



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 38/28 (2018.08); A61P 3/10 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2014147674, 01.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.05.2013

Дата регистрации:
18.10.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.05.2012 EP 12166252.2;

01.05.2012 EP 12166251.4;

02.05.2012 US 61/641,540;

02.05.2012 US 61/641,544

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2016 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 18.10.2018 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.12.2014

(86) Заявка РСТ:
EP 2013/059073 (01.05.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/164375 (07.11.2013)

Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", М.В. Хмара

(72) Автор(ы):

ЙОХАНСЕН Тве (DK),

МЕРСЕБАК Хенриетта (DK),

АКСЕЛЬСЕН Мадс (DK),

ЛАНГЕ Мартин (DK)

(73) Патентообладатель(и):

НОВО НОРДИСК А/С (DK)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2010138656 A1, 27.03.2012. WO
2010049488 A1, 06.05.2010. EP 0925792,
30.06.1999. GARBBER AJ et al. Attainment of
glycaemic goals in type 2 diabetes with once,
twice, or thrice-daily dosing with biphasic
insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). Diabetes
Obes Metab, 2006 Jan, Vol.8, N.1, p.58-66.

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к лечению патологических состояний, таких как сахарный диабет и гипергликемия, в частности при инсулинозависимом сахарном диабете. Способ лечения сахарного диабета включает введение один раз в сутки субъекту при самом обильном приеме пищи за сутки для указанного субъекта фармацевтически приемлемой комбинации, содержащей LysB29(Nε-

гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека и Asp^{B28} инсулин человека; где указанную комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь полезный гликемический контроль у указанного субъекта, определяемый уровнями HbA_{1c} у данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате применения данной комбинации обладает преимуществом перед каким-либо гликемическим контролем,

достигаемым эквивалентной дозой IGlar у данного субъекта, определяемым уровнями HbA_{1c} у субъекта после введения данному субъекту IGlar, где полезный гликемический контроль в результате применения данной комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у субъекта до

примерно 7 или менее; где указанное снижение уровней HbA_{1c} у субъекта достигается примерно через 26 недель или менее. Изобретение позволяет достичь полезного гликемического контроля, поскольку обеспечивает гибкость приема комбинации у субъекта. 6 з.п. ф-лы, 2 ил., 34 табл., 5 пр.

RU 2 6 7 0 1 0 6 C 2

RU 2 6 7 0 1 0 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 38/28 (2018.08); A61P 3/10 (2018.08)(21)(22) Application: **2014147674, 01.05.2013**(24) Effective date for property rights:
01.05.2013Registration date:
18.10.2018

Priority:

(30) Convention priority:
01.05.2012 EP 12166252.2;
01.05.2012 EP 12166251.4;
02.05.2012 US 61/641,540;
02.05.2012 US 61/641,544(43) Application published: **27.06.2016 Bull. № 18**(45) Date of publication: **18.10.2018 Bull. № 29**(85) Commencement of national phase: **01.12.2014**(86) PCT application:
EP 2013/059073 (01.05.2013)(87) PCT publication:
WO 2013/164375 (07.11.2013)

Mail address:

**197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-
PATENT", M.V. Khmara**

(72) Inventor(s):

**JOKHANSEN Tue (DK),
MERSEBAK Khenrietta (DK),
AKSELSEN Mads (DK),
LANGE Martin (DK)**

(73) Proprietor(s):

NOVO NORDISK A/S (DK)(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to the treatment of conditions like diabetes mellitus and hyperglycaemia, in particular of insulin-dependent diabetes mellitus. Method for treating diabetes mellitus comprises administering once a day to a subject at the largest meal of the day for said subject a pharmaceutically acceptable combination comprising LysB29(Nε-Hexadecanediol-γ-Glu)des(B30) human insulin and Asp^{B28} human insulin; wherein said combination is administered in an amount to achieve a

beneficial glycaemic control in said subject as determined by the levels of HbA_{1c} in said subject; wherein said beneficial glycaemic control by said combination is superior to any glycaemic control achieved by an equivalent dose of IGLar in said subject as determined by the levels of HbA_{1c} in said subject after administration of IGLar, wherein said beneficial glycaemic control by said combination comprises decreasing the levels of HbA_{1c} in the subject to about 7 or less; wherein the decrease in the levels of HbA_{1c}

in the subject is achieved at about 26 weeks or less.

EFFECT: invention allows achieving beneficial glycaemic control as it provides flexibility of

administration of the combination to the subject.

7 cl, 2 dwg, 34 tbl, 5 ex

R U 2 6 7 0 1 0 6 C 2

R U 2 6 7 0 1 0 6 C 2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции и к новой схеме введения.

Настоящее изобретение полезно при лечении патологических состояний, таких как сахарный диабет и гипергликемия, в частности, при инсулинозависимом сахарном диабете.

Предшествующий уровень техники

При сахарном диабете для установления правильного метаболического контроля (включающего, главным образом, гликемический контроль, но также другие метаболические параметры, для которых полезна инсулинотерапия). Установленная практика инсулинотерапии состоит во введении препарата инсулина один раз в сутки или чаще, оптимально в комбинации с другими способами лечения, описанными в доступных руководствах по терапии. В клинической практике также применяют внутривенную и подкожную инфузию инсулина.

Одним из широко применяемых способов инсулинотерапии является введение препарата инсулина длительного действия, также называемого базальным инсулином, для полного или частичного покрытия потребности пациента в инсулине. Инсулин длительного действия вводят один раз в сутки или чаще, в одно и то же время каждые сутки, и применяют как при диабете типа 1, так и при диабете типа 2, а также для других форм болезненных состояний, при которых требуется инсулин (гипергликемии любой этиологии).

В настоящее время лечение диабета, как диабета типа 1, так и диабета типа 2, основано на возрастающей степени так называемой интенсивной инсулинотерапии. Согласно данному режиму пациентам вводят многократные инъекции инсулина в сутки, включая инъекции инсулина длительного действия один или два раза в сутки, которые делают в одно и то же время каждые сутки, чтобы покрыть потребность в базальном инсулине, с добавлением болюсных инъекций инсулина короткого действия, чтобы покрыть прандиальную потребность в инсулине.

Современная практика при лечении диабета и гипергликемии в качестве примера представлена в следующих документах:

- IDF Clinical Guidelines Task Force. Guideline for Management of PostMeal Glucose. Brussels: International Diabetes Federation, 2007, http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf

- S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A.L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, and D.R. Matthews. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care, 2012.

Обзоры, касающиеся базальных аналогов инсулина и их характеристик и современного клинического применения можно найти, например, в следующих документах:

- T. Heise and T.R. Pieber. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. Diabetes Obes Metab 9 (5):648-659, 2007, и

- A.H. Barnett. A review of basal insulins. Diabet Med 20 (11):873-885, 2003.

Инсулин человека имеет три первичных аминокислотных группы: N-концевую группу А-цепи и В-цепи и ε-аминокислотную группу Lys^{B29}. Несколько производных инсулина, замещенных в одной или более из этих групп, известны на уровне техники.

Кроме того, на уровне техники известны композиции инсулина длительного действия. Один из основных типов композиций инсулина длительного действия включает

инъекционные водные суспензии кристаллов инсулина или аморфного инсулина. В этих композициях в характерном случае применяют следующие соединения инсулина: протамин-инсулин, цинк-инсулин или протамин-цинк-инсулин.

В документе WO 2005/012347 (Novo Nordisk A/S) раскрыты ацилированные производные инсулина, содержащие дополнительный отрицательный заряд по сравнению с ацилированными инсулинами, раскрытыми в документе WO 95/07931. Фармацевтический препарат этих ацилированных инсулинов представляет собой препарат, содержащий 2, 3 или 4 атома цинка на гексамер инсулина.

В документе WO 2010/049488 раскрыто производное инсулина для лечения патологического состояния или заболевания, где полезно введение инсулина, включающее введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективных доз производного инсулина, где данное производное инсулина проявляет пролонгированный профиль действия, и где эти дозы вводят через интервалы, составляющие более 24 часов.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении возможности лечить состояние или заболевание, где было бы полезно введение инсулина, такое как диабет или гипергликемия, путем введения фармацевтической комбинации, включающей инсулиноподобные соединения разной длительности действия, в определенный момент в течение суток. В этом отношении, комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта.

Согласно настоящему изобретению комбинация включает по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение.

Термин "инсулиноподобное соединение" включает природные инсулины, аналоги инсулина, производные инсулина и миметики инсулина. Иногда инсулиноподобные соединения обозначают как "соединения инсулина" или тому подобное.

Согласно настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение. В этом отношении первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием инсулина, чем второе инсулиноподобное соединение.

Согласно настоящему изобретению комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь полезного гликемического контроля у субъекта.

Согласно настоящему изобретению полезный гликемический контроль у субъекта определяют на основании по меньшей мере уровней HbA_{1c} (гликозилированного гемоглобина) у субъекта после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта.

Термин "введение комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта" означает, что комбинацию вводят во время или около, в характерном случае за короткий период до, например, за 30 минут до, или вплоть до короткого периода после, например, через 30 минут после самого обильного приема пищи за сутки, в течение периода, составляющего более одних суток. Как используют в данном описании, "при", "с" или "в связи" с самым обильным приемом пищи за сутки в равной степени включает: как "во время" самого приема пищи, так и за короткое время до и после данного приема пищи, например, вплоть до примерно 30 минут до первого приема и вплоть до приблизительно 30 минут после последнего приема за данный период приема пищи.

Иными словами, и в качестве примера, комбинацию вводят во время или около (в характерном случае за короткое время до, например, примерно за 30 минут до, или вплоть до короткого времени после, например, через 30 минут после) самого обильного

приема пищи в сутки для каждого суток (или по меньшей мере по существу для каждого суток) в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 1 неделю, или по меньшей мере примерно 2 недели, или по меньшей мере примерно 3 недели, или по меньшей мере примерно 4 недели, или по меньшей мере примерно 5 недель, или по меньшей мере примерно 6 недель, или по меньшей мере примерно 7 недель, или по меньшей мере примерно 8 недель, или по меньшей мере примерно 9 недель, или по меньшей мере примерно 10 недель, или по меньшей мере примерно 15 недель, или по меньшей мере примерно 20 недель, или по меньшей мере примерно 25 недель или даже дольше.

В одном аспекте самый обильный прием пищи за сутки определяется пациентом. В одном аспекте пациента инструктируют, как определить, какой из приемов пищи является самым обильным за сутки. Самый обильный прием пищи за сутки не обязательно представляет собой один и тот же прием пищи для каждого пациента, то есть прием пищи не в одно и то же время суток. Он может варьировать от пациента к пациенту, например, в зависимости от образа жизни, культуры, временных ограничений, например, связанных с работой пациента, и т.д. Для данного пациента самый обильный прием пищи за сутки не обязательно представляет собой один и тот же прием пищи каждые сутки, то есть прием пищи не в одно и то же время суток каждые сутки. Он может варьировать от суток к суткам.

Согласно настоящему изобретению уровни HbA_{1c} представляют собой важную мишень. Вплоть до настоящего времени достижение улучшений в уровнях HbA_{1c} казалось затруднительным у пациентов, страдающих патологическим состоянием или заболеванием, таким как диабет типа 1, диабет типа 2, а также другие формы болезненных состояний, при которых требуется инсулин (гипергликемия любой этиологии), у субъекта, нуждающегося в этом, где пациенту было бы полезно введение инсулина.

В результате применения комбинации по настоящему изобретению возможно достижение улучшений в уровнях HbA_{1c} у пациентов, страдающих патологическим состоянием или заболеванием, таким как диабет типа 1, диабет типа 2, а также другие формы болезненных состояний, при которых требуется инсулин (гипергликемия любой этиологии), у субъекта, нуждающегося в этом, где было бы полезно введение инсулина. Это является важным открытием и обладает огромной терапевтической ценностью при лечении таких патологических состояний или заболеваний.

Следовательно, комбинацию, включающую по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение согласно настоящему изобретению, можно применять для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где данному субъекту было бы полезно введение инсулина. Таким образом, заболевания и патологические состояния, являющиеся основными мишенями для применения или способа по настоящему изобретению, представляют собой сахарный диабет (типа 1 или 2) или другие состояния, характеризующиеся гипергликемией, а также представляющие интерес метаболические заболевания и патологические состояния в целом, где метаболические действия инсулина имеют клиническую релевантность, такие как преддиабет, нарушенная толерантность к глюкозе, метаболический синдром, ожирение, кахексия, утрата/гибель бета-клеток *in vivo*, избыточный аппетит и воспаление. Все эти типы патологических состояний известны, и считают, что при таких состояниях полезно стабильное состояние метаболизма у субъекта, страдающего этим заболеванием/патологическим состоянием.

Соответственно, любой терапевтический режим, в который включено введение инсулина или соединений инсулина, может быть модифицирован в результате применения настоящего изобретения.

В одном аспекте изобретения полезный гликемический контроль в результате применения комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым при применении эквивалентной дозы IGlax у субъекта, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax.

Термин "комбинация является лучшей по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым при применении эквивалентной дозы IGlax у субъекта, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax" означает, что эта комбинация является лучшей по сравнению с эквивалентной дозой IGlax при режиме введения согласно этикетке IGlax при достижении лучшего гликемического контроля, определяемого на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения либо комбинации, либо IGlax.

IGlax (инсулин гларгин) представляет собой базальный инсулин, выпускаемый фирмой Sanofi Aventis под торговым названием Лантус®. Согласно инструкции по применению Лантус, вложенной в упаковку, IGlax следует принимать один раз в сутки и в одно и то же время каждые сутки.

В одном аспекте изобретения полезный гликемический контроль, осуществляемый комбинацией, включает снижение уровней HbA_{1c} у субъекта примерно до 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи в сутки. Снижение уровней HbA_{1c} у субъекта примерно до 7 может быть достигнуто примерно через 26 недель или даже менее.

В одном аспекте изобретения полезный гликемический контроль в результате применения комбинации определяют как лучший по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым при применении эквивалентной дозы IGlax у данного субъекта, что определяют на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax, и включающий снижение уровней HbA_{1c} у субъекта примерно до 7 или менее после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки.

Кроме полезного действия на уровни HbA_{1c}, комбинация по настоящему изобретению может также обладать полезным действием на уровни глюкозы в крови.

Комбинацию по настоящему изобретению вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта. Это означает, что комбинацию по настоящему изобретению вводят в такое же время или около такого же времени, когда происходит самый обильный прием пищи за сутки для данного субъекта, в характерном случае за короткий период до, например, примерно за 30 минут до или вплоть до короткого периода после, например, примерно через 30 минут после него.

Предпочтительно комбинация по настоящему изобретению позволяет достичь полезного гликемического контроля, поскольку обеспечивает гибкость для субъекта. Ряд преимуществ непосредственно следует из такого гибкого режима лечения.

Например, возможность гибкого введения делает его более удобным для пациентов. Например, пациенты вероятнее могут адаптировать введение к своему образу жизни, чем зависят от дозирования в фиксированные моменты времени, что может обладать преимуществом в случаях несоблюдения пациентом режима и схемы лечения или отклонения от него, где дозу вводят раньше или позже предназначенного времени

инъекции; если пациент, например, путешествует, является ребенком или подростком, занимается спортом или является сменным работником; либо по любой другой причине имеет нерегулярный образ жизни, либо для тех, у кого случается нарушение режима дня или его невозможно избежать. Другим примером, где гибкое введение обладает

5 преимуществом, является пример, когда пациент живет в центре сестринского ухода, или, если пациент по другой причине зависит от чьей-либо помощи при введении соединений инсулина. Повышенное удобство потенциально улучшит соблюдение пациентом режима и схемы лечения, в конечном счете, улучшая долгосрочный результат для пациента.

10 Пациент обладает даже еще большей гибкостью по сравнению с применением базальных инсулинов, подобных IGLar, которые необходимо инъектировать в одно и то же время каждые сутки.

Следовательно, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что полезный гликемический контроль (как определено в данном изобретении) может быть достигнут

15 в результате введения комбинации по настоящему изобретению во время или около времени самого обильного приема пищи, в характерном случае за короткий период до, например, примерно за 30 минут до, или вплоть до короткого периода после, например, примерно через 30 минут после него.

В экспериментальных исследованиях, представленных авторами изобретения, инсулин

20 деглюдек/инсулин аспарт (IDegAsp) вводили пациентам с диабетом типа 2 при самом обильном приеме пищи за сутки. Результаты, представленные в данном изобретении, представляли собой результаты рандомизированного контролируемого испытания фазы 3. В разделе Примеров данные представлены для комбинации IDegAsp, представляющей собой растворимую комбинацию инсулина деглюдек сверхдлительного

25 действия (70%) и инсулина аспарт (30%), которая обеспечивает покрытие как прандиального, так и базального инсулина. В этом 26-недельном открытом испытании коррекции до целевой величины исследовали эффективность и безопасность IDegAsp у пациентов с диабетом типа 2, ранее не подвергавшихся воздействию инсулина. В данных исследованиях участников (средние значения: 60,5 лет; гемоглобин A1C 8,4%; глюкоза

30 плазмы натощак (FPG; от англ. "fasting plasma glucose") 162 мг/дл; индекс массы тела (ИМТ) 25,1 кг/м²; продолжительность диабета 11,7 лет) рандомизировали для однократных инъекций в сутки (OD; от англ. "once a day") IDegAsp (n=147) или инсулина гларгина (IGlar; n=149), оба препарата ± вплоть до 2 пероральных антидиабетических лекарственных средств (OAD; от англ. "Oral Antidiabetic Drug") (за исключением

35 сульфонилмочевин (СМ), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) и глинидов). IDegAsp вводили перед самым обильным приемом пищи за сутки по усмотрению каждого участника (и поддерживали на протяжении всего испытания); IGLar дозировали согласно этикетке. Оба инсулина титровали до FPG менее 90 мг/дл. После 26 недель среднее значение HbA_{1C} составляло 7,0% для IDegAsp и 7,3% для IGLar. Было продемонстрировано

40 преимущество IDegAsp перед IGLar (расчетный показатель различия методов лечения (ETD; от англ. "estimated treatment difference") IDegAsp-IGlar: -0,28%-точек [-0,46; -0,10], p менее 0,001). Средняя FPG была сходной для IDegAsp и IGLar (103 по сравнению с 100 мг/дл; ETD IDegAsp-IGlar: 2,7 мг/дл [-5,2; 10,8], p=НД (недостаточно)). Подтвержденная гипогликемия (PG менее 56 мг/дл) была отмечена для 44% субъектов в обеих группах.

45 Также IDegAsp был ассоциирован с численно более низкими оценками общей подтвержденной (27%) и ночной подтвержденной гипогликемии (25%) по сравнению с IGLar (ориентировочная оценка отношения IDegAsp/IGlar: 0,73 [0,50; 1,08] p=НД и 0,75 [0,34; 1,64], p=НД, соответственно). Средние суточные дозы инсулина были сходными

между группами после завершения испытания (IDegAsp: 0,41 ед./кг; IGlax: 0,41 ед./кг), поскольку были прибавления массы тела по сравнению с базовым уровнем (0,7 кг обе группы). Общие оценки побочных эффектов были сходными между группами при отсутствии специфичного для лечения характера или группирования. В заключение, результаты показывают, что IDegAsp, дозируемый один раз в сутки с самым обильным приемом пищи за сутки, обеспечивал лучший долгосрочный гликемический контроль со значением FPG подобным IGlax, при численно более низкой оценке общей и ночной гипогликемии. Таким образом, в заключение, введение IDegAsp один раз в сутки обладает преимуществом по сравнению с IGlax у субъектов с диабетом типа 2.

Следовательно, в экспериментальных исследованиях, представленных авторами изобретения, они обнаружили, что комбинация LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu)des (B30) инсулина человека и IAsp при введении с самым обильным приемом пищи приводила в результате к благоприятным уровням HbA_{1c}, где эти уровни были лучшими, чем уровни, достигнутые в результате введения IGlax (данные не представлены).

Результаты авторов изобретения неожиданны с учетом открытий авторов Strojek et al (2009) Current Medical Research & Opinion vol 25 pages 2887 to 2894. В этой работе авторы исследовали инициацию один раз в сутки двухфазным инсулином аспарт 30 (BIAsp 30) по сравнению с IGlax у пациентов с диабетом типа 2, неадекватно контролируемых пероральными лекарственными средствами. В конце лечения эти авторы обнаружили, что средний уровень HbA_{1c} составлял 7,1% и 7,3% для BIAsp 30 и инсулина гларгина, соответственно. Эти авторы также обнаружили, что относительный риск (RR; от англ. "relative risk") встречаемости ночного гипогликемического эпизода (00:00-06.00 утра) был значительно выше для BIAsp 30, чем для инсулина гларгина (1,1 по сравнению с 0,5 эпизодов/год, RR^{1/4} 2,41, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,34; 4,34], p^{1/4} 0,003). Эти авторы также сообщили о трех серьезных гипогликемических эпизодах в каждой группе.

Результаты авторов изобретения неожиданны, поскольку в дополнительных исследованиях они обнаружили, что комбинация LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu)des (B30) инсулина человека и IAsp при введении с приемом пищи, который не представлял собой самый обильный прием пищи, например завтрак, приводила в результате к уровням HbA_{1c}, сравнимым с этими уровнями, достигаемыми в результате введения IGlax (данные не представлены).

Диабет

Термин "диабет" или "сахарный диабет" включает диабет типа 1, диабет типа 2, гестационный диабет (во время беременности) и другие состояния, вызывающие гипергликемию. Этот термин используют для метаболического расстройства, при котором поджелудочная железа продуцирует недостаточные количества инсулина, или при котором клетки организма неспособны соответствующим образом реагировать на инсулин, что, таким образом, предотвращает поглощение глюкозы клетками. В результате глюкоза накапливается в крови.

Диабет типа 1, также называемый инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и ювенильным диабетом, вызван деструкцией В-клеток, обычно приводящей к абсолютной недостаточности инсулина.

Диабет типа 2, также называемый инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) и диабетом взрослых, связан с преобладающей инсулинорезистентностью и, следовательно, относительной недостаточностью инсулина и/или преимущественно секреторной недостаточностью инсулина при инсулинорезистентности.

Другие показания

В одном воплощении изобретения комбинацию согласно настоящему изобретению применяют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения гипергликемии, включающей гипергликемию, вызванную стрессом, диабета типа 2, 5 нарушенной толерантности к глюкозе, диабета типа 1, ожогов, операционных ран, других заболеваний или повреждений, где при лечении необходим анаболический эффект, инфаркта миокарда, удара, коронарной болезни сердца, других сердечно-сосудистых расстройств, лечения тяжелобольных пациентов, страдающих и не страдающих диабетом, и полинейропатии.

10 В другом воплощении изобретения комбинацию согласно настоящему изобретению применяют в качестве лекарственного средства для замедления или предупреждения прогрессирования заболевания при диабете типа 2.

В одном воплощении изобретения комбинация согласно настоящему изобретению предназначена для применения в качестве лекарственного средства для лечения или 15 предупреждения гипергликемии, вызванной стрессом, диабета типа 2, нарушенной толерантности к глюкозе, диабета типа 1, а также ожогов, операционных ран и других заболеваний или повреждений, где при лечении необходим анаболический эффект, инфаркта миокарда, удара, коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний.

20 В следующем воплощении изобретение относится к способу лечения или предупреждения гипергликемии, включающей гипергликемию, вызванной стрессом, диабета типа 2, нарушенной толерантности к глюкозе, диабета типа 1, а также ожогов, операционных ран и других заболеваний или повреждений, где при лечении необходим анаболический эффект, инфаркта миокарда, коронарной болезни сердца и других 25 сердечно-сосудистых заболеваний, удара, где данный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, количества, эффективного для такого лечения, комбинации согласно настоящему изобретению.

Специфичная комбинированная терапия

Лечение комбинацией согласно настоящему изобретению можно также 30 комбинировать со вторым или более фармацевтически активных веществ, например, выбранных из антидиабетических средств, средств против ожирения, средств, регулирующих аппетит, гипотензивных средств, средств для лечения и/или предупреждения осложнений в результате диабета или связанных с диабетом. И средств для лечения и/или предупреждения осложнений в результате ожирения или связанных 35 с ожирением.

Компоненты комбинации согласно настоящему изобретению можно вводить одновременно или последовательно. Эти факторы могут поставляться в единой дозируемой форме, где единая дозируемая форма содержит оба соединения, или в форме набора из частей, включающего препарат комбинации согласно настоящему 40 изобретению в качестве первой стандартной дозируемой формы и препарат комбинации согласно настоящему изобретению в качестве второй стандартной дозируемой формы. Если первая, либо вторая, либо третья и т.д. стандартная дозируемая форма указана на протяжении всего данного описания, это не указывает на предпочтительный порядок введения, а сделано исключительно в целях удобства.

45 Под "одновременным" дозированием препарата комбинации согласно настоящему изобретению подразумевают введение соединений в единой дозируемой форме или введение первого средства, за которым следует введение второго средства с промежутком времени не более 15 минут, предпочтительно 10, более предпочтительно

5, более предпочтительно 2 минут. Каждый фактор можно вводить первым.

Под "последовательным" дозированием подразумевают введение первого средства, за которым следует введение второго средства с промежутком времени более 15 минут. Любую из двух стандартных дозируемых форм можно вводить первой. Предпочтительно

оба препарата вводят посредством одного и того же внутривенного доступа.

Предпочтительно комбинация согласно настоящему изобретению включает первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение в одном и том же препарате, то есть в одной и той же композиции.

