



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102202683 A

(43) 申请公布日 2011.09.28

(21) 申请号 200980143829.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.10.29

A61K 38/28 (2006.01)

C07K 14/62 (2006.01)

(30) 优先权数据

08167990.4 2008.10.30 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.04.29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/064290 2009.10.29

(87) PCT申请的公布数据

W02010/049488 EN 2010.05.06

(71) 申请人 诺沃－诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 T·约翰森 B·K·米切尔森

B·埃德斯伯格

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 刘健

权利要求书 3 页 说明书 33 页 附图 3 页

(54) 发明名称

用少于每日一次的注射频率注射胰岛素来治疗糖尿病

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗其中将从给予胰岛素获益的病症或疾病的胰岛素衍生物，所述治疗包括给有需要的患者有效剂量的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物表现出长效作用特征，且其中以长于 24 小时的间隔期给予所述剂量。

1. 用于治疗其中应从给予胰岛素获益的病症或疾病的胰岛素衍生物，包括给予有需要的患者有效剂量的所述胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物表现出长效特征，且其中所述剂量以长于 24 小时的间隔期给予。

2. 权利要求 1 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 36 小时、42 小时、48 小时、72 小时或 96 小时的间隔期给予。

3. 前述权利要求中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量定期给予。

4. 权利要求 1-3 中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量在固定工作日给予。

5. 权利要求 4 的胰岛素衍生物，其中所述剂量在 3 个固定的工作日给予。

6. 权利要求 4 的胰岛素衍生物，其中所述剂量在 2 个固定的工作日给予。

7. 前述权利要求中任一项的胰岛素衍生物，其中以更高频率给予速效天然存在的胰岛素或胰岛素类似物和 / 或给予非胰岛素抗糖尿病药物来补充给予所述表现出长效特征的胰岛素衍生物。

8. 权利要求 1-6 中任一项的胰岛素衍生物，其中对所述患者基本上不给予其它天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物。

9. 前述权利要求中任一项的胰岛素衍生物，其中所述衍生物具有与 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基连接或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接的侧链，所述侧链通式为：

$-W-X-Y-Z$

其中 W 为：

具有侧链羧酸基团的 α - 氨基酸残基，所述残基以其羧酸基团之一与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺基；

由经由酰胺键连接在一起的 2 个、3 个或 4 个 α - 氨基酸残基组成的链，所述链 - 经由酰胺键 - 与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接在一起，所述 W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和具有侧链羧酸基团的氨基酸残基，由此 W 具有至少一个具有侧链羧酸基团的氨基酸残基；或

X 与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基之间的共价键；

X 为：

$-CO-$ ；

$-COCH(COOH)CO-$ ；

$-CON(CH_2COOH)CH_2CO-$ ；

$-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2CO-$ ；

$-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ ；

$-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ ；

$-CONHCH(COOH)(CH_2)_4NHCO-$ ；

$-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CO-$ ；或

$-CON(CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$

于是

a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基链时, 经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或

b) 当 W 为共价键时, 经由来自下划线的羧基碳的键与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键;

Y 为 :

$-(CH_2)_m-$, 其中 m 为介于 6-32 之间的整数;

包含足以提供链中总碳原子个数介于 10-32 的 1、2 或 3 个 $-CH = CH-$ 基团和多个 $-CH_2-$ 基团的二价烃链;

式 $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$ 的二价烃链, 其中 v 和 w 为整数, 或它们中之一为 0, 因此 v 和 w 总和介于 6-30 之间; 和

Z 为 :

$-COOH$;

$-CO-Asp$;

$-CO-Glu$;

$-CO-Gly$;

$-CO-Sar$;

$-CH(COOH)_2$;

$-N(CH_2COOH)_2$;

$-SO_3H$; 或

$-PO_3H$;

