22,2	98,3	14,3
360	86,0	18,6	96,1	13,3	122,2	16,5	149,5	19,8	156,8	21,2	125,4	20,4

Таблиця 8

Час (хв.)	Humalog®	Композиція І	Композиція J	Композиція К	Композиція L	Композиція М
-----------	----------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

AVG - середнє, SEM - середня квадратична помилка середнього.

Концентрації інсуліну в сироватці крові і фармакокінетичні параметри одержували і піддавали аналізу в цілому як описано вище, а результати фармакокінетичного аналізу наведені нижче в Таблиці 9.

Таблиця 9

Композиція		Tmax (хв.)	Рання 1/2 Max (хв.)	Пізня 1/2 Max (хв.)	Тривалість (хв.)	T50 (хв.)
Humalog®	Середнє (SE)	60,0 (7,6)	22,9 (5,8)	152 (17)	129 (18)	107 (7)
I	Середнє (SE)	57,1 (9,5)	16,0 (3,5)	144 (16)	128 (17)	102 (5)
J	Середнє (SE)	55,3 (5,3)	13,7 (1,5)	139 (9)	125 (9)	96,8 (4,6)
K	Середнє (SE)	55,0 (6,2)	15,8 (2,2)	136 (10)	120 (11)	91,1 (4,8)
L	Середнє (SE)	50,0 (7,2)	13,2 (2,1)	121 (10)	108 (10)	90,7 (6,6)
M	Середнє (SE)	52,5 (7,4)	11,7 (1,5)	139 (18)	127 (18)	99,0 (7,4)

5

Це дослідження підтверджує, що композиції за цим винаходом мають поліпшену фармакокінетичну та/або фармакодинамічну часову дію.

Композиція на основі інсуліну ліспро з 10 мкг/мл трепростинілу та 15 мМ або 25 мМ цитрату

10 Дослідження композицій, які містять 10 мкг/мл трепростинілу та 15 мМ або 25 мМ цитрату, проводили на діабетичних (діабет індукований алоксаном) кастрованих мініатюрних юкатанських свинках-самцях (середній вік 33 місяці, середня маса тіла 49 кг) за загальними процедурами, описаними вище.

15 Досліджувані вироби (композиції N і O у наведеній нижче таблиці) одержували додаванням зазначеної кількості цитрату, трепростинілу, NaCl і MgCl₂ у флакон з Humalog®. Як і у описаному вище дослідженні, необхідну кількість трепростинілу відбирали з флакона з 1 мг/мл Remodulin®, тому додавання трепростинілу до досліджуваних композицій також призводило до додавання невеликих кількостей м-крезолу, цитрату натрію та хлориду натрію, та до невеликого розбавлення наповнювачів препарату Humalog®. Вважають однак, що такі невеликі кількості не чинять негативного впливу на властивості композицій, і тому вони не відображені у наведеній

20 нижче Таблиці 10.

Таблиця 10

Назва	Склад композиції
Композиція N	Інсулін ліспро, 99,5 Од/мл Трепростиніл, 10 мкг/мл Цитрат, 15 мМ MgCl ₂ , 5 мМ NaCl, 15 мМ Гліцерин, 16 мг/мл
Композиція O	Інсулін ліспро, 99,6 Од/мл Трепростиніл, 10 мкг/мл Цитрат, 25 мМ MgCl ₂ , 5 мМ NaCl, 15 мМ Гліцерин, 16 мг/мл
Humalog®	КРВ, 100 Од/мл Гідроортофосфат натрію, 1,88 мг/мл Гліцерин, 16 мг/мл м-Крезол, 3,15 мг/мл Цинк, 0,3 мМ рН 7,4

- 5 Дослідження проводили на 20 свинках за перехрестним планом експерименту, у якому на кожній свинці перевіряли кожний досліджуваний виріб. Одна тварина не приймала участі в групі Композиції N через непрохідність портів судинного доступу або через низький початковий рівень глюкози. Для одержання даних для цієї групи використовували n=19. Дані щодо глюкози в сироватці крові наведені нижче в Таблиці 11 як середнє (мг/дл) +/- середня квадратична помилка середнього (SEM), якщо не зазначено інше.