Инсулин

Термин "инсулин человека", как используют в данном изобретении, означает инсулиновый гормон человека, структура и свойства которого хорошо известны. Инсулин человека имеет две полипептидные цепи, названные А-цепью и В-цепью. А-цепь представляет собой пептид из 21 аминокислоты, а В-цепь представляет собой пептид из 30 аминокислот, где две цепи соединены дисульфидными мостиковыми

связями: первой мостиковой связью между цистеином в положении 7 А-цепи и цистеином в положении 7 В-цепи, и второй мостиковой связью между цистеином в положении 20 А-цепи и цистеином в положении 19 В-цепи. Третья мостиковая связь находится между цистеинами в положении 6 и 11 А-цепи.

В организме человека этот гормон синтезируется в виде одноцепочечного предшественника проинсулина (препроинсулина), состоящего из препептида из 24 аминокислот, за которым следует проинсулин, содержащий 86 аминокислот, в следующей конфигурации: препептид-В-Arg Arg-C-Lys Arg-A, в которой С представляет собой соединительный пептид из 31 аминокислоты. Arg-Arg и Lys-Arg представляют собой сайты расщепления для отщепления соединительного пептида от А и В цепей.

"Инсулин" согласно изобретению следует понимать в данном описании как инсулин человека или инсулин из другого вида, такой как, например, инсулин свиньи или быка.

Термин "инсулиновый пептид", как используют в данном изобретении, означает пептид, представляющий собой либо инсулин человека, либо его аналог или производное, обладающее активностью инсулина.

Подразумевают, что термин "родительский инсулин", как используют в данном изобретении, означает инсулин до того, как к нему применяют какие-либо модификации.

Аналоги инсулина

Термин "аналог инсулина", как используют в данном изобретении, означает модифицированный инсулин человека, где один или более аминокислотных остатков инсулина заменено другими аминокислотными остатками и/или где один или более аминокислотных остатков делетировано из инсулина и/или где один или более аминокислотных остатков добавлено к инсулину и/или встроено в него.

В одном воплощении изобретения аналог инсулина включает менее 10 модификаций аминокислот (замен, делеций, добавлений (включая инсерции) и любых их комбинаций) относительно инсулина человека, альтернативно менее 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификации относительно инсулина человека.

Модификации в молекуле инсулина обозначены с указанием цепи (А или В), положения и одно- или трехбуквенного кода для аминокислотного остатка, замещающего нативный аминокислотный остаток.

Под "desB30" или "B(1-29)" подразумевают В-цепь природного инсулина или его аналога, где отсутствует аминокислота B30, а "A(1-21)" означает А-цепь природного инсулина. Таким образом, например, A21Gly,B28Asp,desB30 инсулин человека представляет собой аналог инсулина человека, где аминокислота в положении 21 в А-

цепи заменена глицином, аминокислота в положении 28 в В-цепи заменена аспарагиновой кислотой, и аминокислота в положении 30 в В-цепи делетирована.

В данном описании термины, подобные "A1", "A2" и "A3" и т.д., указывают на аминокислоту в положении 1, 2 и 3 и т.д., соответственно, в А-цепи инсулина (считая с N-конца). Аналогично, термины, подобные B1, B2 и B3 и т.д., указывают на аминокислоту в положении 1, 2 и 3 и т.д., соответственно, в В-цепи инсулина (считая с N-конца). При использовании однобуквенных кодов для аминокислот термины, подобные A21A, A21G и A21Q, означают, что аминокислота в положении A21 представляет собой A, G и Q, соответственно. При использовании трехбуквенных кодов для аминокислот соответствующие выражения представляют собой A21Ala, A21Gly и A21Gln, соответственно.

В данном изобретении термины "A(0)" или "B(0)" указывают на положения аминокислот в N-концевом положении по отношению к A1 или B1, соответственно. Термины A(-1) или B(-1) указывают на положения первых аминокислот в N-концевом положении по отношению к A(0) или B(0), соответственно. Таким образом, A(-2) и B(-2) указывают на положения аминокислот в N-концевом положении по отношению к A(-1) или B(-1), соответственно, A(-3) и B(-3) указывают на положения аминокислот в N-концевом положении по отношению к A(-2) или B(-2), соответственно, и т.д. Термины A22 или B31 указывают на положения аминокислот в С-концевом положении по отношению к A21 или B30, соответственно. Термины A23 или B32 указывают на положения первых аминокислот в С-концевом положении по отношению к A22 или B31, соответственно. Таким образом, A24 и B33 указывают на положения аминокислот в С-концевом положении по отношению к A23 и B32, соответственно, и т.д.

В данном изобретении термин "аминокислотный остаток" представляет собой аминокислоту, из которой предварительно удалена гидроксигруппа из карбоксигруппы и/или из которой предварительно удален атом водорода из аминогруппы.

Примерами аналогов инсулина являются аналоги, в которых Pro в положении 28 В-цепи заменен Asp, Lys, Leu, Val или Ala и/или Lys в положении B29 заменен Pro, Glu или Asp. Кроме того, Asn в положении B3 может быть заменен Thr, Lys, Gln, Glu или Asp. Аминокислотный остаток в положении A21 может быть заменен Gly. Также одна или более аминокислот может быть добавлено к С-концу А-цепи и/или В-цепи, как, например, Lys. Аминокислота в положении B1 может быть заменена Glu. Аминокислота в положении B16 может быть заменена Glu или His. Следующими примерами аналогов инсулина являются делеционные аналоги, например, аналоги, в которых аминокислота B30 в инсулине человека делетирована (des(B30) инсулин человека), аналоги инсулина, в которых аминокислота B1 в инсулине человека делетирована (des(B1) инсулин человека), des(B28-B30) инсулин человека и des(B27) инсулин человека). Аналоги инсулина, где А-цепь и/или В-цепь имеет N-концевое удлинение, и аналоги инсулина, в которых А-цепь и/или В-цепь имеет С-концевое удлинение, например, два остатка аргинина, добавленные к С-концу В-цепи, также являются примерами аналогов инсулина. Следующими примерами являются аналоги инсулина, содержащие комбинации указанных мутаций. Аналоги инсулина, в которых аминокислота в положении A14 представляет собой Asn, Gln, Glu, Arg, Asp, Gly или His, аминокислота в положении B25 представляет собой His, и которые необязательно дополнительно содержат одну или более дополнительных мутаций, являются дополнительными примерами аналогов инсулина. Аналоги инсулина человека, в которых аминокислотный остаток в положении A21 представляет собой Gly, и где аналог инсулина дополнительно удлинен на С-конце двумя остатками аргинина, также являются примерами аналогов инсулина.

Следующие примеры аналогов инсулина включают следующие аналоги:

DesB30 инсулин человека; AspB28 инсулин человека; AspB28,desB30 инсулин человека; LysB3,GluB29 инсулин человека; LysB28,ProB29 инсулин человека; GlyA21,ArgB31,ArgB32 инсулин человека; GluA14,HisB25 инсулин человека; HisA14,HisB25 инсулин человека; GluA14,HisB25,desB30 инсулин человека; HisA14,HisB25,desB30 инсулин человека; GluA14,HisB25,desB27,desB28,desB29,desB30 инсулин человека; GluA14,HisB25,GluB27,desB30 инсулин человека; GluA14,HisB16,HisB25,desB30 инсулин человека; HisA14,HisB16,HisB25,desB30 инсулин человека; HisA8,GluA14,HisB25,GluB27,desB30 инсулин человека; HisA8,GluA14,GluB1,GluB16,HisB25,GluB27,desB30 инсулин человека; and HisA8,GluA14,GluB16,HisB25,desB30 инсулин человека.

Следовательно, аналог инсулина, применяемый в настоящем изобретении, может включать полипептид, имеющий молекулярную структуру, представляющую собой предварительно дериватизированную структуру природного инсулина, например, инсулина человека, путем делеции и/или замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка, встречающегося в природном инсулине, и/или добавления по меньшей мере одного аминокислотного остатка. Добавленные и/или замененные аминокислотные остатки могут представлять собой либо кодируемые аминокислотные остатки, либо другие природные остатки, либо исключительно синтетические аминокислотные остатки.

Например, аналоги инсулина могут представлять собой аналоги, в которых положение 28 В-цепи может быть модифицирован от остатка Pro на остаток Asp, Lys или Ile. В другом воплощении изобретения Lys в положении B29 модифицирован на Pro. В одном воплощении изобретения B30 может представлять собой Lys, и тогда B29 может представлять собой любую кодируемую аминокислоту за исключением Cys, Met, Arg и Lys.

Например, Asn в положении A21 может быть модифицирован на Ala, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Ser, Thr, Trp, Tyr или Val, в частности, на Gly, Ala, Ser или Thr, и предпочтительно на Gly.

Например, Asn в положении B3 может быть модифицирован на Lys или Asp.

Следующими примерами аналогов инсулина являются следующие аналоги: des(B30) инсулин человека; аналоги des(B30) инсулина человека; аналоги инсулина, в которых PheB1 делегирован; аналоги инсулина, в которых А-цепь и/или В-цепь имеет N-концевое удлинение, и аналоги инсулина, в которых А-цепь и/или В-цепь имеет С-концевое удлинение. Так, один или два Arg могут быть присоединены в положении B1.

Выражение "кодируемая аминокислота" или "кодируемый аминокислотный остаток" используют для указания аминокислоты или аминокислотного остатка, который может кодироваться триплетом ("кодоном") нуклеотидов.

Следующие примеры аналогов инсулина включают аналоги, имеющие аминокислотный остаток, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи.

Выражение "аминокислотный остаток, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи" означает такие аминокислотные остатки, как Asp, Glu и hGlu. Аминокислоты могут находиться либо в L-, либо в D-конфигурации. Если ничего не указано, это означает, что аминокислотный остаток находится в L-конфигурации.

Следующие примеры аналогов инсулина включают аналоги, имеющие аминокислотный остаток, имеющий нейтральную боковую цепь. Выражение "аминокислотный остаток, имеющий нейтральную боковую цепь" означает такие аминокислотные остатки, как Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Pro, Ser, Thr, Cys, Met, Tyr, Asn и Gln.

Производные инсулина

Термин "производное инсулина", как используют в данном изобретении, означает химически модифицированный родительский инсулин или его аналог, где модификация (модификации) находится в форме присоединения амидов, углеводов, алкильных групп, ацильных групп, сложных эфиров, ПЭГилирований и тому подобного. Примерами производных инсулина человека согласно изобретению являются следующие

производные: LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека, N^εB29-ω-карбокси-пентадеканоил-γ-L-глутамиламид desB30 инсулин человека, N^εB29-ω-карбокси-пентадеканоил-γ-амино-бутаноил desB30 инсулин человека, N^εB29-(Nα-(Sar-OC(CH₂)¹³CO)-γ-Glu) desB30 инсулин человека, N^εB29-гексадекандиоил-γ-амино-бутаноил desB30 инсулин человека, N^εB29-гексадекандиоил-γ-L-Glu-амид desB30 инсулин.

Чтобы осуществить ковалентное присоединение молекулы (молекул) полимера к полипептиду, гидроксильные концевые группы молекулы полимера приводят в активированную форму, то есть с реактивными функциональными группами.

Подходящие активированные полимерные молекулы имеются в продаже, например, от фирмы Shearwater Corp., Huntsville, Ala., USA, или от фирмы PolyMASC Pharmaceuticals plc, UK. Альтернативно полимерные молекулы могут быть активированы

традиционными способами, известными в данной области техники, например, как раскрыто в документе WO 90/13540. Конкретные примеры активированных линейных или разветвленных полимерных молекул, применяемых в настоящем изобретении, приведены в каталогах Shearwater Corp. 1997 и 2000 (Functionalized Biocompatible Polymers for Research and pharmaceuticals, Polyethylene Glycol and Derivatives, включены в данное изобретение посредством ссылки). Конкретные примеры активированных полимеров ПЭГ включают следующие линейные ПЭГ: N-гидрокси-сукцинимид (NHS; от англ. "N-hydroxy-succinimide")-ПЭГ (например, SPA-ПЭГ, SSPA-ПЭГ, SBA-ПЭГ, SS-ПЭГ, SSA-ПЭГ, SC-ПЭГ, SG-ПЭГ и SCM-ПЭГ) и NOR-ПЭГ), BTC-ПЭГ, EPOX-ПЭГ, NCO-ПЭГ, NPC-ПЭГ, CDI-ПЭГ, ALD-ПЭГ, TRES-ПЭГ, VS-ПЭГ, IODO-ПЭГ и MAL-ПЭГ, и разветвленные ПЭГ, такие как ПЭГ2-NHS, а также раскрытые в патенте US №5932462 и в патенте US №5643575.

Конъюгацию полипептидов и активированных полимерных молекул проводят путем использования любого традиционного способа, например, раскрытого в следующих ссылках (где также раскрыты подходящие способы активации полимерных молекул):

R.F. Taylor, (1991), "Protein immobilisation. Fundamental and applications", Marcel Dekker, N.Y.; S.S. Wong, (1992), "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking", CRC Press, Boca Raton; G.T. Hermanson et al., (1993), "Immobilized Affinity Ligand Techniques", Academic Press, N.Y.). Специалистам в данной области техники известно, что используемый способ активации и/или химии конъюгации зависит от присоединяемой группы (групп) полипептида (примеры которых дополнительно приведены выше), а также от функциональных групп полимера (например, представляющих собой амин, гидроксил, карбоксил, альдегид, сульфгидрил, сукцинимидил, малеимид, винилсульфон или галогеноацетат).

Следовательно, производное инсулина по настоящему изобретению может включать природный инсулин или аналог инсулина, химически модифицированный, например, введением боковой цепи в одном или более положений инсулинового каркаса, либо окисляющих или восстанавливающих групп аминокислотных остатков в инсулине, либо преобразованием свободной карбоксильной группы в сложноэфирную группу,

либо ацилированием свободной аминогруппы или гидроксигруппы.

Фармацевтические препараты белка

Инъекционные композиции, содержащие комбинацию по настоящему изобретению, могут быть получены с использованием традиционных методов фармацевтической промышленности, включающих растворение и смешивание ингредиентов надлежащим образом с получением желаемого конечного продукта. Так, согласно одному методу комбинацию по настоящему изобретению растворяют в количестве воды, несколько меньшем, чем конечный объем композиции, которая должна быть получена. Изотонический агент, консервант и буфер добавляют по мере необходимости и доводят значение pH раствора, если необходимо, используя кислоту, например, соляную кислоту или основание, например, водный раствор гидроксида натрия, по необходимости. Наконец, объем раствора доводят водой до получения желаемой концентрации ингредиентов.

Точнее, препарат инсулина по данному изобретению, например, раствор или суспензия, может быть получен путем растворения комбинации по настоящему изобретению в водной среде в слабокислых условиях, например, при концентрации в диапазоне от примерно 240 до примерно 2400 нмоль/мл. Водную среду делают изотонической, например, хлоридом натрия или глицерином. Кроме того, водная среда может содержать буферы, такие как ацетат или цитрат, консерванты, такие как метакрезол или фенол, и ионы цинка, например, цинк может присутствовать в концентрации выше 4 атомов цинка на 6 молекул производных инсулина, например, 4,5 атомов цинка на 6 молекул производных инсулина, 5 атомов цинка на 6 молекул производных инсулина, 6 атомов цинка на 6 молекул производных инсулина или вплоть до 12 атомов цинка на 6 молекул производных инсулина. Значение pH раствора доводят в направлении нейтральности, не приближаясь слишком близко к изоэлектрической точке соединения по данному изобретению во избежание потенциального осаждения. Значение pH конечного препарата инсулина зависит от того, какие соединения по данному изобретению используют, от концентрации ионов цинка и от концентрации соединения по данному изобретению. Препарат инсулина стерилизуют, например, путем стерильного фильтрования.

Первое инсулиноподобное соединение

Комбинация по настоящему изобретению включает первое инсулиноподобное соединение, обладающее более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение.

В одном воплощении изобретения первое и/или второе инсулиноподобное соединение в физиологических условиях проявляет, по меньшей мере частично, связывание рецептора инсулина и/или активацию (потенцирование) природного инсулина, предпочтительно по меньшей мере 0,01% связывания рецептора инсулина и/или активацию (потенцирование) природного инсулина, например, по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 140% или по меньшей мере 150% связывания рецептора инсулина и/или активацию (потенцирование) природного инсулина.

Связывание рецептора инсулина можно определять любыми подходящими способами, известными в данной области техники. Тем не менее, предпочтительно связывание рецептора инсулина определяют, используя способ, предложенный в приведенных

выше примерах (анализ (I) - Связывание рецептора инсулина).

Активацию рецептора инсулина (потенцирование) можно определять любыми подходящими способами, известными в данной области техники. Тем не менее, предпочтительно активацию рецептора инсулина определяют, используя способ, предложенный в приведенных выше примерах (анализ (II) - Потенцирование).

В одном воплощении изобретения первое и/или второе соединение инсулина имеет период полувыведения, составляющий по меньшей мере 18 часов, как, например, по меньшей мере 24 часа, где период полувыведения можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения. В одном воплощении изобретения первое и/или второе соединение инсулина имеет период полувыведения, составляющий по меньшей мере 12 часов, например, по меньшей мере 12 часов, и менее 24 часов, где период полувыведения можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения.

В этом отношении для некоторых воплощений изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой по меньшей мере инсулин длительного действия.

В одном воплощении изобретения термин "инсулин длительного действия" означает, что инсулиноподобное соединение обладает действием инсулина или пролонгированным профилем действия (например, поддержания сахара в крови на постоянном и стабильном уровне) в течение вплоть до 24 часов.

В одном воплощении изобретения инсулин длительного действия проявляет период полувыведения, составляющий по меньшей мере 10 часов, в физиологических условиях при подкожной инъекции, например, по меньшей мере 12,5 часов, по меньшей мере 15 часов, по меньшей мере 17,5 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 22,5 часов, по меньшей мере 25 часов, по меньшей мере 27,5 часов, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 32,5 часов, по меньшей мере 35 часов, по меньшей мере 37,5 часов или по меньшей мере 40 часов. Предпочтительно инсулин длительного действия проявляет период полувыведения, меньший или равный 24 ч, в физиологических условиях при подкожной инъекции, например, меньший или равный 22 ч, меньший или равный 20 ч, меньший или равный 18 ч, меньший или равный 16 ч или меньший или равный 14 ч.

Период полувыведения инсулина можно определить любыми подходящими способами, известными в данной области техники (например, см. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M, 2013, 'Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin' Diabetes Obes Metab., 15(4):301-9; и/или Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup N, Naahr H, 2012, 'Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes' Diabetes Obes Metab., 14(10):944-50, где описания данных документов включены в настоящее изобретение посредством ссылки). Период полувыведения инсулина можно также определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения. Предпочтительно период полувыведения инсулина определяют, используя способ, приведенный в Анализе (III) данного изобретения.

В этом отношении для некоторых воплощений изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой инсулин сверхдлительного действия.

В одном воплощении изобретения термин "инсулин сверхдлительного действия" означает, что инсулиноподобное соединение обладает действием инсулина или пролонгированным профилем действия (например, поддержания сахара в крови на постоянном и стабильном уровне) в течение более 24 часов.

В одном воплощении изобретения инсулин сверхдлительного действия проявляет период полувыведения более 18 ч в физиологических условиях при подкожной инъекции,

например, более 20 ч, более 22 ч или более 24 ч.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения первое инсулиноподобное соединение обладает пролонгированным профилем действия.

В одном воплощении изобретения "пролонгированный профиль действия" определяют как среднее время до потери контроля глюкозы по меньшей мере 20 часов, где среднее время до потери контроля глюкозы можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения.

В одном воплощении изобретения инсулиноподобное соединение, применяемое в настоящем изобретении, обладает следующими свойствами: 1) достаточно пролонгированным профилем действия и/или периодом полувыведения у большинства субъектов, и необязательно 2) относительно плоской и стабильной формой профиля активности, чтобы не вызвать нежелательного повышения действия инсулина при применении на коротком интервале дозирования. Показатель продолжительности действия при клиническом применении может быть получен в экспериментальных условиях, например, путем применения метода эугликемического кламп-теста (L. Heinemann and J.H. Anderson-Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther 6 (5):698-718, 2004), используемого в Клиническом Примере 1. Показатель плоскости профиля активности при клиническом применении может быть получен в экспериментальных условиях, как описано в Клиническом Примере 1 или в Клиническом Примере 2. Показатель стабильности профиля активности при клиническом применении может быть получен в экспериментальных условиях, как описано в Клиническом Примере 1 или в Клиническом Примере 2.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение не имеет относительно высокого пика профиля активности. Этот пик определяют как максимум в кривой, когда инфузию глюкозы наносят на график против времени с момента введения лекарственного средства. Показатель профиля пика активности при клиническом применении может быть получен в экспериментальных условиях, как описано в Клиническом Примере 1 или в Клиническом Примере 2.

Предпочтительно первое и/или второе инсулиноподобное соединение вызывает у субъекта максимальное отклонение от средней концентрации инсулина (AUCF %) в течение 24-часового периода, составляющее не более ± 18 , например, не более ± 17 , не более ± 16 , не более ± 15 , не более ± 14 , не более ± 13 , не более ± 12 , не более ± 11 , не более ± 10 , не более ± 9 , не более ± 8 , не более ± 7 , не более ± 6 , не более ± 5 , не более ± 4 , не более ± 3 , не более ± 2 , не более ± 1 , не более $\pm 0,5$, не более $\pm 0,1$.

Максимальное отклонение от средней концентрации инсулина (AUCF %) может быть определено любыми подходящими способами, известными в данной области техники (см., например, Heise et al., Poster EASD 2011).

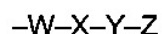
В одном воплощении изобретения первое и/или второе инсулиноподобное соединение предпочтительно обеспечивает стабильный и равномерно распределенный эффект снижения глюкозы в течение интервала дозирования. Например, скорость инфузии глюкозы (GIR; от англ. "glucose infusion rate") в течение 24-часового интервала дозирования (tau), количественно определенное на основании оценки отношения AUC для суб-площадей под профилями GIR для всех четырех 6-часовых интервалов измерения (доля GIR AUC: $AUC_{GIR,0-6 \text{ ч,SS}}/AUC_{GIR,T,SS}$; $AUC_{GIR,6-12 \text{ ч,SS}}/AUC_{GIR,T,SS}$; $AUC_{GIR,12-18 \text{ ч,SS}}/AUC_{GIR,T,SS}$; $AUC_{GIR,18-24 \text{ ч,SS}}/AUC_{GIR,T,SS}$) должно быть близким к распределению 25:25:25:25% (предпочтительно $\pm 8\%$, например, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ или $\pm 0,1\%$).

Кроме того, флуктуация GIR на протяжении интервала дозирования предпочтительно настолько мала, насколько возможно. Флуктуацию GIR можно оценивать на основании

показателя $AUC_{FGIR,T}$: который оценивает, насколько профиль GIR индивидуума отклоняется от его/ее среднего значения GIR за 24 ч). Предпочтительно $AUC_{FGIR,T}$ составляет не более 58 (например, не более 57, не более 56, не более 55, не более 54, не более 53, не более 52, не более 51 или не более 50). Флуктуацию GIR ($AUC_{FGIR,T}$) можно
 5 оценивать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Тем не менее, в одном воплощении изобретения GIR ($AUC_{FGIR,T}$) оценивают согласно способу, описанному в статье Heise et al., 2012, Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(9):859-64.

В одном предпочтительном воплощении изобретения первое инсулиноподобное
 10 соединение представляет собой любое одно или более чем одно из соединений, раскрытых в документе WO 2005/012347. В некоторых случаях на эти соединения ссылаются как на "производные '347".

Настоящее изобретение включает воплощения, где первое инсулиноподобное соединение представляет собой производное '347, то есть производное природного
 15 инсулина или аналог инсулина, имеющего боковую цепь, присоединенную либо к α -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина, где боковая цепь имеет общую формулу (I):



20 где W представляет собой:

- остаток α -аминокислоты, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи, где данный остаток образует с одной из его карбоново-кислотных групп амидную группу вместе с α -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или
 25 вместе с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина;

- цепь, состоящую из двух, трех или четырех остатков α -аминокислот, связанных вместе посредством амидных связей, где данная цепь посредством амидной связи связана с α -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или с ϵ -аминогруппой
 30 остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина, где аминокислотные остатки W выбраны из группы аминокислотных остатков, имеющих нейтральную боковую цепь, и аминокислотных остатков, имеющих карбоново-кислотную группу в боковой цепи, так что W имеет по меньшей мере один аминокислотный остаток, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи; или

- ковалентную связь от X к α -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина;

35 где X представляет собой группу:

-CO-;

-COCH(COOH)CO-;

-CON(CH₂COOH)CH₂CO-;

40 -CON(CH₂COOH)CH₂CON(CH₂COOH)CH₂CO-;

-CON(CH₂CH₂COOH)CH₂CH₂CO-;

-CON(CH₂CH₂COOH)CH₂CH₂CON(CH₂CH₂COOH)CH₂CH₂CO-;

-CONHCH(COOH)(CH₂)₄NHCO-;

45 -CON(CH₂CH₂COOH)CH₂CO-; или

-CON(CH₂COOH)CH₂CH₂CO-,

которая

а) когда W представляет собой аминокислотный остаток или цепь из аминокислотных

остатков, посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W, или,

б) когда W представляет собой ковалентную связь, посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи

родительского инсулина;

где Y представляет собой:

-(CH₂)_m- где m представляет собой целое число в интервале от 6 до 32;

- двухвалентную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 группы -CH=CH- и достаточное число групп -CH₂-, чтобы получить суммарное число атомов углерода в цепи в интервале от 10 до 32;

- двухвалентную углеводородную цепь формулы -(CH₂)_vC₆H₄(CH₂)_w-, где v и w представляют собой целые числа или одно из них равно нулю, так что сумма v и w находится в интервале от 6 до 30; и

где Z представляет собой:

-COOH;

-CO-Asp;

-CO-Glu;

-CO-Gly;

-CO-Sar;

-CH(COOH)₂;

-N(CH₂COOH)₂;

-SO₃H; или

-PO₃H;

и любые его комплексы с Zn²⁺ при условии, что, когда W представляет собой ковалентную связь, и X представляет собой -CO-, тогда Z отличается от -COOH.