及其任何 Zn^{2+} 络合物, 前提为当 W 为共价键且 X 为 $-CO-$ 时, Z 不是 $-COOH$ 。

10. 权利要求 1 或 9 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物选自 : $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-des(B30))$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-des(B30))$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-des(B30))$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-des(B30))$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\alpha-Glu-N-(\beta-Asp))des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $(N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\beta-Asp)des(B30))$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\alpha-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-IDA)des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(羧乙基)-Gly]des(B30)$ 人胰岛素; $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(羧乙基)-Gly]des(B30)$ 人胰岛素;

岛素；和 N^εB29-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(羧甲基)-β-Ala]des(B30) 人胰岛素。

11. 权利要求 1 或 9 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 N^εB29-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-L-Glu)des(B30) 人胰岛素。

12. 前述权利要求中任一项的胰岛素衍生物，其中所述疾病或病症选自糖尿病或特征为高血糖症的其它病症、前驱糖尿病、葡萄糖耐受量降低、代谢综合征、肥胖症、恶病质、体内 β 细胞损失 / 死亡、胃纳亢进和炎症。

13. 权利要求 12 的胰岛素衍生物，其中所述糖尿病为 1 型或 2 型糖尿病。

14. 前述权利要求中任一项的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物与药学可接受载体和 / 或溶媒和 / 或稀释剂和 / 或赋形剂一起调配。

15. 胰岛素衍生物在制备用于治疗以下疾病的药物组合物中的用途：糖尿病或特征为高血糖症的其它病症、前驱糖尿病、葡萄糖耐受量降低、代谢综合征、肥胖症、恶病质、体内 β 细胞损失 / 死亡、胃纳亢进和炎症，其中所述胰岛素衍生物如权利要求 1-14 中任一项所定义。

用少于每日一次的注射频率注射胰岛素来治疗糖尿病

发明领域

[0001] 本发明涉及新型胰岛素给予方案，该方案尤其用于治疗糖尿病和高血糖症，尤其是胰岛素依赖的糖尿病。胰岛素的给予及胰岛素涉及在新的剂量方案中使用具有长效特色的类似物。

【0002】发明背景

[0003] 糖尿病通常需要胰岛素治疗来建立合适的代谢控制（主要包含血糖控制，但亦从胰岛素治疗中获得其它的代谢参数益处）。已确定的胰岛素治疗的惯常做法是通常每天给予一次或多次胰岛素产品，任选与其它治疗形式组合，如可获得的治疗指南中所述。静脉内和皮下胰岛素输注亦用于临床实践中。

[0004] 一种广泛应用的胰岛素治疗选择是给予长效胰岛素产品（亦称为基础胰岛素），以满足患者全部或部分胰岛素需求。长效胰岛素通常每天给予一次或多次，并在1型和2型两种糖尿病中使用以及用于需要胰岛素的其它形式的疾病状态（任何原因的高血糖症）。

[0005] 目前，治疗糖尿病（1型糖尿病和2型糖尿病两种），对所谓胰岛素强化治疗依赖程度越来越高。按照该方案，以每日多次胰岛素注射来治疗患者，包含每日一次或两次注射长效胰岛素以满足基础胰岛素需求，并通过推注速效胰岛素满足进食相关的胰岛素需求来补充。

[0006] 在例如以下文献中提出了目前处理糖尿病和高血糖症的通行做法：

[0007] -IDF 临床指南特别委员会 (IDF Clinical Guidelines Task Force)。2型糖尿病完全指南 (Global Guideline for Type 2 Diabetes)。布鲁塞尔：国际糖尿病联合会，2005, <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>；

[0008] -IDF 临床指南特别委员会。餐后葡萄糖处理指南 (Guideline for Management of PostMeal Glucose)。布鲁塞尔：国际糖尿病联合会，2007, <http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline PMG final.pdf>；

[0009] -D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson, E. Ferrannini, R. R. Holman, R. Sherwin, 和 B. Zinman. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes :a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy :update regarding thiazolidinediones :a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (2型糖尿病中的高血糖症的处理：开始和调整疗法的一致算法：关于噻唑烷二酮类药物的更新：美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会的一致陈述)。Diabetes care 31(1) :173–175, 2008。