Таблиця 11

Час (хв.)	Humalog®		Композиція N		Композиція O	
	AVG	SEM	AVG	SEM	AVG	SEM
-30	323,8	8,4	336,3	9,4	323,3	9,2
-20	332,6	9,1	344,7	9,5	336,0	9,2
0	343,1	8,8	354,0	9,9	346,6	10,2
5	353,3	9,8	364,5	10,8	355,2	10,9
10	355,8	9,8	357,1	9,1	342,3	11,4
15	355,2	10,6	340,7	11,6	325,6	13,8
30	317,9	12,9	293,3	15,9	270,0	17,9
45	291,4	19,1	254,8	19,2	239,7	21,0
60	255,6	21,1	220,9	21,3	216,1	22,8
75	239,8	23,9	195,2	21,7	193,8	22,8
90	205,7	23,7	173,8	22,6	172,6	22,7
105	184,4	22,8	156,0	21,5	158,6	22,7
120	162,0	21,7	139,1	19,4	145,9	21,7
150	135,3	20,5	107,1	18,2	116,8	19,4
180	119,2	18,4	86,1	16,5	104,8	18,3
240	84,1	13,3	83,3	13,1	80,8	14,8
360	63,4	11,4	108,6	14,2	86,1	10,8

- 10 Загалом, описані вище дослідження підтверджують, що композиції за цим винаходом демонструють більш швидку фармакокінетичну та/або фармакодинамічну дію, ніж наявні у продажу композиції продукти-аналоги інсуліну.

Дослідження стабільності

- 15 Стабільність композиції на основі інсуліну ліспро оцінювали при введенні до її складу цитрату в декількох концентраціях, трепростинілу та інших наповнювачів. Наведені як приклад композиції зі складом, показаним у наведеній нижче Таблиці 12, одержували об'єднанням активного фармацевтичного інгредієнта, інсуліну ліспро, з іншими зазначеними наповнювачами.

Таблиця 12

Назва	Склад композиції
Композиція P	Інсулін ліспро, 100 Од/мл Цитрат, 15 мМ Трепростиніл, 10 мкг/мл Цинк, 0,65 мМ MgCl ₂ , 5 мМ Полоксамер 188, 0,06 % м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 17,5 мМ рН 7,4
Композиція Q	Інсулін ліспро, 100 Од/мл Цитрат, 20 мМ Трепростиніл, 10 мкг/мл Цинк, 0,65 мМ MgCl ₂ , 6,6 мМ Полоксамер 188, 0,06 % м-Крезол, 3,15 мг/мл

Назва	Склад композиції
	Гліцерин, 15,68 мМ рН 7,4
Композиція R	Інсулін ліспро, 100 Од/мл Цитрат, 25 мМ Трепростиніл, 10 мкг/мл MgCl ₂ , 8,3 мМ Цинк, 0,65 мМ Полоксамер 188, 0,06 % м-Крезол, 3,15 мг/мл Гліцерин, 13,82 мМ рН 7,4

Розчини фільтрували, використовуючи 50 мл вакуумний фільтр Steriflip з 0,22 мкм PES (поліефірсульфону)-мембраною (номер за каталогом: SCGP00525, EMD Millipore, Billerica, штат Меріленд), та розподіляли у 10 мл флакони з обтиснутою кришкою або 3 мл скляні інсулінові картриджі, після чого інкубували при 4 °С і 30 °С, відповідно. Зразки, що мали температуру 4 °С, зберігали без перемішування протягом 64 днів, тоді як зразки, що мали температуру 30 °С, інкубували без перемішування протягом 36 діб, після чого імітували період використання тривалістю 28 діб. У процесі імітування використання контейнер перевертали, і з кожного флакона або картриджа відбирали зразки тричі на день протягом 28 діб. Два узяття виконували в кожний момент часу в дні до або після будь-якої суботи, неділі або свята. З кожного флакона відбирали 80 мкл аліквоти, використовуючи інсуліновий шприц Terumo U-100 (1/2 см³, 27 G×1/2"); 3 кожного картриджа відбирали 30 мкл аліквоти, використовуючи шприц-ручку HumPen Luxura HD з 6 мм голкою Comfort Point (31 G×1/4").

