



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105188736 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201480016936. 1

A61P 3/10(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 03. 19

(30) 优先权数据

13160194. 0 2013. 03. 20 EP

61/804363 2013. 03. 22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/055533 2014. 03. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/147141 EN 2014. 09. 25

(71) 申请人 诺和诺德股份有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 T. 乔汉森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 初明明 赵苏林

(51) Int. Cl.

A61K 38/28(2006. 01)

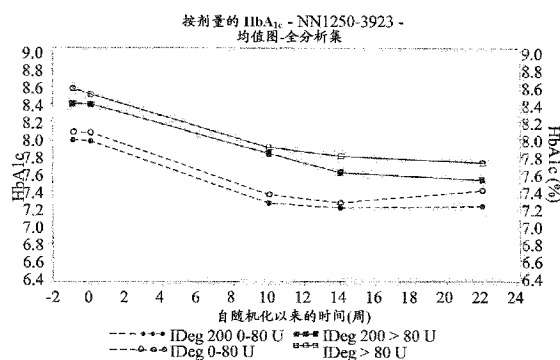
权利要求书3页 说明书38页 附图5页

(54) 发明名称

胰岛素给药方案

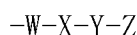
(57) 摘要

本发明涉及用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症风险的长效胰岛素类似物,其中长效胰岛素类似物以大于80 U/给予的量给予所述患者。



1. 一种长效胰岛素类似物,其用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险,其中所述长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量和以药用组合物的形式给予所述患者,所述药用组合物包含大于 100 U/ml 的浓度的所述胰岛素,

并且其中所述长效胰岛素类似物为天然存在的胰岛素或胰岛素类似物,其具有连接于母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或连接于存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基的侧链,所述侧链具有以下通式 (I):



其中 W 为:

- 在侧链具有羧酸基的 α - 氨基酸残基,所述残基用其羧酸基中的一个,与母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基一起,或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基一起,形成酰胺基;

- 由经酰胺键连接在一起的 2、3 或 4 个 α - 氨基酸残基组成的链,所述链 - 经酰胺键 - 连接至母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或连接至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基, W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和在侧链具有羧酸基的氨基酸残基,使得 W 具有至少一个在侧链具有羧酸基的氨基酸残基;或

- 从 X 至母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基的共价键;

其中 X 为:

- $-CO-$;
- $-COCH(COOH)\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$;
- $-CONHCH(COOH)(CH_2)_4NH\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$;或
- $-CON(CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$,

其

a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基的链时,经自下面划线的羰基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键,或

b) 当 W 为共价键时,经自下面划线的羰基碳的键与母体胰岛素 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键;

其中 Y 为:

- $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为 6-32 范围内的整数;
- - 二价烃链,其包含 1、2 或 3 个 $-CH=CH-$ 基和足以给出链中碳原子总数在 10-32 范围内的数量的 $-CH_2-$ 基;

- - 二价烃链,其具有式 $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$, 其中 v 和 w 为整数或者它们中的一个为 0, 使得 v 和 w 的总和在 6-30 的范围内;和

其中 Z 为：

- $-\text{COOH}$ ；
- $-\text{CO}-\text{Asp}$ ；
- $-\text{CO}-\text{Glu}$ ；
- $-\text{CO}-\text{Gly}$ ；
- $-\text{CO}-\text{Sar}$ ；
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ ；
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ；
- $-\text{SO}_3\text{H}$ ；或
- $-\text{PO}_3\text{H}$ ；

及其任何 Zn^{2+} 复合物，条件是当 W 为共价键和 X 为 $-\text{CO}-$ 时，那么 Z 不同于 $-\text{COOH}$ 。

2. 一种用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者的长效胰岛素类似物，其中所述长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量和以药用组合物的形式给予所述患者，所述药用组合物包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素，

和其中所述长效胰岛素类似物如在权利要求 1 中所定义。

3. 一种用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制的长效胰岛素类似物，其中所述长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量和以药用组合物的形式给予所述患者，所述药用组合物包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素，和其中所述长效胰岛素类似物如在权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1、权利要求 2 或权利要求 3 使用的长效胰岛素类似物，其中所述长效胰岛素类似物以药用组合物的形式给予，所述药用组合物包含 200 U/mL 或更大的浓度的所述胰岛素。

5. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物，其中所述长效胰岛素类似物每天给予一次。

6. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物，其中所述长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量经注射给予。

7. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物，其中所述侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 与存在于 B 链的 29 位的 Lys 残基的 ϵ -氨基连接，

W 选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu、 γ -Glu、 α -hGlu 和 δ -hGlu，优选地为 γ -Glu，

X 是 $-\text{CO}$

Y 为式 $-(\text{CH}_2)_m-$ 的基团，其中 m 为 6-32、8-20、12-20 或 12-16 的范围内的整数，和 / 或 Z 为 $-\text{COOH}$ 。

8. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物，其中 B30 位的氨基酸残基自所述母体胰岛素类似物缺失，或者其中所述母体胰岛素为 des(30) 人胰岛素。

9. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物，其中所述长效胰岛素类似物为德谷胰岛素。

10. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物，其中所述患者患有 2 型糖尿病。

11. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物，其中所述低血糖症为夜间

低血糖症。

12. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物,其中所述低血糖症的风险减小至在一年中少于 2 个事件 / 暴露、在一年中少于 1.5 个事件 / 暴露、在一年中少于 1 个事件 / 暴露或在一年中少于 0.5 个事件 / 暴露的低血糖事件比率。

13. 根据前述权利要求中任一项使用的长效胰岛素类似物,其中所述长效胰岛素类似物具有至少 24 小时的胰岛素作用。

14. 根据权利要求 12 使用的长效胰岛素类似物,其中所述长效胰岛素类似物具有至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时、给予后 24-48 小时之间、给予后 30-48 小时之间、给予后 36-48 小时之间、给予后 24-42 小时之间、给予后 24-36 小时之间、给予后 30-42 小时之间或者给予后 30-36 小时之间的胰岛素作用。

15. 一种用于以下的长效胰岛素类似物:

- 在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险;
- 治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者;或
- 在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制,

其中所述长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量和以药用组合物的形式给予所述患者,所述药用组合物包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素,

和其中所述长效胰岛素类似物如在权利要求 1 中所定义。

胰岛素给药方案

发明领域

[0001] 本发明涉及长效胰岛素类似物的新用途和给药方案,其用于治疗糖尿病和高血糖症。此外,本发明的给药方案已经令人惊讶地发现导致改善性降低血糖水平,同时减小低血糖事件的风险,尤其是在需要高剂量胰岛素的患者中。

[0002] 发明背景

基础胰岛素为患有 2 型糖尿病 (T2DM) 人群的重要治疗选择,在疾病的持续时间内需要逐步更高剂量的胰岛素。此外,在美国约 90% 患有 T2DM 的人群为超重的,因此造成比正常体重的患者对更大胰岛素剂量的需要增加¹。治疗指南目前提供胰岛素作为治疗 T2DM 的以患者为中心的方法的早期选择²。然而,胰岛素启用由于临床医生的因素(例如临床惯性和患者因素(例如担心低血糖症和对胰岛素的误解)两方面而仍然经常延迟。胰岛素治疗加强可能与低血糖事件的增加有关。

[0003] 肥胖患者通常对外源性胰岛素不太敏感,并因此需要更高的剂量来保持良好的血糖控制。约 30% 使用基础胰岛素的患有 T2DM 的患者每天需要 >60 单位 (U)。最初开发使用普通人胰岛素的高浓度制剂, U-500 普通人胰岛素 (Humulin R® U-500, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN),以解决高胰岛素需求。主要响应于患有 T2DM 和肥胖症的人数不断增加,在 2005-2008 年,在美国 U-500 普通人胰岛素的使用频率急剧增加超过 70%³。

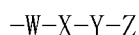
[0004] 目前市场上销售的胰岛素笔式装置只允许每次注射给予最多 80 U,并且给予更大体积的胰岛素通常需要使用小瓶和注射器或者增加二次注射以给予全剂量。用注射器作为单次注射传递非常大剂量的胰岛素可能是痛苦的,造成注射部位不适,并且对平稳地传递这样的大体积可能是身体上的挑战⁴。

[0005] 本领域需要解决以上确认的问题的新的胰岛素制剂,用于简易治疗需要高的胰岛素传递量的患者。

[0006] 发明简述

本发明基于一个惊人的发现,即长效胰岛素类似物在给予需要高剂量比如大于 80 U/给予的量的传递胰岛素的患者时,导致改善降糖效果同时还减小低血糖事件的风险,特别是当以高浓度比如大于 100 U/mL 的浓度给予时。事实上,如下所示,当给予需要高剂量胰岛素的患者时,以高浓度存在的本发明长效胰岛素类似物,在需要每天高的胰岛素剂量的受试者中,尤其是与本领域的其它长效胰岛素相比较,与在类似或更好的血糖控制下明显较低比率的证实的和夜间低血糖症两方面的益处有关。

[0007] 因此,在一个方面,本发明提供一种长效胰岛素类似物,这种长效胰岛素类似物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/给予的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/给予的量和以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予所述患者,并且其中长效胰岛素类似物为 [以下定义本文称为“定义 A”] 天然存在的胰岛素或胰岛素类似物,其具有连接于母体胰岛素的 B 链的 N-末端氨基酸残基的 α -氨基或连接于存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基的侧链,这种侧链具有以下通式 (I) :



其中 W 为：

- 在侧链具有羧酸基的 α -氨基酸残基,所述残基用其羧酸基中的一个,与母体胰岛素的 B 链 N-末端氨基酸残基的 α -氨基一起,或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基一起,形成酰胺基；

- 由经酰胺键连接在一起的 2、3 或 4 个 α -氨基酸残基组成的链,其链-经酰胺键-连接至母体胰岛素的 B 链 N-末端氨基酸残基的 α -氨基或连接至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基, W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和在侧链中具有羧酸基的氨基酸残基,使得 W 具有至少一个在侧链中具有羧酸基的氨基酸残基；或

- 从 X 至母体胰岛素的 B 链 N-末端氨基酸残基的 α -氨基或至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基的共价键；

其中 X 为：

- $-\text{CO}-$ ；
- $-\text{COCH}(\text{COOH})\underline{\text{C}}\text{O}-$ ；
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$ ；
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$ ；
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$ ；
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$ ；
- $-\text{CONHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\underline{\text{N}}\text{HC}\text{O}-$ ；
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$ ；或
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$ ，

其

a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基的链时,经自下面划线的羰基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键,或

b) 当 W 为共价键时,经自下面划线的羰基碳的键与母体胰岛素的 B 链 N-末端 α -氨基或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基形成酰胺键；

其中 Y 为：

- $-(\text{CH}_2)_m-$, 其中 m 为 6-32 范围内的整数；
- -二价烃链,其包含 1、2 或 3 个 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基和足以给出在 10-32 范围内的链中碳原子总数的 $-\text{CH}_2-$ 基的数目；
- -式 $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ 的二价烃链,其中 v 和 w 为整数或者它们中的一个为 0,使得 v 和 w 的总和在 6-30 的范围内；和

其中 Z 为：

- $-\text{COOH}$ ；
- $-\text{CO-Asp}$ ；
- $-\text{CO-Glu}$ ；
- $-\text{CO-Gly}$ ；
- $-\text{CO-Sar}$ ；
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ ；
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ；

- $-\text{SO}_3\text{H}$; 或
- $-\text{PO}_3\text{H}$;

及其任何 Zn^{2+} 复合物, 条件是当 W 为共价键和 X 为 $-\text{CO}-$ 时, 那么 Z 不同于 $-\text{COOH}$ 。

[0008] 在另一个方面, 本发明提供一种治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素的传递量的患者的方法, 这种方法包括以大于 80 U/ 给予的量和以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予所述患者长效胰岛素类似物, 并且其中长效胰岛素类似物如在以上段落中所定义 (即定义 A)。

[0009] 在另一个方面, 本发明提供长效胰岛素类似物在制备用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者的药物中的用途, 其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量和以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予所述患者, 并且其中长效胰岛素类似物如在以上段落中所定义 (即定义 A)。

[0010] 在另一个方面, 本发明提供一种长效胰岛素类似物, 这种长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制, 其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量和以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予所述患者, 并且其中长效胰岛素类似物如在以上段落中所定义 (即定义 A)。

[0011] 在另一个方面, 本发明提供一种长效胰岛素类似物, 这种长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险, 其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量和以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予所述患者, 并且其中长效胰岛素类似物如在以上段落中所定义 (即定义 A)。

[0012] 在另一个方面, 本发明提供一种以包含大于 100 U/mL 的浓度的长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物, 这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者, 或者用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险, 或者用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制, 其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者, 并且其中长效胰岛素类似物如在以上段落中所定义 (即定义 A)。

[0013] 在每一种情况下, 长效胰岛素类似物可由患者自己给予 - 比如经合适的装置。另外, 或备选地, 在每一种情况下, 长效胰岛素类似物可由别人给予患者 - 比如经合适的装置。

[0014] 在每一种情况下, 给予可经技术人员已知的任何合适的手段进行, 特别是经注射。因此, 本发明的优选方面如下。

[0015] 在本发明的一个实施方案中, 长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者。因此, 在本发明的每一个方面, 长效胰岛素类似物或包含它的药用组合物可经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予患者。

[0016] 在一个方面, 本发明提供一种长效胰岛素类似物, 这种长效胰岛素类似物用于治疗患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者, 其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者。

[0017] 在另一个方面,本发明提供一种长效胰岛素类似物,这种长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者。

[0018] 在另一个方面,本发明提供一种长效胰岛素类似物,这种长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者。在另一个方面,本发明提供一种包含大于 100 U/mL 的浓度的定义 A 的长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者,或者用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制,或者用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者。

[0019] 在每一种情况下,长效胰岛素类似物可具有多达至少 24 小时的胰岛素作用(例如以平稳和稳定的水平保持血糖水平)。如本文使用的,“多达至少 24 小时”实际上意指自给予开始“至少 24 小时”。

[0020] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物可具有多达至少 30 小时的胰岛素作用(例如以平稳和稳定的水平保持血糖水平)。如本文使用的,“多达至少 30 小时”实际上意指自给予开始“至少 30 小时”。

[0021] 在另一个实施方案中,长效胰岛素类似物可具有多达至少 36 小时的胰岛素作用,例如以平稳和稳定的水平保持血糖水平。如本文使用的,“多达至少 36 小时”实际上意指自给予开始“至少 36 小时”。

[0022] 在另一个实施方案中,长效胰岛素类似物可具有多达至少 42 小时的胰岛素作用,例如以平稳和稳定的水平保持血糖水平。如本文使用的,“多达至少 42 小时”实际上意指自给予开始“至少 42 小时”。

[0023] 在另一个实施方案中,长效胰岛素类似物可具有多达至少 48 小时的胰岛素作用,例如以平稳和稳定的水平保持血糖水平。如本文使用的,“多达至少 48 小时”实际上意指自给予开始“至少 48 小时”。

[0024] 因此,本发明的优选方面如下。

[0025] 在一个方面,本发明提供一种定义 A 的长效胰岛素类似物,这种定义 A 的长效胰岛素类似物用于治疗患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物具有胰岛素作用,其中胰岛素作用以平稳和稳定的水平保持血糖水平多达至少 24 小时、至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时中的任何一种。

[0026] 在一个进一步的方面,本发明提供一种定义 A 的长效胰岛素类似物,这种定义 A 的长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物具有胰岛素作用,其中胰岛素作用以平稳和稳定的水平保持血糖水平多达至少 24 小时、至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时中的任何一种。

[0027] 在一个进一步的方面,本发明提供一种定义 A 的长效胰岛素类似物,这种定义 A 的长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的

风险,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物具有胰岛素作用,其中胰岛素作用以平稳和稳定的水平保持血糖水平多达至少 24 小时、至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时中的任何一种。

[0028] 在一个进一步的方面,本发明提供一种包含定义 A 的长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物具有胰岛素作用,其中胰岛素作用以平稳和稳定的水平保持血糖水平多达至少 24 小时、至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时中的任何一种。

[0029] 在另一个方面,本发明提供一种包含定义 A 的长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物具有胰岛素作用,其中胰岛素作用以平稳和稳定的水平保持血糖水平多达至少 24 小时、至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时中的任何一种。

[0030] 在另一个方面,本发明提供一种包含定义 A 的长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物具有胰岛素作用,其中胰岛素作用以平稳和稳定的水平保持血糖水平多达至少 24 小时、至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时中的任何一种。