[0010] 关于基础胰岛素类似物及其特性和目前临床应用的综述可在以下文献中找到：

[0011] -T. Heise 和 T. R. Pieber. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies (趋于无峰的可再生且长效的胰岛素。基于均血糖 (isoglycaemic) 钳夹研究的基础类似物评价). Diabetes Obes Metab 9(5) :648–659, 2007; 和

[0012] -A. H. Barnett. A review of basal insulins (基础胰岛素综述). Diabet Med

20(11) :873-885, 2003。

附图说明

[0013] 图 1 显示在给予试验药物后葡萄糖输注率对时间作图。

[0014] 图 2 显示在给予试验药物后血糖水平对时间作图。

[0015] 发明说明

[0016] 本发明基于以增加的间隔期给予胰岛素治疗糖尿病和高血糖症是可能的这一令人惊讶的发现。例如,业已验证长于 24 小时的间隔期提供令人满意的糖尿病治疗方案。从所述简化的治疗方案直接得到许多优点:

[0017] 通过少于每日一次给药需求改进对于患者的安全性;

[0018] 在一周的部分期间少于两天一次给药进一步改进安全性;

[0019] 改进的安全性潜在地改进了患者依从性,最终对于患者改进了长期效果;

[0020] 若使用给药器械,少于每日一次给予,可因较低的注射针或器械辅助用具消耗而产生较低的治疗花费。

[0021] 最概括地讲,本发明因此涉及用于治疗从给予胰岛素获益的病症或疾病的方法,所述方法包括给予有需要的患者有效剂量的天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的胰岛素衍生物,其中所述胰岛素衍生物表现出长效特色,其中所述剂量以长于 24 小时的间隔给予。

[0022] 本发明亦涉及所述胰岛素衍生物在本文所述治疗方法中的用途,本发明亦涉及所述胰岛素衍生物在制备用于治疗本文所述疾病和病症的药物组合物中的用途。

[0023] 作为本方法首要靶标的疾病和病症是糖尿病(1 型或 2 型)或其它特征为高血糖症的病症,但通常其中与胰岛素代谢作用具有临床关联的代谢疾病和病症亦为目标,例如前驱糖尿病、葡萄糖耐受量降低、代谢综合征、肥胖症、恶病质、体内 β 细胞损失 / 死亡、胃纳亢进和炎症。已知或认为患有疾病 / 病症的受试者的所有这些病症类型从稳定代谢状态中获益。

[0024] 无论如何,可通过实行目前的教导来修改包括给予胰岛素的任何治疗方案,意即按照本文提供的教导所述疗法应包括给予长效特色的胰岛素、胰岛素类似物或两者的衍生物。

[0025] 本发明治疗方案

[0026] 本发明最好是以患者的安全性来使用。因此,对于表现出足够的长效特色的每一种胰岛素产品的特定给药间隔期进行了探索,以给出本发明公开的少于每日一次给予剂量的剂量方案。因此最终的使用方式视产品的性能及患者的意向和偏好而定。这是由于以下事实:任何胰岛素的作用效果视个体患者的胰岛素需求及对胰岛素药效作用的敏感性而定,并最终亦是根据在特定环境中患者的偏好。这些情况可随时间而改变,所述时间既可以是较长的时间(年)又可以是以日计算。

[0027] 然而,本发明提供通用剂量方案的多种实施方案。

[0028] 在本发明方法的一个实施方案中,剂量以至少 36 小时的间隔期给予。在本发明方法的一个实施方案中,剂量以至少 42 小时的间隔期给予。间隔期可以较长,这视所用的长效胰岛素、类似物或衍生物的期限而定。因此,在某些实施方案中,所述剂量以至少 48 小时

的间隔期给予,在其它实施方案中,所述剂量以至少 72 小时的间隔期给予,在又一实施方案中,所述剂量以至少 96 小时的间隔期给予,在又一实施方案中,所述剂量以至少 120 小时的间隔期给予。