Зразки, які збирали з 36 дня (1-й день періоду використання при 30 °С), 50 дня та 64 дня, аналізували із застосуванням вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (RP-HPLC) та аналітичної гель-хроматографії за розміром молекул (SEC).

Оцінювали також всі композиції в 3 мл скляних інсулінових картриджах при 37 °С з одночасним струшуванням при приблизно 100 об./хв. Такі умови призначені для того, щоб показати стабільність під час безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії. Кінцеві зразки, одержані за таких умов, піддавали аналізу із застосуванням RP-HPLC та SEC.

Аналіз із застосуванням RP-HPLC проводили для оцінювання чистоти білка в кожній композиції в часових точках перевірки стабільності, використовуючи УФ-детектор при 214 нм. Кожен зразок (5 мкл) розділяли із застосуванням колонки Zorbax 300SB-C18, Rapid Resolution 4,6×150 мм, 3,5 мкм (частина № 863973-902) при 40 °С при швидкості потоку 0,6 мл/хв. та з рухомою фазою А (50 мМ сульфату, рН 2,3+20 % ацетонітрилу (у об'ємному відношенні)) та рухомою фазою В (50 мМ сульфату, рН 2,3+50 % ацетонітрилу (у об'ємному відношенні)). Градієнт рухомої фази В в 0 хв., 3 хв., 15 хв., 21 хв., 26 хв., 27 хв., 27,5 хв. та 35,0 хв. становить, відповідно, 21 %, 25 %, 25 %, 30 %, 80 %, 80 %, 21 % і 21 %. Вміст інсуліну розраховували із застосуванням RP-HPLC, об'єднуючи сумарну площу головного піка інсуліну та площу А21 з подальшим діленням на стандарт інсуліну ліспро. Втрата інсуліну для зразків композицій у порівнянні з контролем Humalog® становила менше ніж 5 % для всіх зразків до 64 днів при 4 °С та 30 °С. Відсоток зразків поза межами основного піка з А21 розраховували діленням площі головного хроматографічного піка на загальну площу піків та відніманням цієї площі та А21 від 100. Відсоток поза межами основного піка є меншим за 1,76 % для всіх зразків при 4 °С протягом 64 днів, і меншим за 2,48 % для всіх зразків при 30 °С протягом 64 днів.

Для аналізу із застосуванням SEC кожен зразок (5 мкл) розділяли, використовуючи колонку Sepax Zenix-C SEC-80, 7,8×300 мм з 3 мкм частинками (номер за каталогом: 233080-7830) при 5 °С і швидкості потоку 1,0 мл/хв. з ізократичним елююванням рухомою фазою (0,1 % TFA (трифтороцтова кислота), 50 % ACN (ацетонітрил)) при часі роботи 25 хв.

Відсоток полімерів високої молекулярної маси (% HMWP) обчислювали об'єднанням загальної відсоткової площі всіх піків, елюйованих до основного піка. Результати (% HMWP) наведені нижче в таблицях. Утворення HMWP є меншим за 1 % для всіх зразків до 64 днів при 4 °С та 30 °С, а утворення HMWP у зразках, які містять цитрат, є порівняним з утворенням HMWP у контрольних зразках Humalog®.