[0031] 附图描述

图 1 显示在给予 IDegU-200 和 IGlarU-100 后, HbA_{1c}水平随着时间推移按剂量相对于基线的变化。

[0032] 图 2 显示在给予 IDegU-200 和 IGlarU-100 后, HbA_{1c}水平随着时间推移按剂量的变化。

[0033] 图 3 显示在给予 IDegU-200 和 IGlarU-100 后, FPG 水平随着时间推移的变化。

[0034] 图 4 显示在给予 IDegU-200 和 IDegU-100 后, HbA_{1c}水平随着时间推移按剂量相对于基线的变化。

[0035] 图 5 显示在给予 IDegU-200 和 IDegU-100 后, HbA_{1c}水平随着时间推移按剂量的变化。

[0036] 发明详述

如以上提及的那样,本发明提供用于以下中的一种或多种的长效胰岛素类似物:

- 治疗患有糖尿病的患者,其中所述患者需要高的胰岛素传递量;
- 在患有糖尿病的患者中提供有益的血糖控制,其中所述患者需要高的胰岛素传递量;
- 在患有糖尿病的患者中减小低血糖症的风险,其中所述患者需要高的胰岛素传递量。

[0037] 胰岛素类似物

本文使用的术语“人胰岛素”意指其结构和性质为熟知的人胰岛素激素。人胰岛素具有两个多肽链,名为 A-链和 B-链。A-链为 21 个氨基酸的肽和 B-链为 30 个氨基酸的肽,两个连通过二硫桥连接:在 A-链的 7 位半胱氨酸与 B-链的 7 位半胱氨酸之间的第一桥,和在 A-链的 20 位半胱氨酸与 B-链的 19 位半胱氨酸之间第二桥。第三桥存在于 A-链的 6 和 11 位半胱氨酸之间。

[0038] 本文使用的术语“胰岛素类似物”意指修饰的人胰岛素,其中胰岛素的一个或多个氨基酸残基换成另一种氨基酸残基和 / 或其中自胰岛素缺失了一个或多个氨基酸残基和 / 或其中向胰岛素添加和 / 或插入一个或多个氨基酸残基。

[0039] 在一个实施方案中,胰岛素类似物相对于人胰岛素包含少于 10 个氨基酸修饰(置换、缺失、添加(包括插入)及其任何组合),或者相对于人胰岛素包含少于 9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 个修饰。

[0040] 胰岛素分子中的修饰以链(A或B)、位置以及置换天然氨基酸残基的氨基酸残基的一或三个字母代码表示。

[0041] “desB30”或“B(1-29)”意思是缺乏 B30 氨基酸的天然胰岛素 B 链或其类似物和“A(1-21)”意指天然胰岛素 A 链。因此,例如 A21Gly、B28Asp、desB30 人胰岛素为人胰岛素的类似物,其中 A 链 21 位的氨基酸用甘氨酸置换,B 链 28 位的氨基酸用天冬氨酸置换,和 B 链 30 位的氨基酸缺失。

[0042] 本文术语像“A1”、“A2”和“A3”等分别表示胰岛素 A 链中的 1、2 和 3 位的氨基酸等(自 N-末端计数)。类似地,术语像 B1、B2 和 B3 等分别表示胰岛素 B 链中的 1、2 和 3 位的氨基酸等(自 N-末端计数)。对氨基酸采用一个字母代码,术语像 A21A、A21G 和 A21Q 分别指明 A21 位的氨基酸为 A、G 和 Q。对氨基酸采用三个字母代码,相应的表达方式分别为 A21Ala、A21Gly 和 A21Gln。

[0043] 本文术语“A(0)”或“B(0)”分别表示 A1 或 B1 的 N-末端的氨基酸位置。术语 A(-1)或 B(-1)分别表示 A(0)或 B(0)的 N-末端的第一个氨基酸位置。因此 A(-2)和 B(-2)分别表示 A(-1)和 B(-1)的 N-末端的氨基酸位置,A(-3)和 B(-3)分别表示 A(-2)和 B(-2)的 N-末端的氨基酸位置,等等。术语 A22 或 B31 分别表示 A21 或 B30 的 C-末端的氨基酸位置。术语 A23 或 B32 分别表示 A22 或 B31 的 C-末端的第一个氨基酸位置。因此 A24 和 B33 分别表示 A23 和 B32 的 C-末端的氨基酸位置,等等。

[0044] 本文术语“氨基酸残基”为形式上从中自羧基去除了羟基和 / 或形式上从中自氨基去除了氢原子的氨基酸。

[0045] 胰岛素类似物的一个实例为 desB30 人胰岛素。

[0046] 术语“人胰岛素”也指修饰的人胰岛素,其中除了,或者代替以上描述的修饰,还可存在与氨基酸残基(特别是与氨基酸残基上任何可能的位置)键合(“连接”的同义词)(特别是共价键合)的取代基,也称为侧链。在这种情况下,取代基连接于其上的人胰岛素称为“母体胰岛素”。

[0047] 合适的取代基为例如酰胺、碳水化合物、烷基、酰基、酯、聚乙二醇化等。

[0048] 因此本发明的胰岛素类似物的进一步实例包括 LysB29 (Nε-十六烷二酰基-γ-Glu) des(B30) 人胰岛素。

[0049] 为了实现取代基与任选修饰的人胰岛素的共价连接,以活性形式,即活性的官能

团提供取代基的基团,例如末端基团。

[0050] 因此,本发明的胰岛素类似物可包括如以上描述修饰的天然存在的胰岛素或胰岛素类似物(例如其中胰岛素的一个或多个氨基酸残基换成了另一个氨基酸残基和/或其中自胰岛素缺失了一个或多个氨基酸残基和/或其中向胰岛素添加和/或插入了一个或多个氨基酸残基),其在沿着胰岛素骨架的一个或多个位置上任选地具有取代基。

[0051] 在本发明的一个优选实施方案中,胰岛素类似物为长效胰岛素类似物。

[0052] 长效胰岛素类似物

术语“长效胰岛素类似物”意指如以上描述的胰岛素类似物具有胰岛素作用(例如以平稳和稳定的水平保持血糖水平)至少多达24小时,优选地多达30小时、更优选地多达36小时、更优选地还多达42小时、更优选地还多达48小时。表达“至少多达24小时”意指从给予开始“至少24小时”,即“给予后24小时或长于24小时”。

[0053] “长效”胰岛素类似物可具有胰岛素作用,其:

(a) 在生理条件下至少部分地呈现天然存在胰岛素的胰岛素受体结合,优选地至少0.01%的天然存在胰岛素的胰岛素受体结合,例如至少0.1%、至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少50%、至少65%、至少75%、至少85%、至少95%、至少100%、至少110%、至少120%、至少130%、至少140%或至少150%的天然存在胰岛素的胰岛素受体结合,和/或至少部分地呈现天然存在胰岛素的效力,优选地至少25%的天然存在胰岛素的效力,例如至少50%、至少65%、至少75%、至少85%、至少95%、至少100%、至少110%、至少120%、至少130%、至少140%或至少150%的天然存在胰岛素的效力;

(b) 当皮下注射时,在生理条件下呈现至少18小时的平均终末半寿期,例如大于18小时、至少20小时、大于20小时、大于22小时、至少22.5小时、或大于24小时、至少25小时、至少27.5小时、至少30小时、至少32.5小时、至少35小时、至少37.5小时、或至少40小时、或在18-40小时之间、在20-40小时之间、在24-40小时之间。

[0054] 优选地,“长效”胰岛素类似物可具有胰岛素作用,其还:

(c) 在24小时的时间段内,在受试者中引起 $\leq \pm 20$,例如 $\leq \pm 18$ 、 $\leq \pm 17$ 、 $\leq \pm 16$ 、 $\leq \pm 15$ 、 $\leq \pm 14$ 、 $\leq \pm 13$ 、 $\leq \pm 12$ 、 $\leq \pm 11$ 、 $\leq \pm 10$ 、 $\leq \pm 9$ 、 $\leq \pm 8$ 、 $\leq \pm 7$ 、 $\leq \pm 6$ 、 $\leq \pm 5$ 、 $\leq \pm 4$ 、 $\leq \pm 3$ 、 $\leq \pm 2$ 、 $\leq \pm 1$ 、 $\leq \pm 0.5$ 、 $\leq \pm 0.1$ 的与平均胰岛素浓度的最大偏差(AUCF%)。

[0055] 胰岛素受体结合可经本领域已知的任何合适的手段测定。然而优选地,胰岛素受体结合采用在前述实例中提供的方法(试验(I)-胰岛素受体结合,如在W02005/012347中所定义)测定。

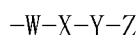
[0056] 胰岛素效力可经本领域已知的任何合适的手段测定。然而优选地,胰岛素效力采用在前述实例中提供的方法(试验(II)-效力,如在W02005/012347中所定义)测定。

[0057] 胰岛素平均终末半寿期可经本领域已知的任何合适的手段测定,例如参见 Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H, 2012, “超长效德谷胰岛素在2型糖尿病中具有平稳的降糖作用(Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes)”Diabetes ObesMetab., 14(10):944-50,其公开通过引用结合到本文中。或者,胰岛素平均终末半寿期可采用在W02005/012347(试验III)中提供的方法测定。

[0058] 与平均胰岛素浓度的最大偏差(AUCF%)可经本领域已知的任何合适的手段测定

(参见例如 Heise 等, Poster EASD 2011; 或 Heise 等, Poster ADA 2011, 标题为“德谷胰岛素具有甘精胰岛素的双倍半寿期和更一致的药代动力学特征 (Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine)”Diabetes 2011: 60(增刊 1):LB11 (摘要 37-LB); 或 Heise 等, 2012, Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(10):944-50)。

[0059] 长效胰岛素类似物为 W0 2005/012347 中公开的任何一种或多种化合物, 其通过引用结合到本文中。在一些情况下, 这些化合物称为“’ 347 衍生物”。因此, 优选地长效胰岛素类似物为’ 347 衍生物, 即天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物, 这种天然存在的胰岛素或胰岛素类似物具有连接于母体胰岛素的 B 链 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或连接于存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基的侧链, 这种侧链具有以下通式 (I) :



其中 W 为 :

- 在侧链中具有羧酸基的 α - 氨基酸残基, 所述残基用其羧酸基中的一个, 与母体胰岛素的 B 链 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基一起, 或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基一起, 形成酰胺基 ;

- 由经酰胺键连接在一起的 2、3 或 4 个 α - 氨基酸残基组成的链, 所述链 - 经酰胺键 - 连接至母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或连接至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基, W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和在侧链中具有羧酸基的氨基酸残基, 使得 W 具有至少一个在侧链中具有羧酸基的氨基酸残基 ; 或

- 从 X 至母体胰岛素的 B 链 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基的共价键 ;

其中 X 为 :

- $-CO-$;
- $-COCH(COOH)\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$;
- $-CONHCH(COOH)(CH_2)_4NH\underline{CO}-$;
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$; 或
- $-CON(CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$,

其

a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基的链时, 经自下面划线的羰基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或

b) 当 W 为共价键时, 经自下面划线的羰基碳的键与母体胰岛素的 B 链 N- 末端 α - 氨基或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键 ;

其中 Y 为 :

- $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为 6-32 范围内的整数 ;
- - 二价烃链, 其包含 1、2 或 3 个 $-CH=CH-$ 基和足以给出在 10-32 范围内的链中碳原子

总数的 $-\text{CH}_2-$ 基的数目；

• $-\text{式}-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ 的二价烃链, 其中 v 和 w 为整数或者它们中的一个为 0, 使得 v 和 w 的总和在 6-30 的范围内; 和

其中 Z 为:

- $-\text{COOH}$;
- $-\text{CO}-\text{Asp}$;
- $-\text{CO}-\text{Glu}$;
- $-\text{CO}-\text{Gly}$;
- $-\text{CO}-\text{Sar}$;
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$; 或
- $-\text{PO}_3\text{H}$;

及其任何 Zn^{2+} 复合物, 条件是当 W 为共价键和 X 为 $-\text{CO}-$ 时, 那么 Z 不同于 $-\text{COOH}$ 。

[0060] 在表达“长效胰岛素类似物为具有连接($\cdots$)的侧链的天然存在的胰岛素或胰岛素类似物”中, 这意味着侧链连接于所述“天然存在的胰岛素”或连接于所述“胰岛素类似物”。这也意味着所述“天然存在的胰岛素”或所述“胰岛素类似物”为侧链连接其上的“母体胰岛素”。

[0061] 在一个实施方案中, 侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 连接于母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基。

[0062] 在本发明的另一个实施方案中, 侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 连接于存在于母体胰岛素 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基。

[0063] 在该实施方案的一个更具体方面, 侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 连接于存在于 B 链 28 位中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基。

[0064] 在该实施方案的一个进一步更具体方面, 侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 连接于存在于 B 链 29 位中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基。

[0065] 在该实施方案的一个进一步更具体方面, 侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 连接于存在于 B 链 30 位中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基。

[0066] 侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 的子结构 W 可为共价键。或者, W 可为在侧链中具有羧酸基并包含总计 4-10 个碳原子的 α - 氨基酸的残基。具体地讲, W 可为可由遗传密码编码的 α - 氨基酸的残基。因此, W 可例如选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu 和 γ -Glu。 W 的进一步选择为例如 α -hGlu 和 δ -hGlu。

[0067] 在一个进一步的实施方案中, W 为由两个 α - 氨基酸残基组成的链, 其中一个具有 4-10 个碳原子和在侧链中的一个羧酸基, 而另一个具有 2-11 个碳原子但是没有游离羧酸基。无游离羧酸基的 α - 氨基酸残基可为中性、可编码的 α - 氨基酸残基。该实施方案的 W 的实例为: α -Asp-Gly、Gly- α -Asp、 β -Asp-Gly、Gly- β -Asp、 α -Glu-Gly、Gly- α -Glu、 γ -Glu-Gly、Gly- γ -Glu、 α -hGlu-Gly、Gly- α -hGlu、 δ -hGlu-Gly 和 Gly- δ -hGlu。

[0068] 在一个进一步的实施方案中, W 为由两个 α - 氨基酸残基组成的链, 所述两个氨基酸独立地具有 4-10 个碳原子, 并且两者都在侧链中具有羧酸基。这些 α - 氨基酸

残基中的一个或它们两者可为可编码的 α -氨基酸残基。该实施方案的 W 的实例为：
 α -Asp- α -Asp、 α -Asp- α -Glu、 α -Asp- α -hGlu、 α -Asp- β -Asp、 α -Asp- γ -Glu、
 α -Asp- δ -hGlu、 β -Asp- α -Asp、 β -Asp- α -Glu、 β -Asp- α -hGlu、 β -Asp- β -Asp、
 β -Asp- γ -Glu、 β -Asp- δ -hGlu、 α -Glu- α -Asp、 α -Glu- α -Glu、 α -Glu- α -hGlu、
 α -Glu- β -Asp、 α -Glu- γ -Glu、 α -Glu- δ -hGlu、 γ -Glu- α -Asp、 γ -Glu- α -Glu、
 γ -Glu- α -hGlu、 γ -Glu- β -Asp、 γ -Glu- γ -Glu、 γ -Glu- δ -hGlu、 α -hGlu- α -Asp、
 α -hGlu- α -Glu、 α -hGlu- α -hGlu、 α -hGlu- β -Asp、 α -hGlu- γ -Glu、 α -hGlu- δ -hGlu、
 δ -hGlu- α -Asp、 δ -hGlu- α -Glu、 δ -hGlu- α -hGlu、 δ -hGlu- β -Asp、 δ -hGlu- γ -Glu 和
 δ -hGlu- δ -hGlu。

[0069] 在一个进一步的实施方案中, W 为由三个独立地具有 4-10 个碳原子的 α -氨基酸残基组成的链, 链的氨基酸残基选自具有中性侧链的残基和在侧链中具有羧酸基的残基, 使得链具有至少一个在侧链具有羧酸基的残基。在一个实施方案中, 氨基酸残基为可编码的残基。

[0070] 在一个进一步的实施方案中, W 为由四个独立地具有 4-10 个碳原子的 α -氨基酸残基组成的链, 链的氨基酸残基选自具有中性侧链的残基和在侧链中具有羧酸基的残基, 使得链具有至少一个在侧链中具有羧酸基的残基。在一个实施方案中, 氨基酸残基为可编码的残基。

[0071] 在一个实施方案中, W 可经脲衍生物连接于 B-链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基。

[0072] 侧链 -W-X-Y-Z 的子结构 X 可为式 $\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-}$ 的基团, 其经自下面划线的羰基碳的键与 W 中的氨基, 或者当 W 为共价键时, 与母体胰岛素的 B 链 N-末端 α -氨基或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基形成酰胺键。