[0029] 在其它实施方案中,所述剂量以至少 144 小时的间隔期给予,但可按照本发明采用更长的间隔期,意即所述剂量可以以至少 168 小时的间隔期给予,甚至长至至多 336 小时的间隔期构成本发明实施方案。

[0030] 在一个实施方案中,所述剂量以至多 312 小时的间隔期给予。

[0031] 在另一实施方案中,所述剂量以至多 288 小时的间隔期给予。

[0032] 在又一实施方案中,所述剂量以至多 264 小时的间隔期给予。

[0033] 在又一实施方案中,所述剂量以至多 240 小时的间隔期给予。

[0034] 在又一实施方案中,所述剂量以至多 216 小时的间隔期给予。

[0035] 一个实施方案要求所述剂量以至多 192 小时的间隔期给予,而另一实施方案要求所述剂量以至多 168 小时的间隔期给予。

[0036] 在本发明实施方案的一个系列中,定期给予剂量。例如,所述剂量在这些实施方案之一中每两天给予一次。在这些实施方案的另一个实施方案中,所述剂量每三天给予一次,在这些实施方案的又一个实施方案中,所述剂量每 4 天给予一次。其它实施方案包括以下实施方案:其中所述剂量每 5 天给予一次,其中所述剂量每 6 天给予一次,其中所述剂量每 7 天给予一次及其中所述剂量每 14 天给予一次 - 然而,本发明亦包括其中每 8 天、每 9 天、每 10 天、每 11 天、每 12 天或每 13 天给予一次所述剂量的那些实施方案。

[0037] 作为定期给药的代替,在固定的工作日给予剂量是本发明实施方案。从患者的观点来看这提供了优点,简单原因就是记住每周固定的方案容易一些。

[0038] 因此在一个实施方案中,在 3 个固定的工作日给予剂量。在另一实施方案中,在 2 个固定的工作日给予剂量。

[0039] 在一个实施方案中,所述固定的工作日彼此不相邻。对于包括 3 个工作日的给予方案,这意味着可能是以下方案:星期一 - 星期三 - 星期五;星期一 - 星期三 - 星期六;星期一 - 星期四 - 星期六;星期二 - 星期四 - 星期六;星期二 - 星期四 - 星期天;和星期二 - 星期五 - 星期天。

[0040] 在用 2 个固定的工作日的实施方案中,依据更具体的实施方案,这些由 2 个及 3 个另外工作日隔开 - 即允许以下方案:星期一 - 星期四;星期一 - 星期五;星期二 - 星期五;星期二 - 星期六;星期三 - 星期六;星期三 - 星期天;和星期四 - 星期天。

[0041] 依照权利要求中任一项的方法,其中基本上不给予所述患者其它天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物。

[0042] 用于本发明的长效胰岛素

[0043] WO 2005/012347 (Novo Nordisk) 中公布了令人感兴趣的具有长效特色的衍生物,并且认为这些在实施本发明时尤其有用 - 以下将这些命名为“' 347 衍生物”。

[0044] ' 347 衍生物在本发明方法中的用途

[0045] 本发明方法包括其中衍生物为' 347 衍生物的实施方案,即具有与 B 链的 N-末端氨基酸残基的 α -氨基连接或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基连接的侧链的天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物,所述侧链有以下通式:

[0046] $-W-X-Y-Z$

[0047] 其中 W 为：

[0048] 具有侧链羧酸基团的 α - 氨基酸残基, 所述残基以其羧酸基团之一与 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺基；

[0049] 由经由酰胺键连接在一起的两个、三个或四个 α - 氨基酸残基组成的链, 所述链 - 经由酰胺键 - 与 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基连接或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接, W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和具有侧链羧酸基团的氨基酸残基, 因此 W 具有至少一个具有侧链羧酸基团的氨基酸残基; 或