Таблиця 13

Флакони, які зберігаються при 4 °С: вміст інсуліну, од/мл

Композиція	День 36	День 50	День 64
P	100,07	99,89	99,36
Q	100,06	99,88	99,38
R	100,03	99,85	99,29

Таблиця 14

Флакони, які зберігаються при 4 °С: інші споріднені речовини, відсоток

Композиція	День 36	День 50	День 64
P	0,92	1,05	1,17
Q	0,93	1,07	1,12
R	0,96	1,09	1,32

Таблиця 15

Флакони, які зберігаються при 4 °С: різновиди високої молекулярної маси, відсоток

Композиція	День 36	День 50	День 64
P	0,17	0,19	0,21
Q	0,16	0,20	0,22
R	0,16	0,20	0,21

5

Таблиця 16

Флакони, які зберігаються при 30 °С: вміст інсуліну, од/мл

Композиція	День 36	День 50	День 64
P	98,77	98,60	98,47
Q	98,67	98,50	98,46
R	98,82	98,65	98,46

Таблиця 17

Флакони, які зберігаються при 30 °С: інші споріднені речовини, відсоток

Композиція	День 36	День 50	День 64
P	1,23	1,40	1,53
Q	1,33	1,50	1,54
R	1,18	1,35	1,54

10

Таблиця 18

Флакони, які зберігаються при 30 °С: різновиди високої молекулярної маси, відсоток

Композиція	День 36	День 50	День 64
P	0,33	0,41	0,46
Q	0,29	0,39	0,43
R	0,29	0,38	0,43

Таблиця 19

3 мл картриджі, які зберігаються протягом 14 днів при 37 °C зі струшуванням

Композиція	%НМВ	Од/мл	% інших споріднених речовин
P	0,33	98,24	1,32
Q	0,34	97,88	1,54
R	0,30	97,66	1,59

5 Проводили додаткове дослідження стабільності, при якому композиції, які містять інсулін ліспро та цитрат, трепростиніл, цинк та інші наповнювачі у різних концентраціях, піддавали впливу різних умов. Одержували двадцять чотири композиції, які містять цитрат, і дві контрольні композиції, які не містять цитрату. Концентрації цитрату, хлориду магнію, Zn, загального хлориду, трепростинілу та полоксамеру в композиціях зазначені в наведеній нижче Таблиці 20.

10

Таблиця 20

Досліджувані композиції

№	Цитрат (мМ)	MgCl ₂ (мМ)	Загальний Zn (мМ)	Загальний хлорид (мМ)	Трепростиніл (мкг/мл)	Полоксамер 188, %
S	0	0	0,3	10	0	0
T	0	0	0,3	20	0	0
U	12	2,5	0,4	10	2	0
V	12	2,5	0,8	13	0	0
X	12	7,5	0,4	20	0	0
Y	12	7,5	0,8	23	2	0
Z	15	5	0,6	20	1	0
AA	18	2,5	0,4	10	0	0
BB	18	2,5	0,8	13	2	0
CC	18	7,5	0,4	20	2	0
DD	18	7,5	0,8	23	0	0
EE	15	5	0,6	16	1	0,045
FF	15	5	0,6	16	1	0,045
GG	15	5	0,6	25	1	0,045
HH	15	5	0,6	30	1	0,045
II	15	5	0,6	50	1	0,045
JJ	15	5	0,6	100	1	0,045
KK	15	5	0,6	20	1	0,06
LL	12	2,5	0,4	10	0	0,09
MM	12	2,5	0,8	13	2	0,09
NN	12	7,5	0,4	20	2	0,09
OO	12	7,5	0,8	23	0	0,090
PP	18	2,5	0,4	10	2	0,09
QQ	18	2,5	0,8	13	0	0,09
RR	18	7,5	0,4	20	0	0,090
SS	18	7,5	0,8	23	2	0,090

15 Для одержання композицій готували початковий розчин концентрату ліспро, який містив 200 одиниць/мл інсуліну ліспро, 24,2 мг/мл гліцерину, 6,30 мг/мл м-крезолу та 0,6 мМ цинку у воді для більшості стерильних операцій. рН цього початкового розчину регулювали хлористоводневою кислотою для розчинення інсуліну ліспро, а потім коригували гідроксидом натрію до рН 7,40.