[0073] 侧链 -W-X-Y-Z 的子结构 Y 可为式 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ 的基团, 其中 m 为 6-32、8-20、12-20 或 12-16 范围内的整数。

[0074] 在另一个实施方案中, Y 为包含 1、2 或 3 个 -CH=CH- 基和足以给出在 6-32、10-32、12-20 或 12-16 范围内的链中碳原子总数的 $\text{-CH}_2\text{-}$ 基的数目的二价烃链。

[0075] 在另一个实施方案中, Y 为式 $\text{-(CH}_2\text{)}_v\text{C}_6\text{H}_4\text{(CH}_2\text{)}_w\text{-}$ 的二价烃链, 其中 v 和 w 为整数或者它们中的一个为 0, 使得 v 和 w 的总和在 6-30、10-20 或 12-16 的范围内。

[0076] 在一个实施方案中, 侧链 -W-X-Y-Z 的子结构 Z 为 -COOH , 条件是当 W 为共价键和 X 为 -CO- 时, 那么 Z 不同于 -COOH 。在一个实施方案中, Z 为 -COOH 。在另一个实施方案中, Z 为 -CO-Asp 。在另一个实施方案中, Z 为 -CO-Glu 。在另一个实施方案中, Z 为 -CO-Gly 。在另一个实施方案中, Z 为 -CO-Sar 。在另一个实施方案中, Z 为 -CH(COOH)_2 。在另一个实施方案中, Z 为 $\text{-N(CH}_2\text{COOH)}_2$ 。在另一个实施方案中, Z 为 $\text{-SO}_3\text{H}$ 。在另一个实施方案中, Z 为 $\text{-PO}_3\text{H}$ 。

[0077] 在一个进一步的实施方案中, W 选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu 和 γ -Glu; X 为 -CO- 或 -COCH(COOH)CO- ; Y 为 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$, 其中 m 为 12-18 范围内的整数和 Z 为 -COOH 或 -CH(COOH)_2 。

[0078] ' 347 衍生物的胰岛素部分 (在本文中也称为母体胰岛素), 可为天然存在的胰岛素比如人胰岛素或猪胰岛素。或者, 母体胰岛素可为胰岛素类似物。

[0079] 在一组母体胰岛素类似物中, A21 位的氨基酸残基为 Asn。

[0080] 在另一组母体胰岛素类似物中,A21 位的氨基酸残基为 Gly。来自该组类似物的具体实例为 Gly^{A21}人胰岛素、Gly^{A21} des (B30) 人胰岛素和 Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}人胰岛素。

[0081] 在另一组母体胰岛素类似物中,缺失了 B1 位的氨基酸残基。来自该组母体胰岛素类似物的具体实例为 des (B1) 人胰岛素。

[0082] 在另一组母体胰岛素类似物中,缺失了 B30 位的氨基酸残基。来自该组母体胰岛素类似物的具体实例为 des (B30) 人胰岛素。

[0083] 在另一组母体胰岛素类似物中,B28 位的氨基酸残基为 Asp。来自该组母体胰岛素类似物的具体实例为 Asp^{B28}人胰岛素 (或者另外表示为 AspB28)。

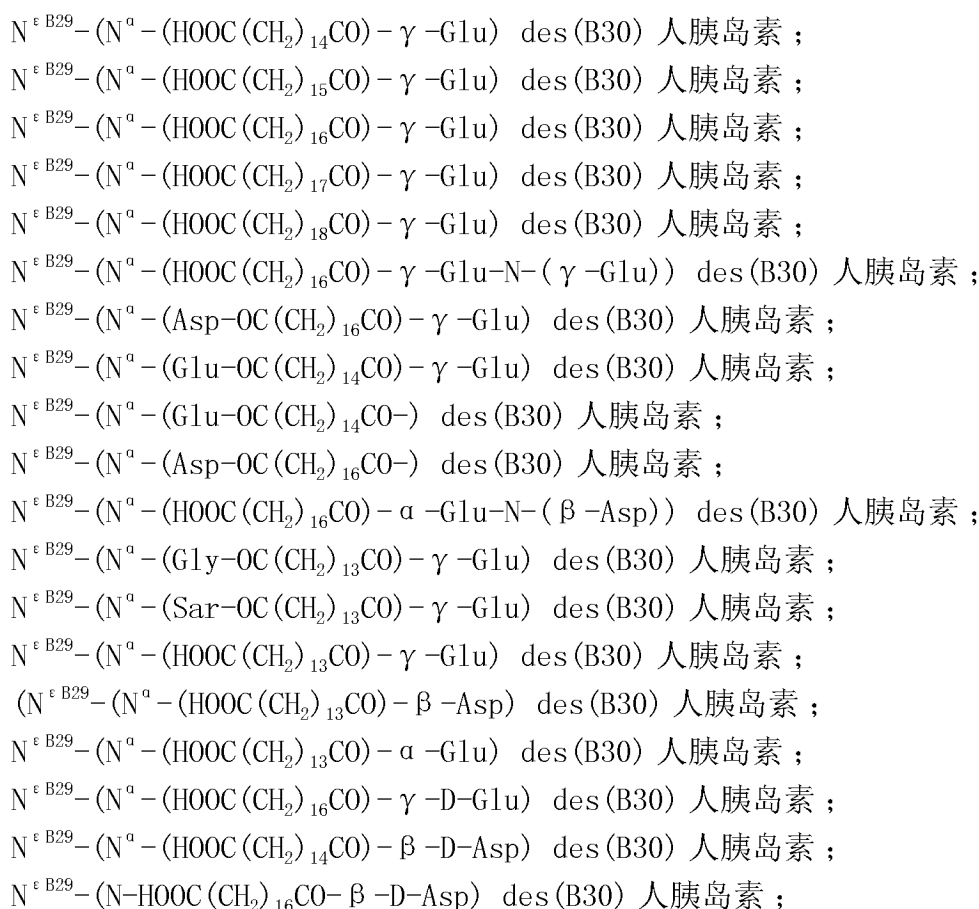
[0084] 在另一组母体胰岛素类似物中, B28 位的氨基酸残基为 Lys 和 B29 位的氨基酸残基为 Pro。来自该组母体胰岛素类似物的具体实例为 Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素。

[0085] 在另一组母体胰岛素类似物中, B30 位的氨基酸残基为 Lys 和 B29 位的氨基酸残基为除了 Cys、Met、Arg 和 Lys 之外的任何一种可编码氨基酸。一个实例为其中 B29 位的氨基酸残基为 Thr 和 B30 位的氨基酸残基为 Lys 的胰岛素类似物。来自该组母体胰岛素类似物的具体实例为 Thr^{B29}Lys^{B30}人胰岛素。

[0086] 在另一组母体胰岛素类似物中,B3 位的氨基酸残基为 Lys 和 B29 位的氨基酸残基为 Glu。来自该组母体胰岛素类似物的具体实例为 Lys^{B3}Glu^{B29}人胰岛素。

[0087] 在一个实施方案中,母体胰岛素选自人胰岛素、des (B1) 人胰岛素、des (B30) 人胰岛素、GlyA21 人胰岛素、GlyA21 des (B30) 人胰岛素、AspB28 人胰岛素、猪胰岛素、LysB28ProB29 人胰岛素、GlyA21ArgB31ArgB32 人胰岛素和 LysB3GluB29 人胰岛素。

[0088] 用于本发明的' 347 衍生物的 (即定义 A 的胰岛素的) 实例为以下化合物:



$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-IDA)$ des(B30) 人胰岛素；

$N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(\text{羧乙基})-Gly]$ des(B30) 人胰岛素；

$N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(\text{羧乙基})-Gly]$ des(B30) 人胰岛素；和

$N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(\text{羧甲基})-\beta-Ala]$ des(B30) 人胰岛素。

[0089] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0090] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0091] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0092] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0093] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0094] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu-N-(\gamma-Glu))$ des(B30) 人胰岛素。

[0095] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0096] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0097] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-)$ des(B30) 人胰岛素。

[0098] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-)$ des(B30) 人胰岛素。

[0099] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\alpha-Glu-N-(\beta-Asp))$ des(B30) 人胰岛素。

[0100] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0101] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0102] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0103] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $(N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\beta-Asp))$ des(B30) 人胰岛素。

[0104] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\alpha-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0105] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu)$ des(B30) 人胰岛素。

[0106] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)$

des(B30) 人胰岛素。

[0107] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)$ des(B30) 人胰岛素。

[0108] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N-HOOCH_2)_{16}CO-\beta-D-Asp)$ des(B30) 人胰岛素。

[0109] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-(N-HOOCH_2)_{14}CO-IDA)$ des(B30) 人胰岛素。

[0110] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOCH_2)_{16}CO)-N-(\text{羧乙基})-Gly]$ des(B30) 人胰岛素。

[0111] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOCH_2)_{14}CO)-N-(\text{羧乙基})-Gly]$ des(B30) 人胰岛素。

[0112] 在一个实施方案中,长效胰岛素类似物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOCH_2)_{14}CO)-N-(\text{羧甲基})-\beta-Ala]$ des(B30) 人胰岛素。

[0113] 当提供'347 衍生物的锌复合物时,每 6 个'347 衍生物的分子将存在高于 4 个 Zn^{2+} 离子、5 个 Zn^{2+} 离子、6 个 Zn^{2+} 离子或多达 12 个 Zn^{2+} 离子。在一个实施方案中,胰岛素衍生物以锌复合物的形式存在,其中 6 个'347 衍生物的分子结合 2 个锌离子、3 个锌离子、4 个锌离子、5 个锌离子、6 个锌离子、7 个锌离子、8 个锌离子、9 个锌离子或 10 个锌离子。胰岛素衍生物的锌复合物的溶液将含有这样种类的混合物。

[0114] 关于'347 衍生物的制备、制剂、药理学及其它相关特性的细节阐述于 WO 2005/012347 中,其通过应用结合到本文中。

[0115] 本发明可包含一种或多种长效胰岛素类似物。

[0116] 一种或多种长效胰岛素类似物可为以上呈现的任何一种或多种长效胰岛素类似物。

[0117] 在一个优选的实施方案中,长效胰岛素类似物选自德谷胰岛素 (Insulin degludec) (也称为 $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30)-人胰岛素或 $N^{\epsilon B29}-\omega-\text{羧基}-十五烷酰-\gamma-L-\text{谷氨酰胺}$ desB30 人胰岛素或 IDeg)。

[0118] 在一个特别优选的实施方案中,本发明的长效胰岛素为德谷胰岛素 (IDeg)。德谷胰岛素 (IDeg) 为处于临床开发中的新一代长效基础胰岛素,作用持续时间大于 42 小时。

[0119] 因此,本发明的优选方面如下。

[0120] 在一个方面,本发明提供一种长效胰岛素类似物,这种长效胰岛素类似物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量和以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式经注射给予所述患者,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg)。在一个优选的实施方案中,长效胰岛素类似物以包含 200 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予。

[0121] 在一个进一步的方面,本发明提供一种长效胰岛素类似物,这种长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制,其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量和以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式经注射给予所述患者,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg)。在一个优选的实施方案中,长效胰岛素类似物以包含 200 U/mL 的浓度的所述胰岛

素的药用组合物的形式给予。

[0122] 在一个进一步的方面,本发明提供一种长效胰岛素类似物,这种长效胰岛素类似物用于治疗患有糖尿病的患者、用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险或用于提供有益的血糖控制,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量(其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg)) 且以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予所述患者。在一个优选的实施方案中,长效胰岛素类似物以包含 200 U/mL 的浓度的所述胰岛素的药用组合物的形式给予。

[0123] 给药方案

本发明的长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予需要高剂量胰岛素的患者。

[0124] 本本使用的术语“U”指胰岛素或者胰岛素类似物或衍生物的单位。数字及其后的标示“U”表示如通过每 ml 液体体积的单位数测量的浓度 (Joslin 的糖尿病丛书 (Joslin's Diabetes Deskbook), 第 2 版, 第 9 章, 采用胰岛素治疗糖尿病—一般原理 (Using insulin to treat diabetes—general principles), 第 268 页)。关于“U”的含义的进一步信息可见于 EMA (参照 EMEA/CHMP/BWP/124446/2005) 的文件, 标题为“含有胰岛素类似物的产品的效力标签指南, 特别参照“国际单位”或“单位”的使用 (Guideline on potency labelling for insulin analogue containing products with particular reference to the use of “International Units” or “Units”)”。一个单位的胰岛素类似物相当于一个 IU 的人胰岛素。“IU”指如按照世卫组织生物标准化专家委员会 (WHO Expert Committee on Biological Standardization) 定义的人胰岛素的国际单位。IU 为标准化参数。对于市售胰岛素, 标签表明 1U (单位) 的具体胰岛素类似物的含量。一个 U 的胰岛素类似物相对于一个 IU 的人胰岛素进行校准, 使得存在 1:1 给药比。

[0125] 本本使用的术语“U/ 给予”意指每次给予的胰岛素类似物的单位。

[0126] 本文使用的术语“给予”指向所述患者传递一定剂量的长效胰岛素类似物的行为。优选地经注射给予。更优选地, 经皮下注射给予。

[0127] 因此, 在一个实施方案中, 本发明的长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量给予需要高剂量胰岛素的患者。

[0128] 长效胰岛素类似物在必要时可按每天多次给予 (比如注射), 以获得患者需要的每天剂量; 然而, 在一个优选的实施方案中, 长效胰岛素类似物每天一次给予 (比如注射)。

[0129] 在一个实施方案中, 本发明的长效胰岛素类似物以 80 U/ 给予 -160 U/ 给予之间, 例如以 $>80\text{U}$ 和 $\leq 160\text{ U/ 给予}$ 的量给予。在另一个实施方案中, 本发明的长效胰岛素类似物以 80 U/ 给予 -160 U/ 给予之间, 例如以 $>80\text{U}$ 和 $\leq 160\text{ U/ 给予}$ 的量每天一次给予。

[0130] 优选地, 本发明的长效胰岛素类似物作为单次注射每天一次给予; 然而, 如果需要比经单次注射自注射装置可传递的更高的胰岛素量, 那么可连续给予多次注射, 即间隔几秒或几分钟, 但不间隔几小时。优选地, 在 15 分钟或更少的时间段内给予连续注射。

[0131] 因此, 在一个实施方案中, 本发明的长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量每天一次给予需要高剂量胰岛素的患者。

[0132] 在另一个实施方案中, 本发明的长效胰岛素类似物以 80 U/ 注射 -160/ 注射之间的量给予需要高剂量胰岛素的患者。

[0133] 在另一个实施方案中, 本发明的长效胰岛素类似物以 80 U/ 注射 -160 U/ 注射之

间的量每天一次给予需要高剂量胰岛素的患者。

[0134] 优选地本发明的长效胰岛素类似物采用笔式注射装置给予。

[0135] 笔式注射装置比传统的小瓶和注射器装置更便利和更易于运输。此外,它们更易于使用和提供更准确的给药。

[0136] 在一个优选的实施方案中,笔式注射装置为由本申请者销售的 FlexTouch™ 笔式装置。

[0137] 用于本发明的长效类似物被给予需要高的胰岛素传递剂量的患者。在一个实施方案中,本发明的患者需要高剂量的基础胰岛素。

[0138] 本文使用的需要传递“高剂量”胰岛素或“高剂量”胰岛素的患者指需要每次给予多于 80U 的胰岛素的患者。在一个实施方案中,其指每次给予在 80 U-160 U 之间的患者。

[0139] 在一个实施方案中,高剂量为传递大于 80U/ 天胰岛素的量。

[0140] 在一个实施方案中,用于本发明的长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予需要传递大于 80 U/ 天胰岛素的患者。

[0141] 在一个实施方案中,本发明的患者为肥胖的。在另一个实施方案中,本发明的患者具有 30 或更大的体重指数 (BMI)。在另一个实施方案中,本发明的患者具有 30-45 kg/m² 之间的体重指数 (BMI)。

[0142] 体重指数 (BMI) 为简单的体重 - 身高指数,其通常用于把成人分为体重不足、超重和肥胖。其定义为以千克计的体重除以以米计的身高的平方 (kg/m²)。BMI 为熟知的参数。