[0050] X 与 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成的共价键；

[0051] X 为：

[0052] $-CO-$ ；

[0053] $-COCH(COOH)CO-$ ；

[0054] $-CON(CH_2COOH)CH_2CO-$ ；

[0055] $-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2CO-$ ；

[0056] $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ ；

[0057] $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ ；

[0058] $-CONHCH(COOH)(CH_2)_4NHC-$ ；

[0059] $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CO-$; 或

[0060] $-CON(CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$

[0061] 那么

[0062] a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基链时, 经由来自下划线的羰基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键; 或

[0063] b) 当 W 为共价键时, 经由来自下划线的羰基碳的键与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键；

[0064] Y 为：

[0065] $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为介于 6-32 之间的整数；

[0066] - 包含足以提供链中总碳原子数介于 10-32 个的 1、2 或 3 个 $-CH=CH-$ 基团及多个 $-CH_2-$ 基团的二价烃链；

[0067] - 式 $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$ 的二价烃链, 其中 v 和 w 为整数或其中之一为 0, 因此 v 和 w 总和介于 6-30 之间; 和

[0068] Z 为：

[0069] $-COOH$ ；

[0070] $-CO-Asp$ ；

[0071] $-CO-Glu$ ；

[0072] $-CO-Gly$ ；

[0073] $-CO-Sar$ ；

[0074] $-CH(COOH)_2$ ；

[0075] $-N(CH_2COOH)_2$;

[0076] $-SO_3H$;或

[0077] $-PO_3H$;

[0078] 及其任何 Zn^{2+} 络合物, 前提为当 W 为共价键并 X 为 $-CO-$ 时, Z 不是 $-COOH$ 。

[0079] 在一个实施方案中, 侧链 $-W-X-Y-Z$ 与母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基连接。

[0080] 在本发明另一实施方案中, 侧链 $-W-X-Y-Z$ 与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接。在该实施方案的一个更加具体的方面, 侧链 $-W-X-Y-Z$ 与 B 链 28 位存在的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接。在该实施方案的另一个更加具体的方面, 侧链 $-W-X-Y-Z$ 与 B 链 29 位存在的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接。在该实施方案的又一更加具体的方面, 侧链 $-W-X-Y-Z$ 与 B 链 30 位存在的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接。

[0081] 侧链 $-W-X-Y-Z$ 的亚结构 W 可为共价键。或者, W 可为具有侧链羧酸基团并包含总共 4-10 个碳原子的 α - 氨基酸残基。具体地, W 可为由遗传密码编码的 α - 氨基酸残基。因此, W 可例如选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu 和 γ -Glu。W 的其它选择例如为 α -hGlu 和 δ -hGlu。

[0082] 在又一实施方案中, W 为由两个 α - 氨基酸残基组成的链, 其中一个具有 4-10 个碳原子和侧链羧酸基团, 而另一个具有 2-11 个碳原子但无游离羧酸基团。没有游离羧酸基团的 α - 氨基酸残基可为中性的可编码 α - 氨基酸残基。该实施方案的 W 的实例 为 : α -Asp-Gly ; Gly- α -Asp ; β -Asp-Gly ; Gly- β -Asp ; α -Glu-Gly ; Gly- α -Glu ; γ -Glu-Gly ; Gly- γ -Glu ; α -hGlu-Gly ; Gly- α -hGlu ; δ -hGlu-Gly ; 和 Gly- δ -hGlu。

[0083] 在又一实施方案中, W 为由两个 α - 氨基酸残基组成的链, 各个残基独立地具有 4-10 个碳原子, 两个都具有侧链羧酸基团。这些 α - 氨基酸残基之一或两个都可为可编码 α - 氨基酸残基。该实施方案的 W 的实例为 : α -Asp- α -Asp ; α -Asp- α -Glu ; α -Asp- α -hGlu ; α -Asp- β -Asp ; α -Asp- γ -Glu ; α -Asp- δ -hGlu ; β -Asp- α -Asp ; β -Asp- α -Glu ; β -Asp- α -hGlu ; β -Asp- β -Asp ; β -Asp- γ -Glu ; β -Asp- δ -hGlu ; α -Glu- α -Asp ; α -Glu- α -Glu ; α -Glu- α -hGlu ; α -Glu- β -Asp ; α -Glu- γ -Glu ; α -Glu- δ -hGlu ; γ -Glu- α -Asp ; γ -Glu- α -Glu ; γ -Glu- α -hGlu ; γ -Glu- β -Asp ; γ -Glu- γ -Glu ; α -hGlu- α -Asp ; α -hGlu- α -Glu ; α -hGlu- α -hGlu ; α -hGlu- β -Asp ; α -hGlu- γ -Glu ; α -hGlu- δ -hGlu ; δ -hGlu- α -Asp ; δ -hGlu- α -Glu ; δ -hGlu- α -hGlu ; δ -hGlu- β -Asp ; δ -hGlu- γ -Glu ; 和 δ -hGlu- δ -hGlu。