В одном воплощении изобретения боковая цепь -W-X-Y-Z присоединена к α -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи родительского инсулина.

В другом воплощении изобретения боковая цепь -W-X-Y-Z присоединена к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина.

В одном более конкретном аспекте данного воплощения изобретения боковая цепь -W-X-Y-Z присоединена к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в положении 28 В-цепи.

В следующем более конкретном аспекте данного воплощения изобретения боковая цепь -W-X-Y-Z присоединена к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в положении 29 В-цепи.

В следующем более конкретном аспекте данного воплощения изобретения боковая цепь -W-X-Y-Z присоединена к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в положении 30 В-цепи.

Субструктура W боковой цепи -W-X-Y-Z может представлять собой ковалентную связь. Альтернативно W может представлять собой остаток α -аминокислоты, имеющей карбоново-кислотную группу в боковой цепи, и содержащей суммарно от 4 до 10 атомов углерода. В частности, W может представлять собой остаток α -аминокислоты, которая может кодироваться генетическим кодом. Таким образом, W может быть, например, выбран из группы, состоящей из α -Asp, β -Asp, α -Glu и γ -Glu. Дополнительными вариантами для W являются, например, α -hGlu и δ -hGlu.

В следующем воплощении изобретения W представляет собой цепь, состоящую из двух остатков α -аминокислот, одна из которых имеет от 4 до 10 атомов углерода и карбоново-кислотную группу в боковой цепи, тогда как другая имеет от 2 до 11 атомов углерода, но не имеет свободную карбоново-кислотную группу. Остаток α -аминокислоты без свободной карбоново-кислотной группы может представлять собой остаток нейтральной, кодируемой α -аминокислоты. Примерами W согласно данному воплощению изобретения являются следующие группы: 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 и Gly- δ -hGlu.

В следующем воплощении изобретения W представляет собой цепь, состоящую из двух остатков α -аминокислот, независимо имеющих от 4 до 10 атомов углерода, и где обе имеют карбоново-кислотную группу в боковой цепи. Один из этих остатков α -аминокислот или оба из них могут представлять собой остатки кодируемых α -аминокислот. Примерами W согласно данному воплощению изобретения являются следующие группы: 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 и δ -hGlu- δ -hGlu.

В следующем воплощении изобретения W представляет собой цепь, состоящую из трех остатков α -аминокислот, независимо имеющих от 4 до 10 атомов углерода, где аминокислотные остатки этой цепи выбраны из группы остатков, имеющих нейтральную боковую цепь, и остатков, имеющих карбоново-кислотную группу в боковой цепи, так что эта цепь имеет по меньшей мере один остаток, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи. В одном воплощении изобретения аминокислотные остатки представляют собой кодируемые остатки.

В следующем воплощении изобретения W представляет собой цепь, состоящую из четырех остатков α -аминокислот, независимо имеющих от 4 до 10 атомов углерода, где аминокислотные остатки этой цепи выбраны из группы остатков, имеющих нейтральную боковую цепь, и остатков, имеющих карбоново-кислотную группу в боковой цепи, так что эта цепь имеет по меньшей мере один остаток, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи. В одном воплощении изобретения аминокислотные остатки представляют собой кодируемые остатки.

В одном воплощении изобретения W может быть соединен с ϵ -аминогруппой остатка Lys в В-цепи посредством производного мочевины.

Субструктура X боковой цепи -W-X-Y-Z может представлять собой группу формулы -CO- которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь, с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина.

В следующем воплощении изобретения субструктура X боковой цепи может представлять собой группу формулы -COCH(COOH)CO-, которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина.

В следующем воплощении изобретения субструктура X боковой цепи может

представлять собой группу формулы $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CO}-$, которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи

В следующем воплощении изобретения субструктура X боковой цепи может представлять собой группу формулы $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CO}-$, которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи

В следующем воплощении изобретения субструктура X боковой цепи может представлять собой группу формулы $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи

В следующем воплощении изобретения субструктура X боковой цепи может представлять собой группу формулы $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CO}-$, которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи

В следующем воплощении изобретения субструктура X боковой цепи может представлять собой группу формулы $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи

В следующем воплощении изобретения субструктура X боковой цепи может представлять собой группу формулы $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, которая посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W или, когда W представляет собой ковалентную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи

Субструктура Y боковой цепи -W-X-Y-Z может представлять собой группу формулы $-(\text{CH}_2)_m-$ где m представляет собой целое число в интервале от 6 до 32, от 8 до 20, от 12 до 20 или 12-16.

В другом воплощении изобретения Y представляет собой двухвалентную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 группы $-\text{CH}=\text{CH}-$ и достаточное число групп $-\text{CH}_2-$, достаточное для получения суммарного числа атомов углерода в цепи в диапазоне от 6 до 32, от 10 до 32, от 12 до 20 или 12-16.

В другом воплощении изобретения Y представляет собой двухвалентную углеводородную цепь формулы $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$, где v и w представляют собой целые числа, или одно из них равно нулю, так что сумма v и w находится в интервале от 6 до 30, от 10 до 20 или 12-16.

В одном воплощении изобретения субструктура Z боковой цепи -W-X-Y-Z представляет собой -COOH при условии, что, когда W представляет собой ковалентную связь, и X представляет собой -CO-, тогда Z отличается от -COOH. В одном воплощении изобретения Z представляет собой -COOH. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -CO-Asp. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -CO-Glu. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -CO-Gly. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -CO-Sar. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -CH(COOH)₂. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -N(CH₂COOH)₂. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -SO₃H. В другом воплощении изобретения Z представляет собой -PO₃H.

В следующем воплощении изобретения W выбран из группы, состоящей из α-Asp, β-Asp, α-Glu и γ-Glu; X представляет собой -CO- или -COCH(COOH)CO; Y представляет собой -(CH₂)_m-, где m представляет собой целое число в интервале 12-18, и Z представляет собой -COOH или -CH(COOH)₂.

Инсулиновая группировка, в настоящем тексте также называемая родительским инсулином, производного '347 может представлять собой природный инсулин, такой как инсулин человека или инсулин свиньи. Альтернативно родительский инсулин может представлять собой аналог инсулина.

В одной группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении A21 представляет собой Asn.

В другой группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении A21 представляет собой Gly. Конкретными примерами из этой группы аналогов являются следующие аналоги: Gly^{A21} инсулин человека, Gly^{A21} des(B30)инсулин человека и GlyA²¹Arg^{B31}Arg^{B32} инсулин человека.

В другой группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении B1 делетирован. Конкретным примером из данной группы аналогов родительского инсулина является des(B1) инсулин человека.

В другой группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении B30 делетирован. Конкретным примером из данной группы аналогов родительского инсулина является des(B30) инсулин человека.

В другой группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении B28 представляет собой Asp. Конкретным примером из данной группы аналогов родительского инсулина является Asp^{B28} инсулин человека (или иначе указанный как AspB28).

В другой группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении B28 представляет собой Lys, а аминокислотный остаток в положении B29 представляет собой Pro. Конкретным примером из данной группы аналогов родительского инсулина является Lys^{B28}Pro^{B29} инсулин человека.

В другой группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении B30 представляет собой Lys, а аминокислотный остаток в положении B29 представляет собой любую кодируемую аминокислоту за исключением Cys, Met, Arg и Lys. Примером является аналог инсулина, где аминокислотный остаток в положении B29 представляет собой Thr, а аминокислотный остаток в положении B30 представляет собой Lys. Конкретным примером из данной группы аналогов родительского инсулина является Thr^{B29}Lys^{B30} инсулин человека.

В другой группе аналогов родительского инсулина аминокислотный остаток в положении В3 представляет собой Lys, а аминокислотный остаток в положении В29 представляет собой Glu. Конкретным примером из данной группы аналогов родительского инсулина является Lys^{В3}Glu^{В29} инсулин человека.

В одном воплощении изобретения родительский инсулин выбран из группы, состоящей из инсулина человека; des(B1) инсулина человека; des(B30) инсулина человека; GlyA21 инсулина человека; GlyA21 des(B30)инсулина человека; AspB28 инсулина человека; инсулина свиньи; LysB28ProB29 инсулина человека; GlyA21ArgB31ArgB32 инсулина человека; и LysB3GluB29 инсулина человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение в изобретении обладает достаточно пролонгированным профилем действия у большинства субъектов и необязательно относительно плоской и стабильной формой профиля активности.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение обладает достаточно пролонгированным профилем действия у большинства субъектов, определенным как среднее время до потери контроля глюкозы, составляющее по меньшей мере 20 часов, например, от 20 до 50 часов, от 20 до 45 часов, от 24 до 45 часов, от 26 до 45 часов, от 30 до 50 часов, от 35 до 50 часов, по меньшей мере 26 часов, более чем 26 часов, более чем 26 часов и вплоть до 50 часов, более чем 26 часов и вплоть до 50 часов, по меньшей мере 28 часов, от 28 до 50 часов, по меньшей мере 30 часов, от 30 до 45 часов, по меньшей мере 35 часов, от 35 до 45 часов, по меньшей мере 38 часов, по меньшей мере от примерно 40 часов вплоть до примерно 45 часов или примерно 40 часов после введения данного инсулина, где пролонгированный профиль действия можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение обладает достаточно пролонгированным профилем действия у большинства субъектов, определенным как средний конечный период полувыведения, составляющий по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 22 часов, по меньшей мере 24 часов, от 12 до 50 часов, от 14 до 50 часов, от 16 до 50 часов, от 18 до 50 часов, от 20 до 50 часов, от 22 до 50 часов, от 24 до 50 часов, от 12 до 40 часов, от 14 до 40 часов, от 16 до 40 часов, от 18 до 40 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 24 часа и вплоть до 50 часов, от 18 до 36 часов, от 20 до 36 часов, от 22 до 36 часов, от 24 до 36 часов, от 25 до 36 часов, от 26 до 36 часов, где средний конечный период полувыведения можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения.

В другом воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение в изобретении обладает пролонгированным профилем действия и относительно плоской и стабильной формой профиля активности.

Примерами производных '347, полезных в качестве первого инсулиноподобного соединения в изобретении, являются следующие соединения:

$N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu) \text{ des(B30) инсулин человека; } N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu) \text{ des(B30) инсулин человека; } N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) \text{ des(B30) инсулин человека;}$

$N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu) \text{ des(B30) инсулин человека; } N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu) \text{ des(B30) инсулин человека; } N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu-N-(\gamma-$

Glu)) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO-) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO-) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-α-Glu-N-(β-Asp)) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(Gly-OC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека;

N^{εB29}-(N^α-(Sar-OC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека;

N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека;

(N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₃CO)-β-Asp) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₃CO)-α-Glu) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-D-Glu) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-β-D-Asp) des(B30) инсулин человека; N^{εB29}-(N-HOOC(CH₂)₁₆CO-β-D-Asp) des(B30) инсулин человека;

N^{εB29}-(N-HOOC(CH₂)₁₄CO-IDA) des(B30) инсулин человека;

N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-N-(карбоксиэтил)-Gly] des(B30) инсулин человека;

N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(карбоксиэтил)-Gly] des(B30) инсулин человека; и

N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(карбоксимэтил)-β-Ala] des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₅CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₇CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₈CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu-N-(γ-Glu)) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO-) des(B30) инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет

собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO-) des(B30))$ инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\alpha-Glu-N-(\beta-Asp)) des(B30)$ инсулин человека.

5 В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека.

10 В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $(N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\beta-Asp) des(B30))$ инсулин человека.

15 В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\alpha-Glu) des(B30)$ инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu) des(B30)$ инсулин человека.

20 В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp) des(B30)$ инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp) des(B30)$ инсулин человека.

25 В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\beta-D-Asp) des(B30)$ инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-IDA) des(B30)$ инсулин человека.

30 В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(карбоксиил)-Gly] des(B30)$ инсулин человека.

В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(карбоксиил)-Gly] des(B30)$ инсулин человека.

35 В одном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(карбоксиметил)-\beta-Ala] des(B30)$ инсулин человека.

Когда предложены комплексы производного '347 с цинком, на 6 молекул

40 производного '347 присутствует более четырех ионов Zn^{2+} пяти ионов Zn^{2+} , шести ионов Zn^{2+} или вплоть до 12 ионов Zn^{2+} . В одном воплощении изобретения производное инсулина находится в форме комплекса с цинком, где 6 молекул производного '347 связывает два иона цинка, три иона цинка, четыре иона цинка, пять ионов цинка, шесть ионов цинка, семь ионов цинка, восемь ионов цинка, девять ионов цинка или десять

45 ионов цинка. Растворы цинковых комплексов производных инсулина содержат смеси таких соединений.

Подробности, относящиеся к получению, включению в препарат, фармакологии и другим характеристикам релевантности для производных '347, приведены в документе

WO 2005/012347, включенном в настоящее изобретение посредством ссылки.

Первое инсулиноподобное соединение может представлять собой любое из соединений, раскрытых в документе WO 2007/128817, включенном в настоящее изобретение посредством ссылки.

5 Для некоторых воплощений изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой соединение базального инсулина.

Комбинация по настоящему изобретению может также включать одно или более дополнительных первых инсулиноподобных соединений.

10 Одно или более дополнительных первых инсулиноподобных соединений могут представлять собой любое одно или более первых инсулиноподобных соединений, представленных выше.

Второе инсулиноподобное соединение

15 Комбинация по настоящему изобретению включает второе инсулиноподобное соединение, являющееся более быстро действующим, чем второе инсулиноподобное соединение.

В этом отношении для некоторых воплощений изобретения второе инсулиноподобное соединение представляет собой инсулин быстрого действия.

20 Термин "инсулин быстрого действия" означает, что инсулиноподобное соединение обладает действием инсулина, которое осуществляется в очень короткой временной рамке, то есть начало действия осуществляется в пределах 30 минут, а максимальный эффект осуществляется в пределах 1-3 часов.

В предпочтительном воплощении изобретения инсулин быстрого действия выбран из аналогов инсулина быстрого действия, раскрытых в документе WO 2007/074133, включенном в настоящее изобретение посредством ссылки.

25 В предпочтительном воплощении изобретения инсулин быстрого действия выбран из группы, состоящей из Asp^{B28} инсулина человека; Lys^{B28}Pro^{B29} инсулина человека и Lys^{B3}Glu^{B29} инсулина человека.

30 В предпочтительном воплощении изобретения инсулин быстрого действия представляет собой IAsp. IAsp представляет собой инсулин человека, в котором природная аминокислота в положении B28 заменена Asp (Asp^{B28} инсулин человека). IAsp имеется в продаже под торговым названием NovoRapid[®] (Novo Nordisk A/S).

Для некоторых воплощений изобретения второе инсулиноподобное соединение представляет собой болусное соединение инсулина.

35 Комбинация по настоящему изобретению может также включать одно или более дополнительных вторых инсулиноподобных соединений.

Одно или более дополнительных вторых инсулиноподобных соединений могут представлять собой любое одно или более из вторых инсулиноподобных соединений, представленных выше.

40 Гидрофобность

Для некоторых воплощений изобретения первое инсулиноподобное соединение обладает общей гидрофобностью, по существу подобной общей гидрофобности инсулина человека.

45 Для некоторых воплощений изобретения первое инсулиноподобное соединение имеет индекс гидрофобности, k'_{rel} , находящийся в диапазоне от примерно 0,02 до примерно 10, от примерно 0,1 до примерно 5; от примерно 0,5 до примерно 5 или от примерно 0,5 до примерно 2.

Растворимость

Для некоторых воплощений изобретения первое инсулиноподобное соединение растворимо при физиологических значениях pH.

Для некоторых воплощений изобретения второе инсулиноподобное соединение
5 растворимо при физиологических значениях pH.

Когда инсулиноподобное соединение согласно изобретению указано как "растворимое при физиологических значениях pH", это означает, что производное инсулина можно применять для получения инъекционных композиций инсулина, которые полностью растворяются при физиологических значениях pH. Такая благоприятная растворимость
10 может быть либо следствием собственных свойств одного инсулиноподобного соединения, либо результатом благоприятного взаимодействия между производным инсулина и одним или более чем одним ингредиентом, содержащимся в носителе.

Следовательно, в одном воплощении изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей первое инсулиноподобное соединение, растворимое при
15 физиологических значениях pH, и/или второе инсулиноподобное соединение, растворимое при физиологических значениях pH.

Следовательно, в одном воплощении изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей первое инсулиноподобное соединение, растворимое при физиологических значениях pH, и второе инсулиноподобное соединение, растворимое
20 при физиологических значениях pH.

В другом воплощении изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей первое инсулиноподобное соединение, растворимое при физиологических значениях pH, находящихся в интервале от примерно 6,5 до примерно 8,5, и/или второе инсулиноподобное соединение, растворимое при физиологических значениях pH,
25 находящихся в интервале от примерно 6,5 до примерно 8,5.

Некоторые предпочтительные воплощения изобретения

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют в сочетании с одним или более чем одним другим фармацевтически активным агентом.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют в сочетании с одним или более чем одним другим антидиабетическим лекарственным средством, таким как одно или более пероральных антидиабетических лекарственных средств.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют для лечения субъекта, возраст которого составляет по меньшей мере 20 лет.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют для лечения субъекта, индекс массы тела которого составляет не более чем 35 кг/м^2 .

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют для лечения субъекта, индекс массы тела которого составляет примерно 25 кг/м^2 .

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют для лечения субъекта, у которого базовый уровень HbA_{1c} до лечения выше 7, например, 8 или 9.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют для лечения субъекта, страдающего диабетом

продолжительностью по меньшей мере 1 год, например, по меньшей мере 5 лет, например, по меньшей мере 10 лет.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинация по настоящему изобретению способна к достижению базового уровня HbA_{1c} для субъекта, где данный уровень составляет не более 7 после 26 недель лечения.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинация по настоящему изобретению способна к достижению прироста глюкозы в плазме (PG; от англ. "plasma glucose"), сниженного больше, чем при применении эквивалентной дозы IGlar.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинация по настоящему изобретению способна к достижению прироста глюкозы в плазме (PG), сниженного более чем примерно на 50%.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинация по настоящему изобретению способна к достижению длительно действующего базального покрытия при дополнительном прандиальном покрытии одного приема пищи в сутки.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинация по настоящему изобретению способна к достижению лучшего контроля постпрандиальных приростов уровня глюкозы в крови по сравнению с эквивалентной дозой IGlar, не подвергая риску контроль уровня глюкозы натощак (FPG; от англ. "fasting plasma glucose").

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинация по настоящему изобретению способна к достижению улучшения гликемического контроля и снижает прандиальный прирост глюкозы в плазме во время обеда.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения комбинация по настоящему изобретению является лучшей по сравнению с IGlar при эквивалентной дозе при достижении целевого значения HbA_{1c} менее 7% у более высокой доли субъектов без подтвержденной гипогликемии.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют совместно.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют совместно в одном и том же препарате.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и/или второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции совместно.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции совместно и в одном и том же препарате.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и/или второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции с использованием шприцов-ручек для введения инсулина.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции с использованием шприцов-ручек для введения инсулина.

5 Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции совместно с использованием шприцов-ручек для введения инсулина.

10 Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции совместно в одном и том же препарате с использованием шприцов-ручек для введения инсулина.

15 Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и/или второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции с использованием устройств FlexPen® или FlexTouch®.

20 Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции с использованием устройств FlexPen® или FlexTouch®.

Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции совместно с использованием устройств FlexPen® или FlexTouch®.

25 Для некоторых воплощений настоящего изобретения при применении комбинации по настоящему изобретению первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение доставляют путем инъекции совместно в одном и том же препарате с использованием устройств FlexPen® или FlexTouch®.

30 Устройства FlexPen® и/или FlexTouch® представляют собой торговые марки Novo Nordisk A/S.

В предпочтительном воплощении изобретения производное инсулина, раскрытое в документе WO 2005/012347 (включенном в настоящее изобретение посредством ссылки), можно включать в препарат с аналогами инсулина быстрого действия, раскрытыми в документе WO 2007/074133 (включенном в настоящее изобретение посредством ссылки).

35 В предпочтительном воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение представляет собой $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-L-Glu) \text{ des}(B30)$ инсулин человека, а второе инсулиноподобное соединение представляет собой AspB28 инсулин человека, вместе с фармацевтически приемлемыми носителями и добавками.

40 В некоторых случаях в данном изобретении $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-L-Glu) \text{ des}(B30)$ инсулин человека обозначают как Деглюдек, инсулин деглюдек, IDeg или LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

45 В некоторых случаях в данном изобретении $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-L-Glu) \text{ des}(B30)$ инсулин человека и второе инсулиноподобное соединение, представляющее собой AspB28 инсулин человека, обозначают как IDegAsp или Деглюдек Плюс.

Другие комбинации

В одном воплощении изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют саму по себе при лечении пациента или для лечения конкретного состояния

пациента, например, при лечении диабета.

В одном воплощении изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют в сочетании с одной или более других комбинаций согласно настоящему изобретению или их компонентов.

5 В одном воплощении изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют в сочетании с одним или более чем одним другим фармацевтически активным агентом.

В одном воплощении изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют в сочетании с одним или более чем одним антидиабетическим лекарственным
10 средством.

В одном воплощении изобретения комбинацию по настоящему изобретению применяют в сочетании с одним или более чем одним пероральным антидиабетическим лекарственным средством.

В одном воплощении изобретения комбинацию по настоящему изобретению
15 применяют в сочетании с одним или более чем одним антидиабетическим лекарственным средством, таким как одно или более из следующих антидиабетических лекарственных средств: сульфонилмочевины, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, тиазолидиндиона, ингибитора DPP4, глинида, метформина и агониста GLP-1.

Препараты

20 Первое инсулиноподобное соединение согласно настоящему изобретению и второе инсулиноподобное соединение согласно настоящему изобретению при необходимости можно смешивать в соотношении, составляющем примерно 90/10%; примерно 85/15%, примерно 80/20%, примерно 70/30%, примерно 60/40%, примерно 50/50%, примерно 40/
60%, примерно 30/60% или примерно 10/90%.

25 В другом воплощении изобретения первое инсулиноподобное соединение согласно настоящему изобретению и второе инсулиноподобное соединение согласно настоящему изобретению можно при необходимости смешивать в следующих соотношениях: от 40% или более первого к 60% или менее второго инсулиноподобного соединения, от более чем 50% или более первого до менее чем 50% второго инсулиноподобного
30 соединения, или от примерно 70% или более первого до примерно 30% или менее второго инсулиноподобного соединения,

В другом воплощении изобретения изобретение относится к фармацевтической композиции, представляющей собой раствор, содержащий от примерно 120 нмоль/мл до примерно 2400 нмоль/мл, от примерно 400 нмоль/мл до примерно 2400 нмоль/мл,
35 от примерно 400 нмоль/мл до примерно 1200 нмоль/мл, от примерно 600 нмоль/мл до примерно 2400 нмоль/мл или от примерно 600 нмоль/мл до примерно 1200 нмоль/мл первого инсулиноподобного соединения по настоящему изобретению и/или второго инсулиноподобного соединения.

В комбинации по настоящему изобретению каждое из инсулиноподобных соединений
40 может находиться в количестве, составляющем от примерно 0,01 до примерно 5 ед./кг, в характерном случае от примерно 0,03 до примерно 3 ед./кг.

В одном воплощении настоящего изобретения концентрация фармацевтической композиции составляет 100 ед./мл.

В одном воплощении настоящего изобретения концентрация фармацевтической
45 композиции составляет 200 ед./мл.

В одном воплощении изобретения природный инсулин, аналог или производное инсулина включают в препарат вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или растворителем и/или разбавителем и/или эксципиентом.

Фармацевтическую композицию, содержащую природный инсулин, аналог инсулина или производное природного инсулина или аналога инсулина в данном изобретении называют "композицией инсулина". В целях практики настоящего изобретения композицию инсулина можно вводить парентерально пациентам, нуждающимся в таком
 5 лечении. Парентеральное введение может быть выполнено путем инъекции, такой как подкожная, внутримышечная или внутривенная инъекция, с помощью шприца, необязательно шприца-ручки. В одном воплощении изобретения введение осуществляют путем подкожной (s.c.) инъекции. В одном воплощении изобретения введение осуществляют путем внутримышечной (i.m.) инъекции. В одном воплощении изобретения
 10 введение осуществляют путем внутривенной (i.v.) инъекции. Альтернативно парентеральное введение может быть выполнено посредством инфузионного насоса. Дополнительные варианты представляют собой введение композиции инсулина назальным или легочным путем, предпочтительно в композициях, порошках или жидкостях, специально предназначенных для этой цели.

Инъекционные композиции инсулина могут быть получены с использованием традиционных методов фармацевтической промышленности, включающих растворение и смешивание ингредиентов надлежащим образом с получением желаемого конечного
 15 препарата. Так, в соответствии с одним методом природный инсулин, аналог или производное растворяют в количестве воды, несколько меньшим, чем конечный объем композиции, которая должна быть получена. Изотонический агент, консервант и буфер добавляют по необходимости, и значение pH раствора при необходимости доводят, используя кислоту, например, соляную кислоту, или основание, например, водный
 20 раствор гидроксида натрия, по необходимости. Наконец, объем раствора доводят водой до получения желаемой концентрации ингредиентов.

Буфер в характерном случае выбран из группы, состоящей из ацетата натрия, карбоната натрия, цитрата, глицилглицина, гистидина, глицина, лизина, аргинина, дигидрофосфата натрия, двузамещенного фосфата натрия, фосфата натрия и трис (гидроксиметил)-аминометана, бисина, трицина, яблочной кислоты, сукцината, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, аспарагиновой кислоты
 25 или их смесей. Каждый из этих конкретных буферов составляет альтернативный полезный буфер в воплощениях изобретения.