[0143] 因此,在本发明的一个实施方案中,用于本发明的长效胰岛素类似物以大于 80U/ 给予的量给予具有 30-45 kg/m² 之间的 BMI 的患者。

[0144] 在本发明的一个实施方案中,本发明的患者为既往从未使用过胰岛素的,即先前没有用胰岛素传递治疗过。

[0145] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的患者先前仅用基础胰岛素治疗过。

[0146] 在另一个实施方案中,本发明的患者先前用口服抗糖尿病药物 (OAD) 治疗过。

[0147] 在另一个实施方案中,本发明的患者正经历与口服抗糖尿病药物 (OAD) 的同步疗法。

[0148] 在一个优选的实施方案中,OAD 选自二甲双胍、二肽基肽酶 -IV 抑制剂、磺酰脲、格列奈类、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、钠 - 葡萄糖共转运体 2 (SGLT2) 受体抑制剂及其组合。

[0149] 在一个实施方案中,OAD 选自二甲双胍、二肽基肽酶 -IV 抑制剂及其组合。

[0150] 优选的二肽基肽酶 -IV 抑制剂选自西他列汀 (比如由 Merck & Co 销售的 Januvia™)、维达列汀 (比如由 Novartis 在欧盟销售的 Galvus™), 比如沙格列汀 (比如由 BMS 和 AstraZeneca 销售的 Onglyza™) 和利格列汀 (比如由 Eli Lilly Co 和 BoehringerIngelheim 销售的 Trajenta™)。

[0151] 治疗应用

在一个实施方案中,用于本发明的长效胰岛素类似物用于治疗患有糖尿病的患者。

[0152] 术语“糖尿病”包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病 (怀孕期间) 以及其它引起高血糖症的状态。该术语用于其中胰腺产生胰岛素量不足,或者其中身体细胞不能对胰岛素作出适当反应因此阻止细胞吸收葡萄糖的代谢紊乱。结果,葡萄糖在血液中积聚。

[0153] 1 型糖尿病,也称为胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM) 和青少年发作型糖尿病,由 β 细胞破坏引起,通常导致胰岛素绝对缺乏。

[0154] 2 型糖尿病,也称为非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 和成年发作型糖尿病,与占主导地位的胰岛素抵抗并因此胰岛素相对缺乏和 / 或占主导地位的具有胰岛素抵抗的胰岛素分泌缺陷有关。

[0155] 优选地,用于本发明的长效胰岛素类似物用于治疗 2 型糖尿病。

[0156] 糖尿病通常需要胰岛素治疗,以建立适当的代谢控制,主要包括血糖控制。

[0157] 在一个实施方案中,用于本发明的长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制。

[0158] 在一个实施方案中,有益的血糖控制可通过测量糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 的水平来确定。在一个实施方案中,有益的血糖控制定义为相对于基线 HbA_{1c} 减少至少 0.5% HbA_{1c} ; 优选地相对于基线 HbA_{1c} 减少至少 0.7%; 更优选地相对于基线 HbA_{1c} 减少至少 0.9%; 更优选地相对于基线 HbA_{1c} 减少至少 1%; 更优选地相对于基线 HbA_{1c} 减少至少 1.2%; 最优选地相对于基线 HbA_{1c} 减少 1.3%。

[0159] 基线 HbA_{1c} 定义为本发明治疗之前的 HbA_{1c} 水平。

[0160] 在另一个实施方案中,有益的血糖控制可通过 HbA_{1c} 水平在一个实施方案中降低至约 7% 或者更少; 在另一个实施方案中降低至约 6.5% 或者更少来确定。

[0161] HbA_{1c} 水平为本领域的常用参数。 HbA_{1c} 水平可如在 J. O. Jeppsson, U. Kobold, J. Barr, A. Finke, W. Hoelzel, T. Hoshino, K. Miedema, A. Mosca, P. Mauri, R. Paroni, L. Thienpont, M. Umemoto 和 C. Weykamp; 用于测量人血中 HbA_{1c} 的批准的 IFCC 参考方法 (Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood); Clin. Chem. Lab. Med. 40 (1):78-89, 2002 中提供的那样测定,其内容通过引用结合到本文中。

[0162] 在一个实施方案中,有益的血糖控制可通过测量空腹血浆葡萄糖 (FPG) 的水平来确定。在一个实施方案中,有益的血糖控制定义为 FPG 减少至 7 mmol/L, 更优选地减少至 6 mmol/L, 更优选地减少至 5 mmol/L 的水平。

[0163] 在一个实施方案中,用于本发明的长效胰岛素类似物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险。

[0164] 低血糖症为一种病症,其中糖尿病患者经历低的血浆葡萄糖浓度,导致症状比如出汗、心悸、饥饿、不安、焦虑、疲劳、易怒、头痛、集中力缺失、嗜睡、精神障碍、视觉障碍、瞬时感觉缺陷、瞬时运动缺陷、意识错乱、抽搐和昏迷。

[0165] 本文使用的“低血糖症”可定义为糖尿病患者具有低于 3.9 mmol/L、或低于 3.5 mmol/L、或 3.3 mmol/L、或低于 3.1 mmol/L、或低于 2.3 mmol/L, 优选地低于 3.1 mmol/L 的血浆葡萄糖浓度时的情况。

[0166] 在一个实施方案中,由胰岛素疗法造成的低血糖症的风险可通过计算一年内低血糖事件 / 暴露的估计比率来确定。

[0167] 一年内低血糖事件 / 暴露的比率可通过事件次数除以以年计暴露于胰岛素的次数来确定。一年内低血糖事件 / 暴露的估计比率可通过回归模拟并包括按照标准统计方法的任何协变量 (若合适) 来确定。这种方法可用于采用负二项回归模型分析治疗引起的经

证实的低血糖事件次数,所述模型包括治疗、筛选中的抗糖尿病疗法、性别与地域作为固定因素和年龄作为协变量。

[0168] 在一个实施方案中,低血糖症的风险减小至低血糖事件的比率为1年内少于2个事件/暴露,优选地1年内少于1.5个事件/暴露,优选地1年内少于1.0个事件/暴露,优选地1年内少于0.5个事件/暴露。

[0169] 在一个实施方案中,用于本发明的长效胰岛素类似物用于减少夜间低血糖症的风险。本文使用的“夜间低血糖症”定义为在00:01 h-05:59 h (包含在内)之间发生的低血糖事件。

[0170] 在一个实施方案中,夜间低血糖症的风险减小至低血糖事件的比率为1年内少于1.0个事件/暴露,优选地1年内少于0.7个事件/暴露,优选地1年内少于0.5个事件/暴露,优选地1年内少于0.3个事件/暴露,优选地1年内少于0.1个事件/暴露。

[0171] 药用组合物

在本发明的一个方面,用于本发明的长效胰岛素类似物作为一种药用组合物提供,这种药用组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0172] 给予本发明的药用组合物可通过几种给予途径,例如胃肠外给予需要这种治疗的患者。

[0173] 药用组合物可在几个部位给予需要这种治疗的患者,例如在皮肤、在皮下、在肌肉或在腹部给予。皮下给予为优选的。

[0174] 载体、稀释剂和赋形剂可选自缓冲系统、防腐剂、张度剂、螯合剂、稳定剂和表面活性剂中的一种或多种。在本发明的一个实施方案中,药用制剂为水性制剂,即包含水的制剂。这种制剂一般地为溶液剂或混悬剂。在本发明的一个进一步实施方案中,药用制剂为水溶液剂。术语“水性制剂”定义为包含至少50% w/w水的制剂。同样地,术语“水溶液剂”定义为包含至少50% w/w水的溶液剂,并且术语“水性混悬剂”定义为包含至少50% w/w水的混悬剂。

[0175] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含如在W02007/074133中描述的高含量的锌原子,其教导通过引用结合到本文中。在一个实施方案中,本发明的组合物包含多于4个锌原子/6个长效胰岛素类似物分子,多于4个和至多12个锌原子/6个长效胰岛素类似物分子或者4.3-12个锌原子/6个长效胰岛素类似物分子。

[0176] 胃肠外给予可通过注射器,任选地通过笔式注射器,经皮下、肌内、腹膜内或静脉注射实施。或者,胃肠外给予可通过输液泵实施。

[0177] 这些制剂可采用制药工业的常规技术制备。例如,胃肠外制剂可通过一种方法制备,这种方法包括溶解并混合各成分(若合适),以得到期望的最终产品。因此,根据一个程序,把长效胰岛素类似物溶解于一定量的水中,该量略少于要制备的组合物的最终体积。根据需要加入缓冲系统、防腐剂、张度剂、螯合剂、稳定剂和/或表面活性剂,并且如果必要的话,根据需要采用酸例如盐酸或者碱例如氢氧化钠水溶液调节溶液的pH值。最后,用水调整溶液的体积,得到期望的成分浓度。

[0178] 在本发明的另一个实施方案中,对于长效胰岛素类似物,药用组合物的浓度大于100 U/ml。

[0179] 在本发明的另一个实施方案中,对于长效胰岛素类似物,药用组合物的浓度大于

或等于 200 U/mL。在本发明的一个优选实施方案中,对于长效胰岛素类似物,药用组合物的浓度为约 200 U/mL。

[0180] 因此,在本发明的一个方面,提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者,并且其中所述药用组合物以包含大于 100 U/mL 的浓度的所述胰岛素。

[0181] 在本发明的一个实施方案中,提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者,并且其中组合物对于长效胰岛素类似物以 200 U/mL 的浓度提供。

[0182] 在本发明的一个方面提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量经注射给予所述患者,并且其中组合物以大于 100 U/mL 的浓度提供。

[0183] 在本发明的一个实施方案中,提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者,并且组合物对于长效胰岛素类似物以 200 U/mL 的浓度提供。

[0184] 在本发明的一个方面,提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,并且其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量经注射给予所述患者,其中组合物对于长效胰岛素类似物以大于 100 U/mL,优选地 200 U/mL 的浓度提供,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg)。

[0185] 在本发明的一个方面,提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,并且其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg),并且其中长效胰岛素类似物减小低血糖症的风险。

[0186] 在本发明的一个实施方案中,提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,并且其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者,并且组合物对于长效胰岛素类似物以约 200 U/mL 的浓度提供,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg),并且其中长效胰岛素类似物减小低血糖症的风险。

[0187] 在本发明的一个方面,提供一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物,这种药用组合物用于在患有糖尿病和需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险,其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量经注射给予所述患者,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg) 和其中组合物对于所述长效胰岛素类似物以大于 100 U/mL,优选地 200 U/mL 的浓度提供。

[0188] 本发明现通过以下编号的段落进一步描述：

1. 一种用于治疗患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者的长效胰岛素类似物，其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者。

[0189] 2. 一种用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制的长效胰岛素类似物，其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者。

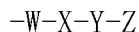
[0190] 3. 一种用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症风险的长效胰岛素类似物，其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者。

[0191] 4. 一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物，这种药用组合物用于治疗患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者，其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者。

[0192] 5. 一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物，这种药用组合物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中提供有益的血糖控制，其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者。

[0193] 6. 一种包含长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药用组合物，这种药用组合物用于在患有糖尿病和需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险，其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 给予的量给予所述患者。

[0194] 7. 根据任何一项前述段落使用的长效胰岛素类似物或药用组合物，其中长效胰岛素类似物为（定义 A）天然存在的胰岛素或胰岛素类似物，其具有连接于母体胰岛素的 B 链 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或连接于存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基的侧链，这种侧链具有以下通式 (I)：



其中 W 为：

- 在侧链具有羧酸基的 α - 氨基酸残基，所述残基用其羧酸基中的一个，与母体胰岛素的 B 链 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基一起，或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基一起，形成酰胺基；

- 由经酰胺键连接在一起的 2、3 或 4 个 α - 氨基酸残基组成的链，所述链 - 经酰胺键 - 连接至母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或连接至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基，W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和在侧链具有羧酸基的氨基酸残基，使得 W 具有至少一个在侧链具有羧酸基的氨基酸残基；或

- 从 X 至母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或至存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基的共价键；

其中 X 为：

- $-CO-$ ；
- $-COCH(COOH)\underline{CO}-$ ；
- $-CON(CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$ ；
- $-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2\underline{CO}-$ ；
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$ ；
- $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\underline{CO}-$ ；
- $-CONHCH(COOH)(CH_2)_4NH\underline{CO}-$ ；

- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CO}-$;或
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$,

其

a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基的链时,经自下面划线的羰基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键,或

b) 当 W 为共价键时,经自下面划线的羰基碳的键与母体胰岛素 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键;

其中 Y 为:

- $-(\text{CH}_2)_m-$, 其中 m 为 6-32 范围内的整数;
- 包含 1、2 或 3 个 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基和足以给出在 10-32 范围内的链中碳原子总数的 $-\text{CH}_2-$ 基的数目的二价烃链;
- 式 $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ 的二价烃链,其中 v 和 w 为整数或者它们中的一个为 0,使得 v 和 w 的总和在 6-30 的范围内;和

其中 Z 为:

- $-\text{COOH}$;
- $-\text{CO}-\text{Asp}$;
- $-\text{CO}-\text{Glu}$;
- $-\text{CO}-\text{Gly}$;
- $-\text{CO}-\text{Sar}$;
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$;或
- $-\text{PO}_3\text{H}$;

及其任何 Zn^{2+} 复合物,条件是当 W 为共价键和 X 为 $-\text{CO}-$ 时,那么 Z 不同于 $-\text{COOH}$ 。

[0195] 8. 用于段落 7 的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 连接于存在于母体胰岛素 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基。

[0196] 9. 用于段落 7 和 8 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中侧链 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 连接于存在于 B 链 29 位的 Lys 残基的 ϵ - 氨基。

[0197] 10. 用于段落 7 和 9 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中 W 选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu、 γ -Glu、 α -hGlu 和 δ -hGlu,优选地为 γ -Glu。

[0198] 11. 用于段落 7 和 10 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中 X 为 $-\text{CO}-$ 。

[0199] 12. 用于段落 7 和 11 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中 Y 为式 $-(\text{CH}_2)_m-$ 的基团,其中 m 为 6-32、8-20、12-20 或 12-16 范围内的整数。

[0200] 13. 用于段落 7 和 12 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中 Z 为 $-\text{COOH}$ 。

[0201] 14. 用于段落 7 和 13 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中自胰岛素类似物缺失了 B30 位的氨基酸残基。

[0202] 15. 用于段落 7 和 14 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中胰岛素

类似物为 des(30) 人胰岛素。

[0203] 16. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物选自:

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu$ des(B30) 人胰岛素 (德谷胰岛素);

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu-N-(\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{16}CO)-\alpha-Glu-N-(\beta-Asp)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu$ des(B30) 人胰岛素;

$(N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{13}CO)-\beta-Asp)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{13}CO)-\alpha-Glu$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOOCH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N-HOOCH_2)_{16}CO-\beta-D-Asp)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-(N-HOOCH_2)_{14}CO-IDA)$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-[N-(HOOCH_2)_{16}CO)-N-(\text{羧乙基})-Gly]$ des(B30) 人胰岛素;

$N^{\epsilon B29}-[N-(HOOCH_2)_{14}CO)-N-(\text{羧乙基})-Gly]$ des(B30) 人胰岛素;和

$N^{\epsilon B29}-[N-(HOOCH_2)_{14}CO)-N-(\text{羧甲基})-\beta-Ala]$ des(B30) 人胰岛素。

[0204] 17. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素。

[0205] 18. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物以约 80 U/ 给予 - 约 160 U/ 给予的量给予。

[0206] 19. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物经注射,优选地经皮下注射给予。

[0207] 20. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物经笔式注射装置给予。

[0208] 21. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物给予每天一次。

[0209] 22. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物作为单次注射给予每天一次。

[0210] 23. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者患有 2

型糖尿病。

[0211] 24. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者为既往从未使用过胰岛素的。

[0212] 25. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者先前用 OAD 治疗过。

[0213] 26. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者正经历与优选地选自二甲双胍、二肽基肽酶-IV 抑制剂及其组合的口服抗糖尿病药物的同步疗法。

[0214] 27. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者需要传递大于 80 U/ 给予的胰岛素。

[0215] 28. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者需要传递大于 80 U/ 天的胰岛素。

[0216] 29. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者需要传递 80-160 U/ 天之间的胰岛素。

[0217] 30. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者具有 30 kg/m²或更大的体重指数 (BMI)。

[0218] 31. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中患者具有 30-45 kg/m²之间的体重指数 (BMI)。

[0219] 32. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中有益的血糖效果通过与基线 HbA_{1c}相比较 HbA_{1c}减少 0.5%,优选地减少 0.7%,更优选地减少 0.9%,更优选地减少 1.0%,更优选地减少 1.2%,更优选地减少 1.3% 来确定。

[0220] 33. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中有益的血糖效果通过 HbA_{1c}水平降低至约 7% 或者更少;优选地降低至约 6.5% 或者更少来确定。