[0084] 在又一实施方案中, W 为由三个 α - 氨基酸残基组成的链, 各个残基独立具有 4-10 个碳原子, 链中的氨基酸残基选自具有中性侧链的残基和具有侧链羧酸基团的残基, 由此所述链具有至少一个具有侧链羧酸基团的残基。在一个实施方案中, 所述氨基酸残基为可编码残基。

[0085] 在又一实施方案中, W 为由 4 个 α - 氨基酸残基组成的链, 各个残基独立具有 4-10 个碳原子, 所述链的氨基酸残基选自具有中性侧链的基团及具有侧链羧酸基团的残基, 因此所述链具有至少一个具有侧链羧酸基团的残基。在一个实施方案中, 所述氨基酸残基为可编码残基。

[0086] 在一个实施方案中, W 可经由脲衍生物与 B 链的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接。

[0087] 侧链 $-W-X-Y-Z$ 的亚结构 X 可为式 $-CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0088] 在又一实施方案, 侧链的亚结构 X 可为式 $-CH(COOH)CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0089] 在又一实施方案中, 侧链的亚结构 X 可为式 $-CON(CH_2COOH)CH_2CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0090] 在又一实施方案中, 侧链的亚结构 X 可为式 $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0091] 在又一实施方案中, 侧链的亚结构 X 可为式 $-CON(CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0092] 在又一实施方案中, 侧链的亚结构 X 可为式 $-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0093] 在又一实施方案中, 侧链的亚结构 X 可为式 $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0094] 在又一实施方案中, 侧链的亚结构 X 可为式 $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ 基团, 其经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键, 或当 W 为共价键时与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键。

[0095] 侧链 $-W-X-Y-Z$ 的亚结构 Y 可为式 $-(CH_2)_m-$ 基团, 其中 m 为介于 6-32、8-20、12-20 或 12-16 之间的整数。

[0096] 在另一实施方案中, Y 为包含足以在链中提供介于 6-32、10-32、12-20 或 12-16 之间的碳原子总个数的 1、2 或 3 个 $-CH=CH-$ 基团及多个 $-CH_2-$ 基团的二价烃链。

[0097] 在另一实施方案中, Y 为式 $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$ 二价烃链, 其中 v 和 w 为整数, 或其中之一为 0, 由此 v 和 w 总和介于 6-30、10-20 或 12-16 之间。

[0098] 在一个实施方案中, 侧链 $-W-X-Y-Z$ 的亚结构 Z 为 $-COOH$, 前提为当 W 为共价键并 X 为 $-CO-$ 时, Z 不是 $-COOH$ 。