В следующем воплощении изобретения препарат дополнительно содержит фармацевтически приемлемый консервант, который может быть выбран из группы, состоящей из фенола, орто-крезола, мета-крезола, пара-крезола, метил-пара-
 35 гидроксибензоата, пропил-пара-гидроксибензоата, 2-феноксизанола, бутил-пара-гидроксибензоата, 2-фенилэтанола, бензилового спирта, хлорбутанола и тиомеросала, бронопола, бензойной кислоты, имидомочевины, хлоргексидина, дегидроацетата натрия, хлоркрезола, этил-пара-гидроксибензоата, бензетония хлорида, хлорфенезина (3p-хлорфеноксипропан-1,2-диола) или их смесей. В следующем воплощении изобретения
 40 консервант находится в концентрации от 0,1 мг/мл до 20 мг/мл. В следующем воплощении изобретения консервант находится в концентрации от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. В следующем воплощении изобретения консервант находится в концентрации от 5 мг/мл до 10 мг/мл. В следующем воплощении изобретения консервант находится в концентрации от 10 мг/мл до 20 мг/мл. Каждый из этих консервантов составляет
 45 альтернативное воплощение изобретения. Применение консерванта в фармацевтических композициях хорошо известно специалистам в данной области техники. Для удобства сделана ссылка на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

В следующем воплощении изобретения препарат дополнительно содержит

изотонический агент, который может быть выбран из группы, состоящей из соли (например, хлорида натрия), сахара или сахарного спирта, аминокислоты (например, L-глицина, L-гистидина, аргинина, лизина, изолейцина, аспарагиновой кислоты, триптофана, треонина), альдита (например, глицерина, 1,2-пропандиола

5 (пропиленгликоля), 1,3-пропандиола, 1,3-бутандиола), полиэтиленгликоля (например, ПЭГ 400) или их смесей. Можно использовать любой сахар, такой как моно-, ди- или полисахариды, или водорастворимые гликаны, включая, например, фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, трегалозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрин, растворимый крахмал, гидроксиэтилкрахмал и

10 карбоксиметилцеллюлозу-Na. В одном воплощении изобретения сахарная добавка представляет собой сахарозу. Сахарный спирт определяют как C4-C8 углеводород, имеющий по меньшей мере одну группу -ОН, и он включает, например, маннит, сорбит, инозит, галактит, дульцит, ксилит и арабит. В одном воплощении изобретения добавка сахарного спирта представляет собой маннит. Сахара или сахарные спирты, указанные

15 выше, можно использовать отдельно или в комбинации. Фиксированный предел используемого количества отсутствует, если сахар или сахарный спирт растворяется в жидком препарате и не оказывает вредного влияния на стабилизирующие эффекты, достигнутые при использовании способов по изобретению. В одном воплощении изобретения концентрация сахара или сахарного спирта составляет от примерно 1 мг/

20 мл до примерно 150 мг/мл. В следующем воплощении изобретения изотонический агент находится в концентрации от 1 мг/мл до 50 мг/мл. В следующем воплощении изобретения изотонический агент находится в концентрации от 1 мг/мл до 7 мг/мл. В следующем воплощении изобретения изотонический агент находится в концентрации от 8 мг/мл до 24 мг/мл. В следующем воплощении изобретения изотонический агент находится в

25 концентрации от 25 мг/мл до 50 мг/мл. Каждый из этих конкретных изотонических агентов составляет альтернативное воплощение изобретения. Применение изотонического агента в фармацевтических композициях хорошо известно специалистам в данной области техники. Для удобства сделана ссылка на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

30 Характерными изотоническими агентами являются следующие вещества: хлорид натрия, маннит, диметилсульфон и глицерин, а характерными консервантами являются следующие вещества: фенол, мета-крезол, метил-пара-гидроксибензоат и бензиловый спирт.

Примерами подходящих буферов являются следующие буферы: ацетат натрия, глицилглицин, ГЭПЭС (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), ТРИС (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол) и фосфат натрия.

Композиция для назального введения может быть, например, получена, как раскрыто в Европейском патенте 272097 (Novo Nordisk A/S).

Композиции, содержащие инсулин, можно применять при лечении состояний,

40 чувствительных к инсулину. Таким образом, их можно применять при лечении диабета типа 1, диабета типа 2 и гипергликемии, которую, например, иногда наблюдают у людей с серьезными повреждениями и людей, перенесших обширную операцию. Оптимальный уровень дозы для любого пациента зависит от ряда факторов, включающих

45 эффективность конкретного применяемого инсулина, аналога или производного, возраст, массу тела, физическую активность и режим питания пациента, возможную комбинацию с другими лекарственными средствами и тяжесть состояния, подлежащего лечению. Рекомендовано, чтобы режим дозирования был определен специалистом в данной области техники для каждого индивидуального пациента таким же путем, как

для известных композиций инсулина, тем не менее, учитывая идеи настоящего изобретения, касающиеся интервалов дозирования.

Где это целесообразно, композиции инсулина можно применять в комбинации с другими типами инсулина, например, с аналогами инсулина, обладающими более быстрым началом действия. Примеры таких аналогов инсулина раскрыты, например, в заявках на Европейские патенты, имеющие следующие номера публикации: EP 214826 (Novo Nordisk A/S), EP 375437 (Novo Nordisk A/S) и EP 383472 (Eli Lilly & Co.).

В одном воплощении изобретения композиция по изобретению является такой, как раскрыто в документах WO 2007/074133 или WO 2008/152106.

Применение в качестве лекарственного средства

В одном воплощении настоящее изобретение применяют при заболевании или состоянии, выбранном из группы, состоящей из сахарного диабета или других состояний, характеризующихся гипергликемией, преддиабета, нарушенной толерантности к глюкозе, метаболического синдрома, ожирения, кахексии, утраты/гибели бета-клеток *in vivo*, избыточного аппетита и воспаления. В одном воплощении изобретения сахарный диабет представляет собой диабет типа 1 или 2. В одном воплощении изобретения сахарный диабет представляет собой диабет типа 2, не поддающийся лечению пероральными антидиабетическими средствами.

В одном воплощении настоящее изобретение относится к комбинации по настоящему изобретению, как определено в данном изобретении, при получении фармацевтической композиции для лечения сахарного диабета или других состояний, характеризующихся гипергликемией, преддиабета, нарушенной толерантности к глюкозе, метаболического синдрома, ожирения, кахексии, утраты/гибели бета-клеток *in vivo*, избыточного аппетита и воспаления, где лечение является таким, как определено в данном изобретении.

В одном воплощении изобретения изобретение относится к инструкциям по применению, включающим описание способа, как определено в данном изобретении.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен график.

На фиг. 2 представлен график.

Воплощения изобретения

Далее изобретение суммировано в следующих параграфах:

1a. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь у субъекта полезного гликемического контроля, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной дозы IGlax, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax, и/или где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение; и где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта.

1b. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь у субъекта полезного гликемического контроля, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной дозы IGlax, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax, и/или где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введении этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение; и где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта;

где первое инсулиноподобное соединение представляет собой по меньшей мере инсулин длительного действия, предпочтительно инсулин сверхдлительного действия;

где первое инсулиноподобное соединение представляет собой производное природного инсулина или аналог инсулина; и

где первое инсулиноподобное соединение имеет боковую цепь, присоединенную к α-аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или к ε-аминогруппе остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина, где боковая цепь имеет общую формулу (I):



где W представляет собой:

- остаток α-аминокислоты, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи, где данный остаток образует с одной из его карбоново-кислотных групп амидную группу вместе с α-аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или вместе с ε-аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина;

- цепь, состоящую из двух, трех или четырех остатков α-аминокислот, связанных вместе посредством амидных связей, где данная цепь посредством амидной связи связана с α-аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или с ε-аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина, где аминокислотные остатки W выбраны из группы аминокислотных остатков, имеющих нейтральную боковую цепь, и аминокислотных остатков, имеющих карбоново-кислотную группу в боковой цепи, так что W имеет по меньшей мере один аминокислотный остаток, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи; или

- ковалентную связь от X к α-аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или к ε-аминогруппе остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина; X представляет собой группу:



-CON(CH₂CH₂COOH)CH₂CH₂CON(CH₂CH₂COOH)CH₂CH₂CO-;

-CONHCH(COOH)(CH₂)₄NHCO-;

-CON(CH₂CH₂COOH)CH₂CO-; или

-CON(CH₂COOH)CH₂CH₂CO-,

которая,

а) когда W представляет собой аминокислотный остаток или цепь из аминокислотных остатков, посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W, или

б) когда W представляет собой ковалентную связь, посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с N-концевой α-аминогруппой в В-цепи или с ε-аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина;

Y представляет собой:

-(CH₂)_m-, где m представляет собой целое число в интервале от 6 до 32;

- двухвалентную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 группы -CH=CH- и достаточное число групп -CH₂-, чтобы получить суммарное число атомов углерода в цепи в интервале от 10 до 32;

- двухвалентную углеводородную цепь формулы -(CH₂)_vC₆H₄(CH₂)_w-, где v и w представляют собой целые числа или одно из них равно нулю, так что сумма v и w находится в интервале от 6 до 30; и

Z представляет собой:

-COOH;

-CO-Asp;

-CO-Glu;

-CO-Gly;

-CO-Sar;

-CH(COOH)₂;

-N(CH₂COOH)₂;

-SO₃H; или

-PO₃H;

и любые его комплексы с Zn²⁺ при условии, что, когда W представляет собой ковалентную связь, и X представляет собой -CO-, тогда Z отличается от -COOH.

2а. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1а-1б, где самый обильный прием пищи за сутки определяется пациентом.

2б. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1а-1б, где самым обильным приемом пищи за сутки необязательно является обед для данного пациента.

2с. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1а-1б, где понятие "при самом обильном приеме пищи" включает или состоит из понятия "во время данного приема пищи", а также от вплоть до примерно 30 минут до первого приема и вплоть до примерно 30 минут после последнего приема за указанный прием пищи.

3а. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1а-2б, где полезный гликемический контроль в результате введения данной комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем,

достигаемым в результате введения эквивалентной дозы IGlar данному субъекту, определенным на основании уровней HbA_{1c} у данного субъекта после введения этому субъекту IGlar; и где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки.

3d. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно параграфу 1a или 1b, где при введении данной комбинации достигается долгосрочный гликемический контроль у данного субъекта.

4. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-3b, где комбинация способна вызывать у субъекта меньшее количество случаев ночной гипогликемии по сравнению с эквивалентной дозой IGlar.

5. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-4, где комбинация способна вызывать у субъекта меньшее количество случаев общей гипогликемии по сравнению с эквивалентной дозой IGlar.

6. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-5, где комбинацию вводят субъекту один раз в сутки.

7. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-6, где субъект страдает заболеванием или патологическим состоянием, выбранным из группы, состоящей из сахарного диабета, такого как диабет типа 1 или диабет типа 2, или других состояний, характеризующихся гипергликемией, преддиабета, нарушенной толерантности к глюкозе, метаболического синдрома, ожирения, кахексии, утраты/гибели бета-клеток *in vivo*, избыточного аппетита и воспаления.

8. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-7, где субъект страдает диабетом типа II.

9. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-8, где первое инсулиноподобное соединение находится в этой комбинации в большем количестве, чем второе инсулиноподобное соединение.

10a. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-9, где первое инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве более чем примерно 55%, или более чем примерно 60%, или более чем примерно 65%, или более чем примерно 70%, или более чем примерно 75%, или более чем примерно 80% на основе молярного количества второго инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

10b. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-10a, где первое инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве примерно 70% или более на основе молярного количества второго инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

11a. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-10b, где первое инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве примерно 70% на основе молярного количества второго инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

11b. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-11a, где первое инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве примерно 85% на основе молярного количества второго инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

12a. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-11b, где второе инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве менее чем примерно 55%, или менее чем примерно 40%, или менее

чем примерно 35%, или менее чем примерно 30%, или менее чем примерно 25%, или менее чем примерно 20% на основе молярного количества первого инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

12b. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-12a, где второе инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве примерно 30% или менее на основе молярного количества первого инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

12c. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-12b, где второе инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве примерно 15% на основе молярного количества первого инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

13. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-12c, где второе инсулиноподобное соединение находится в данной комбинации в молярном количестве примерно 30% на основе молярного количества первого инсулиноподобного соединения в данной комбинации.

14a. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-13, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и/или растворитель и/или разбавитель и/или эксципиент.

14b. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-14a, где первое инсулиноподобное соединение представляет собой по меньшей мере инсулин длительного действия.

14c. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-14b, где первое инсулиноподобное соединение представляет собой инсулин сверхдлительного действия.

14d. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-14c, где первое инсулиноподобное соединение представляет собой производное природного инсулина или аналог инсулина.

15. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-14d, где первое инсулиноподобное соединение выбрано из группы, состоящей из N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₅CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₇CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₈CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu-N-(γ-Glu)) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO-) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO-) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-α-Glu-N-(β-Asp)) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(Gly-OC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(Sar-OC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₃CO)-β-Asp) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₃CO)-α-Glu) des

(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-D-Glu) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-β-D-Asp) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-β-D-Asp) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N-HOOC(CH₂)₁₆CO-β-D-Asp) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-(N-HOOC(CH₂)₁₄CO-IDA) des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-N-(карбоксиэтил)-Gly] des(B30) инсулина человека; N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(карбоксиэтил)-Gly] des(B30) инсулина человека и N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(карбоксиметил)-β-Ala] des(B30) инсулина человека.

16. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-15, где первое инсулиноподобное соединение представляет собой LysB29(Nε-гексадекандиол-γ-Glu) des(B30) инсулин человека.

17. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-16, где второе инсулиноподобное соединение представляет собой инсулин быстрого действия.

18. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-17, где второе инсулиноподобное соединение представляет собой производное природного инсулина или аналог инсулина.

19. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-18, где второе инсулиноподобное соединение включает инсулин, в котором по меньшей мере один из аминокислотных остатков заменен.

20. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-19, где второе инсулиноподобное соединение выбрано из группы, состоящей из Asp^{B28} инсулина человека; Lys^{B28}Pro^{B29} инсулина человека и Lys^{B3}Glu^{B29} инсулина человека.

21. Комбинация для достижения гликемического контроля по любому из параграфов 1a-20, где второе инсулиноподобное соединение представляет собой Asp⁸²⁸ инсулин человека.

22. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь у субъекта полезного гликемического контроля, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной дозы IGlax, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax, и/или где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение; где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта;

где первое инсулиноподобное соединение представляет собой по меньшей мере

инсулин длительного действия, предпочтительно инсулин сверхдлительного действия; где первое инсулиноподобное соединение представляет собой производное природного инсулина или аналог инсулина;

где первое инсулиноподобное соединение имеет боковую цепь, присоединенную к α -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина, где боковая цепь имеет общую формулу (I):



где W представляет собой:

- остаток α -аминокислоты, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи, где данный остаток образует с одной из его карбоново-кислотных групп амидную группу вместе с α -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или вместе с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина;

- цепь, состоящую из двух, трех или четырех остатков α -аминокислот, связанных вместе посредством амидных связей, где данная цепь посредством амидной связи связана с α -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина, где аминокислотные остатки W выбраны из группы аминокислотных остатков, имеющих нейтральную боковую цепь, и аминокислотных остатков, имеющих карбоново-кислотную группу в боковой цепи, так что W имеет по меньшей мере один аминокислотный остаток, имеющий карбоново-кислотную группу в боковой цепи; или

- ковалентную связь от X к α -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или к ϵ -аминогруппе остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина;

X представляет собой группу:

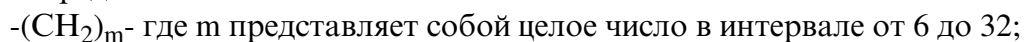


которая,

а) когда W представляет собой аминокислотный остаток или цепь из аминокислотных остатков, посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с аминогруппой в W, или.

б) когда W представляет собой ковалентную связь, посредством связи от подчеркнутого карбонильного атома углерода образует амидную связь с N-концевой α -аминогруппой в В-цепи или с ϵ -аминогруппой остатка Lys, находящегося в В-цепи родительского инсулина;

Y представляет собой:



- двухвалентную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 группы $-CH=CH-$ и достаточное число групп $-CH_2-$, чтобы получить суммарное число атомов углерода в цепи в интервале от 10 до 32;

- двухвалентную углеводородную цепь формулы $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$, где v и w представляют собой целые числа или одно из них равно нулю, так что сумма v и w находится в интервале от 6 до 30; и

Z представляет собой:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;
- CH(COOH)₂;
- N(CH₂COOH)₂;
- SO₃H; или
- PO₃H;

и любые его комплексы с Zn^{2+} при условии, что, когда W представляет собой ковалентную связь, и X представляет собой -CO-, тогда Z отличается от -COOH; и

где второе инсулиноподобное соединение выбрано из группы, состоящей из Asp^{B28} инсулина человека; Lys^{B28}Pro^{B29} инсулина человека и Lys^{B3}Glu^{B29} инсулина человека.

23. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно параграфу 22, где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной дозы IGlax, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax; и где полезный

гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки.

24. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь у субъекта полезного гликемического контроля, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за

сутки для данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной дозы IGlax, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax, и/или где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение; и где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта;

где первое инсулиноподобное соединение представляет собой LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека; и

где второе инсулиноподобное соединение представляет собой Asp^{B28} инсулин человека.

25. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно параграфу 24, где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной дозы IGlax, что определено на основании 5 уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax; и где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки.

10 26a. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где комбинацию вводят в количестве, позволяющем 15 достичь у субъекта полезного гликемического контроля, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной 20 дозы IGlax, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax, и/или где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем 25 второе инсулиноподобное соединение; и где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта;

где первое инсулиноподобное соединение представляет собой LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека;

где второе инсулиноподобное соединение представляет собой Asp^{B28} инсулин человека;

30 где первое инсулиноподобное соединение находится в комбинации в количестве примерно 70%; и

где второе инсулиноподобное соединение находится в комбинации в количестве примерно 30%.

35 26b. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где комбинацию вводят в количестве, позволяющем 40 достичь у субъекта полезного гликемического контроля, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной 45 дозы IGlax, что определено на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlax, и/или где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем

второе инсулиноподобное соединение; и где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта;

где первое инсулиноподобное соединение представляет собой LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека;

5 где второе инсулиноподобное соединение представляет собой Asp^{B28} инсулин человека;

где первое инсулиноподобное соединение находится в комбинации в количестве примерно 70% или более; и

10 где второе инсулиноподобное соединение находится в комбинации в количестве примерно 30% или менее.

27. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно параграфам 26a или 26b, где полезный гликемический контроль в результате введения этой комбинации обладает преимуществом по сравнению с любым гликемическим контролем, достигаемым у субъекта в результате введения эквивалентной дозы IGlar, что определено 15 на основании уровней HbA_{1c} у субъекта после введения этому субъекту IGlar; и где полезный гликемический контроль в результате введения комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения этой комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки.

28. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы 20 полезно введение инсулина; где данную комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь гликемического контроля у данного субъекта в результате снижения уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения данной комбинации 25 при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение.

29. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или 30 заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где данную комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь лучшего гликемического контроля по сравнению с эквивалентной дозой IGlar у данного субъекта посредством воздействия на уровни HbA_{1c} у субъекта после введения 35 комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение; и где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта.

30. Комбинация, включающая по меньшей мере первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение, для лечения патологического состояния или 40 заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где для данного субъекта было бы полезно введение инсулина; где данную комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь гликемического контроля у данного субъекта в результате снижения уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения данной комбинации 45 при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта; где первое инсулиноподобное соединение обладает более длительным действием, чем второе инсулиноподобное соединение; и где комбинацию вводят при самом обильном приеме пищи за сутки для данного субъекта.

31. Комбинация согласно любому из параграфов 24-30, где самый обильный прием пищи за сутки определяется данным пациентом.

32. Комбинация согласно любому из параграфов 24-30, где самый обильный прием пищи за сутки определяется данным пациентом и не обязательно представляет собой
5 вечерний прием пищи.

33. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из параграфов 1-32, где первое инсулиноподобное соединение обладает действием инсулина в течение вплоть до 24 часов.

34. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из
10 параграфов 1-33, где первое инсулиноподобное соединение обладает действием инсулина в течение более 24 часов.

35. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из параграфов 1-34, где первое инсулиноподобное соединение имеет период полувыведения, составляющий по меньшей мере 12 часов, например, по меньшей мере 12 часов, и менее
15 24 часов, или по меньшей мере 18 часов, например, по меньшей мере 24 часа, где период полувыведения можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения.

36. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из параграфов 1-35, где первое инсулиноподобное соединение обладает пролонгированным
20 профилем действия, определенным на основании среднего времени до потери контроля глюкозы, составляющего по меньшей мере 20 часов, где среднее время до потери контроля глюкозы можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения.

37. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из
25 параграфов 1-36, где первое инсулиноподобное соединение обладает достаточно пролонгированным профилем действия, определенным на основании среднего времени до потери контроля глюкозы, составляющего по меньшей мере 20 часов, например, от 20 до 50 часов, от 20 до 45 часов, от 24 до 45 часов, от 26 до 45 часов, от 30 до 50 часов, от 35 до 50 часов, по меньшей мере 26 часов, более 26 часов, более 26 часов и вплоть
30 до 50 часов, более 26 часов и вплоть до 50 часов, по меньшей мере 28 часов, от 28 до 50 часов, по меньшей мере 30 часов, от 30 до 45 часов, по меньшей мере 35 часов, от 35 до 45 часов, по меньшей мере 38 часов, по меньшей мере от примерно 40 часов вплоть до примерно 45 часов, или примерно 40 часов после введения данного инсулина, где пролонгированный профиль действия можно определить, как описано в Клиническом
35 Примере 1 данного изобретения.

38. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из параграфов 1-37, где первое инсулиноподобное соединение обладает пролонгированным профилем действия, определенным на основании среднего конечного периода полувыведения, составляющего по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 14 часов,
40 по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 22 часа, по меньшей мере 24 часа, от 12 до 50 часов, от 14 до 50 часов, от 16 до 50 часов, от 18 до 50 часов, от 20 до 50 часов, от 22 до 50 часов, от 24 до 50 часов, от 12 до 40 часов, от 14 до 40 часов, от 16 до 40 часов, от 18 до 40 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 24 часа и вплоть до 50 часов, от 18 до 36 часов,
45 от 20 до 36 часов, от 22 до 36 часов, от 24 до 36 часов, от 25 до 36 часов, от 26 до 36 часов, где средний конечный период полувыведения можно определить, как описано в Клиническом Примере 1 данного изобретения.

39. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из

параграфов 1-38, где первое инсулиноподобное соединение и второе инсулиноподобное соединение находятся в одном и том же препарате.

40. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из параграфов 1-39, где полезный гликемический контроль в результате введения данной комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки в течение периода, составляющего примерно 26 недель.

50. Комбинация для достижения гликемического контроля согласно любому из параграфов 1-40, где полезный гликемический контроль в результате введения данной комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у данного субъекта до примерно 7 или менее после введения комбинации при самом обильном приеме пищи за сутки в течение периода, составляющего менее чем примерно 26 недель.

51. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение данному субъекту комбинации, как определено в любом из параграфов 1-50, для достижения полезного гликемического контроля.

52. Применение комбинации, как определено в любом из параграфов 1-51, при получении лекарственного средства для достижения полезного гликемического контроля у субъекта.

53. Способ согласно параграфу 51 или применение согласно параграфу 52, где субъект страдает диабетом типа II.

54. Комбинация, или способ, или применение для достижения гликемического контроля согласно любому из параграфов 1-53, где комбинацию вводят в количестве, составляющем примерно 0,4 ед./кг.

Сокращения

В описании и примерах использованы следующие сокращения:

Aad: Альфа-аминоадипиновая кислота (гомоглутаминовая кислота)

Bzl: Bn: бензил

DIEA: N,N-диизопропилэтиламин

ДМФ: N,N-диметилформамид

IDA: иминодиуксусная кислота

Sar: Саркозин (N-метил-глицин)

tBu: трет-бутил

TSTU: O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат

ТГФ: тетрагидрофуран

EtOAc: Этилацетат

DIPEA: Диизопропилэтиламин

HOAt: 1-Гидрокси-7-азабензотриазол

TEA: триэтиламин

Su: сукцинимидил = 2,5-диоксо-пирролидин-1-ил

ТФУ: трифторуксусная кислота

ДХМ: дихлорметан

ДМСО: диметилсульфоксид

ТСХ: тонкослойная хроматография

КТ: комнатная температура

hGlu: гомоглутаминовая кислота

α -Asp: L-форма -HNCH(CO-)-CH₂COOH

β -Asp: L-форма -HNCH(COOH)CH₂CO-

α -Glu: L-форма -HNCH(CO-)CH₂CH₂COOH

γ -Glu: L-форма -HNCH(COOH)CH₂CH₂CO-

α -hGlu: L-форма -HNCH(CO-)CH₂CH₂CH₂COOH

δ -hGlu: L-форма -HNCH(COOH)CH₂CH₂CH₂CO-

β -Ala: -NH-CH₂-CH₂-COOH

Sar: саркозин (N-метилглицин)

Деглюдек: N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -L-Glu) des(B30) инсулин человека

AspB28: аналог инсулина человека, имеющий Asp в положении B28

IDegAsp: комбинация N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -L-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28

Деглюдек Плюс: комбинация N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -L-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28

OAD: пероральное антидиабетическое лекарственное средство

Далее настоящее изобретение проиллюстрировано приведенными ниже примерами, которые, тем не менее, не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

Примеры осуществления изобретения

Введение

Для исследования клинического эффекта какого-либо препарата инсулина необходимо провести клиническое испытание в условиях, представляющих способ применения изобретения. Клинические испытания, исследующие соединения для лечения диабета с целью получения одобрения и регистрации, являются предметом руководств, предложенных региональными регулирующими органами (в качестве примера служит Европейское руководство: Note for Guidance on Clinical Investigations of Medicinal Products in the Treatment of diabetes Mellitus, EMEA, London, 2002).