[0221] 34. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中低血糖症为夜间低血糖症。

[0222] 35. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中低血糖症的风险减小至低血糖事件的比率为 1 年内少于 2 个事件 / 暴露,优选地 1 年内少于 1.5 个事件 / 暴露,更优选地 1 年内少于 1 个事件 / 暴露,更优选地 1 年内少于 0.5 个事件 / 暴露。

[0223] 36. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中低血糖症的风险减小至低血糖事件的比率为 1 年内少于 1.0 个事件 / 暴露,优选地 1 年内少于 0.7 个事件 / 暴露,优选地 1 年内少于 0.5 个事件 / 暴露,优选地 1 年内少于 0.3 个事件 / 暴露,优选地 1 年内少于 0.1 个事件 / 暴露。

[0224] 37. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物,其中所述长效胰岛素类似物以药用组合物的形式存在,其中所述药用组合物还包含至少一种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0225] 38. 任何一项前述段落的药用组合物,其中长效胰岛素类似物以大于约 100 U/mL 的浓度提供。

[0226] 39. 任何一项前述段落的药用组合物,其中长效胰岛素类似物以约 200 U/mL 的浓度提供。

[0227] 40. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物,其中长效胰岛素类似物以约 200 U/mL 浓度的药用组合物提供。

[0228] 41. 任何一项前述段落的药用组合物,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素,并以大于约 100 U/mL 的浓度提供。

[0229] 42. 用于任何一项前述段落的长效胰岛素类似物,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素,并且其中德谷胰岛素以约 200 U/mL 浓度的药用组合物提供。

[0230] 43. 任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,这种长效胰岛素类似物或药用组合物用于需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者。

[0231] 44. 任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,这种长效胰岛素类似物或药用组合物用于需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,并且其中给予为给予每天一次。

[0232] 45. 任何一项前述段落的长效胰岛素类似物或药用组合物,这种长效胰岛素类似物或药用组合物用于需要大于 80 U/ 给予的胰岛素传递量的患者,其中经注射给予,和其中长效胰岛素类似物以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者。

[0233] 46. 段落 7-17 中的任何一项和段落 40 以及段落 43-45 中的任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物具有多达至少 24 小时,即至少 24 小时的胰岛素作用。

[0234] 47. 段落 7-17 中的任何一项和段落 40 以及段落 43-45 中的任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物具有多达至少 30 小时或 36 小时,即至少 30 小时或 36 小时的胰岛素作用。

[0235] 48. 段落 7-17 中的任何一项和段落 40 以及段落 38-45 中的任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物具有多达至少 42 小时,即至少 42 小时的胰岛素作用。

[0236] 49. 段落 43-45 中任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物,其中长效胰岛素类似物如在段落 7 中所定义。

[0237] 50. 段落 7、段落 40 及段落 43-45 中的任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物。

[0238] 51. 与段落 42-45 中的任何一项组合的,用于段落 1、2 和 3 中的任何一项的长效胰岛素类似物或药用组合物。

[0239] 52. 与段落 43-45 中的任何一项组合的段落 42 的药用组合物。

[0240] 53. 用于任何一项前述权利要求的长效胰岛素类似物,其中所述长效胰岛素类似物以药用组合物的形式存在,其中所述药用组合物包含所述长效胰岛素类似物和至少一种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0241] 54. 任何一项前述段落或其组合的长效胰岛素类似物或药用组合物,这种长效胰岛素类似物或药用组合物用于治疗患有糖尿病的患者,或者用于减小低血糖症的风险或者用于对患有糖尿病的患者提供有益的血糖控制,所述患者需要每次给予传递大于 80 U 胰岛素的高的胰岛素传递量,其中所述胰岛素如在段落 7-17 的任何一项中所定义,并以大于 100 U/mL 的浓度提供。

[0242] 55. 任何一项前述段落的长效胰岛素类似物在制备药物中的用途,这种药物用于

治疗患有糖尿病并需要每次给予传递大于 80 U 胰岛素的胰岛素传递量的患者,或者用于减小低血糖症的风险或者用于提供给这种患者有益的血糖控制。

[0243] 56. 治疗患有糖尿病并需要高的胰岛素传递量的患者的方法,或者减小低血糖症的风险或提供给患有糖尿病并需要每次给予传递大于 80 U 胰岛素的胰岛素传递量的患者有益的血糖控制的方法,这种方法包括给予任何一项前述段落的长效胰岛素类似物。

[0244] 57. 一种在患有糖尿病并需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症风险的方法,这种方法包括经注射长效胰岛素类似物和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg)。

[0245] 58. 长效胰岛素类似物在制备药物中的用途,这种药物用于在患有糖尿病并需要高的胰岛素传递量的患者中减小低血糖症的风险,其中长效胰岛素类似物经注射和以大于 80 U/ 注射的量给予所述患者,其中长效胰岛素类似物为德谷胰岛素 (IDeg)。

[0246] 59. 任何一项先前段落的长效胰岛素类似物或方法,其中胰岛素作用以平稳和稳定的水平保持血糖水平多达至少 24 小时、至少 30 小时、至少 36 小时、至少 42 小时、至少 48 小时中的任何一种。

[0247] 60. 用于任何一项先前实施方案并提供给所述患者有益的血糖控制的长效胰岛素类似物。

[0248] 61. 一种用于段落 1 或 3 的长效胰岛素类似物,其用于治疗所述患者并减小所述患者的低血糖症风险。

[0249] 62. 一种用于实施方案 2 或 3 的长效胰岛素类似物,其用于提供有益的血糖控制和减小所述患者的低血糖症风险。

[0250] 除了本文通常使用的医学用途形式“用于 Y 的化合物 X”之外,如果需要,本文还包括“治疗方法”型权利要求或“用于制备药物的用途”型权利要求 (Swiss 型权利要求) 的形式的本发明的实施方案,以满足国家法律规定。

[0251] 本发明通过以下实施例进一步说明,然而其不应解释为限制保护范围。

实施例

[0252] $N^{\epsilon B29}-(N^a-(HOO C(CH_2)_{14}CO)-\gamma -Glu) \text{ des}(B30)$ 人胰岛素的合成

WO 2005/012347 的实施例 1 通过引用以其全部结合到本文中。

[0253] 临床试验 1

试验设计

该 3a 期、26 周、随机、对照、标签公开、多国、对靶治疗的无劣效试验,比较了 IDeg U-200 (即 200 U/mL) 和 IGlax(100 U/mL) 的效力和安全性,两者在有治疗加强资格的患有 T2DM,先前用口服抗糖尿病药物 OAD 治疗的既往从未使用过胰岛素的参与者中与二甲双胍 (met) ± DPP-4 抑制剂组合 OD 给予。试验为标签公开的,因为用于给予基础胰岛素的笔式装置为明显不同的,并且因此不可能是盲目的。

[0254] 该研究按照赫尔辛基宣言 (Declaration of Helsinki) 和国际协调会议 (International Conference on Harmonisation) (ICH) 良好的临床实践指南 (Good Clinical Practice Guidelines) 完成,机构审查委员会审查和批准了每个研究站点的方案,并且所有患者在参与试验之前提供书面的知情同意^{5,6}。试验在 ClinicalTrials.gov 注

册为 NCT01068665。

[0255] 参与者

患有 T2DM 至少 6 个月, HbA_{1c} 7-10% (包含在内), BMI ≤ 45 kg/m², 并且先前用二甲双胍且用或不用另外的 OAD 治疗至少 3 个月的既往从未使用过胰岛素的成年人参与者, 有资格参与这项研究。关键的排除标准包括在参与试验 3 个月内使用噻唑烷二酮 (TZD)、艾塞那肽或利拉鲁肽, 试验 6 个月内心血管疾病 (例如中风、心肌梗死、不稳定心绞痛), 不受控制的高血压 (收缩压 [BP] ≥ 180 mm Hg 和 / 或舒张压 BP ≥ 100 mm Hg), 肝功能受损 (丙氨酸转氨酶 [ALAT] $\geq$ 正常值上限的 2.5 倍)、肾功能受损 (血清肌酐男性 ≥ 125 μ mol/L 或 ≥ 1.4 mg/dL 和女性 ≥ 110 μ mol/L 或 ≥ 1.3 mg/dL), 复发性严重低血糖症 (在先前 12 个月内多于 1 次需要援助的事件) 或未意识低血糖, 在试验的 6 个月内糖尿病酮症酸中毒住院, 以及增生性视网膜病变或黄斑病变。

[0256] 治疗

采用交互式语音 / 网络应答系统, 符合条件的参与者被 1:1 随机分配为每天一次 IDeg U-200 (IDeg 200 U/mL, 3 mL FlexTouch®, Novo Nordisk, Bagsværd, 丹麦) 或每天一次 IGlax (Lantus® 100 U/mL, 3 mL SoloStar® Sanofi Aventis U.S. LLC), 并继续二甲双胍 ± DPP-4 抑制剂治疗。试验参与者被指示继续与试验开始之前相同的总每天剂量的二甲双胍和 DPP-4 抑制剂治疗。

[0257] 与主晚餐一起, 并与其产品标签相一致给予德谷胰岛素每天一次, 在每天相同的时间给予 IGlax 每天一次 (OD)。在大腿、上臂或腹部皮下注射两者之中任何一种治疗。每一种的起始剂量为 10 U, 并且在治疗期间, 胰岛素剂量采用对靶治疗方法进行系统滴定, 争取早餐前自测的血浆葡萄糖 (SMPG) 水平为 4.0-4.9 mmol/L (71-89 mg/dL)。IDeg 和 IGlax 两者以 2 U 增幅类似地每周滴定一次。治疗期为 26 周, 并且剂量分别滴定, 努力达到用两种治疗相同的葡萄糖目标。

[0258] 主要和次级终点

本研究的主要终点是在治疗 26 周后 HbA_{1c} (%) 自基线的变化。测试的次级确认终点是治疗引起的经证实的低血糖事件数目、如根据变异系数 (%) 测量的在受试者变异范围内的中心实验室测量的空腹血浆葡萄糖 (FPG) 自基线的变化、和参与者获得 HbA_{1c} < 7% 而没有低血糖事件的频率。支持的次级终点包括 9 点 SMPG 概况、参与者获得 HbA_{1c} < 7% 的频率以及健康相关的生活质量 (HRQoL; 调查简表 36 [SF-36 v. 2]) 评分。安全性评价为不良事件、低血糖事件、胰岛素剂量、体重、身体检查、生命体征、眼底检查、心电图 (ECG) 和实验室测试 (包括抗体)。证实的低血糖事件定义为具有 < 3.1 mmol/L (56 mg/dL) 的 PG 值的事件和需要援助的严重事件⁷。在 00:01 h-05:59 h (包含在内) 之间发生的低血糖事件定义为夜间的。

[0259] 统计分析

所有疗效终点的分析基于包括所有随机参与者的全分析集 (FAS)。安全性分析集包括接受至少一个剂量的试验产品或比较物的所有参与者。缺失值采用最后观察结转 (LOCF) 方法输入。

[0260] 这项试验的主要目的是确认 IDegU-200 OD 比 IGlax OD 的无劣效性, 如通过治疗 26 周后 HbA_{1c} 自基线的变化所评价。如果治疗差异的 95% 置信区间 (CI) 的上限为 $\leq 0.4\%$,

那么确认为无劣效性。

[0261] 用治疗、筛选中的抗糖尿病治疗、性别和地域（欧洲、北美或南非）作为固定因素以及年龄和基线 HbA_{1c} 作为协变量，采用方差分析（ANOVA）模型，以 26 周后 HbA_{1c} 自基线的变化分析治疗差异。应答者（ HbA_{1c} ）分析基于逻辑回归模型，采用治疗、筛选中的抗糖尿病疗法、性别和地域作为固定因素以及年龄和基线 HbA_{1c} 作为协变量。包括治疗、筛选中的抗糖尿病疗法、性别和地域作为固定因素以及年龄作为协变量，采用负二项回归模型分析治疗引起的经证实的低血糖事件数量。类似的模型用于在需要 ≥ 80 U 胰岛素的参与者中分析到试验结束时，治疗引起的经证实的低血糖事件。然而，采用泊松模型（Poisson model）分析需要 ≥ 80 U 的参与者到试验结束时的夜间证实的低血糖事件，只有治疗作为固定因素。

[0262] 结果

参与者特征

总共 697 人对这项研究进行筛选，其中 237 人筛选标准失败，并且其余的 460 名参与者随机分配（1:1）为 IDeg U-200 和 IGlax 治疗组。460 名参与者中的 3 人错误地随机，并自试验中退出而无任何试验治疗。因此，457（IDeg: 228 和 IGlax: 229）和 456（IDeg: 228 和 IGlax: 228）名参与者暴露于治疗，并包括意向治疗和安全性人群。在给予试验药物之前，IGlax 组中的一名随机受试者撤回准许。两个治疗组具有类似的基线特征和人口统计（表 1）。

[0263] 表 1. 人口统计和基线特征

特征	IDeg U-200 OD	IGlar OD
全分析集中的参与者, N	228	229
安全性分析集中的参与者, N	228	228*
女性, n (%)	109 (47.8%)	105 (45.9%)
种族, n (%)		
白人	180 (78.9%)	178 (77.7%)
黑人	31 (13.6%)	32 (14.0%)
亚洲人(印度人或非印度人)	8 (3.5%)	9 (3.9%)
其他	24 (10.5%)	25 (10.8%)
种族: 西班牙裔或拉丁美洲的, n (%)	20 (8.8%)	16 (7.0%)
年龄, 年	57.8 (±9.0)	57.3 (±9.4)
体重, kg	92.2 (±18.5)	92.7 (±18.4)
BMI, kg/m ²	32.2 (±5.4)	32.7 (±5.3)
糖尿病病程, 年	8.4 (±6.7)	8.0 (±5.6)
HbA _{1c} , %	8.3 (±1.0)	8.2 (±0.9)
FPG, mg/dL	172.8 (±52.2)	174.6 (±46.8)
收缩压, mmHg	131.2 (±13.9)	131.0 (±13.6)
舒张压, mmHg	78.1 (±8.3)	79.2 (±8.4)
HDL 胆固醇, mg/dL	43.3 (±11.6)	42.9 (±11.2)
LDL 胆固醇, mg/dL	92.8 (±38.3)	94.4 (±39.8)
总胆固醇, mg/dL	170.5 (±43.7)	172.9 (±52.6)
甘油三酯, mg/dL	184.07 (±215.93)	184.96 (±221.24)
筛选中的 OAD		
二甲双胍	228 (100.0%)	229 (100.0%)
SU	149 (65.3%)	151 (65.9%)
DPP-4 抑制剂†	39 (17.1%)	34 (14.8%)
格列奈类	0 (0.0%)	4 (1.7%)
α-葡萄糖苷酶抑制剂类	4 (1.8%)	1 (0.4%)
筛选中的抗糖尿病治疗		
1 OAD	62 (27.2%)	70 (30.6%)
2 OAD	141 (61.8%)	133 (58.1%)
>2 OAD	25 (11.0%)	26 (11.4%)

*一个随机的参与者撤回准许并且从未给予任何药物产品。

†在其中 DPP-4 抑制剂治疗没有迹象表明与胰岛素治疗相结合的国家, 每一个治疗组中的 17 名参与者随机中断其 DPP-4 抑制剂治疗。

数据作为数量(%)或平均值(SD)呈现。

效力

考虑试验中的整个患者人群, 根据 HbA_{1c} 自基线的变化, 在治疗 26 周后 IDegU-200 和 IGlar 两者的血糖控制得到改善。对于两个治疗组的平均 HbA_{1c} 降低达 1.3%±1.01 (平均值±SD), 估计的治疗差异 (ETD) 为 IDeg-IGlar: 0.04 [95% CI: -0.11; 0.19], 这确认了 IDeg 比 IGlar 的无劣效性。

[0264] 深入观察接受至多 80 单位或高于 80 单位的胰岛素传递的患者子群, 对于接受多于 80 单位的受试者, 用 IDegU-200 U/mL 治疗的受试者的 HbA_{1c} 减少类似于或趋于比比较物 IGlar 更大, 如在以下表 2 和表 3 中以及在图 1 和图 2 中的相应图表所显示。

[0265] 在整个患者人群中,德谷胰岛素导致治疗 26 周后, FPG 减少统计学上显著大于 IGlar (图 3)。中心实验室测量的 FPG, 用 IDeg 减少达 4.0 mmol/L-5.7 mmol/L, 和用 IGlar 减少达 3.6 mmol/L-6.0 mmol/L (ETD: -0.42 [95% CI: -0.78; -0.06])。