Композиції, які містять цитрат, одержували розбавленням концентрату ліспро відповідним об'ємом початкових розчинів наповнювачів: цитрату натрію, хлориду магнію, оксиду цинку,

трепростинілу та полоксамеру 188. Для досягнення цільового вмісту хлориду, до деяких композицій додавали початковий розчин хлориду натрію. рН розчину доводили до 7,30-7,50 хлористоводневою кислотою або гідроксидом натрію, з подальшим доданням необхідної кількості води для більшості стерильних операцій.

5 Нецитратні композиції одержували розведенням концентрату ліспро відповідними об'ємами води для більшості стерильних операцій, або води для більшості стерильних операцій та розчину хлориду натрію. рН розчину доводили до 7,30-7,50 хлористоводневою кислотою або гідроксидом натрію, з подальшим доданням необхідної кількості води для більшості стерильних операцій.

10 Композиції піддавали стерильному фільтруванню з подальшим вимірюванням об'єму та перенесенням у 10 мл скляні флакони з наповненням 10,3 мл, закупорювали, і обтискували для забезпечення герметичності. На кожну партію наповнювали двадцять флаконів.

Дослідження включає піддання флаконів кожної композиції впливу однієї з трьох різних умов, як описано нижче.

15

Таблиця 21

Умова	Опис
Контроль (n=5)	Зберігання у вертикальному положенні при температурі 5 °С протягом 39 днів
Термічне напруження (n=5)	Скорочена імітація транспортного напруження з подальшим статичним зберіганням у вертикальному положенні при температурі 30 °С протягом 32 днів
Кумулятивне напруження (n=5)	Скорочена імітація транспортного напруження з подальшою 32-денною імітацією використання пацієнтами зі зберіганням у вертикальному положенні при температурі 30 °С між введенням доз

20 Як зазначено у наведеній вище таблиці, умови термічного напруження і кумулятивного напруження включають, по-перше, піддання флаконів скороченій імітації транспортного напруження, яку здійснюють відповідно до процедури 3А (2008) Міжнародної асоціації безпечних перевезень (ISTA). Для відтворення умов термічного напруження флакони піддавали статичному зберігання у вертикальному положенні при 30 °С. Для відтворення умов кумулятивного напруження флакони піддавали імітації використання пацієнтами. Імітацію використання пацієнтами здійснювали вилученням 8 одиниць повітря в будь-який інсуліновий шприц, вставляючи голку у флакон при знаходженні флакона у вертикальному положенні, відстежуючи, щоб кінчик голки не торкався розчину інсуліну, вводячи повітря у флакон, перевертаючи флакон та шприц, з вилученням 8 одиниць розчину продукту, ліквідуючи будь-які пухирці повітря в шприці повільним пересуванням поршня для витіснення пухирця назад у флакон (повторюючи, за необхідності) та регулюючи положення поршня шприца так, щоб кінцева доза становила 8 одиниць, видаляючи шприц та вміщуючи флакон назад в термостат при температурі 30 °С. Цей процес повторювали для трьох доз на день протягом 32 днів. При відсутності дозування, флакони зберігали у вертикальному положенні при температурі 30 °С.

35 Хімічну стабільність випробовували із застосуванням гель-хроматографії за розміром молекул (SEC) та високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (RP-HPLC). Аналіз із застосуванням RP-HPLC проводили для оцінювання чистоти білка в кожній композиції за допомогою УФ-детектора при 214 нм. Кожен зразок (5 мкл) розділяли із застосуванням колонки Halo Peptide ES-C18, 4,6×150 мм, 2,7 мкм (частина № 92124-702) при 40 °С при швидкості потоку 1,0 мл/хв. та з рухомою фазою А (50 мМ сульфату, рН 2,3+20 % ацетонітрилу (у об'ємному відношенні)) та рухомою фазою В (50 мМ сульфату, рН 2,3+50 % ацетонітрилу (у об'ємному відношенні)). Градієнт рухомої фази В в 0 хв., 2 хв., 17 хв., 22 хв., 25 хв., 29 хв., 29,5 хв. та 35 хв. становив 25 %, 25 %, 27 %, 40 %, 90 %, 90 %, 25 % і 25 %, відповідно. Вміст інсуліну обчислювали, об'єднуючи сумарну площу головного піка інсуліну та площу піку В3 з подальшим діленням на стандарт інсуліну ліспро. Для аналізу із застосуванням SEC кожен зразок (5 мкл) розділяли, використовуючи колонку Sepax Zenix-C SEC-80, 7,8×300 мм з 3 мкм частинками (номер за каталогом: 233080-7830) при 5 °С і швидкості потоку 1,0 мл/хв. з ізократичним елюванням рухомою фазою (0,1 % TFA (трифтороцтова кислота), 50 % ACN (ацетонітрил)) при часі роботи 25 хв. Відсоток полімерів високої молекулярної маси (% HMWP) обчислювали об'єднанням загальної відсоткової площі всіх піків, елюйованих до основного піка. Один флакон кожної з композицій РР та QQ, підданий умовам кумулятивного напруження, не міг бути використаний для відібрання зразків через утворення частинок. Всі інші флакони були