Примером инсулиноподобного препарата, обладающего большой длительностью действия, является LysB29(N ϵ -гексадекандиоил- γ -Glu) des(B30) инсулин человека, соответствующий N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -L-Glu) des(B30) инсулину человека (Пример 1 в WO 2005/012347). На данное соединение иногда ссылаются как на LysB29 (N ϵ -гексадекандиоил- γ -Glu) des(B30) инсулин человека.

В Примерах настоящего изобретения (Клинические Примеры 4 и 5) комбинация LysB29(N ϵ -гексадекандиоил- γ -Glu) des(B30) инсулина человека и IAsp была исследована в отношении клинического эффекта при введении в различное время приема пищи.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что полезный гликемический контроль (как определено в данном изобретении) может быть достигнут в результате введения комбинации по настоящему изобретению в то же время или около времени самого обильного приема пищи, в характерном случае в период от короткого времени до, например, примерно за 30 минут до, или вплоть до короткого времени после, например, примерно через 30 минут после приема пищи.

Препаративные Примеры 1-37 взяты из EP 2275439 и приведены в информационных целях, поскольку в них представлена дополнительная информация, относящаяся к настоящему изобретению.

Клинические Примеры 1-4 взяты из PCT/EP2011/068870 и приведены в информационных целях, поскольку в них представлена дополнительная информация, относящаяся к настоящему изобретению.

В Примерах фармакологических исследований авторы изобретения представляют анализы (I), (II) и (III). Эти анализы полезны для определения свойств инсулиноподобных соединений. Результаты представлены для некоторых инсулиноподобных соединений, подходящих для применения в качестве первых инсулиноподобных соединений в комбинации по настоящему изобретению.

В Примере исследования гидрофобности авторы изобретения представляют данные о гидрофобности для некоторых инсулиноподобных соединений, подходящих для применения в качестве первых инсулиноподобных соединений в комбинации по настоящему изобретению.

Препаративные примеры

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 1

Синтез N^εB²⁹-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 1 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 2

Синтез N^εB²⁹-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 2 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 3

Синтез N^εB²⁹-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu-N-(γ-Glu)) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 3 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 4

Синтез N^εB²⁹-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 4 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 5

Синтез N^εB²⁹-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 5 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 6

Синтез N^εB²⁹-(N-(L-Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 6 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 7

Синтез N^εB²⁹-(N-(L-Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 7 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 8

Синтез N^εB²⁹-(N-(L-Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 8 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 9

Синтез N^εB²⁹-(N-HOOC(CH₂)₁₆CO-α-L-Glu)-N-(β-L-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 9 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 10

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₅CO-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 10 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 11

Синтез N^εB²⁹-(N-(Gly-OC(CH₂)₁₃CO-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 11 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 12

Синтез N^εB²⁹-(N-(L-Sar-OC(CH₂)₁₃CO-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 12 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 13

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₆CO-α-L-Asp)-N-(β-L-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 13 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 14

Синтез N^εB²⁹-(N-(Gly-OC(CH₂)₁₄CO-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 14 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 15

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₄CO-β-L-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 15 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 16

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₆CO-α-L-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 16 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 17

Синтез N^εB²⁹-(N-(Gly-OC(CH₂)₁₆CO-γ-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 17 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 18

Синтез N^εB²⁹-(N-(НООС(CH₂)₁₄CO-α-L-LysCO-) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 18 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 19

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₆CO-α-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 19 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 20

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₆CO-α-L-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 20 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 21

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₅CO-α-L-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 21 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 22

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₆CO-γ-D-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 22 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 23

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₆CO-δ-L-Aad) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 23 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 24

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₃CO-β-L-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 24 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 25

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₃CO-β-L-Glu) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 25 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 26

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₄CO-β-D-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 26 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 27

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₆CO-β-D-Asp) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 27 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 28

Синтез N^εB²⁹-(N-НООС(CH₂)₁₄CO-IDA) des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 28 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 29

Синтез N^εB²⁹-[N-(НООС(CH₂)₁₆CO)-N-(карбоксиметил)-β-Ala] des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 29 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 30

Синтез N^εB²⁹-[N-(НООС(CH₂)₁₆CO)-N-(2-карбоксиэтил)-Gly] des(B30) инсулина

человека

Способ получения данного соединения описан в примере 30 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 31

5 Синтез N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(карбоксиэтил)-Gly] des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 31 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 32

10 Синтез N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(карбоксиметил)-β-Ala] des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 32 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 33

15 Синтез N^{εB29}-[N^α-(HOOC(CH₂)₁₁)NHCO(CH₂)₃CO)-γ-L-Glu] des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 33 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 34

20 Синтез N^{εB29}-[N^α-(HOOC(CH₂)₁₁)NHCO(CH₂)₂CO)-γ-L-Glu] des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 34 заявки на патент WOa2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 35

25 Синтез N^{εB29}-[N^α-(HOOC(CH₂)₁₆CO)]-Gly-γ-L-Glu des(B30) инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 35 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 36

30 Синтез N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(2-карбоксиэтил)-β-Ala] des B30 инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 36 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПРИМЕР 37

35 Синтез N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-N-(2-карбоксиэтил)-β-Ala] des B30 инсулина человека

Способ получения данного соединения описан в примере 37 заявки на патент WO 2005/012347, включенной в данное изобретение посредством ссылки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

40 Анализ (I)

Связывание рецептора инсулина производными инсулина по изобретению

45 Сродство инсулиноподобных соединений, применяемых в настоящем изобретении, к рецептору инсулина человека определяли с помощью сцинтилляционного анализа сближения (SPA; от англ. "Scintillation Proximity Assay") с иммобилизацией антитела на микротитрационном планшете. Гранулы, связывающие антитело, SPA-PVT, реагент против мыши (Amersham Biosciences, № по каталогу PRNQ0017) смешивали с 25 мл связывающего буфера (100 mM 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин-этансульфоновая кислота (ГЭПЭС) pH 7,8; 100 mM хлорид натрия, 10 mM MgSO₄, 0,025% Твин-20). Смесь

реагентов для одного планшета Packard Optiplate (Packard №6005190) состоит из 2,4 мкл разведенного 1:5000 очищенного рекомбинантного рецептора инсулина человека - экзон 11, количество исходного раствора A14 Туг[¹²⁵I]-инсулина человека, соответствующее 5000 имп/мин на 100 мкл смеси реагента, 12 мкл разведения 1:1000 антитела F12, 3 мл SPA-гранул и связывающего буфера до суммарного объема 12 мл. Затем добавляют суммарно по 100 мкл и готовят серию разведений из соответствующих образцов. Затем к серии разведений добавляют 100 мкл смеси реагентов, и образцы инкубируют в течение 16 часов при мягком перемешивании. Затем фазы разделяют центрифугированием в течение 1 мин, и фазы считают в счетчике Topcounter. Затем данные связывания согласовывают, используя алгоритм нелинейной регрессии в программе GraphPad Prism 2.01 (GraphPad Software, San Diego, CA).

Получение моноклональных антител к рецептору инсулина мыши

Специфичные антитела (F12) были получены моноклональным методом: мышей линии RBF иммунизировали путем инъекции 50 мкг очищенного рецептора инсулина мыши mIR (от англ. mouse insulin receptor) в полном адъюванте Фрейнда (FCA; от англ. "Freund complete adjuvant") подкожно, а затем путем двух последующих инъекций 20 мкг mIR в неполном адъюванте Фрейнда (FIA; от англ. "Freund incomplete adjuvant"). Мышам с высоким ответом вводили бустер-инъекцию внутривенно 25 мкг mIR, и селезенки собирали через 3 суток. Клетки селезенки подвергали слиянию с линией клеток миеломы Fox (Köhler, G & Milstein C. (1976), European J. Immunology, 6:511-19; Taggart RT et al (1983), Science 219:1228-30). Супернатанты подвергали скринингу на продуцирование антител в mIR - специфичном твердофазном иммуноферментном анализе (ELISA; от англ. "enzyme-linked immunosorbent assay"). Положительные лунки клонировали и тестировали в Вестерн-блоттинге.

Таблица 1

5	Препарат	Связывание рецептора (% инсулина человека)
	Инсулин человека	100
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	26
10	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	9,2
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu-N-(γ-Glu) des(B30) инсулин человека	11
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-(Asp-OC(CH ₂) ₁₆ CO)-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	13
15	$N^{\epsilon B29}$ —(N-(Glu-OC(CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	13
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-(Glu-OC(CH ₂) ₁₄ CO-) des(B30) инсулин человека	9,4
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-α-Glu)-N-(β-Asp) des(B30) инсулин человека	11
20	$N^{\epsilon B29}$ —(N-(Gly-OC(CH ₂) ₁₃ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	22
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-(Sar-OC(CH ₂) ₁₃ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	20
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Asp)-N-(β-L-Asp) des(B30) инсулин человека	14
25	$N^{\epsilon B29}$ —(N-(Gly-OC(CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	32
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₅ CO-γ-L-Glu) des(B30) инсулин человека	4
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO-β-L-Asp) des(B30) инсулин человека	16
30	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO-β-D-Asp) des(B30) инсулин человека	37
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₃ CO-β-L-Glu) des(B30) инсулин человека	15
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₃ CO-β-L-Asp) des(B30) инсулин человека	11
35	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-δ-L-Aad) des(B30) инсулин человека	7
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-γ-D-Glu) des(B30) инсулин человека	13
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₅ CO-β-L-Asp) des(B30) инсулин человека	5,4
40	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Asp) des(B30) инсулин человека	13
	$N^{\epsilon B29}$ —(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Glu) des(B30) инсулин человека	16
45	$N^{\epsilon B29}$ —(N-(HOOC(CH ₂) ₁₄ CO-ε-L-LysCO-) des(B30) инсулин	5,7

человека

N^{εB29}-(N-HOOC(CH₂)₁₆CO-β-L-Asp) des(B30) инсулин 11

человека

N^{εB29}-(N-(Gly-OC(CH₂)₁₆CO-γ-L-Glu) des(B30) инсулин 9,1

человека

N^{εB29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-N-(карбоксиметил)-β-Ala] 9,4

des(B30) инсулин человека

N^{εB29}-[N^α-(HOOC(CH₂)₁₁)NHCO(CH₂)₃CO)-γ-L-Glu] des(B30) 46

инсулин человека

Анализ (II)

Эффективность производных инсулина по изобретению относительно инсулина человека

Самцов крыс линии Спраг-Доули массой 238-383 г на сутки эксперимента использовали в эксперименте по кламп-тесту. Крысы имели свободный доступ к корму в контролируемых условиях окружающей среды и голодали в течение ночи (с 3 часов

пополудни) перед кламп-тестом.

Протокол эксперимента

Крыс акклиматизировали в виварии в течение по меньшей мере 1 недели перед операцией. Приблизительно за 1 неделю до кламп-теста под анестезией галотаном вставляли катетеры Тугон в яремную вену (для инфузии) и каротидную артерию (для

взятия образцов крови) и выводили на поверхность и фиксировали на задней стороне

шеи. После операции крысам давали ветеринарный стрептоциллин (Boehringer Ingelheim; 0,15 мл/крыса, внутримышечно (i.m.)) и помещали в отделение ухода за животными (25°C) в течение периода восстановления. С целью получения анальгезии анорфин (0,06 мг/крыса, подкожно (s.c.)) вводили во время анестезии, и римадил (1,5 мг/кг, s.c.) вводили

после полного восстановления от анестезии (2-3 ч) и еще один раз в сутки в течение 2

суток.

Применяемый метод кламп-теста был адаптирован из ссылки (1). В 7 часов утра на сутки эксперимента крыс, которые голодали в течение ночи (с 3 часов пополудни предшествующих суток) крыс взвешивали и присоединяли к шприцам для взятия

образцов и к инфузионной системе (базовые насосы Harvard 22, Harvard, и стеклянный шприц Perfectum Hypodermic, Aldrich), а затем помещали в отдельные клетки для кламп-теста, где животные отдыхали в течение приблизительно 45 мин перед началом

эксперимента. Крысы были способны свободно передвигаться на их обычной подстилке в течение всего эксперимента и имели свободный доступ к питьевой воде. После 30 мин

базального периода, в течение которого измеряли уровни глюкозы в плазме через 10-минутные интервалы проводили инфузию тестируемых производных инсулина и

инсулина человека (один уровень дозы на крысу, n=6-7 на уровень дозы) внутривенно (i.v.) при постоянной скорости в течение 300 мин. Измеряли уровни глюкозы в плазме

через 10-минутные интервалы на протяжении всего эксперимента, и инфузию 20%

водного раствора глюкозы регулировали соответственно с целью поддержания эугликемии. Образцы ресуспендированных эритроцитов от каждой крысы объединял

и возвращали в объемах 1/2 мл через каротидный катетер.

На каждые сутки эксперимента образцы растворов отдельных тестируемых производных инсулина и раствора инсулина человека отбирали до и после окончания

кламп-экспериментов, и концентрации пептидов подтверждали с помощью ВЭЖХ. Концентрации инсулина и С-пептида в плазме, а также тестируемого производного

инсулина и инсулина человека измеряли в релевантные моменты времени до

исследований и по окончании исследований. Крыс умерщвляли по окончании эксперимента, используя передозировку пентобарбитала.

Тестируемые соединения и дозы

Инсулиноподобные соединения, применяемые в настоящем изобретении, подлежащие тестированию, разводили из исходного раствора, содержащего 97 мкМ производного инсулина в 5 мМ фосфате, рН 7,7. Конечная концентрация в растворе, готовом к применению, составляла 0,45 мкМ производного инсулина, 5 мМ фосфата, 100 мМ хлорида натрия, 0,007% полисорбата 20. Значение рН составляло 7,7, и скорость i.v. инфузии составляла 15 и 20 пмоль.мин⁻¹.кг⁻¹.

Исходный раствор инсулина человека, используемый в качестве референсного соединения, включали в препарат в аналогичной среде и проводили инфузию i.v. при 6, 15 или 30 пмоль.мин⁻¹.кг⁻¹.

Оба исходных раствора хранили при -20°C и оттаивали в течение ночи при 4°C перед применением. Растворы мягко переворачивали вверх-вниз несколько раз за 15 мин до перенесения их в инфузионные шприцы.

Таблица 2

Производное инсулина	Эффективность относительно инсулина человека
N ^{εB29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	>50%
N ^{εB29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	>50%
N ^{εB29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu-N-(γ-Glu) des(B30) инсулин человека	>50%
N ^{εB29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO-β-L-Asp) des(B30) инсулин человека	>50%
N ^{εB29} -(N-(Gly-OC(CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des(B30) инсулин человека	>50%
N ^{εB29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO-β-L-Asp) des(B30) инсулин человека	>50%

Анализ (III)

Определение у свиней T_{50%} производных инсулина по изобретению

T_{50%} представляет собой время, когда 50% инъецированного раствора A14 Tyr[¹²⁵I]-меченого тестируемого производного инсулиноподобного соединения, применяемого в настоящем изобретении, исчезло из сайта инъекции, что измерено внешним γ-счетчиком.

Принципы ухода за лабораторными животными были следующими: Для фармакокинетических и фармакодинамических исследований использовали свободных от специфичных патогенов, не больных диабетом самок свиней LYYD, полученных от скрещивания между породами Датский Ландрас, Йоркшир и Дюрок (Holmenlund, Naarloev, Denmark). Свиньи были в сознании, в возрасте 4-5 месяцев и имели массу 70-95 кг. Животные голодали в течение ночи за 18 ч до эксперимента.

Приготовленные препараты инсулиноподобных соединений, применяемых в настоящем изобретении, меченые ¹²⁵I по Tyr^{A14} инъецировали s.c. свиньям, как описано ранее (Ribet, U., Jørgensen, K, Brange, J, and Henriksen, U. The pig as a model for subcutaneous insulin absorption in man. Serrano-Rios, M and Lefebvre, P.J. 891-896, 1985, Amsterdam; New York; Oxford, Elsevier Science Publishers. 1985 (Conference Proceeding)).

В начале экспериментов дозу 60 нмоль инсулиноподобных соединений, применяемых в настоящем изобретении (тестируемое соединение), и дозу 60 нмоль инсулина детемир

(оба препарата, меченные ^{125}I по Туг A14) инъецировали в два отдельных сайта в шею каждой свиньи.

Мониторинг исчезновения радиоактивной метки из сайта s.c. инъекции проводили, используя модификацию традиционного способа наружного гамма-счета (Ribel, U. Subcutaneous absorption of insulin analogues. Berger, M. and Gries, F.A. 70-77 (1993). Stuttgart; New York, Georg Thime Verlag (Conference Proceeding)). При данном модифицированном способе было возможно непрерывно измерять исчезновение радиоактивности из подкожного депо в течение нескольких суток, используя беспроводное портативное устройство (Scancys Laboratorieteknik, Værløse, DK-3500, Denmark). Измерения проводили через 1-минутные интервалы, и значения счета корректировали на фоновую активность.

В таблице 3 в колонке "тест/детемир" показано $T_{50\%}$, обнаруженное для каждого из тестируемых соединений ("тест"), и $T_{50\%}$, обнаруженное для инсулина детемира ("детемир"), в одном и том же эксперименте.

Таблица 3

Производное инсулина	$T_{50\%}$, часы тест/детемир
$\text{N}^{\text{B29}}-(\text{N}-\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-\gamma\text{-Glu}) \text{ des(B30) инсулин человека}$	9,0/9,5
$\text{N}^{\text{B29}}-(\text{N}-\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-\gamma\text{-Glu}) \text{ des(B30) инсулин человека}$	10,6/9,7
$\text{N}^{\text{B29}}-(\text{N}-\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-\gamma\text{-Glu}-\text{N}-(\gamma\text{-Glu}) \text{ des(B30) инсулин человека}$	7,8/7,4
$\text{N}^{\text{B29}}-(\text{N}-(\text{Asp}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma\text{-Glu}) \text{ des(B30) инсулин человека}$	3,5/7,4
$\text{N}^{\text{B29}}-(\text{N}-(\text{Asp}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-) \text{ des(B30) инсулин человека}$	4,1/7,4
$\text{N}^{\text{B29}}-(\text{N}-\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-\alpha\text{-Glu})-\text{N}-(\beta\text{-Asp}) \text{ des(B30) инсулин человека}$	8,7/9,1

ИССЛЕДОВАНИЯ ГИДРОФОБНОСТИ

Данные гидрофобности инсулиноподобных соединений по изобретению

Гидрофобность (индекс гидрофобности) инсулиноподобных соединений относительно инсулина человека, k'_{rel} , измеряли на колонке ВЭЖХ LiChrosorb RP18 (5 мкм, 250×4 мм) путем изократического элюирования при 40°C, используя смеси растворов: А) 0,1 М натрийфосфатный буфер, pH 7,3, содержащий 10% ацетонитрил, и В) 50% ацетонитрил в воде в качестве элюентов. Мониторинг элюирования проводили путем слежения за поглощением в ультрафиолетовом свете (УФ) элюата при 214 нм. Время выхода неудерживаемого компонента, t_0 , находили путем впрыскивания 0,1 мМ нитрата натрия. Время удерживания для инсулина человека, $t_{\text{человек}}$, довели до по меньшей мере $2t_0$ путем варьирования соотношения между растворами А и В.

$k'_{\text{rel}} = (t_{\text{производное}} - t_0) / (t_{\text{человек}} - t_0)$. Значения k'_{rel} , обнаруженные для ряда

производных инсулина согласно изобретению, приведены в таблице 4.

Таблица 4

	Производное инсулина	k'_{rel}
5	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,87
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	1,15
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_8CO-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,45
10	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\gamma-Glu-N-(\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	1,17
	$N^{\epsilon B29}-(N-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,70
	$N^{\epsilon B29}-(N-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,33
	$N^{\epsilon B29}-(N-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO-) des(B30)$ инсулин человека	1,17
15	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\alpha-Glu)-N-(\beta-Asp) des(B30)$ инсулин человека	1,11
	$N^{\epsilon B29}-(N-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,58
	$N^{\epsilon B29}-(N-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,63
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\alpha-Glu)-N-(AspAsp) des(B30)$ инсулин человека	1,07
20	$N^{\epsilon B29}-(N-(Gly-OC(CH_2)_{14}CO-\gamma-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,88
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{15}CO-\gamma-L-Glu) des(B30)$ инсулин человека	1,13
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-\beta-L-Asp) des(B30)$ инсулин человека	0,69
25	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{13}CO-\beta-L-Glu) des(B30)$ инсулин человека	0,54
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{13}CO-\beta-L-Asp) des(B30)$ инсулин человека	0,47
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\delta-L-Aad) des(B30)$ инсулин человека	0,84
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\gamma-D-Glu) des(B30)$ инсулин человека	1,4
30	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{15}CO-\beta-L-Asp) des(B30)$ инсулин человека	1,09
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\alpha-L-Asp) des(B30)$ инсулин человека	1,49
	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\alpha-L-Glu) des(B30)$ инсулин человека	1,51
	$N^{\epsilon B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{14}CO-\epsilon-L-LysCO-) des(B30)$ инсулин человека	0,90
35	$N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\beta-L-Asp) des(B30)$ инсулин человека	1,54
	$N^{\epsilon B29}-(N-(Gly-OC(CH_2)_{16}CO-\gamma-L-Glu) des(B30)$ инсулин человека	1,57
	$N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(карбоксиметил)-\beta-Ala] des(B30)$ инсулин человека	1,13
40	$N^{\epsilon B29}-[N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{11})NHCO(CH_2)_3CO)-\gamma-L-Glu] des(B30)$ инсулин человека	0,42

Клинические исследования - клинические примеры 1-4

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Кламп-тест стабильного состояния - Исследование профиля активности и длительности действия LysB29(N ϵ -гексадекандиоил- γ -Glu) des(B30) инсулина человека

Методология

Исследование было проведено в виде рандомизированного, двойного слепого,

одноцентрового, двухпериодного перекрестного клинического испытания по сравнению профиля активности LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и инсулина гларгина (IGlar) у субъектов с диабетом типа 1.

Субъектов рандомизировали на различные последовательности подкожного (s.c.) введения многократной дозы и введения один раз в сутки LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и IGlar. Дозы составляли либо 0,57 ед./кг, либо 0,85 ед./кг LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и 0,4 ед./кг или 0,6 ед./кг IGlar. Субъектов обрабатывали в течение 8 суток для каждого периода дозирования. Между двумя периодами дозирования был период отмытки продолжительностью 10-20 суток между двумя периодами дозирования.

На последние сутки каждого периода дозирования субъекты получали контролируемую внутривенную инфузию глюкозы и растворимого инсулина человека (Актрапид®) в течение 8-4 перед введением испытуемого лекарственного средства с целью поддержания стабильной концентрации глюкозы в крови на уровне 100 мг/дл (5,5 ммоль/л), то есть инициировали эугликемический кламп с целевым уровнем глюкозы в крови, составляющим 100 мг/дл (5,5 ммоль/л). Эугликемический кламп останавливали через 42 часа после дозирования, но раньше, если уровни глюкозы в крови возрастали до концентраций выше 200 мг/дл (11,1 ммоль/л), отсутствием инфузии глюкозы в течение последних 30 мин.

Образцы крови для измерения сывороточного LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека/плазматического IGlar и глюкозы в крови отбирали перед дозированием и в течение вплоть до 146 часов после дозирования.

Были проведены стандартные оценки безопасности.

Число субъектов

Испытание завершил 21 субъект.

Диагноз и основной критерий включения

Субъекты мужчины или женщины с диабетом типа 1 (не менее 12 месяцев) в возрасте 18-69 лет (включительно), с гликозилированным гемоглобином (HbA_{1c}) не более 10%, и пролеченные инсулином обычным путем (не более 1,2 ед./кг/сутки). Субъекты должны были лечиться инсулином не менее 12 месяцев, и имеют индекс массы тела (ИМТ) 18-28 кг/м² (включительно) и С-пептид натощак менее 0,3 нмоль/л.

Тестируемый препарат, доза и способ введения

Многократные дозы 0,57 ед./кг или 0,85 ед./кг LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, 600 нмоль/мл, LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, доставляемого в 3 мл картридже FlexPen® (100 однократных доз (DU)/мл), используя NovoFine® 30G, иглы 8 мм.

Продолжительность лечения

Многократные дозы LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и IGlar вводили с использованием двух различных периодов дозирования продолжительностью 8 суток (необязательно +1-5 суток) через интервалы 10-20 суток.

Референсная терапия, доза и способ введения

Многократные дозы (0,4 ед./кг или 0,6 ед./кг) IGlar (Лантус®), 100 МЕ/мл, 600 нмоль/мл, доставляемые в 3,0 мл в 3 мл картриджах Optiset® и инъеклируемые s.c. в бедро с использованием PenFine® 31G, 8 мм.

Критерии оценки - эффективность

Фармакодинамика:

- Скорость инфузии глюкозы (GIR) в течение 42-часового эугликемического кламп-

теста в течение 8^x и последних суток дозирования.

- Концентрации глюкозы в крови

Фармакокинетика:

- Концентрации LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека в сыворотке/IGlar в плазме в течение 144 часов после однократной дозы либо LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, либо IGlar.

Основной конечный показатель:

- AUC GIR (0-24 ч), площадь под кривой (AUC) кривой GIR от 0 до 24 часов

Ключевые вторичные конечные показатели:

- Уровень глюкозы в крови в течение периода эугликемического кламп-теста

- Фармакокинетика (t_{max} , конечный период полувыведения)

Демография популяции испытуемых

Возраст 35 субъектов-мужчин и 7 женщин с диабетом типа 1 составлял в среднем 40 лет, соответственно, средняя масса тела составляла 75 кг, средний HbA_{1c} составлял 7,8%, и средняя продолжительность диабета у этих субъектов составляла 21 год.