[0266] 表 2. HbA_{1c} 按剂量自基线的变化——全分析人群

	周	IDeg U-200 OD		IGlar OD	
		N	平均值	N	平均值
试验结束 剂量 0-80 U	0	179	0.00	178	0.00
	12	179	-0.85	178	-0.91
	16	179	-1.07	178	-1.18
	26	179	-1.25	178	-1.36
试验结束 剂量 >80 U	0	48	0.00	47	0.00
	12	48	-0.68	47	-0.43
	16	48	-1.12	47	-0.83
	26	48	-1.51	47	-1.26

N: FAS 的受试者数量

表 3. 按剂量的 HbA_{1c} - 概述 - 全分析人群

	周	IDeg U-200 OD		IGlar OD	
		N	平均值	N	平均值
试验结束 剂量 0-80 U	-1	179	8.22	178	8.17
	0	179	8.17	178	8.15
	12	179	7.32	178	7.25
	16	179	7.10	178	6.97
	26	179	6.92	178	6.79
试验结束 剂量 >80 U	-1	48	8.67	47	8.57
	0	48	8.75	47	8.64
	12	48	8.06	47	8.21
	16	48	7.63	47	7.81
	26	48	7.24	47	7.38

N: FAS 的受试者数量

给药

在治疗 26 周后, 平均每天胰岛素剂量在 IDegU-200 和 IGlar 组之间相似 (分别为 59 U [0.62 U/kg] 和 63 U [0.66 U/kg]; 平均比率 IDeg/IGlar 为 0.95 [0.94])。对于两个治疗组, 在试验的前几周期间观察到最大的胰岛素剂量增加, 但是在整个试验中继续逐渐增加。在试验结束时, 在 IDeg 和 IGlar 组, 每天需要多于 80 U 胰岛素的参与者的百分数分别为 21.2% 和 20.9%, 和多于 160 U 胰岛素的参与者的百分数分别为 0.9% 和 0.9%。滴定算法密切遵守如通过接近 0 U 平均值和滴定算法剂量与处方剂量之间的中值差异所显示的。

[0267] 安全性

在两个治疗组的任何一个中没有参与者报告严重的低血糖症事件。

[0268] 在治疗期间经历一个或多个证实的低血糖事件的参与者的总百分数, 对于 IDeg U-200 为 28.5% 和对于 IGlar 为 30.7% (表 4)。对于 IDeg U-200 和 IGlar 证实的低血糖症的总体事件比率分别为 1.22 和 1.42 次事件 / 患者 - 年 (估计率比 (ERR) IDeg/IGlar: 0.86 [95% CI: 0.58; 1.28], p=0.46)。

[0269] 通过给药组的分析, 结果显示, 在试验结束时, 在治疗期间经历一个或多个证实的

低血糖事件的参与者中,每天接受>80 U的长效胰岛素类似物的那些患者的百分数,低于每天需要至多 80 U的那些患者。此外,证实的低血糖事件的比率,在试验结束时每天接受>80 U的长效胰岛素类似物的组中,比试验结束时每天给予至多 80 U的那些患者低得多(表 4)。

[0270] 特别是,当给予 IDeg U-200 时,在试验结束时,在每天接受>80 U的那些患者中,与每天接受 0-80 U的那些患者中的 32.4%相比较,在 14.6%的患者经历证实的低血糖事件。此外,1 年内事件 / 暴露在>80 U的患者组中的比率为 0.38,低于显示 1 年内 1.46 次事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率(表 4)。

[0271] 类似地,当给予 IGlarU-100 时,在试验结束时,在每天接受>80 U的那些患者中,与每天接受 0-80 U的那些患者中的 34.8%相比较,在 17.0%的患者经历证实的低血糖事件。此外,1 年内事件 / 暴露的比率在>80 U的患者组中为 0.74,低于显示 1 年内 1.61 次事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率(表 4)。

[0272] 在 IDeg 和 IGlar 治疗组中分别有总共 6.1% 和 8.8% 的参与者,经历夜间证实的低血糖事件,比率分别为 0.18 和 0.28 次事件 / 患者-年, (ERR IDeg/IGlar: 0.64 [95% CI: 0.30; 1.37], $p=0.25$)。

[0273] 通过给药组的分析,结果显示,到试验结束时,治疗期间经历一个或多个夜间证实的低血糖事件的参与者,在每天接受>80 U的长效胰岛素类似物的那些患者中的百分数,低于每天接受至多 80 U的那些患者。夜间证实的低血糖事件在每天需要>80 U的长效胰岛素类似物的组中的比率,比每天给予至多 80 U的那些患者低得多(表 4)。

[0274] 特别是,当给予 IDeg U-200 时,在试验结束时,在每天接受>80 U的那些患者中,与每天接受 0-80 U的那些患者中的 7.3%相比较,在 2.1%的患者中经历夜间证实的低血糖事件。此外,1 年内事件 / 暴露在>80 U的患者组中的比率为 0.04,低于显示 1 年内 0.22 次事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率(表 4)。

[0275] 类似地,当给予 IGlarU-100 时,在试验结束时,在每天接受>80 U的那些患者中,与每天接受 0-80 U的那些患者中的 10.7%相比较,在 2.1%的患者中经历证实的低血糖事件。此外,1 年内事件 / 暴露在>80 U的患者组中的比率为 0.13,低于显示 1 年内 0.32 次事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率(表 4)。

[0276] 表 4. 观察到的一年内低血糖症事件 / 暴露

证实的低血糖事件	胰岛素类似物	SAS	N	%	E	R
全部	IDeg 200U/mL	228	65	28.51	129	1.22
	IGlar 100U/mL	228	70	30.70	152	1.42
	总计	456	135	29.61	281	1.32
试验结束剂量 0-80 U	IDeg 200U/mL	179	58	32.40	120	1.46
	IGlar 100U/mL	178	62	34.83	135	1.61
	总计	357	120	33.61	255	1.53
试验结束剂量 >80 U	IDeg 200U/mL	48	7	14.58	9	0.38
	IGlar 100U/mL	47	8	17.02	17	0.74
	总计	95	15	15.79	26	0.56
夜间证实的低血糖事件						
全部	IDeg 200U/mL	228	14	6.14	19	0.18
	IGlar 100U/mL	228	20	8.77	30	0.28
	总计	456	34	7.46	49	0.23
试验结束剂量 0-80 U	IDeg 200U/mL	179	13	7.26	18	0.22
	IGlar 100U/mL	178	19	10.67	27	0.32
	总计	357	32	8.96	45	0.27
试验结束剂量 >80 U	IDeg 200U/mL	48	1	2.08	1	0.04
	IGlar 100U/mL	47	1	2.13	3	0.13
	总计	95	2	2.11	4	0.09

SAS :安全性分析集中的受试者数量

N :经历至少一个事件的受试者数量

% :经历至少一个事件的受试者百分数

E :事件数量

R :一年内事件 / 暴露的比率

如在表 5 中所显示,每 100 年低血糖事件的估计比率在接受大于 80 U 的试验结束剂量的患者组中是较低的。此外,如自估计率比可见的那样, IDegU-200 在减小低血糖症,特别是夜间低血糖症的风险方面比 IGlar 更有效。

[0277] 表 5. 每 100 年暴露的低血糖事件的估计比率

试验结束剂量	低血糖症子群	每 100 年估计的事件比率		估计率比 IDeg 200U/ml/IGlar100U/ml	
		IDeg 200U/ml	IGlar 100U/ml	RR	95% CI
0-80 U	证实的低血糖症	134.7	148.6	0.907	[0.602, 1.364]
	夜间证实的低血糖症	14.5	21.9	0.660	[0.305, 1.430]
>80 U	证实的低血糖症	32.3	41.8	0.775	[0.192, 3.128]
	夜间证实的低血糖症	4.1	12.6	0.324	[0.034, 3.114]

事件数量采用负二项回归模型分析,采用 log link 和暴露时间的对数作为偏移。模型包括治疗、性别、地域和筛选中的抗糖尿病治疗作为固定因素和年龄作为协变量。

[0278] 对于夜间低血糖和剂量 >80U, 由于数据非常稀疏, 采用泊松模型 (Poisson model), 治疗作为固定影响。

[0279] 讨论

来自 26 周对靶治疗研究的结果证实, IDeg U-200 改善血糖控制, 如经 HbA_{1c} 测量的那样, 并在患有 T2DM 且需要超越口服疗法的治疗加强的既往从未使用过胰岛素的患者中不次于 IGlar。由于使用低体积的 IDeg U-200, IDeg 治疗组中的参与者接受其需要的具有较小注射体积的胰岛素剂量, 并且每天需要大于 80 U 基础胰岛素的参与者 (在两组中约 20%), 对于 IDeg 治疗组中的那些参与者, 能够以单次注射给予全剂量, 而不是 IGlar 治疗的参与者的两次连续注射。

[0280] 在这项研究中获得了类似的 HbA_{1c} 水平, 反映对靶治疗研究设计, 使得能够比较这两种基础胰岛素的安全特性的潜在差异。当用于构建经设计达到 <90 mg/dL 的空腹血糖目标的对靶治疗滴定时, 两种胰岛素证明完全没有严重的低血糖事件并且证实的和夜间证实的低血糖事件数量特别低。从历史上看, 低血糖症在 T1DM 已经成为良好血糖控制的屏障, 然而, 这在 T2DM 人群通常没有强调, 可能是由于与 T1DM 患者相比较在该人群发生的风险较低。⁸ 考虑到由于发生低血糖事件造成的后果, 包括但不限于患者健康的恶化、对患者和医疗保健系统的经济影响以及患者对治疗方案的坚持减少, 低血糖症的任何减少将可论证地具有有益的影响。

[0281] 此外, 已经令人惊讶地发现, 到试验结束时, 长效胰岛素类似物显示在给予每天大于 80 U 的患者中低血糖症的风险减少。用 IDeg U-200 治疗往往在这些患者中产生比 IGlar 更大的低血糖症风险减小。特别是, 令人惊讶地发现, 在需要 >80 U 的高的每天胰岛素剂量的受试者中, 与 IGlar 相比较, IDeg U-200 以类似或更好的血糖控制降低证实的和夜间证实的低血糖症两者的风险。因此, IDeg U-200 对于需要高剂量的患者特别有益, 因为与 IGlar 治疗相比较, 用 IDeg U-200 治疗提供给这些组的患者最好的血糖控制改善 (自基线的变化最大和试验结束的 HbA_{1c} 最低) 和最低的低血糖事件的风险两方面。

[0282] 临床试验 2

试验设计

这是一个验证性的 22 周、随机 (1:1)、标签公开、分层、多中心、双平行组、对靶治疗的对照试验, 在患有 2 型糖尿病的受试者中比较 IDeg 200 U/mL 与 IDeg 100 U/mL 的效力和

安全性,两者结合试验前 OAD 治疗。

[0283] 参与者

如果参与者具有 2 型糖尿病 (在随机化之前临床诊断 24 周);具有 7-10% (包含在内) 的 HbA_{1c}水平、BMI ≤ 45 kg/m²;并且在随机化之前目前以任何批准 (根据标签) 的剂量或组合,结合稳定剂量的 OAD (二甲双胍、胰岛素促分泌剂 [磺酰脲类或格列奈类]、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、吡格列酮或 DPP-IV 抑制剂),仅用包含地特胰岛素 OD、甘精胰岛素 OD 或中效低精蛋白胰岛素 (NPH) 胰岛素 OD 或每天两次 (BID) 的基础胰岛素 (无膳食胰岛素) 治疗至少 12 周,则它们有资格参与这项研究。稳定的 OAD 剂量定义为在随机化之前至少 12 周剂量不变。

[0284] 关键的排除标准包括在参与试验前 12 周内使用罗格列酮或 GLP-1 受体激动剂、试验 24 周内心血管疾病 (例如中风、心肌梗死、不稳定心绞痛)、不受控制的高血压 (收缩压 [BP] ≥ 180 mm Hg 和 / 或舒张压 BP ≥ 100 mm Hg)、肝功能受损 (丙氨酸转氨酶 [ALT] $\geq$ 正常值上限的 2.5 倍)、肾功能受损 (血清肌酐男性 ≥ 125 μ mol/L 或 ≥ 1.4 mg/dL 和女性 ≥ 110 μ mol/L 或 ≥ 1.3 mg/dL)、复发性严重低血糖症 (在先前 12 个月内多于 1 个需要援助的事件) 或无意识低血糖、以及需要治疗的增生性视网膜病变或黄斑病变。

[0285] 治疗

发现符合该试验的受试者以 1:1 的方式随机分配至两个治疗组中的一个:

- IDeg 200 U/mL OD, 结合不变的试验前 OAD 治疗
- IDeg 100 U/mL OD, 结合不变的试验前 OAD 治疗

用试验产品的总治疗时间为 22 周。IDeg 200 U/mL 和 IDeg 100 U/mL 由 Novo Nordisk A/S 提供。在筛选和试验治疗期间,不允许开始任何其它的抗糖尿病治疗、改变试验前 OAD 剂量或开始用任何已知显著干扰葡萄糖代谢的药物进行治疗,除非出于安全原因依据研究者的意见。

[0286] IDeg 100 U/mL 和 IDeg 200 U/mL 优选通过受试者在一天的任何时间,在大腿、上臂 (三角肌区) 或腹部 OD 皮下注射。在整个试验治疗时间,注射时间保持相同。

[0287] 在试验治疗期间,基于受试者的 SMPG 水平和胰岛素滴定指南 (Insulin Titration Guideline),由研究者每周一次滴定胰岛素剂量。胰岛素剂量调整目标是早餐前 SMPG 值在 4.0-5.0 mmol/L (71-90 mg/dL) 之间。

[0288] 试验胰岛素的开始剂量基于每日总随机化之前胰岛素疗法剂量的 1:1 转移。没有指定最大胰岛素剂量。

[0289] 所有受试者以试验前的剂量水平和给予频率继续 OAD 治疗。OAD 的剂量和给予频率在筛选和试验治疗期间的任何时间不变,除非出于安全原因。

[0290] 主要和次级终点

该试验的主要目的是通过比较治疗 22 周后在 IDeg 200 U/mL 和 IDeg 100 U/mL (两者结合 OAD(s)) 之间 HbA_{1c}自基线变化至无劣性限为 0.4% 的差异,证实 IDeg 200 U/mL 在控制血糖方面的效力。主要终点是在治疗 22 周后 HbA_{1c}自基线的变化 (%-点)。

[0291] 支持的次级终点包括 9 点 SMPG 概况、参与者获得 HbA_{1c}<7% 的频率以及健康相关的生活质量 (HRQoL; 调查简表 36 [SF-36 v. 2]) 评分。安全性评价为不良事件、低血糖事件、胰岛素剂量、体重、身体检查、生命体征、眼底检查、心电图 (ECG) 和实验室测试 (包括抗

体)。证实的低血糖事件定义为具有 $<3.1 \text{ mmol/L}$ (56 mg/dL) 的血浆葡萄糖 (PG) 值的事件和需要援助的严重事件。在 00:01 h-05:59 h (包含在内) 之间发生的低血糖事件分类为夜间的。

[0292] 统计分析

所有疗效终点的分析基于包括所有随机参与者的全分析集 (FAS)。安全性分析集包括接受至少一个剂量的试验产品或比较物的所有参与者。缺失值采用最后观察结转 (LOCF) 方法输入。

[0293] 该试验的主要目的是确认 IDeg 200 U/mL 在血糖控制方面的效力, 如经 HbA_{1c} 评价的那样。这通过比较治疗 22 周后在 IDeg 200 U/mL 和 IDeg 100 U/mL (两者结合 OAD) 之间 HbA_{1c} 自基线变化至无劣性限为 0.4% 的差异进行评价。

[0294] 用治疗、筛选中的抗糖尿病治疗、性别和地域 (欧洲、北美或南非) 作为固定因素以及年龄和基线 HbA_{1c} 作为协变量, 采用方差分析 (ANOVA) 模型, 以 22 周后 HbA_{1c} 自基线的变化分析治疗差异。应答者 (HbA_{1c}) 分析基于逻辑回归模型, 采用治疗、筛选中的抗糖尿病疗法、性别和地域作为固定因素以及年龄和基线 HbA_{1c} 作为协变量。包括治疗、筛选中的抗糖尿病疗法、性别和地域作为固定因素以及年龄作为协变量, 采用负二项回归模型分析治疗引起的证实的低血糖事件数量。类似的模型用于在需要 $\geq 60 \text{ U}$ 和 $\geq 80 \text{ U}$ 胰岛素的参与者中分析到试验结束时, 治疗引起的证实的低血糖事件。然而, 采用泊松模型 (Poisson model) 分析需要 $\geq 80 \text{ U}$ 的参与者到试验结束时的夜间证实的低血糖事件, 只有治疗作为固定因素。