випробувані, і всі результати були в межах критеріїв прийняття інсуліну ліспро як з точки зору вмісту діючих речовин (95-105 Од/мл), так і з точки зору HMWP (NMT (N-міристоілтрансфераза) 1,5 %).

5 Фізичну стабільність оцінювали візуальною перевіркою зовнішнього вигляду, під час якої зразки піддавали візуальному огляду. Зразки, які є прозорими, безбарвними і по суті вільними від видимих частинок, класифікували як прохідні. Всі зразки всіх композицій проходили візуальну перевірку зовнішнього вигляду в усіх часових точках за умов контролю та термічного напруження. Результати візуальної перевірки зовнішнього вигляду для умов кумулятивного напруження наведені нижче у Таблиці 22.

10

Таблиця 22

Композиція	21 день (n=5)	24 дні (n=5)	28 днів (n=5)	32 дні (n=5)
S	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
T	100 % Прохідна	100 % Прохідна	80 % Прохідна	100 % Прохідна
U	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
V	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
X	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
Y	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
Z	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
AA	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
BB	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
CC	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
DD	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
EE	100 % Прохідна	100 % Прохідна	40 % Прохідна	0 % Прохідна
FF	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	0 % Прохідна
GG	100 % Прохідна	80 % Прохідна	0 % Прохідна	0 % Прохідна
HH	100 % Прохідна	100 % Прохідна	0 % Прохідна	0 % Прохідна
II	100 % Прохідна	100 % Прохідна	0 % Прохідна	0 % Прохідна
JJ	100 % Прохідна	100 % Прохідна	0 % Прохідна	0 % Прохідна
KK	100 % Прохідна	100 % Прохідна	0 % Прохідна	0 % Прохідна
LL	60 % Прохідна	60 % Прохідна	40 % Прохідна	0 % Прохідна
MM	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	20 % Прохідна
NN	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	80 % Прохідна
OO	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна
PP	20 % Прохідна	0 % Прохідна	0 % Прохідна	0 % Прохідна
QQ	80 % Прохідна	80 % Прохідна	20 % Прохідна	0 % Прохідна
RR	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	0 % Прохідна
SS	100 % Прохідна	100 % Прохідна	100 % Прохідна	0 % Прохідна

15 Всі флакони композицій U, V, X, Y, Z, AA, BB, CC, DD та OO проходили випробування кумулятивним напруженням на 32 день імітації використання пацієнтами. Всі флакони композицій FF, MM, NN, RR та SS проходили випробування кумулятивним напруженням на 28 день. Всі флакони композицій EE, HH, II, JJ та KK проходили випробування на 24 день. Всі флакони композиції GG проходили випробування на 21 день.

15

Описані вище дослідження підтверджують, що композиції є хімічно та фізично стабільними в умовах охолодження та термічного напруження, і що певні композиції за цим винаходом є достатньо стабільними для комерційного застосування, навіть під час випробування імітацією використання тривалістю до 32 днів.

20

Послідовності

Ланцюг А людського інсуліну

Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn (SEQ ID

NO: 1).