Ключевые результаты

- AUC GIR (0-24 ч) для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека не захватывала суммарное действие инсулина, поскольку выраженные уровни GIR все еще присутствовали в 24-часовой момент времени. Уровни GIR через 24 часа составляли приблизительно 2,0 и 3,0 мг/кг/мин для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека после низкой или высокой дозы соответственно. Соответствующие значения для инсулина гларгина составляли приблизительно 0,8 и 1,8 мг/кг/мин.

- Среднее значение GIR_{max} было более высоким для IGlar (5,6 и 4,2 мг/кг/мин), чем для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека (4,68 и 4,02 мг/кг/мин, соответственно) после самой высокой дозы, но GIR_{max} была равной после более низких доз (3,07 мг/кг/мин).

- Среднее время GIR до GIR_{max} было более длительным для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека (13,2 часа и 6,1 для низкой и высокой дозы соответственно), чем для IGlar (5,0 и 4,1 часа для низкой и высокой дозы соответственно)

- Средние значения диапазонов от пиковых до остаточных значений были меньшими для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, чем после инсулина гларгина. Эти значения составляли 1,0 и 0,7 мг/кг/мин после низкой и высокой дозы соответственно. Для инсулина гларгина соответствующие значения составляли 1,6 и 1,1 мг/кг/мин.

- Среднее время до потери глюкозного контроля было более длительным для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, чем для гларгина при обоих уровнях дозы. Данная потеря происходила после приблизительно 40 часов после низкой дозы LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, и значимая потеря глюкозного контроля (определяемая как повышение глюкозы в крови более чем до 10 мг/дл) наблюдалась в 42-часовой момент времени после высокой дозы LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека. После дозирования инсулина гларгина потеря глюкозного контроля происходила приблизительно после 24 часов и 26 часов при введении низкой и высокой дозы соответственно.

- Среднее время до максимальной концентрации (C_{max}) было более коротким для инсулина гларгина, чем для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека. Для инсулина гларгина значения составляли 7,2 и 6,4 часа, тогда как значения

для LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека составляли 9,2 и 10,1 часа после средней и высокой дозы соответственно.

- Средний конечный период полувыведения составлял 25,2 часа (95% ДИ от 23 до 28 часов) для LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и 13,9 часа (95% ДИ от 13 до 15 часов) для IGlax.

Ключевые результаты по безопасности

Как правило, введение многократной дозы LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и IGlax, соответственно, лучше переносилось у субъектов с диабетом типа 1.

Ключевые выводы

Оказалось, что LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека имеет более плоский и более растянутый профиль действия и более длительное действие по сравнению с IGlax, о чем свидетельствуют характеристики профиля GIR. Данные показывают, что LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека имеет более низкую GIR_{max} при сравнимой дозе, более длительное время до GIR_{max} при обоих уровнях дозы и меньший диапазон от пиковых до остаточных значений.

Продолжительность действия LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека в настоящих обстоятельствах составляла приблизительно 40 часов или дольше. Эти данные показывают, что LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека обладает способностью к контролю глюкозы в крови в течение более длительного периода. Выводы, основанные на данных активности (фармакодинамики), подтверждаются фармакокинетическими данными (более длительным временем до C_{max} и более длительным конечным периодом полувыведения).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Исследование клинического эффекта LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого один раз в сутки при варьирующих интервалах

Ключевые методологические элементы и результаты

Данное испытание было спланировано для оценки применимости, эффективности, безопасности и переносимости LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека (600 нмоль/мл) для лечения субъектов с диабетом типа 2 один раз в сутки при варьирующих интервалах между инъекциями (изменяемая инъекция). Лечение состояло во введении инсулина с метформином и/или сульфонилмочевинной и/или пиоглитазоном, либо без этих лекарственных средств субъектам с диабетом типа 2, у которых ни лечение инсулином, ни лечение пероральными антидиабетическими средствами (OAD), ни лечение комбинацией инсулина и OAD не имело успеха. Применимость варьирующих интервалов инъекций (то есть изменяемой инъекции) LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека исследовали путем инъекции участникам утром (между пробуждением и завтраком) по понедельникам, средам и пятницам, тогда как по вторникам, четвергам, субботам и воскресеньям инъекции проводили вечером (между вечерним приемом пищи и сном), как показано в таблице 5.

Таблица 5

Режим дозирования для изменяемой инъекции

	Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье
Время введения	Утро ¹	Вечер ²	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Вечер

¹) Утро определяют как время между пробуждением и завтраком

²) Вечер определяют как время между вечерним приемом пищи и сном

Основная цель

Оценить контроль глюкозы в отношении HbA_{1c} после 26 недель лечения LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека один раз в сутки при варьирующих интервалах между инъекциями (изменяемая инъекция), LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека при инъекциях один раз в сутки, проводимых при вечернем приеме пищи, или инсулином гларгином один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки (согласно апробированной этикетке), все в комбинации с метформином и/или сульфонилмочевинной и/или пиоглитазоном, у субъектов с диабетом типа 2, у которых ни лечение инсулином, ни лечение пероральными антидиабетическими средствами (OAD), ни лечение комбинацией инсулина и OAD не имело успеха.

Материалы и методы

Испытание проводили у субъектов с диабетом типа 2, ранее пролеченных одним или более из пероральных антидиабетических средств: метформина, сульфонилмочевины, пиоглитазона, либо любой базальной инсулинотерапией, либо комбинацией указанных OAD и любой базальной инсулинотерапии. При рандомизации субъекты продолжали лечение OAD (при его наличии) при добавлении, начале или переключении на базальный инсулин, представляющий собой LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека один раз в сутки при варьирующих интервалах между инъекциями, либо LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека один раз в сутки при вечернем приеме пищи, либо инсулин гларгин один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки (согласно этикетке).

Суммарно 687 субъектов с диабетом типа 2, возраст 56 лет, средняя продолжительность диабета 10,6 лет, средний ИМТ 29,6 кг/м², средний показатель FPG 8,9 ммоль/л и средний HbA_{1c} 8,4%, рандомизировали (1:1:1) для получения один раз в сутки LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого при варьирующих интервалах между инъекциями (229 субъектов), либо один раз в сутки LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого с вечерним приемом пищи (228 субъектов), либо один раз в сутки инсулина гларгина (230 субъектов), отдельно или в комбинации с метформином и/или сульфонилмочевинной (СМ) и/или пиоглитазоном, в течение периода лечения, составляющего 26 недель.

Конкретные комбинации OAD и инсулинотерапии перед рандомизацией можно видеть в таблице 12.

Типы инсулина, применяемые до рандомизации на исследование препаратов инсулина, представлены в таблице 6.

В таблице 7 представлены OAD, применяемые до эксперимента и во время эксперимента.

Таблица 6 – Инсулин при скрининге – Суммирование – Полная серия анализа

	IDeg OD FF		IDeg OD		IGlar OD		Всего	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Число субъектов	229		228		230		687	
Базальный инсулин	96	(41,9)	96	(42,1)	96	(41,7)	288	(41,9)
ИДет	19	(8,3)	21	(9,2)	21	(9,1)	61	(8,9)
IGlar	43	(18,8)	41	(18,0)	30	(13,0)	114	(16,6)
Инсулин НПХ	34	(14,8)	34	(14,9)	45	(19,6)	113	(16,4)
Болюсный инсулин					1	(0,4)	1	(0,1)
IAsp					1	(0,4)	1	(0,1)
Премикс			1	(0,4)			1	(0,1)

N: Число субъектов

%: Доля субъектов

Субъекты могут применять более одного типа инсулина в пределах каждой группы.
Инсулин НПХ: Нейтральный протамин Хагедорна

Таблица 7 – Тип терапии OAD на базальном уровне и при завершении исследования

Испытание (нед.)	IDeg				IGlar			
	Базальный уровень		Завершение исследования		Базальный уровень		Завершение исследования	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
3668 (26) FF								
Бигуанид	207	(90,4)	206	(90,0)	211	(91,7)	212	(92,2)
Метформин	207	(90,4)	206	(90,0)	211	(91,7)	212	(92,2)
Ингибитор DPP-4					1	(0,4)	1	(0,4)
Ситаглиптин					1	(0,4)	1	(0,4)
Глинид	10	(4,4)	10	(4,4)	8	(3,5)	7	(3,0)
Репаглинид	10	(4,4)	10	(4,4)	8	(3,5)	7	(3,0)
Сульфонилмочевина	159	(69,4)	156	(68,1)	157	(68,3)	155	(67,4)
Глибенкламид	55	(24,0)	54	(23,6)	57	(24,8)	55	(23,9)
Гликлазид	43	(18,8)	41	(17,9)	39	(17,0)	39	(17,0)
Глимепирид	56	(24,5)	56	(24,5)	54	(23,5)	54	(23,5)
Глипизид	5	(2,2)	5	(2,2)	7	(3,0)	7	(3,0)
Тиазолидиндион	13	(5,7)	12	(5,2)	17	(7,4)	16	(7,0)
Пиоглитазон	13	(5,7)	12	(5,2)	16	(7,0)	15	(6,5)
Розиглитазон					1	(0,4)	1	(0,4)
3668 (26)								
Бигуанид	205	(89,9)	205	(89,9)				
Метформин	205	(89,9)	205	(89,9)				
Глинид	14	(6,1)	13	(5,7)				
Репаглинид	14	(6,1)	13	(5,7)				
Сульфонилмочевина	136	(59,6)	136	(59,6)				
Глибенкламид	51	(22,4)	50	(21,9)				
Гликлазид	37	(16,2)	37	(16,2)				
Глимепирид	44	(19,3)	44	(19,3)				
Глипизид	4	(1,8)	4	(1,8)				
Глибурид			1	(0,4)				
Тиазолидиндион	17	(7,5)	17	(7,5)				
Пиоглитазон	17	(7,5)	17	(7,5)				

IDeg - LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека

IGlar - инсулин гларгин,

FF: Фиксированная инъекция

Завершение исследования: последний визит испытания для субъекта с исключением последующих визитов

IGlar (3579, 3672, 3586, 3668) и Сита (3580)

Субъект может получать более чем один OAD

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

HbA_{1c}

HbA_{1c} при завершении исследования и изменение в HbA_{1c} от базового уровня до завершения исследования приведены в таблице 8.

Доверительный интервал контраста комбинаций условий лечения при сравнении LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого при варьирующих интервалах между инъекциями, с другими терапевтическими группами находился в пределах не меньшей эффективности (0,4), который находится в пределах не меньшей эффективности, принятой Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA; от англ. "Food and Drug Administration") (Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologies for Treatment and Prevention, draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2008). Таким образом, группа, получающая LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека, вводимый при варьирующих интервалах между инъекциями, была подобна двум другим терапевтическим группам в отношении средних изменений HbA_{1c} от базального уровня до окончания лечения (таблица 8 и таблица 9).

Таблица 8

Среднее значение HbA_{1c} после 26 недель лечения

	LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки Изменяемая инъекция ²	LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки при вечернем приеме пищи	Инсулин гларгин в одно и то же время каждые сутки
HbA _{1c} (%) после 26 недель лечения ¹	7,2	7,3	7,1
Среднее изменение по сравнению с базальным уровнем (% точек) ¹	-1,28	-1,07	-1,26

¹Арифметические средние. ² Изменяемая инъекция, как определено в таблице 5.

Таблица 9**ANOVA¹ HbA_{1c} после 26 недель лечения**

LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu)
des(B30) инсулин человека
Один раз в сутки
Изменяемая инъекция²

Показатель разницы методов лечения против
инсулина гларгина

один раз в сутки в одно и то же время каждые
сутки (HbA_{1c} % точек [95% доверительный
интервал])

0,04 [-0,12; 0,20]

Показатель разницы методов лечения против
LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30)

инсулина человека, один раз в сутки при
вечернем приеме пищи (HbA_{1c} % точек [95%
доверительный интервал])

-0,13 [-0,29 ; 0,03]

¹) Результаты критерия ANOVA, где лечение, антидиабетическая терапия в
момент скрининга, пол, регион, возраст и базальное значение HbA_{1c} представляли
собой влияющие переменные. ²) Изменяемая инъекция, как определено в
таблице 5.

Гипогликемия

В процессе испытания зарегистрировано только шесть тяжелых эпизодов
гипогликемии, см. таблицу 10.

Таблица 10
Обзор гипогликемии

		LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки Изменяемая инъекция ⁵			Инсулин гларгин Один раз в сутки В одно и то же время каждые сутки			LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки При вечернем приеме пищи		
		N ²	(%) ³	E ⁴	N	(%)	E	N	(%)	E
5	Гипогликемические эпизоды ¹									
10	Тяжелые	1	(0,4)	2	2	(0,9)	2	2	(0,9)	2
	Документированные симптоматические	149	(64,8)	841	124	(54,9)	770	139	(60,7)	803
15	Бессимптомные	162	(70,4)	879	159	(70,4)	991	161	(70,3)	892
	Вероятные симптоматические	20	(8,7)	30	15	(6,6)	29	18	(7,9)	32
	Относительные	27	(11,7)	53	24	(10,6)	35	26	(11,4)	78
20	Неклассифицируемые	12	(5,2)	15	7	(3,1)	11	7	(3,1)	8

¹) Гипогликемические эпизоды определяют следующим образом: тяжелый = гипогликемический эпизод, при котором питание, глюкагон или i.v. глюкозу приходится вводить субъекту другому человеку в связи с тяжелой дисфункцией центральной нервной системы, связанной с гипогликемическим эпизодом, Документированный симптоматический = нетяжелый эпизод с субъективными симптомами и значением глюкозы в плазме ниже 3,9 ммоль/л. Бессимптомный = нетяжелый эпизод и значение глюкозы в плазме ниже 3,9 ммоль/л при отсутствии симптомов. Вероятный симптоматический = нетяжелый эпизод без изменения значения глюкозы в плазме, но с субъективными симптомами. Относительный = нетяжелый эпизод с субъективными симптомами и значением глюкозы в плазме выше или равным 3,9 ммоль/л. ²) N: число субъектов. ³) %: процент субъектов. ⁴) E: число эпизодов. ⁵) Изменяемая инъекция определена в таблице 5.

Доза инсулина

Таблица 11

Средняя¹ суточная доза инсулина после 26 недель лечения

5	LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки Изменяемая инъекция ²	LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки при вечернем приеме пищи	Инсулин гларгин Один раз в сутки В одно и то же время каждые сутки
10	Суточная доза (ед./кг) ¹) Арифметическое среднее. ²) Изменяемая инъекция определена в таблице	0,55	0,52

5.

Выводы

Было обнаружено, что применение LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, обладающего длительным действием и беспиковым и стабильным профилем активности, субъектам с диабетом типа 2 было достаточно регулируемым при дозировании один раз в сутки, вводимом при варьирующих интервалах между инъекциями, отдельно или в комбинации с терапией OAD.

У субъектов с диабетом типа 2, которых лечили OAD и/или инсулином, 26 недель лечения LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека, вводимым изменяемо (при варьирующих интервалах между инъекциями) с метформином и/или сульфонилмочевинной и/или пиоглитазоном или без этих лекарственных средств, привело в результате к сравнимому (не меньшему) гликемическому контролю и сравнимой встречаемости гипогликемических эпизодов с наблюдаемыми для LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого при вечернем приеме пищи, и с гликемическим контролем и встречаемостью гипогликемических эпизодов, наблюдаемыми для инсулина гларгина, вводимого один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки (согласно апробированной этикетке).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Исследование клинического эффекта LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого один раз в сутки с варьирующими интервалами

Ключевые методологические элементы и результаты

Данное испытание было спланировано для оценки применимости, эффективности, безопасности и переносимости LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека (600 нмоль/мл) для лечения субъектов с диабетом типа 1 один раз в сутки при варьирующих интервалах между инъекциями (изменяемая инъекция). Лечение состояло во введении базального инсулина, представляющего собой (LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека или инсулин гларгин, в комбинации с отдельными инъекциями болюсного инсулина (AspB28 инсулина человека). Применимость варьирующих интервалов между инъекциями (то есть изменяемой инъекции) LysB29(Не-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека исследовали путем инъекции участникам утром (между пробуждением и завтраком) по понедельникам, средам и пятницам, тогда как по вторникам, четвергам, субботам и воскресеньям инъекции проводили вечером (между вечерним приемом пищи и сном), как показано в таблице 12.

Таблица 12**Режим дозирования для изменяемой инъекции**

	Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье
Время введения	Утро ¹	Вечер ²	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Вечер

¹) Утро определяют как время между пробуждением и завтраком

²) Вечер определяют как время между вечерним приемом пищи и сном

Основная цель

Оценить контроль глюкозы в отношении HbA_{1c} после 26 недель лечения LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека один раз в сутки при варьирующих интервалах между инъекциями (изменяемая инъекция), LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека при инъекциях один раз в сутки, проводимых при вечернем приеме пищи, или инсулином гларгином один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки (согласно апробированной этикетке), все в комбинации с AspB28 инсулином человека, у субъектов с диабетом типа 1.

Материалы и методы

Испытание проводили у субъектов с диабетом типа 1, ранее пролеченных инсулином в течение по меньшей мере 12 месяцев. При рандомизации субъектов переключали на базальный инсулин, представляющий собой LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека один раз в сутки при варьирующих интервалах между инъекциями, либо LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека один раз в сутки при вечернем приеме пищи, либо инсулин гларгин один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки (согласно этикетке), все в комбинации с AspB28 инсулином человека.

Суммарно 490 субъектов с диабетом типа 1, возраст 56 лет, средняя продолжительность диабета 10,6 лет, средний ИМТ 29,6 кг/м², средний показатель FPG 8,9 ммоль/л и средний HbA_{1c} 8,4%, рандомизировали (1:1:1) для получения один раз в сутки LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого при варьирующих интервалах между инъекциями (164 субъекта), либо один раз в сутки LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого с вечерним приемом пищи (165 субъектов), либо один раз в сутки инсулина гларгина, вводимого согласно этикетке (161 субъект), в течение периода лечения, составляющего 26 недель.

Конкретную инсулинотерапию перед рандомизацией можно видеть в таблице 6. Типы инсулина, применяемые до рандомизации на исследование препаратов инсулина, представлены в таблице 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ**HbA_{1c}**

HbA_{1c} при завершении исследования и изменение в HbA_{1c} от базового уровня до завершения исследования приведены в таблице 13. Доверительный интервал контраста комбинаций условий лечения при сравнении LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого при варьирующих интервалах между инъекциями, с другими терапевтическими группами находился в пределах не меньшей эффективности 0,4 (таблица 14).

Таблица 13

Среднее значение HbA_{1c} после 26 недель лечения

5		LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки Изменяемая инъекция ²	LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки при вечернем приеме пищи	Инсулин гларгин в одно и то же время каждые сутки
10	HbA _{1c} (%) после 26 недель лечения ¹ Среднее изменение по сравнению с базальным уровнем (% точек) ¹	7,31	7,30	7,14
15		-0,40	-0,41	-0,57

¹Арифметические средние. ²) Изменяемая инъекция, как определено в таблице 5.

Таблица 14

ANOVA¹ HbA_{1c} после 26 недель лечения

	LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки Изменяемая инъекция ²
25	
30	Показатель разницы методов лечения против инсулина гларгина один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки (HbA _{1c} % точек [95% доверительный интервал])
35	0,17 [0,04; 0,30]
	Показатель разницы методов лечения против LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, один раз в сутки при вечернем приеме пищи (HbA _{1c} % точек [95% доверительный интервал])
	0,01 [-0,13 ; 0,14]

¹) Результаты критерия ANOVA, где лечение, антидиабетическая терапия в момент скрининга, пол, регион, возраст и базальное значение HbA_{1c} представляли собой влияющие переменные. ²) Изменяемая инъекция, как определено в таблице 5.

Гипогликемия
В таблице 15 представлены гипогликемические эпизоды, зарегистрированные в ходе испытания.

Таблица 15
Обзор гипогликемии

		LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки Изменяемая инъекция ⁵			Инсулин гларгин Один раз в сутки В одно и то же время каждые сутки			LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки При вечернем приеме пищи		
		N ²	(%) ³	E ⁴	N	(%)	E	N	(%)	E
5	Гипогликемические эпизоды ¹									
10	Тяжелые	17	(10,4)	25	16	(9,9)	37	21	(12,7)	28
	Документированные симптоматические	154	(93,9)	7471	153	(95,0)	7964	161	(97,6)	9467
15	Бессимптомные	134	(81,7)	3982	131	(81,4)	3978	139	(84,2)	3763
	Вероятные симптоматические	26	(15,9)	64	24	(14,9)	124	28	(17,0)	171
	Относительные	9	(5,5)	36	7	(4,3)	11	10	(6,1)	20
20	Неклассифицируемые	90	(54,9)	682	87	(54,0)	805	94	(57,0)	871

¹) Гипогликемические эпизоды определяют следующим образом: тяжелый = гипогликемический эпизод, при котором питание, глюкагон или i.v. глюкозу приходится вводить субъекту другому человеку в связи с тяжелой дисфункцией центральной нервной системы, связанной с гипогликемическим эпизодом, Документированный симптоматический = нетяжелый эпизод с субъективными симптомами и значением глюкозы в плазме ниже 3,9 ммоль/л. Бессимптомный = нетяжелый эпизод и значение глюкозы в плазме ниже 3,9 ммоль/л при отсутствии симптомов. Вероятный симптоматический = нетяжелый эпизод без изменения значения глюкозы в плазме, но с субъективными симптомами. Относительный = нетяжелый эпизод с субъективными симптомами и значением глюкозы в плазме выше или равным 3,9 ммоль/л. ²) N: число субъектов. ³) %: процент субъектов. ⁴) E: число эпизодов. ⁵) Изменяемая инъекция определена в таблице 5.

Доза инсулина

Таблица 16

Средняя¹ суточная доза инсулина после 26 недель лечения

5		LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки Изменяемая инъекция ²	LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека Один раз в сутки при вечернем приеме пищи	Инсулин гларгин Один раз в сутки В одно и то же время каждые сутки
10	Суточная доза базального инсулина (ед./кг)	0,42	0,42	0,38
15	Суточная доза прандиального инсулина (ед./кг)	0,35	0,42	0,33

¹) Арифметическое среднее. ²) Изменяемая инъекция определена в таблице

5.

Выводы

Было неожиданно обнаружено, что применение LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, обладающего длительным действием и беспииковым и стабильным профилем активности, субъектам с диабетом типа 1 было достаточно регулируемым при дозировании один раз в сутки, вводимом при варьирующих интервалах между инъекциями, в комбинации с болюсным инсулином.

У субъектов с диабетом типа 1 26 недель лечения LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека, вводимым изменяемо (при варьирующих интервалах между инъекциями) в комбинации с AspB28 инсулином человека, привело в результате к не меньшему гликемическому контролю и сравнимой встречаемости гипогликемических эпизодов с наблюдаемыми для LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека, вводимого при вечернем приеме пищи, и с гликемическим контролем и встречаемостью гипогликемических эпизодов, наблюдаемыми для инсулина гларгина, вводимого один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки (согласно апробированной этикетке).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

Исследование клинического эффекта комбинации препарата LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28 инсулина человека, включенных в совместный препарат, вводимой в связи с приемами пищи при возможности изменений между приемами пищи от суток к суткам в течение периода лечения

Ключевые методологические элементы и результаты

Данное испытание было спланировано для оценки применимости, эффективности, безопасности и переносимости комбинации препарата LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28 инсулина человека (600 нмоль/мл) для лечения субъектов с диабетом типа 1 один раз в сутки, вводимой в связи с приемом пищи при возможности изменения времени инъекции от суток к суткам для комбинированного препарата LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28 инсулина человека с различными приемами пищи. Лечение состояло во введении комбинированного препарата LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина

человека и AspB28 инсулина человека при одном приеме пищи и Asp28 инсулина человека, вводимого в связи с остальными приемами пищи, требующими инсулина, у субъектов с диабетом типа 1.

Основная цель

- 5 Оценить контроль глюкозы в отношении HbA_{1c} после 26 недель лечения комбинированным препаратом LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28 инсулина человека в связи с выбранным приемом пищи (при возможности варьирования приема пищи от суток к суткам) или инсулином детемиром один раз в сутки (при возможности оптимизации до двух раз в сутки при неоптимальном контроле), обе терапевтические группы в комбинации с Asp28 инсулином человека в связи с остальными приемами пищи, требующими инсулина, у субъектов с диабетом типа 1.

Материалы и методы

- 15 Испытание проводили у субъектов с диабетом типа 1, которым был поставлен диагноз по меньшей мере за один год до вступления в испытание, имеющих HbA_{1c} от 7 до 10%. При рандомизации субъектов распределяли на любой из двух препаратов базального инсулина:

1. комбинация LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28 инсулина человека один раз в сутки при любом приеме пищи (варьирующее время инъекции от суток к суткам) или

2. инсулин детемир один раз в сутки (или дважды в сутки) в одно и то же время каждые сутки (согласно этикетке). Обе терапевтические группы получали AspB28 инсулин человека в качестве прандиального инсулина при остальных приемах пищи.

- 25 Суммарно 548 субъектов с диабетом типа 1, возраст 41 год, средняя продолжительность диабета 17 лет, средний ИМТ 26,4 кг/м², средняя FPG 10,5 ммоль/л, и средний HbA_{1c} 8,3% рандомизировали (2:1 в пользу комбинации LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28 инсулина человека в течение периода лечения 26 недель.