[0295] 结果 - 效力

考虑试验中的整个患者人群, 在治疗 22 周后, IDegU-200 和 IDegU-100 如经 HbA_{1c} 测量的那样有效改善长期血糖控制, 并且 IDegU-200 不次于 IDegU-100。

[0296] 所观察的平均 (SD) HbA_{1c} 对于 IDegU-200 为 7.3% (1.0) 和对于 IDegU-100 为 7.5% (0.9)。至试验结束时所观察到的平均 (SD) HbA_{1c} 自基线的变化对于 IDegU-200 为 -0.79% (0.89) %- 点和对于 IDegU-100 为 -0.70% (0.90) %- 点。

[0297] IDegU-200 和 IDegU-100 两者有效改善血糖控制。IDegU-200 在降低 HbA_{1c} 方面不次于 IDegU-100, 因为估计的平均治疗差异的 95% 置信区间的上限为 0.05%, 这小于预先定义的 0.4% 无劣效性限。

[0298] 深入观察接受至多 80 单位或高于 80 单位的胰岛素传递的患者子群, 对于接受多于 80 单位的受试者, 用 IDegU-200 治疗的受试者的 HbA_{1c} 减少类似于或趋于比比较物 IDegU-100 U/mL 更大, 如在以下表 6 和表 7 中以及在图 4 和图 5 中的相应图表所显示。

[0299] 表 6. HbA_{1c} 按剂量自基线的变化 - 全分析集

	周	IDeg 200 U/mL OD		IDeg 100 U/mL OD	
		N	平均值	N	平均值
试验结束 剂量 0-80 U	0	113	0.00	115	0.00
	10	113	-0.71	115	-0.71
	14	113	-0.77	115	-0.81
	22	113	-0.75	115	-0.67
试验结束 剂量 >80 U	0	71	0.00	70	0.00
	10	71	-0.57	70	-0.61
	14	71	-0.79	70	-0.71
	22	71	-0.87	70	-0.78

N :FAS 的受试者数量

表 7. 按剂量的 HbA_{1c} - 概述 - 全分析集

	周	IDeg 200 U/mL OD		IDeg 100 U/mL OD	
		N	平均值	N	平均值
试验结束 剂量 0-80 U	-1	113	7.99	115	8.07
	0	113	7.97	115	8.07
	10	113	7.26	115	7.36
	14	113	7.21	115	7.26
	22	113	7.22	70	7.41
试验结束 剂量 >80 U	-1	71	8.40	70	8.58
	0	71	8.40	70	8.51
	10	71	7.83	70	7.90
	14	71	7.61	115	7.80
	22	71	7.53	115	7.73

N :FAS 的受试者数量

结果 - 安全性

在治疗组中类似比例（约一半）的受试者在试验期间没有证实的低血糖事件。在证实的低血糖事件和夜间证实的低血糖事件的比率方面，在治疗组之间没有统计学显著性差异。仅有 2 名受试者（在每个治疗组中 1 名）在试验期间具有严重的低血糖事件，其中没有一个是夜间的。证实的低血糖事件和夜间证实的低血糖事件的比率在整个试验中恒定不变。

[0300] 总的来说，IDegU-200 的安全特性与 IDegU-100 的类似。

[0301] 在治疗期间经历一个或多个证实的低血糖事件的参与者的总百分数，对于 IDegU-200 为 54.9% 和对于 IDegU-100 为 52.4%（表 8）。对于 IDegU-200 和 IDegU-100 的证实的低血糖总体事件的比率分别为 5.17 和 5.66 事件 / 患者 - 年。

[0302] 通过给药组的分析，结果显示，到试验结束时，在治疗期间经历一个或多个证实的低血糖事件的参与者，在每天接受 >80 U 的长效胰岛素类似物的那些患者中的百分数，低于每天接受至多 80 U 的那些患者。此外，到试验结束时，证实的低血糖事件在每天接受 >80 U 的长效胰岛素类似物的组中的比率，比每天给予至多 80 U 的那些患者低得多。

[0303] 特别是，当给予 IDeg U-00 时，在试验结束时，在每天接受 >80 U 的那些患者中，与每天接受 0-80 U 的那些患者中的 68.1% 相比较，在 33.8% 的患者中经历证实的低血糖事件。此外，1 年内事件 / 暴露在 >80 U 的患者组中的比率为 1.43，低于显示 1 年内 7.54 个事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率（表 8）。

[0304] 类似地,当给予 IDegU-100 时,在试验结束时,在每天接受 >80 U 的那些患者中,与每天接受 0-80 U 的那些患者中的 62.6% 相比较,在 37.1% 的患者经历证实的低血糖事件。此外,1 年内事件 / 暴露在 >80 U 的患者组中的比率为 3.40,低于显示 1 年内 7.06 个事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率 (表 8)。

[0305] 在 IDeg U-200 和 IDegU-100 治疗组分别有总共 26.1% 和 27.3% 的参与者,经历夜间证实的低血糖事件,比率分别为 1.27 和 1.70 个事件 / 患者 - 年。

[0306] 通过给药组的分析,结果显示,到试验结束时,在治疗期间经历一个或多个夜间证实的夜间低血糖事件的参与者,在每天接受 >80 U 的长效胰岛素类似物的那些患者中的百分数,低于每天接受至多 80 U 的那些患者。此外,夜间证实的低血糖事件在每天接受 >80 U 的长效胰岛素类似物的组中的比率,比每天给予至多 80 U 的那些患者低得多。

[0307] 特别是,当给予 IDeg U-200 时,在试验结束时,在每天接受 >80 U 的那些患者中,与每天接受 0-80 U 的那些患者中的 35.4% 相比较,在 11.3% 的患者中经历夜间证实的低血糖事件。此外,1 年内事件 / 暴露的比率在 >80 U 的患者组中为 0.31,低于显示 1 年内 1.88 个事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率 (表 8)。

[0308] 类似地,当给予 IDeg U-100 时,在试验结束时,在每天接受 >80 U 的那些患者中,与每天接受 ≤ 80 U 的那些患者中的 34.8% 相比较,在 15.7% 的患者中经历证实的低血糖事件。此外,1 年内事件 / 暴露的比率在 >80 U 的患者组中为 1.00,低于显示 1 年内 2.13 个事件 / 暴露的比率的 0-80 U 患者组的比率 (表 8)。

[0309] 表 8. 观察到的 1 年内低血糖事件 / 暴露

证实的低血糖事件	胰岛素类似物	SAS	N	%	E	R
全部	IDeg 200U/mL	184	101	54.89	382	5.17
	IDeg 100U/mL	187	98	52.41	430	5.66
	总计	371	199	53.64	812	5.42
试验结束 剂量 0-80 U	IDeg 200U/mL	113	77	68.14	341	7.54
	IDeg 100U/mL	115	72	62.61	331	7.06
	总计	228	149	65.35	672	7.29
试验结束 剂量 >80 U	IDeg 200U/mL	71	24	33.80	41	1.43
	IDeg 100U/mL	70	26	37.14	99	3.40
	总计	141	50	35.46	140	2.43
夜间证实的低血糖事件						
全部	IDeg 200U/mL	184	48	26.09	94	1.27
	IDeg 100U/mL	187	51	27.27	129	1.70
	总计	371	99	26.68	223	1.49
试验结束 剂量 0-80 U	IDeg 200U/mL	113	40	35.40	85	1.88
	IDeg 100U/mL	115	40	34.78	100	2.13
	总计	228	80	35.09	185	2.01
试验结束 剂量 >80 U	IDeg 200U/mL	71	8	11.27	9	0.31
	IDeg 100U/mL	70	11	15.71	29	1.00
	总计	141	19	13.48	38	0.66

SAS :安全性分析集中的受试者数量

N :经历至少一个事件的受试者数量

% :经历至少一个事件的受试者百分数

E :事件数量

R :1 年内事件 / 暴露的比率

如在表 9 中显示的那样,每 100 年夜间低血糖事件的估计比率在接受大于 80 U 的试验结束剂量的患者组中是较低的。此外,如自估计率比可见的那样,与 IDegU-100 相比较,令人惊讶地 IDegU-200 在减小证实的低血糖事件方面特别有效。

[0310] 表 9. 每 100 年低血糖事件 / 暴露的估计比率

试验结束剂量	低血糖子群	每 100 年估计的事件比率		估计率比 IDeg 200U/ml/IDeg100U/ml	
		IDeg 200U/ml	IDeg 100U/ml	RR	95% CI
0-80 U	证实的低血糖	672.5	575.0	1.170	[0.791; 1.729]
	夜间证实的低血糖	190.0	176.6	1.076	[0.611; 1.893]
>80 U	证实的低血糖	85.5	181.2	0.472	[0.236; 0.943]
	夜间证实的低血糖	30.1	71.7	0.420	[0.134; 1.316]

事件数量采用负二项回归模型分析,采用 log link 和暴露时间的对数作为偏移。模型包括治疗、性别、地域和筛选中的抗糖尿病治疗作为固定影响和年龄作为协变量。

[0311] 对于夜间低血糖和剂量 >80 U, 由于数据非常稀疏, 采用泊松模型 (Poisson model), 治疗作为固定影响。

[0312] 令人惊讶地发现, 在需要 >80 U 的高的每天胰岛素剂量的受试者中, 与 IDegU-100 相比较, 用 IDegU-200 治疗以类似或更好的血糖控制降低证实的低血糖症的风险。

[0313] 因此, IDeg U-200 对于需要高剂量的患者特别有益, 因为与 IDegU-100 治疗相比较, 用 IDeg U-200 治疗提供给这些组的患者最好的血糖控制改善 (自基线的变化最大和试验结束的 HbA_{1c} 最低) 和最低的低血糖事件的风险两方面。

[0314] 结果 - 给药

在试验结束时, 所有受试者的约 38% 需要 >80U 的每天 IDeg 剂量和所有受试者的约 6% 需要 >160 U。对于在该试验中使用的胰岛素传递系统, 一个单次注射 IDeg 100 U/mL 和 IDeg 200 U/mL 的最大剂量分别为 80 U 和 160 U。这意味着该试验中三分之一的受试者 (需要 >80 U 但是 ≤ 160 U 的那些受试者) 潜在得益于一个单次每天注射 IDeg 200 U/mL 的便利。

[0315] 结论

用德谷胰岛素 U-200 治疗导致与 IGlir 和 IDegU100 相似的 HbA_{1c} 自基线的减少, 伴随 FPG 减少明显更好并且不增加低血糖症。

[0316] 已经发现, 当以大于 80 U 给予时, 本发明的长效胰岛素类似物导致患者低血糖事件的风险减小。此外, IDeg U-200 已经显示尤其是对于减小低血糖事件的风险特别有利。

[0317] 开发 IDeg 的浓缩 (U-200) 制剂增添了自预充式笔式装置以单次注射给予较大剂量胰岛素的能力的益处, 因此解决不断增长的患有 T2DM, 需要较大剂量胰岛素的超重、肥胖或严重的胰岛素抵抗患者人群的未满足的需要。

[0318] 在试验结束时对于采用剂量 >80 单位的受试者观察到的结果证实, 与用其它长效胰岛素类似物治疗相反, 用 IDeg U-200 治疗可能与在需要高的每天胰岛素剂量的受试者中以类似或更好的血糖控制, 更低的证实的低血糖症风险的益处有关。

[0319] 药理学方法

试验 (I): 胰岛素受体结合

WO2005/012347 的章节药理学研究, 试验 (I), 通过引用以其全部结合到本文中。

[0320] 试验 (II): 效力

W02005/012347 的章节药理学研究, 试验 (II), 通过引用以其全部结合到本文中。

[0321] 本文引用的所有参考文献, 包括出版物、专利申请和专利, 通过引用以其全部结合到本文中, 并至好像每一个参考文献单独和具体地表明通过引用结合并以其全部在本文阐述的相同程度 (至法律允许的最大程度)。

[0322] 参考文献

1. 肥胖协会: 你的体重和糖尿病 (Obesity Society: Your weight and diabetes). <http://www.obesity.org/resources-for/your-weight-and-diabetes.htm> (2012 年 2 月 9 日访问)

2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. 2 型糖尿病的高血糖症的管理: 以患者为中心的方法. (Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach). 美国糖尿病协会 (ADA) 和欧洲糖尿病研究协会 (EASD) 的立场声明 (Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)). Diabetologia. 2012 年 6 月; 55(6):1577-96.

3. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, Scism-Bacon JL, Corey IB, Hirsch IB, Skyler JS. 高剂量胰岛素疗法: U-500 胰岛素的时代? (High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin?) EndocrPract. 2009 年 1-2 月; 15(1):71-9.

4. Crasto W, Jarvis J, Hackett E, Nayyar V, McNally PG, Davies MJ, Lawrence IG. 2 型糖尿病的严重胰岛素抵抗中的胰岛素 U-500 (Insulin U-500 in severe insulin resistance in type 2 diabetes mellitus). Postgrad Med J. 2009 年 4 月; 85(1002):219-22.

5. 赫尔辛基宣言 (Declaration of Helsinki). 涉及人受试者的医学研究中的伦理原则 (Ethical principles for medical research involving human subjects). J Indian Med Assoc 2009; 107(6):403-405.

6. ICH 协调三方指南: 良好的临床实践指南 (ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice). J Postgrad Med 2001; 47(3):199-203.

7. 定义和报告糖尿病中的低血糖: 来自美国糖尿病协会低血糖工作组的报告 (Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia). Diabetes Care 2005; 28(5):1245-49.

8. Cryer PE: 糖尿病中的低血糖: 病理生理学、流行和预防 (Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention). 美国糖尿病协会 (American Diabetes Association), 亚历山大 (Alexandria), VA 2009

9. Marcus A. 糖尿病护理 - 变化世界中的胰岛素传递 (Diabetes care - insulin delivery in a changing world). Medscape J Med 2008 年; 10(5): 120.