Ланцюг В людського інсуліну

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly
Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr (SEQ ID NO: 2).

5 Ланцюг В інсуліну ліспро

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly
Phe Phe Tyr Thr Lys Pro Thr (SEQ ID NO: 3).

Ланцюг В інсуліну аспарт

10 Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly
Phe Phe Tyr Thr Asp Lys Thr (SEQ ID NO: 4).

Ланцюг В інсуліну глюлізин

Phe Val Lys Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly
Phe Phe Tyr Thr Pro Glu Thr (SEQ ID NO: 5).

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Eli Lilly and Company
 <120> ШЕДИФЕДІЙНІ КОМПОЗИЦІЇ ІНСУЛІНУ
 <130> X20332
 <150> 62/210469
 <151> 2015-09-27
 <160> 5
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu
 1 5 10 15
 Glu Asn Tyr Cys Asn
 20
 <210> 2
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
 1 5 10 15
 Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr
 20 25 30
 <210> 3
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетична генно-інженерна конструкція
 <400> 3
 Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
 1 5 10 15
 Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Lys Pro Thr
 20 25 30

```

<210> 4
<211> 30
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична генно-інженерна конструкція

<400> 4

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Asp Lys Thr
20 25 30

```

```

<210> 5
<211> 30
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична генно-інженерна конструкція

<400> 5

Phe Val Lys Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Glu Thr
20 25 30

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Фармацевтична композиція, яка містить:
 - a) інсулін;
 - b) цитрат, у концентрації від приблизно 5 мМ до приблизно 25 мМ;
 - c) трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 20 мкг/мл;
 - d) цинк, у концентрації, достатній для забезпечення щонайменше двох іонів цинку на шість
 - 10 молекул інсуліну;
 - e) консервант; і
 - f) одну або декілька додаткову(их) стабілізуювальну(их) речовину(ин), вибрану(их) з групи, яка складається з магнієвмісних сполук та хлориду натрію; і яка при кімнатній температурі має рН від приблизно 7,0 до приблизно 7,8.
- 15 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що концентрація цинку становить від приблизно 0,2 мМ до приблизно 2 мМ.
3. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що концентрація цинку становить від приблизно 0,2 мМ до приблизно 1 мМ.
4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що концентрація
- 20 цинку становить від приблизно 0,6 мМ до приблизно 0,8 мМ.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що згадана(і) одна або декілька додаткова(их) стабілізуювальна(их) речовина(ин) містить(ять) магнієвмісну сполуку.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що магнієвмісна сполука є присутньою у концентрації, яка приводить до молярного співвідношення магнію та цитрату від
- 25 приблизно 1:2 до приблизно 1:10.
7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що молярне співвідношення магнію та цитрату становить від приблизно 1:3 до приблизно 1:5.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 6-7, яка **відрізняється** тим, що магнієвмісна сполука являє собою хлорид магнію.
- 30 9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що концентрація інсуліну становить від приблизно 100 Од/мл до приблизно 300 Од/мл.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що концентрація інсуліну становить приблизно 100 Од/мл або приблизно 200 Од/мл.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що вказаний інсулін являє собою інсулін ліспро.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що концентрація цитрату становить від приблизно 10 мМ до приблизно 25 мМ.
- 5 13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 10 мкг/мл.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що концентрація трепростинілу становить від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/мл.
- 10 15. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-14, яка **відрізняється** тим, що згаданий консервант являє собою м-крезол.
16. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що концентрація м-крезолу становить від приблизно 2,5 мг/мл до приблизно 3,8 мг/мл.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-16, яка **відрізняється** тим, що одна або декілька додаткова(их) стабілізувальна(их) речовина(ин) містить(ять) хлорид натрію.