30 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

HbA_{1c}

- Доверительный интервал контраста комбинаций условий лечения при сравнении LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека и AspB28 инсулина человека с другой терапевтической группой находился в пределах не меньшей эффективности 0,4. Таким образом, эти две группы были сходными в отношении средних изменений HbA_{1c} от базового уровня до окончания лечения (статистический анализ в таблице 17).

Таблица 17

Показатель разницы методов лечения между терапевтическими группами по HbA_{1c}

(%) при завершении исследования

LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30)
инсулин человека и AspB28 инсулин
человека

Показатель разницы методов лечения с

инсулином детемиром¹ (HbA_{1c} % точек

-0,05 [-0,18; 0,08]

[95% доверительные интервалы])

¹) Результаты критерия ANOVA, где лечение, антидиабетическая терапия в момент скрининга, пол, регион, возраст и базальное значение HbA_{1c} представляют собой влияющие переменные.

Гипогликемия

Гипогликемические эпизоды регистрировали в ходе испытания в соответствии с определениями Американской диабетической ассоциации, см. таблицу 18.

Таблица 18

Обзор гипогликемии. Рандомизация составляла 2:1 (LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека и AspB28 инсулин человека : инсулин детемир)

5

	LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека и AspB28 инсулин человека			Инсулин детемир		
	N ²	(%) ³	E ⁴	N	(%)	E
10 Hypoglycaemic episodes ¹						
Severe	35	9,7	56	22	12,2	35
Documented	319	88,1	9670	156	86,7	5126
15 Symptomatic						
Asymptomatic	270	74,6	4032	137	76,1	1804
15 Probable	71	19,6	234	40	22,2	149
Symptomatic						
Relative	42	11,6	108	17	9,4	33
Unclassifiable	105	29,0	395	50	27,8	241

20

25

30

35

40

45

¹) Гипогликемические эпизоды определяют следующим образом: тяжелый = гипогликемический эпизод, при котором питание, глюкагон или i.v. глюкозу приходится вводить субъекту другому человеку в связи с тяжелой дисфункцией центральной нервной системы, связанной с гипогликемическим эпизодом, Документированный симптоматический = нетяжелый эпизод с субъективными симптомами и значением глюкозы в плазме ниже 3,9 ммоль/л. Бессимптомный = нетяжелый эпизод и значение глюкозы в плазме ниже 3,9 ммоль/л при отсутствии симптомов. Вероятный симптоматический = нетяжелый эпизод без изменения значения глюкозы в плазме, но с субъективными симптомами. Относительный = нетяжелый эпизод с субъективными симптомами и значением глюкозы в плазме выше или равным 3,9 ммоль/л. ²) N: число субъектов. ³) %: процент субъектов. ⁴) E: число эпизодов.
Доза инсулина

Таблица 19

Средняя¹ суточная доза инсулина после 26 недель лечения

5		LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30)	Инсулин детемир +
		инсулин человека и AspB28 инсулин человека +	AspB28 инсулин
		AspB28 инсулин человека	человека
10	Суточная		
	доза	0,86	1,00
	(ед./кг)		

¹) Арифметическое среднее.

15 Выводы

Было неожиданно обнаружено, что базальный компонент комбинированного препарата, представляющий собой LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека, обладающий большой продолжительностью действия и беспиковым и стабильным профилем активности, обеспечивал субъектам достаточную регуляцию при дозировании один раз в сутки даже при варьировании интервалов между инъекциями в результате изменения приема пищи, при котором вводили инъекцию комбинированного препарата.

У субъектов с диабетом типа 1 на инсулине 26 недель лечения LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека, комбинированным с AspB28 инсулином человека, вводимым один раз в сутки в связи с выбранным приемом пищи (при возможности варьирования времени инъекции при различных приемах пищи от суток к суткам), привело в результате к сравнимому (не ниже) гликемическому контролю по сравнению с инсулином детемиром, вводимым дважды в сутки согласно этикетке, где обе терапии комбинировали с AspB28 инсулином человека для остальных приемов пищи. Комбинация LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулина человека приводила в результате к более низкому применению инсулина и более низкой встречаемости гипогликемических эпизодов по сравнению с наблюдаемым для инсулина детемира.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ - КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 5

Исследование клинического эффекта IDegAsp (LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека и AspB28 инсулин человека), вводимого при самом обильном приеме пищи

Введение

В данном подробном клиническом исследовании IDegAsp (инсулин деглюдек/инсулин аспарт) вводят пациентам с диабетом типа 2 при самом обильном приеме пищи в сутки. Результаты, представленные в данном изобретении, представляют собой результаты из рандомизированного контролируемого испытания фазы 3. Обсуждение, приведенное в данном изобретении, основано на действительных измерениях. Тем не менее, в некоторых случаях авторы изобретения обсуждают оцениваемые показатели (например, полученные из подходящей клинической модели).

Определение совокупностей, подлежащих анализу

Следующие совокупности, подлежащие анализу, были определены в соответствии с руководством ICH-E9:

- Популяция полного анализа (ППА): включала всех рандомизированных субъектов. В исключительных случаях субъекты из ППА могли быть исключены. В таких случаях исключение должно было быть обосновано и документировано. Статистическая оценка ППА должна была следовать принципу "пациенты, начавшие проводить лечение", и субъекты должны были вносить вклад в оценку 'как рандомизированные'.

- Популяция анализа по протоколу (ПП) включала субъектов без каких-либо значительных нарушений протокола, которые могли повлиять на основной конечный показатель. Кроме того, субъекты должны были получать исследуемый препарат или его препарат сравнения в течение более 12 недель, и должны были иметь действительную оценку, необходимую для вывода основного конечного показателя. Субъекты в группе ПП должны были вносить вклад в оценку 'как пролеченные'.

- Популяция анализа безопасности: включала всех субъектов, получающих по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата или его сравнительного препарата. Субъекты в популяции безопасности должны были вносить вклад в оценку 'как пролеченные'.

Рандомизированные субъекты, с которыми был утрачен контакт для наблюдения, и где информация о воздействии исследуемого препарата или его сравнительного препарата была недоступна после рандомизации, должны были учитываться как не получавшие лечение. Все OAD рассматривали как не исследуемые препараты.

Перед выводом данных на статистический анализ необходимо было провести слепое рецензирование всех данных, чтобы идентифицировать отклонения от протокола, которые могли потенциально повлиять на результаты. Данное рецензирование необходимо было провести без выявления, на какой испытуемый препарат были назначены субъекты. Маскирование испытуемых препаратов необходимо было поддерживать для каждого вовлеченного в определение популяций анализа, до тех пор, пока данные не выводили на статистический анализ. Кроме того, специалистом по статистической обработке должны были быть идентифицированы крайние значения и резко отклоняющиеся значения в процессе программирования и рецензирования данных в соответствии с ICH-E930, используя имитацию рандомизации.

Субъекты, которые подвергались воздействию испытуемых препаратов менее 12 недель, и которые не имели действительной оценки HbA_{1c} после рандомизации, были исключены из анализа ПП, как и субъекты, нарушающие критерии отбора в испытание. За решение об исключении какого-либо субъекта или наблюдения из статистического анализа несли объединенную ответственность замаскированные члены исследовательской группы. Субъектов или наблюдения, подлежащих исключению, и причину их исключения необходимо было документировать и подписывать всеми участниками перед выводом базы данных. Документацию необходимо было хранить вместе с остальной документацией испытания.

Статистические анализы

Основные конечные показатели

Основным конечным показателем было изменение HbA_{1c} по сравнению с базальным уровнем (%) после 26 недель лечения.

Статистический анализ

Изменение HbA_{1c} по сравнению с базальным уровнем после 26 недель лечения анализировали, используя метод анализа дисперсии (ANOVA), при котором лечение, антидиабетическая терапия при скрининге и пол использовали как постоянные факторы, а возраст и базальное значение HbA_{1c} как ковариаты. Антидиабетическая терапия при

скрининге представляла собой фактор со следующими двумя уровнями: 1. СМ и/или глиниды и 2: Другое.

Модель необходимо было приводить в соответствие со всеми данными одновременно (все терапевтические группы), и на основании данной модели необходимо было

установить релевантные разности способов лечения. Не меньшую эффективность считали подтвержденной, если верхняя граница двухстороннего 95% доверительного интервала (ДИ) была ниже или равна 0,4%, или эквивалентной, если значение p для одностороннего критерия

$H_0: D > 0,4\%$ против $H_A: D \leq 0,4\%$,

было меньшим или равным 2,5%, где D представляет собой среднюю разность способов лечения (исследуемый препарат минус сравнительный препарат).

Если не меньшая эффективность была подтверждена, необходимо было исследовать преимущество исследуемого препарата над сравнительным препаратом. Преимущество считал подтвержденным, если верхняя граница двухстороннего 95% ДИ, вычисленная с использованием ППА, была ниже 0%. Анализ ПП в данном изобретении рассматривали как подтверждающий.

Анализ чувствительности

Необходимо было провести следующие анализы чувствительности, используя только ППА.

Все наблюдаемые измерения HbA_{1c} , доступные после рандомизации в запланированное время измерения, также необходимо было проанализировать в линейной смешанной модели, используя неструктурированную остаточную ковариансную матрицу (если возможно). Данный подход основан на предположении, что данные случайно пропущены, согласно таксономии, определенной Rubin (1976 Biometrika vol 63(3) pp 581-592). Результаты сравнивали с результатами способа замены пропущенных данных последним значением (LOCF; от англ. last observation carry forward) для манипуляций с пропущенными данными. Любая значимая разность, касающаяся разностей способов лечения, между методом случайно пропущенных данных и методом LOCF, должна была быть прокомментирована при регистрации клинических испытаний (CTR; от англ. "Clinical Trials Registry").

Изменение HbA_{1c} по сравнению с базальным уровнем также анализировали, используя модель, включающую только лечение в качестве постоянного фактора и базальное значение HbA_{1c} в качестве ковариаты, чтобы оценить чувствительность результатов к включению/исключению постоянных факторов и ковариат.

Подтверждающие вторичные конечные показатели

При условии, что не меньшая эффективность подтверждена для основного конечного показателя, необходимо было протестировать ряд подтверждающих вторичных конечных показателей, чтобы подтвердить преимущество исследуемого препарата по сравнению со сравнительным препаратом.

Подтверждающие вторичные конечные показатели приведены ниже вместе с направлением теста на преимущество. Порядок конечных показателей определял последовательность тестирования.

1. Прандиальный прирост PG во время обеда после 26 недель лечения (90 минут после начала обеда, измеренный с помощью SMPG)

- Преимущество считали подтвержденным, если 95% ДИ для разности способов лечения (исследуемый препарат минус сравнительный препарат) был полностью ниже нуля.

2. Пациент, ответивший на лечение, без гипогликемических эпизодов (HbA_{1c} менее 7,0% при завершении исследования и отсутствуют как тяжелые, так и минорные эпизоды за последние 12 недель лечения, включая только субъектов, подвергаемых воздействию в течение по меньшей мере 12 недель)

5 - Преимущество считали подтвержденным, если 95% ДИ для отношения шансов (исследуемый препарат/сравнительный препарат) был полностью выше единицы.

3. Число появившихся во время лечения ночных (00:01-05:59 утра) тяжелых или минорных гипогликемических эпизодов

10 - Преимущество считали подтвержденным, если 95% ДИ для относительного риска (исследуемый препарат/сравнительный препарат) был полностью выше единицы.

4. Изменение массы тела по сравнению с базальным уровнем после 26 недель лечения

- Преимущество считали подтвержденным, если 95% ДИ для разности способов лечения (исследуемый препарат минус сравнительный препарат) был полностью ниже нуля.

15 Прандиальный прирост глюкозы в плазме во время обеда

Прандиальный прирост PG во время обеда суток (где был инъецирован инсулин) был выведен из 9-точечного профиля SMPG в виде разности между значениями PQ доступными до обеда и через 90 минут после обеда.

20 Конечный показатель после 26 недель лечения анализировали, используя способ ANOVA, где лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол использовали в качестве постоянных факторов, а возраст и прирост PG на базальном уровне в качестве ковариат.

Пациент, ответивший на лечение, без гипогликемических эпизодов

25 Пациент, ответивший на лечение, без гипогликемических эпизодов представляет бинарный конечный показатель (пациент, ответивший на лечение/пациент, не ответивший на лечение), что определено на основании того, соответствует ли субъект целевому значению HbA_{1c} согласно классификации Американской диабетической ассоциации (ADA; от англ. "American Diabetic Association") при завершении исследования (HbA_{1c}

30 менее 7%) без появившихся во время лечения тяжелых или минорных гипогликемических эпизодов в течение последних 12 недель лечения. Тяжелые гипогликемические эпизоды определяют согласно классификации ADA, тогда как минорные гипогликемические эпизоды (PG менее 3,1 ммоль/л) составляют дополнительную группу. Гипогликемический эпизод определяют как появившийся во время лечения, если начало этого эпизода происходит на первые сутки или после первых суток воздействия рандомизированного лечения и не позже чем через 7 суток после последних суток рандомизированного лечения. Конечный показатель определяли только для субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата или его сравнительного препарата в течение по меньшей мере 12 недель.

40 Анализ данных пациентов, ответивших на лечение, был основан на регрессионной логистической модели, в которой использовали лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как постоянные факторы, а возраст и базальное значение HbA_{1c} как ковариаты.

45 Число ночных эпизодов тяжелой и минорной гипогликемии, появившихся во время лечения

Данный расчетный конечный показатель определяют как сумму ночных эпизодов тяжелой и минорной гипогликемии, появившихся во время лечения. Любой эпизод, имеющий время начала от 00:01 до 05:59 утра (включены оба значения), следовало

считать ночным.

Число ночных гипогликемических эпизодов анализировали, используя модель отрицательной биномиальной регрессии с функцией логит-связи, и логарифм периода времени, в течение которого гипогликемический эпизод считали появившимся во время лечения, как смещение. Эта модель включала лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как постоянные факторы и возраст как ковариату.

Изменение массы тела по сравнению с базальным уровнем

Изменение массы тела по сравнению с базальным уровнем после 26 недель лечения анализировали, используя метод ANOVA, в котором лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол использовали как постоянные факторы, а возраст и базальную массу тела как ковариаты.

Подтверждающие вторичные конечные показатели

Конечные показатели HbA_{1c} пациентов, отвечающих на лечение

Бинарные конечные показатели (пациент, отвечающий на лечение/пациент, отвечающий на лечение) определяли на основании того, соответствовал ли субъект конкретному целевому показателю, например, по меньшей мере целевому показателю ADA HbA_{1c} (HbA_{1c} менее 7%). Другим примером целевого показателя является показатель HbA_{1c} Международной Федерации Диабета (HbA_{1c} не более 6,5%).

Дополнительные бинарные конечные показатели определяли на основании того, какие целевые терапевтические показатели были достигнуты при завершении исследования без гипогликемических эпизодов за последние 12 недель лечения, учитывая только тяжелые эпизоды, и тяжелые и минорные эпизоды вместе. Эти конечные показатели определяли только для субъектов с назначенным лечением, получавших препарат в течение по меньшей мере 12 недель.

Конечные показатели пациентов, отвечающих на лечение, анализировали отдельно, основываясь на регрессионной логистической модели, используя лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как постоянные факторы, а возраст и базальное значение HbA_{1c} как ковариаты.

Уровень глюкозы в плазме натощак

Изменение FPG по сравнению с базальным уровнем анализировали, используя метод ANOVA, используя лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как постоянные факторы, а возраст и базальное значение FPG как ковариаты.

Самостоятельно измеряемый уровень глюкозы в плазме

Самостоятельно измеряемый уровень глюкозы в плазме (SMPG; от англ. "self-measured plasma glucose") измеряли в отношении 9-точечных профилей SMPG и 1-точечных профилей SMPG, используемых для регулирования доз инсулина.

9-Точечный профиль (SMPG)

9-Точечный профиль (SMPG) включал измерения до и через 90 минут после начала завтрака, ланча и основного вечернего приема пищи, измерения перед сном и в 4 часа утра и перед завтраком на следующие сутки.

Конечные показатели на основании 9-точечных (SMPG) представляли собой следующие показатели:

- 9-точечный профиль (SMPG)
- Среднее 9-точечного профиля (SMPG)
- Флюктуация в 9-точечном профиле (SMPG)
- Прандиальные приросты PG
- Изменения между ночными измерениями SMPG

Среднее 9-точечного профиля (SMPG) определяют как площадь под профилем, деленную на время измерения, и вычисляют, используя метод трапеций. Флюктуацию в 9-точечном профиле (SMPG) определяют следующим образом:

$$\frac{1}{T} \int_0^T |PG(t) - \overline{PG}| dt$$

где T, PG(t) и $\overline{PG}$ обозначают длину профиля, значение PG в момент времени t и среднее профиля, соответственно.

Прандиальный прирост PG для каждого приема пищи выводили из 9-точечного профиля (SMPG) как разность между значениями PG, доступными спустя 90 минут после приема пищи и перед приемом пищи. Средний прандиальный прирост PG за все приемы пищи выводили как среднее всех доступных прандиальных приростов.

Изменение между ночными PG оценивали путем учета разностей между значениями PG, доступными перед сном, в 4 часа утра и значение перед завтраком на следующие сутки: (значение PG в 4 часа утра минус предыдущее значение PG перед сном), (значение PG перед завтраком минус значение PG перед сном) и (значение PG перед завтраком минус значение PG в 4 часа утра).

Модель со смешанными эффектами согласовывали с данными 9-точечными профилями (SMPG). Эта модель включала лечение, время, взаимодействие между лечением и временем, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как постоянные факторы, возраст как ковариату и субъекта как случайный эффект. На основании этой модели устанавливали и исследовали средний профиль по разностям между лечением и релевантным лечением.

Среднее и флюктуацию в 9-точечном профиле (SMPG), прандиальный прирост PG и конечные показатели ночной PG анализировали отдельно, используя метод ANOVA, где лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол использовали как постоянные факторы, а пол и релевантное базальное значение как ковариаты. Флюктуацию в 9-точечном профиле (SMPG) логарифмически преобразовывали перед анализом.

Конечные показатели безопасности

Необходимо было оценить следующие конечные показатели безопасности:

- нежелательные явления в процессе лечения (AE; от англ. "adverse effect")
- лабораторные оценки
- клинические оценки

Гипогликемические эпизоды

Гипогликемические эпизоды должны были оцениваться субъектами в их дневниках испытания на протяжении всего испытания. Собранная информация должна была включать PG перед лечением эпизода и способность или неспособность субъекта лечиться самостоятельно. Необходимо было также собирать информацию о последнем приеме пищи и дозе. Эту информацию использовали для классификации эпизода согласно определению ADA (тяжелый, документированный симптоматический, бессимптомный, вероятно симптоматический и относительный).

Гипогликемический эпизод необходимо было определять как появившийся во время лечения, если начало эпизода имело место на первые сутки или после первых суток воздействия рандомизированного лечения и не позже чем на 7 сутки после последних суток рандомизированного лечения.

Краткие обзоры гипогликемических эпизодов, появляющихся во время лечения, проводили путем выявления следующих показателей:

- число субъектов по меньшей мере с одним эпизодом
- процент субъектов по меньшей мере с одним эпизодом
- число эпизодов и частота эпизодов на 100 PYE
- отдельные краткие обзоры по тяжести:

5 - все эпизоды
- ночные эпизоды с использованием как определения ADA, так и дополнительной минорной категории.

Ночной период рассматривали как период от 00:01 до 05:59 утра (оба включены). Гипогликемический эпизод, который имел время появления в течение данного периода, следовало считать ночным.

Число гипогликемических эпизодов анализировали, используя модель отрицательной биномиальной регрессии с функцией логит-связи, и логарифм периода времени, в течение которого гипогликемический эпизод считали появившимся во время лечения, как смещение. Эта модель должна была включать лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как постоянные факторы и возраст как ковариату. В той степени, в которой позволяли данные, следовало проводить отдельные анализы для тяжелых эпизодов и тяжелых или минорных эпизодов, рассматривая все эпизоды и ночные эпизоды по отдельности.

Информация, обосновывающая испытание

Следующая табулированная информация представляет собой информацию, обосновывающую конкретное проведенное испытание.

Таблица 20

Схема лечения

	IDegAsp	IGlar
Частота	OD	OD
Время инъекции	Самый обильный прием пищи ³	Согласно этикетке ¹
Стартовая доза	10 ед.	10 ед.
Устройство	Flexpen®	Solostar®

Дополнительная антидиабетическая терапия	Не более 2 OAD ²	Не более 2 OAD ²
--	-----------------------------	-----------------------------

1) Перед завтраком или перед сном (один раз в сутки в одно и то же время каждые сутки)

2) СМ/глиниды и ингибиторы DPP-IV прекращали при рандомизации

3) Субъекты выбирают время инъекции во время рандомизации

Таблица 21Основные критерии включения

Диагноз	Диабет типа 2	В течение не менее 6 месяцев
Суточное применение инсулина	Не подвергавшиеся воздействию инсулина	
Предшествующее лечение	1 или более OAD	В течение не менее 3 месяцев
HbA _{1c}	7 - 10%	
Индекс массы тела	Не более 35 кг/м ²	
Возраст	20 лет и старше	

Таблица 22Базальная информация

Характеристики субъекта

	IDegAsp	IGlar	Всего
# ППА	147	149	296
Пол (% мужчин)	61	66	64
Возраст* (лет)	60	61	61
Продолжительность диабета* (лет)	11	12	12
Масса тела* (кг)	66	66	66
ИМТ* (кг/м ²)	25,2	25,0	25,1
HbA _{1c} * (%)	8,3	8,5	8,4
FPG центральная лаб.* (ммоль/л)	9,0	9,1	9,0

*) Арифметическое среднее

Таблица 23OAD при скрининге

Число субъектов

	IDegAsp	IGlar	Всего
Метформин ¹	8	5	13
СМ/Глиниды ¹	21	16	37
Метформин + СМ/Глиниды ²	30	35	65
Другие	88	93	181

¹ Монотерапия ² Два OAD

Номера взяты из перечня сопутствующих лекарственных средств.

Таблица 24Антидиабетическая терапия при скрининге: Стратификация по СМ/Глинидам или другим

Число субъектов

	IDegAsp	IGlar	Всего
СМ и/или глиниды	125	125	250
Другие	22	24	46

Стратификацию используют для равномерного распределения в терапевтические группы.

Номера взяты из перечня сопутствующих лекарственных средств.

Проведение испытания

Таблица 25Распределение участников испытания

Число субъектов

	IDegAsp	IGlar	Всего
Рандомизированные	147	149	296 (100%)
Получавшие лечение	147	149	296 (100%)
Завершившие испытания	137	137	274 (92,6%)

*) Завершившие испытание: проведен последний запланированный визит испытания

субъектов в совокупностях, подлежащих анализу

Таблица 26

Число субъектов

	IDegAsp	IGlar	Всего
ППА	147	149	296
Популяция анализа ПП	141	140	281
Популяция анализа безопасности	147	149	296

ППА: популяция полного анализа

ПП: по протоколу

Таблица 27

Воздействие исследуемого инсулина

	IDegAsp	IGlar	Всего
Число пациентов с назначенным лечением, получавших препарат	147	149	296
Пациенто-годы лечения	70,0	70,2	140,2

Результаты для Клинического примера 5

Результаты Примера 5 представлены в сопроводительных графических материалах.

Результаты дополнительно обсуждаются в данном разделе.

HbA_{1c} - Основной конечный показатель

Основная цель данного исследования состояла в подтверждении эффективности IDegAsp при контроле гликемии в отношении изменения HbA_{1c} по сравнению с базальным уровнем после 26 недель лечения. IDegAsp улучшал гликемический контроль в большей степени в исследуемой популяции по сравнению с IGlar. Среднее значение HbA_{1c} снизилось на протяжении всего испытания в обеих терапевтических группах; см. результаты, представленные на фиг. 1 и 2, в частности, результаты, представленные на фиг. 1.

После 26 недель лечения наблюдаемое среднее значение HbA_{1c} составляло 7,0% для IDegAsp и 7,3% для IGlar. Наблюдаемое среднее изменение от базального уровня до завершения исследования составляло -1,35%-точек и -1,22%-точек в группе IDegAsp и IGlar соответственно.

IDegAsp эффективно улучшал гликемический контроль (не ниже IGlar), и последующее тестирование подтвердило преимущество перед IGlar при снижении HbA_{1c}. Как не меньшая эффективность, так и преимущество были подтверждены на верхнем пределе 95% ДИ для оцениваемой разности методов лечения, составляющей меньше 0.

Оцениваемое среднее снижение HbA_{1c} составляло -1,61%-точек для IDegAsp и -1,33%-

точек для IGlar, где оцениваемая средняя разность (IDegAsp-IGlar) составляла - 0,28%-точек, [-0,46; -0,10] 95% ДИ после 26 недель лечения, см. таблицу 28.

Таблица 28

HbA_{1c} (%) после 26 недель лечения – основной статистический анализ – популяция
полного анализа

	ППА	N	Оценка	CO	95% ДИ
HbA _{1c} (%)					
LSMeans (различие средних значений, определённых методом наименьших квадратов)					
IDegAsp OD	147	147	6,81	0,08	
IGlar OD	149	149	7,09	0,08	
Изменение по сравнению с базальным уровнем					
LSMeans					
IDegAsp OD	147	147	-1,61	0,08	
IGlar 01/	149	149	-1,33	0,08	
Контраст комбинаций условий лечения					
IDegAsp OD - IGlar OD			-0,28		[-0,46; -0,10]

N = Число субъектов, участвующих в анализе, ДИ = Доверительный интервал,

CO = Стандартная ошибка среднего

Ответ и изменение в ответе по сравнению с базальным уровнем после 26 недель лечения анализируют, используя метод ANOVA, где лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол используют как постоянные факторы, а возраст и базальный ответ как ковариаты.

Пропущенные данные вводят, используя последнее наблюдение, перенесенное вперед.