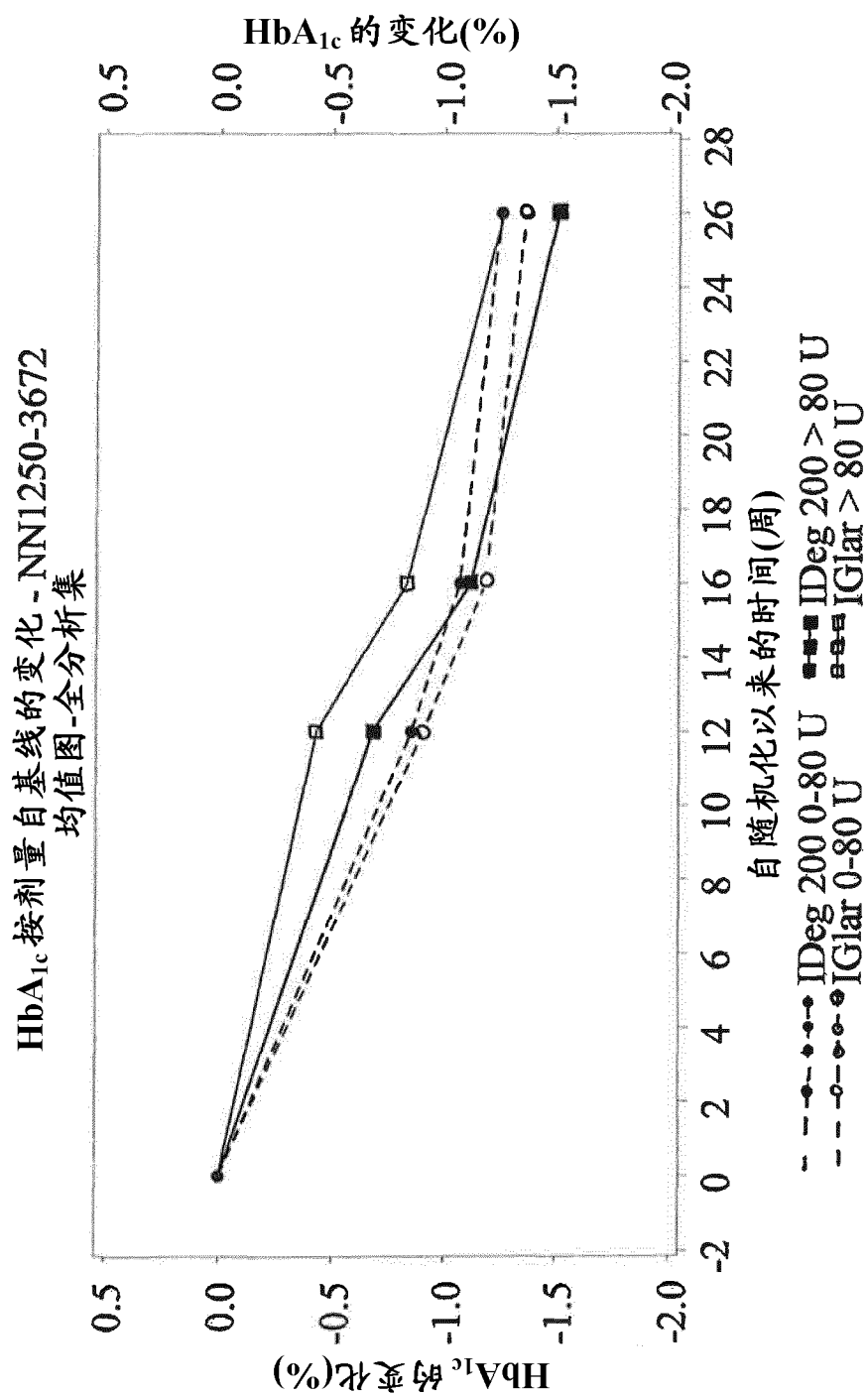


图 1

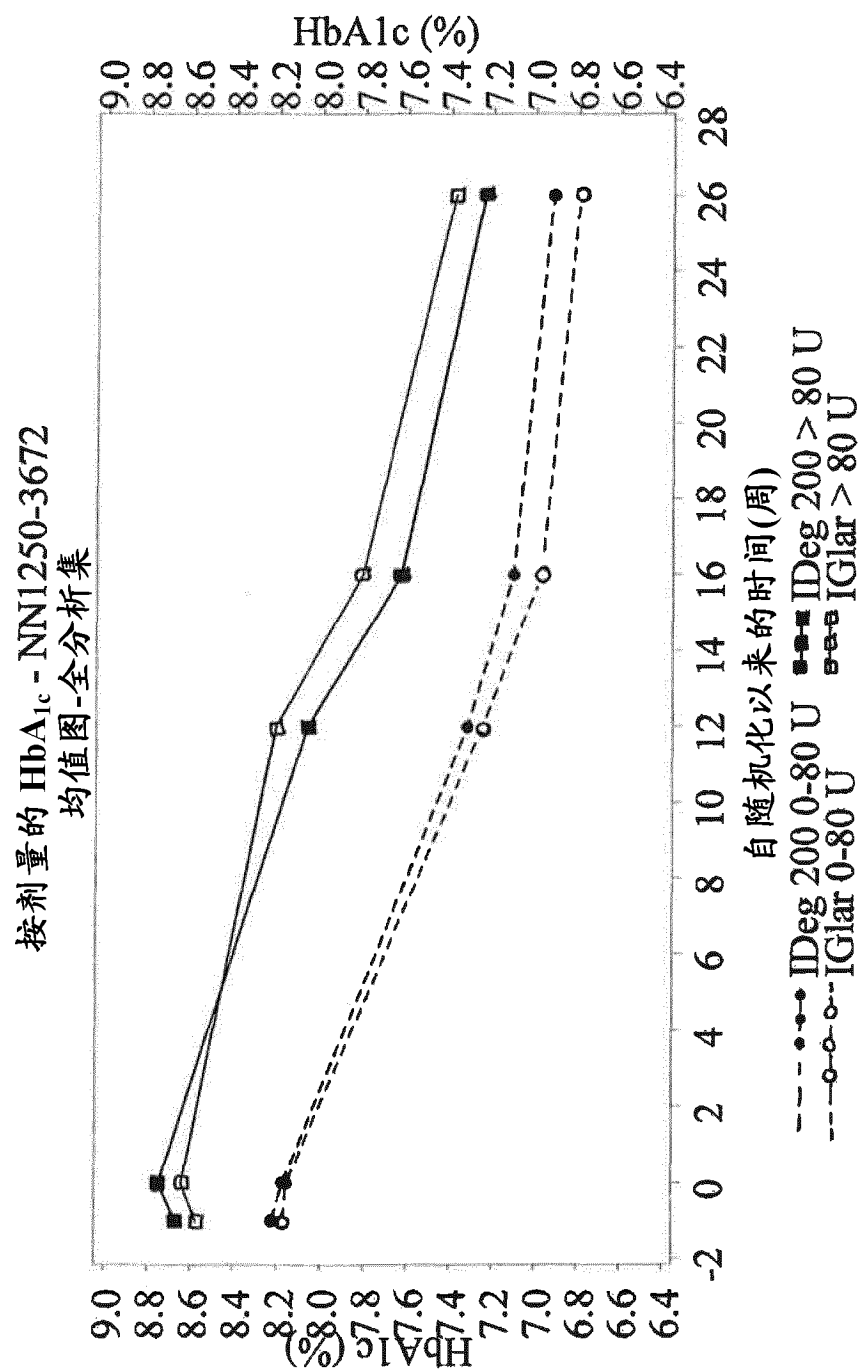


图 2

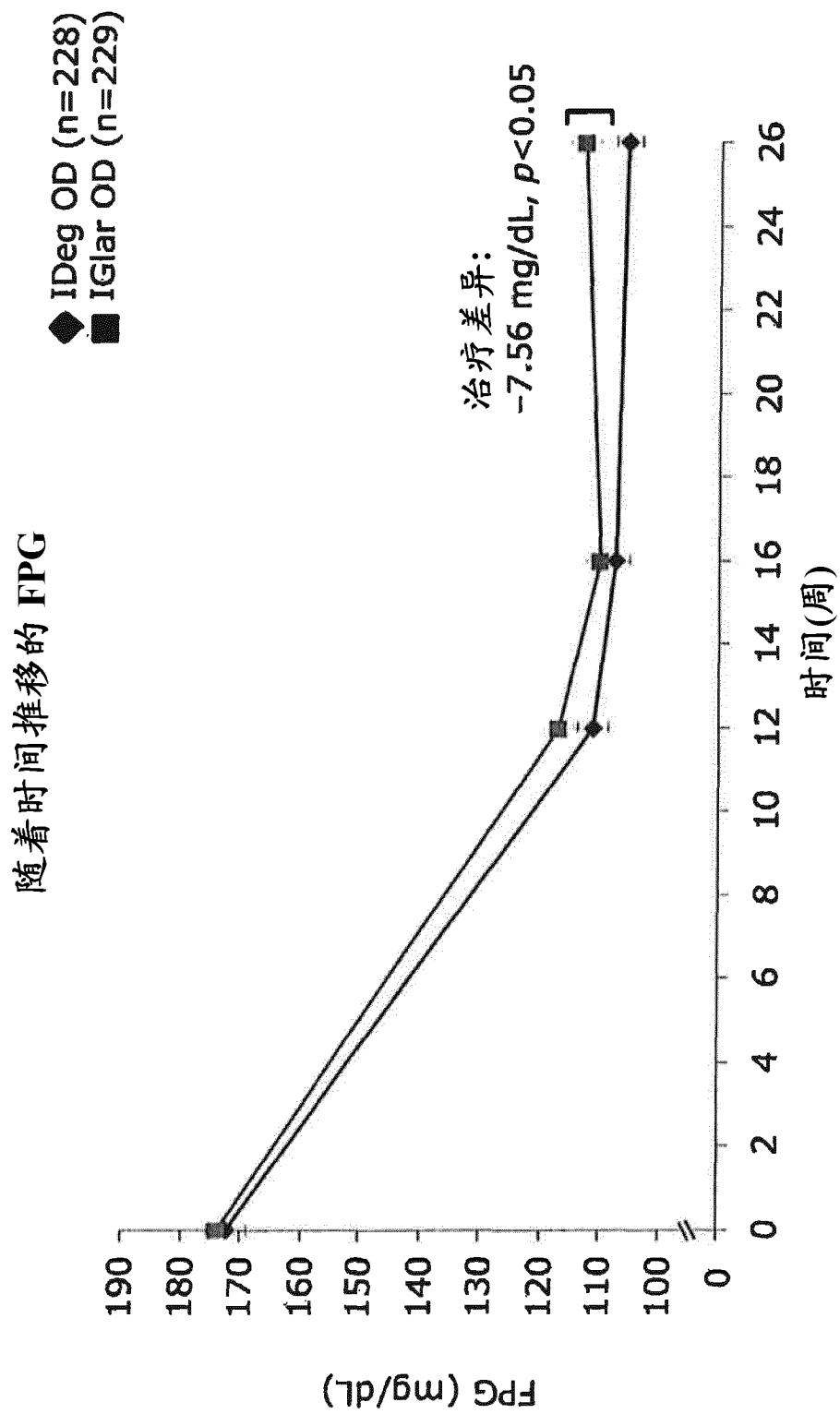


图 3

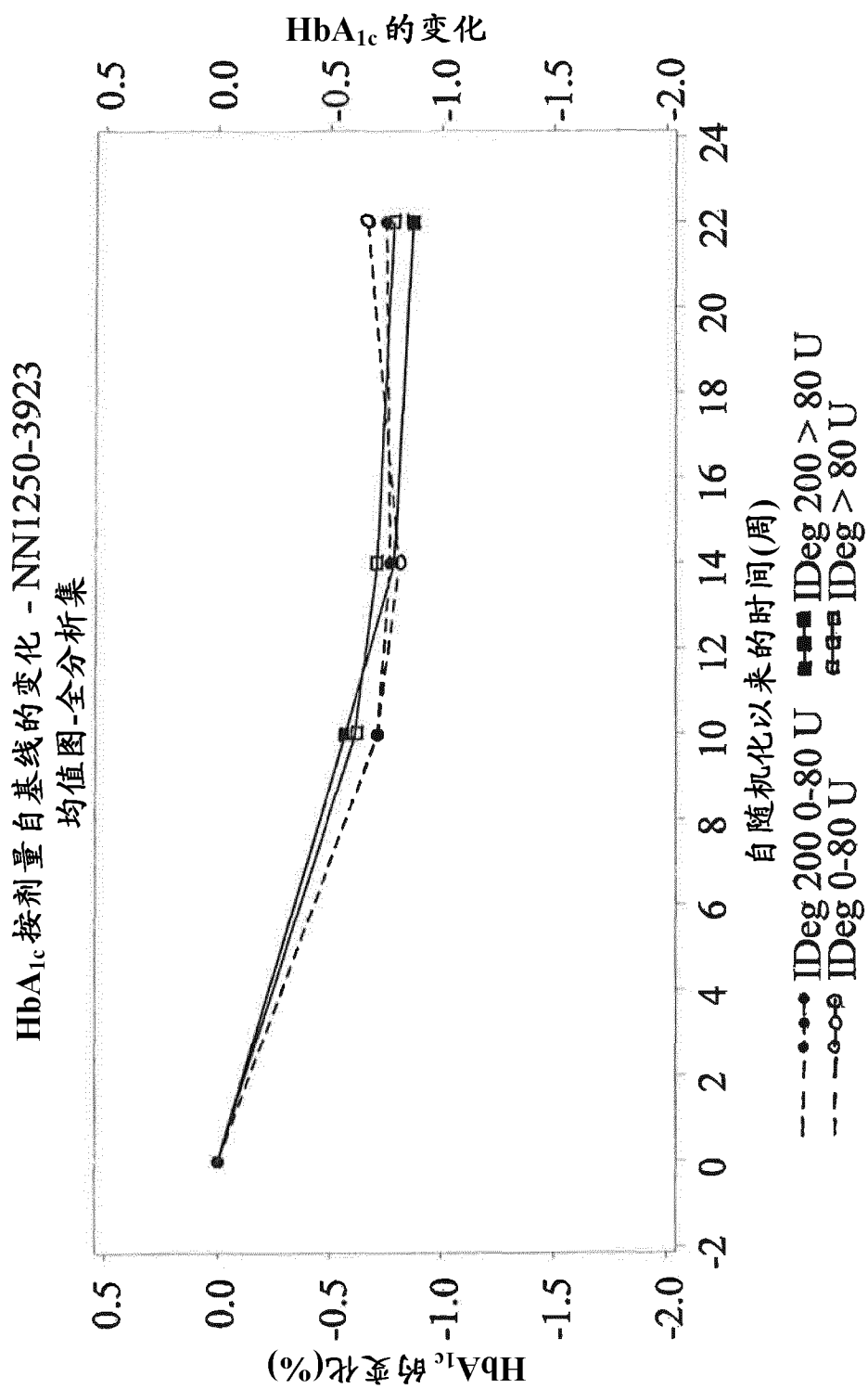


图 4

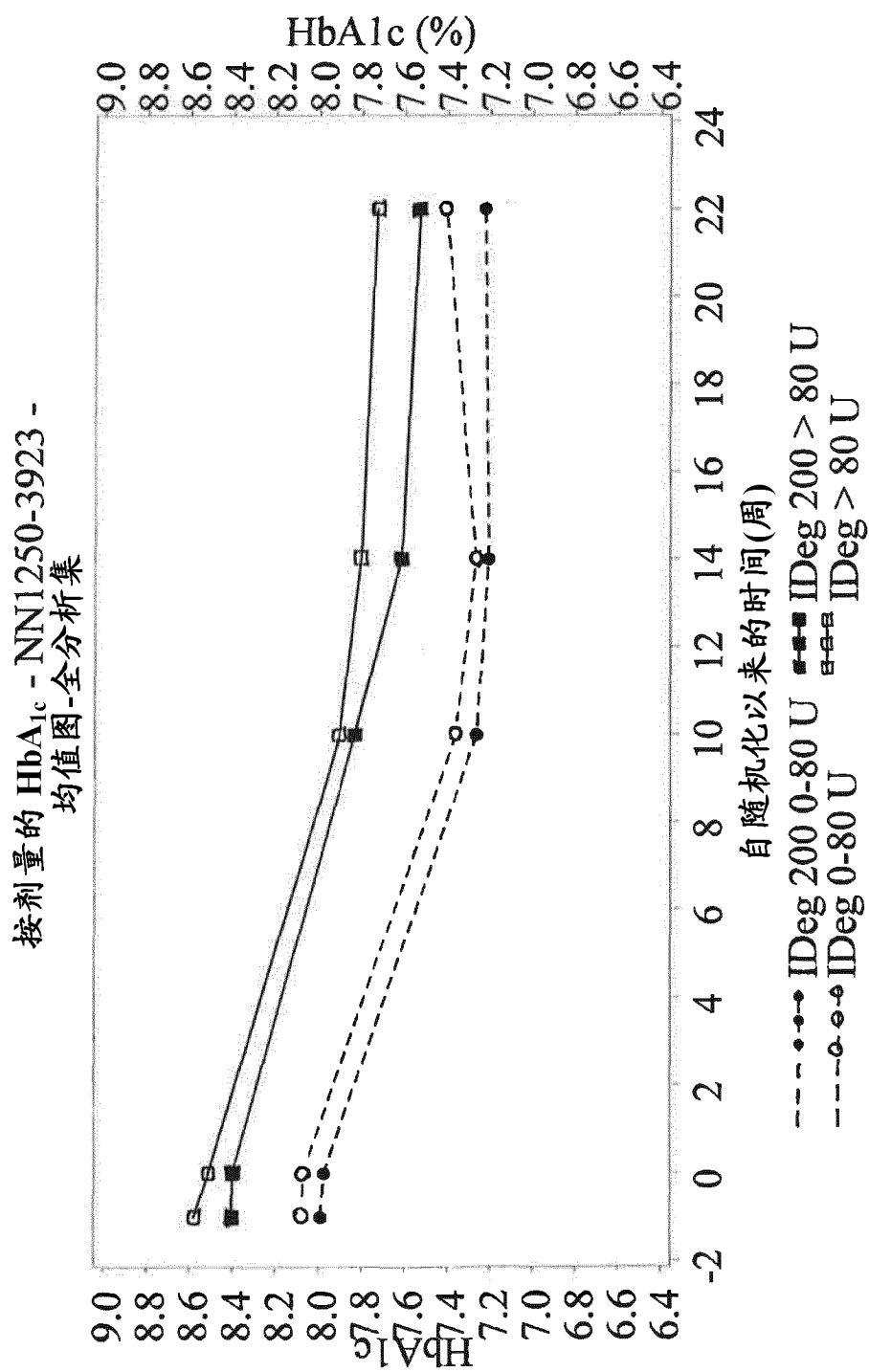


图 5