- 15 18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що хлорид натрію є присутнім у концентрації від приблизно 1 мМ до приблизно 50 мМ.
19. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-18, яка **відрізняється** тим, що загальна концентрація хлориду становить від приблизно 10 мМ до приблизно 50 мМ.
- 20 20. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що додатково містить модифікатор тонічності.
21. Фармацевтична композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що згаданий модифікатор тонічності являє собою гліцерин.
22. Фармацевтична композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що концентрація гліцерину становить від приблизно 1 мг/мл до приблизно 15 мг/мл.
- 25 23. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить:
- а) інсулін ліспро, у концентрації від приблизно 100 Од/мл до приблизно 200 Од/мл;
- б) цитрат, у концентрації від приблизно 5 мМ до приблизно 25 мМ;
- в) трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,5 мкг/мл до приблизно 2 мкг/мл; і
- г) цинк, у концентрації від приблизно 0,2 мМ до приблизно 2 мМ.
- 30 24. Фармацевтична композиція за п. 23, яка **відрізняється** тим, що концентрація цитрату становить від приблизно 15 мМ до приблизно 25 мМ.
25. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 23-24, яка **відрізняється** тим, що концентрація цинку становить від приблизно 0,6 мМ до приблизно 0,9 мМ.
26. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 23-25, яка додатково містить магнієвмісну сполуку у концентрації, яка приводить до молярного співвідношення магнію та цитрату від приблизно 1:3 до приблизно 1:5.
- 35 27. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-26, яка має рН приблизно 7,4.
28. Фармацевтична композиція за п. 23, яка **відрізняється** тим, що:
- а) інсулін ліспро має концентрацію приблизно 100 Од/мл;
- 40 б) цитрат має концентрацію приблизно 15 мМ;
- в) трепростиніл має концентрацію приблизно 1 мкг/мл; і
- г) цинк має концентрацію приблизно 0,6 мМ;
- і яка додатково містить:
- е) хлорид магнію, у концентрації приблизно 5 мМ;
- 45 ф) м-крезол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл;
- г) гліцерин, у концентрації приблизно 12 мг/мл;
- і яка має рН приблизно 7,4.
29. Фармацевтична композиція за п. 23, яка **відрізняється** тим, що:
- а) інсулін ліспро має концентрацію приблизно 200 Од/мл;
- 50 б) цитрат має концентрацію приблизно 15 мМ;
- в) трепростиніл має концентрацію приблизно 1 мкг/мл; і
- г) цинк має концентрацію приблизно 0,8 мМ;
- і яка додатково містить:
- е) хлорид магнію, у концентрації приблизно 5 мМ;
- 55 ф) м-крезол, у концентрації приблизно 3,15 мг/мл; і
- г) гліцерин, у концентрації приблизно 12 мг/мл;
- і яка має рН приблизно 7,4.
30. Фармацевтична композиція, яка містить:
- а) інсулін;
- 60 б) цитрат, у концентрації від приблизно 5 мМ до приблизно 25 мМ;

- с) трепростиніл, у концентрації від приблизно 0,04 мкг/мл до приблизно 20 мкг/мл;
d) консервант;
е) стабілізувальну речовину, яка містить цинк, у концентрації, достатній для забезпечення щонайменше двох іонів цинку на шість молекул інсуліну; і
- 5 яка при кімнатній температурі має рН від приблизно 7,0 до приблизно 7,8.
31. Спосіб лікування цукрового діабету, який включає введення людині, яка потребує цього, ефективною дози фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-30.
32. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-30 для застосування в терапії.
- 10 33. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-30 для застосування в лікуванні цукрового діабету.
34. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-30 у виробництві лікарського засобу для лікування цукрового діабету.
35. Виріб, який містить будь-яку з фармацевтичних композицій за пп. 1-30.
36. Виріб за п. 35, який являє собою багаторазовий флакон.
- 15 37. Виріб за п. 35, який являє собою багаторазовий картридж.
38. Виріб за п. 35, який являє собою шприц-ручку багаторазового використання.
39. Виріб за п. 35, який являє собою одноразовий ін'єкційний пристрій.
40. Виріб за п. 35, який являє собою насосний пристрій для безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії.
- 20 41. Виріб за п. 35, який являє собою систему для закривання контейнера для використання в насосному пристрої для безперервної підшкірної інфузійної інсулінотерапії.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601