Основной анализ эффективности был основан на обеих популяциях анализа, ППА и ПП, где анализ ПП рассматривали как подтверждающие данные. Результат анализа с использованием популяции анализа ПП подтвердил результат основного анализа; см. таблицу 29.

Результаты основного анализа были также подтверждены двумя дополнительными анализами чувствительности, где один основан на простой модели, включающей только HbA_{1c} на базальном уровне в качестве ковариаты, а один основан на модели с повторяющимися измерениями.

Таблица 29

HbA_{1c} (%) после 26 недель лечения – Статистический анализ чувствительности –
популяция анализа ПП

		ПП	N	Оценка	CO	95% ДИ
	HbA _{1c} (%)					
10	LSMeans (различие средних значений, определённых методом наименьших квадратов)					
	IDegAsp OD	141141	6,70	0,07		
	IGlar OD	140140	6,95	0,07		
	Изменение по сравнению с базальным уровнем					
15	LSMeans					
	IDegAsp OD	141141	-1,71	0,07		
	IGlar 01/	140140	-1,46	0,07		
	Контраст комбинаций условий лечения					
	IDegAsp OD - IGlar OD		-0,25		[-0,41; -0,10]	

N = Число субъектов, участвующих в анализе, ДИ = Доверительный интервал,

CO = Стандартная ошибка среднего

Ответ и изменение в ответе по сравнению с базальным уровнем после 26 недель лечения анализируют, используя метод ANOVA, где лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол используют как постоянные факторы, а возраст и базальный ответ как ковариаты.

Пропущенные данные вводят, используя последнее наблюдение, перенесенное вперед. Пациенты, отвечающие на лечение, по HbA_{1c}

При завершении исследования наблюдаемая доля субъектов, достигших целевого значения HbA_{1c} по ADA менее 7,0%, составляла 58,5% для IDegAsp и 40,3% для IGlar (см. таблицу 30). Наблюдаемая доля пациентов, отвечающих на лечение, достигших целевого значения HbA_{1c} менее 7,0%, была численно выше в группе IDegAsp по сравнению с группой IGlar во все моменты времени (недели 12, 16 и 26).

Наблюдаемая доля субъектов, достигших более строгого целевого значения HbA_{1c} по МДФ не более 6,5%, составляла 33,3% субъектов, пролеченных IDegAsp, и 19,5% субъектов, пролеченных IGlar; см. таблицу 30.

Таблица 30

Пациенты, отвечающие на лечение, по HbA_{1c} при завершении исследования –
суммирование – популяция полного анализа

5

10

15

20

	IDegAsp OD		IGlar OD		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Число субъектов HbA _{1c} <7,0% ADA	147		149		296	
Визит 28 (неделя 26)						
N	147	(100,0)	149	(100,0)	296	(100,0)
Да	36	(58,5)	60	(40,3)	146	(49,3)
Нет	61	(41,5)	89	(59,7)	250	(50,7)
HbA _{1c} ≤6,5% МДФ						
Визит 28 (неделя 26)						
N	247	(200,0)			296	(100,0)
Да	49	(33,3)			78	(26,4)
Нет	98	(66,7)			218	(73,6)
N = Число субъектов						

Оцениваемые шансы достижения целевого значения HbA_{1c} менее 7% были приблизительно в два раза выше для IDegAsp, чем для IGlar (оцениваемое отношение шансов лечения (IDegAsp/IGlar) составляло 2,10 [1,26; 3,52] 95% ДИ), см. таблицу 31. Поскольку 95% ДИ для отношения шансов (IDegAsp/IGlar) не включал 1, эта разность была статистически значимой; см. таблицу 31.

Таблица 31

Пациенты, отвечающие на лечение, по HbA_{1c} при завершении исследования –
статистический анализ – популяция полного анализа

30

35

40

45

	ППА	N	Оценка	95% ДИ
HbA _{1c} <7,0%				
LSMeans, шансы				
IDegAsp OD	147	147	2,38	
IGlar OD	149	149	1,13	
Отношение шансов лечения IDegAsp/IGlar			2,10	[1,26; 3,52]
HbA _{1c} ≤6,5%				
LSMeans, шансы				
IDegAsp OD	147	147	0,84	
IGlar OD	149	149	0,38	
Отношение шансов лечения IDegAsp/IGlar			2,20	[1,20; 4,02]
N = Число субъектов, участвующих в анализе, ДИ = Доверительный интервал				

Бинарный конечный показатель анализировали в регрессионной логистической модели, используя логит-связь.

Эта модель включает лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как

постоянные факторы, а возраст и базальное значение HbA_{1c} как ковариаты.

Пропущенные данные вводят, используя последнее наблюдение, перенесенное вперед.

Завершение исследования: последний визит испытания субъекта, исключаяющий последующий визит.

Одновременно с этим оцениваемые шансы достижения целевого значения HbA_{1c} не более 6,5% при завершении исследования также были приблизительно в два раза выше для IDegAsp, чем для IGlax, поскольку нижний предел 95% ДИ для оцениваемого отношения шансов (отношение шансов IDegAsp/IGlar: 2,20 [1,20; 4,02]_{95% ДИ}) составляло более 1, см. таблицу 31.

Субъекты, достигшие целевых значений HbA_{1c} без гипогликемии

В целом, численно более высокая доля субъектов, пролеченных IDegAsp (43,3%), чем IGlax (25,0%), достигала целевого значения HbA_{1c} менее 7% без подтвержденных гипогликемических эпизодов в течение 12 недель лечения; см. таблицу 32.

Таблица 32

Пациенты, отвечающие на лечение, по HbA_{1c} при завершении исследования без гипогликемии – суммирование – популяция полного анализа

	IDegAsp OD		IGlar OD		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Число субъектов	147		149		296	
$HbA_{1c} < 7,0\%$ без подтвержденной гипогликемии Визит 28 (неделя 26)						
N	141	(100,0)	140	(100,0)	281	(100,0)
Да	61	(43,3)	35	(25,0)	96	(34,2)
Нет	80	(56,7)	105	(75,0)	185	(65,8)
$HbA_{1c} \leq 6,5\%$ МДФ Визит 28 (неделя 26)						
N	141	(100,0)	140	(100,0)	281	(100,0)
Да	36	(25,5)	22	(15,7)	58	(20,6)
Нет	105	(74,5)	118	(84,3)	223	(79,4)
N = число субъектов						

Пациенты, отвечающие на лечение, по HbA_{1c} без гипогликемии: субъект, соответствующий целевому значению HbA_{1c} при завершении исследования, без гипогликемии, появившейся во время лечения, в течение последних 12 недель лечения. Конечный показатель определяется только субъектами, получающими лечение в течение по меньшей мере 12 недель. Завершение исследования: последний визит испытания субъекта, исключаяющий последующий визит. Подтвержденная гипогликемия: субъект неспособен лечиться самостоятельно и/или имеет зарегистрированную PG менее 3,1 ммоль/л (56 мг/дл).

Доля субъектов, достигших HbA_{1c} менее 7% при завершении исследования без эпизодов подтвержденной гипогликемии, была указана в качестве подтверждающего

вторичного конечного результата.

Статистический анализ подтвердил, что IDegAsp обладал преимуществом по сравнению с IGlax в отношении более высокой доли субъектов, достигших HbA_{1c} менее 7% без подтвержденных гипогликемических эпизодов, поскольку нижний предел 95% ДИ для оцениваемого отношения шансов (IDegAsp/IGlar) составлял более 1. Оцениваемые отношения шансов достижения этой цели был приблизительно в два раза выше для IDegAsp по сравнению с IGlax (отношение шансов 2,21 [1,25; 3,92]_{95%CI}); см. таблицу 33.

Таблица 33

HbA_{1c} менее 7,0% при завершении исследования без подтвержденной гипогликемии
– подтверждающий статистический анализ – популяция полного анализа

	ППА	N	Оценка	95% ДИ
HbA _{1c} <7,0% без подтвержденной гипогликемии				
LSMeans, шансы				
IDegAsp OD	147	141	1,09	
IGlar OD	149	140	0,49	
Отношение шансов лечения			2,21	[1,25; 3,92]
IDegAsp/IGlar				

N = число субъектов, участвующих в анализе, ДИ = Доверительный интервал.

Конечный показатель анализируют в регрессионной логистической модели с использованием логит-связи, включающей лечение, антидиабетическую терапию при скрининге и пол как постоянные факторы, и возраст и базальное значение HbA_{1c} как ковариаты. Пропущенные данные вводят, используя LOCF. HbA_{1c} <7.0% без гипогликемии: Субъект, получавший лечение в течение по меньшей мере 12 недель, соответствующий целевому значению HbA_{1c} без гипогликемии в течение последних 12 недель лечения или в пределах 7 суток от последнего рандомизированного лечения. Завершение исследования: последний визит испытания субъекта, исключающий последующий визит. Подтвержденная гипогликемия: субъект, неспособный лечиться самостоятельно и/или имеющий зарегистрированную PG менее 3,1 ммоль/л (56 мг/дл).

Оцениваемые шансы (IDegAsp/IGlar) достижения более строгого целевого значения HbA_{1c} не более 6,5% без эпизодов подтвержденной гипогликемии составляли 1,78 [0,90; 3,51]_{95% ДИ}. Статистическое различие между терапевтическими группами не наблюдали, поскольку 95% ДИ для оцениваемого отношения шансов (IDegAsp/IGlar) включал 1.

В соответствии с предварительно запланированными статистическими анализами была определена доля субъектов, достигших целевого значения HbA_{1c} менее 7% или HbA_{1c} не более 6,5% без тяжелой гипогликемии. Для данного испытания эпизодов тяжелой гипогликемии не было зарегистрировано.

Последующий основной статистический анализ HbA_{1c} на неделе 26 подтверждает преимущество комбинации по настоящему изобретению.

Таблица 34

Популяция анализа	Оцениваемая разность [95% ДИ]
ППА	-0,28 [-0,46; -0,10]

Таблица 34 содержит выдержку из таблицы 28.

Суммирование Клинического Примера 5

В данном примере IDegAsp вводят пациентам с диабетом типа 2, неадекватно контролируемым пероральными лекарственными средствами. Результаты, представленные в данном примере, взяты из рандомизированного контролируемого испытания фазы 3.

Обоснование и цели исследования

Инсулин деглюдек (IDeg) представляет собой новый базальный инсулин, образующий растворимые мульти-гексамеры при s.c. инъекции, что приводит в результате к сверхдлительному и постоянному эффекту снижения глюкозы. Инсулин деглюдек/инсулин аспарт (IDegAsp) представляет собой растворимый совместный препарат IDeg (70%) и инсулина аспарта (30%), обеспечивающий как прандиальное, так и базальное покрытие потребности в инсулине. Авторы изобретения исследовали эффективность и безопасность IDegAsp у взрослых людей, ранее не получавших инсулин, с диабетом типа 2, неадекватно контролируемым на пероральных антидиабетических лекарственных средствах (OAD) в 26-недельном, открытом испытании коррекции до целевой величины фазы 3.

Материалы и методы

Участников (средний возраст: 60,5 лет; HbA_{1c} 8,4%; уровень глюкозы в плазме натощак [FPG] 9,0 ммоль/л; ИМТ 25,1 кг/м²; продолжительность диабета 11,7 лет) рандомизировали на инъекции IDegAsp (n=147) один раз в сутки, или инсулина гларгина (IGlar; n=149), оба препарата совместно с двумя OAD (за исключением сульфонилмочевин, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и глинидов) или без них.

IDegAsp инъектировали перед самым обильным приемом пищи в сутки по выбору каждого участника (и поддерживали на протяжении всего испытания); IGlar инъектировали в одно и то же время каждые сутки согласно этикетке. Оба инсулина титровали до FPG менее 5 ммоль/л.

Результаты

После 26 недель среднее значение HbA_{1c} составляло 7,0% для IDegAsp и 7,3% для IGlar.

Анализ изменения HbA_{1c} по сравнению с базальным уровнем при завершении исследования показал, что IDegAsp обладает преимуществом перед IGlar (оцениваемая разность между методами лечения (ETD; от англ. "estimated treatment difference") IDegAsp-IGlar: -0,28%-точек [-0,46; -0,10]_{95% ДИ}, p менее 0,001). При завершении исследования более высокая доля субъектов достигала HbA_{1c} менее 7,0% для IDegAsp (58,5%) по сравнению с IGlar (40,3%). Средний уровень FPG был подобным для IDegAsp и IGlar (5,7 по сравнению с 5,6 ммоль/л; ETD IDegAsp-IGlar: 0,15 ммоль/л [-0,29; 0,60], p=NS).

Тяжелая гипогликемия не была зарегистрирована.

Подтвержденная гипогликемия (PG менее 3,1 ммоль/л) была зарегистрирована для 44% субъектов в обеих группах; IDegAsp был ассоциирован с численно более низкой

(27%) долей подтвержденной гипогликемии, чем IGlar (оцениваемое отношение рисков (ERR; от англ. "estimated rate ratio") IDegAsp/IGlar: 0,73 [0,50; 1,08] p=NS).

Значимо более высокая доля субъектов достигала HbA_{1c} менее 7,0% при завершении исследования (без подтвержденной гипогликемии за последние 12 недель лечения) для IDegAsp по сравнению с IGlar (43% по сравнению с 25%; отношение шансов 2,21 [1,25; 3,92], p=0,003).

Доля подтвержденной ночной гипогликемии (подтвержденной гипогликемии с началом от 00:01 до 05:59 ч) была численно ниже (на 25%) для IDegAsp, чем для IGlar (Отношение рисков (RR; от англ. "risk ratio"): 0,75 [0,34; 1,64], p=NS).

Средние суточные дозы инсулина были подобны между группами после завершения исследования (IDegAsp: 28 ед.; IGlar: 29 ед.), как и приросты массы тела по сравнению с базальным уровнем (0,7 кг для обеих групп). Общие частоты нежелательных явлений были подобны между группами при отсутствии характерной для лечения схемы или группирования.

Вывод

IDegAsp, дозируемый один раз в сутки при самом обильном приеме пищи за сутки обеспечивал лучший долгосрочный гликемический контроль при подобном значении FPG по сравнению с IGlar при численно более низкой частоте общей и ночной гипогликемии.

Таким образом, лучший генетический контроль при введении IDegAsp один раз в сутки по сравнению с IGlar у субъектов с диабетом типа 2, неадекватно контролируемым пероральными лекарственными средствами.

Обсуждение и общие выводы

Обоснование исследования

Разработаны аналоги инсулина, которые ближе имитируют эндогенную секрецию инсулина по сравнению с препаратами инсулина человека и в настоящее время составляют разработанную часть лечения диабета. IDegAsp представляет собой первый растворимый, готовый к применению инсулин, включающий как базальный компонент инсулина (IDeg), так и болюсный компонент инсулина (IAsp). В настоящем испытании субъекты, не получавшие инсулин, с сахарным диабетом типа 2, неадекватно контролируемым одними OAD, были выбраны для исследования применения IDegAsp для инициации инсулинотерапии, поскольку IDegAsp обеспечивает покрытие базальной потребности в инсулине сверхдлительного действия при дополнительном покрытии прандиальной потребности в инсулине для одного приема пищи.

Испытание проведено для подтверждения эффективности и безопасности лечения IDegAsp OD в виде монотерапии или в комбинации с OAD в количестве вплоть до двух, когда уровни глюкозы уже невозможно контролировать одними OAD у субъектов с сахарным диабетом типа 2. основная цель состояла в подтверждении эффективности IDegAsp OD±OAD при контроле гликемии в отношении изменения HbA_{1c} по сравнению с базовым уровнем после 26 недель лечения. Базальные характеристики были подобными в двух терапевтических группах, и приблизительно 93% субъектов завершило испытание.

Как и при любом открытом испытании, мог существовать риск лежащей в основе систематической ошибки сообщения информации пациентом. Как правило, исследования более вероятно вызывают тревогу при лечении субъектов новым лекарственным средством, таким как IDegAsp, и субъекты могут также больше сомневаться в отношении новой терапии. Это могло бы повлиять на сообщения об АЕ и гипогликемии.

Гликемический контроль

IDegAsp обладал преимуществом по сравнению с IGlax в отношении снижения HbA_{1c} с клинически релевантной разностью, составляющей 0,28%-точек после 26 недель лечения. После 26 недель лечения наблюдаемое среднее значение HbA_{1c} было снижено до 7,0% в группе IDegAsp по сравнению с 7,3% в группе IGlax. Оцениваемое снижение HbA_{1c} составляло -1,61%-точек в группе IDegAsp и -1,33%-точек в группе IGlax.

Оцениваемые шансы достижения целевого показателя HbA_{1c} по ADA менее 7% с подтвержденной гипогликемией или без подтвержденной гипогликемии были приблизительно в два раза выше для IDegAsp по сравнению с IGlax, что подчеркивает тот факт, что комбинация базального инсулина сверхдлительного действия с дополнительным покрытием прандиальной потребности при основном приеме пищи обеспечивает лучший контроль глюкозы без риска для безопасности. Кроме того, оцениваемые шансы достижения целевого значения HbA_{1c} по МДФ менее 6,5% также были приблизительно в два раза выше для IDegAsp по сравнению с IGlax.

Снижение FPG было подобным в обеих терапевтических группах после 26 недель лечения, но было достигнуто при меньшем риске как ночных, так и общих подтвержденных эпизодов гипогликемии у субъектов, получающих IDegAsp.

Обе терапии IDegAsp и IGlax приводили в результате к общим снижениям профилей SMPG, а терапия IDegAsp привела в результате к более низкому прандиальному приросту при основном вечернем приеме пищи и на протяжении всех приемов пищи по сравнению с IGlax. Лучший эффект снижения глюкозы IDegAsp, наблюдаемый после основного вечернего приема пищи, отражает полезный эффект прандиального покрытия IDegAsp. В группе IDegAsp не наблюдали большего числа гипогликемических эпизодов по сравнению с группой IGlax после основного вечернего приема пищи. Это подтверждает преимущество предоставления пациентам возможности выбора времени дозирования, в зависимости от того, когда у них происходит самый обильный прием пищи. Тот факт, что IDegAsp обладает преимуществом при контроле постпрандиальных гликемических пиков по сравнению с IGlax без риска контроля FPG, позволяет предположить, что отношение инсулина деглюдек к инсулину аспарт в препарате IDegAsp подходит для данной группы субъектов.

Дозы и титрование инсулина

Инициация IDegAsp при 10 ед. ОД оказалась безопасной лишь с немногими гипогликемическими эпизодами, о которых сообщали в течение первых 4 недель введения инсулина.

Средние суточные дозы инсулина следовали одной и той же схеме в группах IDegAsp и IGlax на протяжении всего испытания. После 26 недель лечения средние дозы инсулина составляли 28 ед. (0,41 ед./кг) и 29 ед. (0,41 ед./кг) в группах IDegAsp и IGlax соответственно.

Всех субъектов в обеих терапевтических группах титровали на основании SMPG до завтрака независимо от времени инъекции. Соблюдение пациентом режима и схемы лечения и приближенность к алгоритму титрования, указанные в обеих терапевтических группах как средние разности между назначенной дозой и действительной дозой и между дозой алгоритма титрования и назначенной дозой, соответственно, были близки к 0 ед. (средняя разность [назначенная доза - доза алгоритма титрования] составляла -2 ед. и -1 ед.) на протяжении всего испытания.

Прандиальный компонент IDegAsp приводил в результате к более низким значениям глюкозы после вечернего приема пищи и перед сном, что, таким образом, снижает потребность в покрытии базального инсулина в течение ночи, так что базальный

компонент IDegAsp (70% инсулин деглюдек) является адекватным для достижения тех же значений FPG, что и IGlar.

Гипогликемия

Наблюдаемая частота подтвержденных гипогликемических эпизодов была численно ниже для IDegAsp по сравнению с IGlar.

Одним из самых больших опасений пациентов с сахарным диабетом является риск гипогликемических эпизодов, встречающихся во время сна.^{33,34} Лечение IDegAsp приводило в результате к численно более низкой частоте ночных подтвержденных гипогликемических эпизодов по сравнению с IGlar при сохранении лучшего эффекта снижения глюкозы после 26 недель лечения. Более стабильный и плоский профиль действия базального компонента IDegAsp дает возможность достижения субъектами целевого гликемического показателя без риска безопасности. В любой терапевтической группе отсутствовали сообщения об эпизодах тяжелой или ночной тяжелой гипогликемии.

В процессе испытания отсутствовало какое-либо группирование гипогликемических эпизодов, наблюдаемое в какой-либо момент времени.

Безопасность и переносимость

В целом лечение IDegAsp хорошо переносилось в данном исследовании, и профиль АЕ IDegAsp находился в соответствии с профилем безопасности, наблюдаемым при завершенной программе разработки IDegAsp, где неожиданные сигналы опасности не были идентифицированы. IDegAsp остается безопасным, хорошо переносимым и эффективным терапевтическим средством.

Общие выводы

Результаты данного подтверждающего, рандомизированного, контролируемого 26-недельного испытания демонстрируют эффективность и безопасность IDegAsp по сравнению с IGlar, где оба препарата вводят один раз в сутки с пероральными антидиабетическими лекарственными средствами или без них субъектам с сахарным диабетом типа 2, не получавшим инсулин. IDegAsp эффективно повышает гликемический контроль, что измерено на основании HbA_{1c}, и эти данные подтверждают преимущество перед IGlar в отношении снижения HbA_{1c} и снижения прандиального прироста глюкозы в плазме во время обеда. IDegAsp обладает преимуществом перед IGlar при достижении большей долей субъектов целевого значения HbA_{1c} менее 7% без подтвержденной гипогликемии. IDegAsp и IGlar приводят в результате к подобному снижению FPG.

IDegAsp ассоциирован с численно меньшей частотой подтвержденной гипогликемии и ночной подтвержденной гипогликемии, чем IGlar. Масса тела немного увеличивалась в обеих терапевтических группах. В данном испытании проблемы безопасности при применении IDegAsp не были идентифицированы.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном описании, полностью включены в настоящее изобретение посредством ссылки в такой же степени, как если бы каждая ссылка была отдельно и конкретно указана как включенная путем ссылки и полностью изложена в настоящем изобретении (до максимальной допустимой законом степени).

Все заголовки и подзаголовки использованы в данном описании только для удобства и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие изобретение.

Использование любого и всех примеров или выражений иллюстративности (например, "такой как"), приведенное в данном описании, предназначено исключительно для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничений на объем изобретения, если

не заявлено иное. Ни одно из выражений в данном описании не должно быть истолковано как указывающее на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практики изобретения.

Цитирование и включение патентных документов в данное изобретение сделано только для удобства и не отражает какой-либо аспект действительности, патентоспособности и/или возможности осуществления таких патентных документов.

Данное изобретение включает все модификации и эквиваленты сущности изобретения, изложенной в прилагаемой формуле изобретения, допустимые применимым законом.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения сахарного диабета, включающий введение один раз в сутки субъекту при самом обильном приеме пищи за сутки для указанного субъекта фармацевтически приемлемой комбинации, содержащей LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулин человека и Asp^{B28} инсулин человека; где указанную комбинацию вводят в количестве, позволяющем достичь полезный гликемический контроль у указанного субъекта, определяемый уровнями HbA_{1c} у данного субъекта; где полезный гликемический контроль в результате применения данной комбинации обладает преимуществом перед каким-либо гликемическим контролем, достигаемым эквивалентной дозой IGlax у данного субъекта, определяемым уровнями HbA_{1c} у субъекта после введения данному субъекту IGlax, где полезный гликемический контроль в результате применения данной комбинации включает снижение уровней HbA_{1c} у субъекта до примерно 7 или менее; где указанное снижение уровней HbA_{1c} у субъекта достигается примерно через 26 недель или менее.

2. Способ по п. 1, где комбинация способна вызывать меньшую общую гипогликемию у субъекта по сравнению с эквивалентной дозой IGlax.

3. Способ по п. 1, где соотношение во вводимой комбинации выбрано из примерно 90/10%, примерно 85/15%, примерно 80/20%, примерно 70/30%, примерно 60/40% или примерно 50/50%.

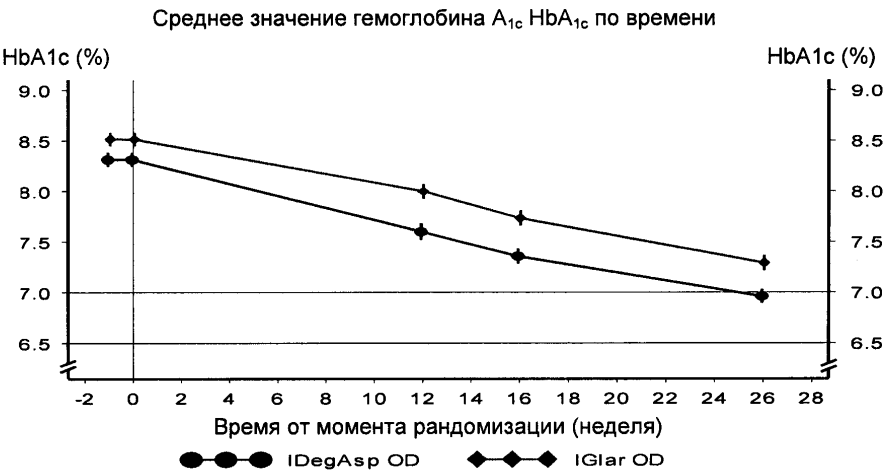
4. Способ по п. 3, где соотношение между LysB29(Nε-гексадекандиоил-γ-Glu) des(B30) инсулином человека и Asp^{B28} инсулином человека составляет примерно 70/30%.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где указанная комбинация представляет собой фиксированную дозу или единый препарат.

6. Способ по любому из пп. 1-4, где указанная комбинация содержит отдельные препараты для введения одновременно или по отдельности.

7. Способ по п. 1, где субъект страдает диабетом типа II.

Фиг. 1



Фиг. 2