[0099] 在另一实施方案中, Z 为 $-CO-Asp$ 。

[0100] 在另一实施方案中, Z 为 $-CO-Glu$ 。

[0101] 在另一实施方案中, Z 为 $-CO-Gly$ 。

[0102] 在另一实施方案中, Z 为 $-CO-Sar$ 。

[0103] 在另一实施方案中, Z 为 $-CH(COOH)_2$ 。

- [0104] 在另一实施方案中, Z 为 $-N(CH_2COOH)_2$ 。
- [0105] 在另一实施方案中, Z 为 $-SO_3H$ 。
- [0106] 在另一实施方案中, Z 为 $-PO_3H$ 。
- [0107] 在又一实施方案中, W 选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu 和 γ -Glu; X 为 $-CO-$ 或 $-CH(COOH)CO$; Y 为 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为介于 12-18 之间的整数, 和 Z 为 $-COOH$ 或 $-CH(COOH)_2$ 。
- [0108] ' 347 衍生物的胰岛素部分 - 本文中也称其为母体胰岛素 - 可为天然存在的胰岛素, 例如人胰岛素或猪胰岛素。或者, 母体胰岛素可为胰岛素类似物。
- [0109] 在一组母体胰岛素类似物中, A21 位氨基酸残基为 Asn。
- [0110] 在另一组母体胰岛素类似物中, A21 位氨基酸残基为 Gly。该组类似物的具体实例为 Gly^{A21} 人胰岛素、 Gly^{A21} des(B30) 人胰岛素; 和 $Gly^{A21} Arg^{B31} Arg^{B32}$ 人胰岛素。
- [0111] 在另一组母体胰岛素类似物中, B1 位氨基酸残基被删除。该组母体胰岛素类似物的具体实例为 des(B1) 人胰岛素。
- [0112] 在另一组母体胰岛素类似物中, B30 位氨基酸残基被删除。该组母体胰岛素类似物的具体实例为 des(B30) 人胰岛素。
- [0113] 在另一组母体胰岛素类似物中, B28 位氨基酸残基为 Asp。该组母体胰岛素类似物的具体实例为 Asp^{B28} 人胰岛素。
- [0114] 在另一组母体胰岛素类似物中, B28 位氨基酸残基为 Lys, B29 位氨基酸残基为 Pro。该组母体胰岛素类似物的具体实例为 $Lys^{B28} Pro^{B29}$ 人胰岛素。
- [0115] 在另一组母体胰岛素类似物中, B30 位氨基酸残基为 Lys, B29 位氨基酸残基为除 Cys、Met、Arg 和 Lys 外的任何可编码氨基酸。实例为其中 B29 位氨基酸残基为 Thr 及 B30 位氨基酸残基为 Lys 的胰岛素类似物。该组母体胰岛素类似物的具体实例为 $Thr^{B29} Lys^{B30}$ 人胰岛素。
- [0116] 在另一组母体胰岛素类似物中, B3 位氨基酸残基为 Lys, B29 位氨基酸残基为 Glu。该组母体胰岛素类似物的具体实例为 $Lys^{B3} Glu^{B29}$ 人胰岛素。
- [0117] 用于本发明的' 347 衍生物实例为以下化合物:
- [0118] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0119] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0120] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0121] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0122] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0123] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu-N-(\gamma-Glu))des(B30)$ 人胰岛素;
- [0124] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0125] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0126] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0127] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0128] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\alpha-Glu-N-(\beta-Asp))des(B30)$ 人胰岛素;
- [0129] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;
- [0130] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素;

[0131] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；

[0132] $(N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\beta-Asp) des(B30)$ 人胰岛素；

[0133] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\alpha-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；

[0134] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；

[0135] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp) des(B30)$ 人胰岛素；

[0136] $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\beta-D-Asp) des(B30)$ 人胰岛素；

[0137] $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-IDA) des(B30)$ 人胰岛素；

[0138] $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(羧乙基)-Gly] des(B30)$ 人胰岛素；

[0139] $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(羧乙基)-Gly] des(B30)$ 人胰岛素；和

[0140] $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(羧甲基)-\beta-Ala] des(B30)$ 人胰岛素。

[0141] 可以以基本上无锌的化合物形式或以锌络合物的形式提供' 347 衍生物。当提供' 347 衍生物的锌络合物时,每一个胰岛素六聚体可结合两个 Zn^{2+} 离子、三个 Zn^{2+} 离子或四个 Zn^{2+} 离子。胰岛素衍生物的锌络合物溶液将含有所述种类的混合物。

[0142] 在 WO 2005/012347 中提出了关于' 347 衍生物的制备、配制、药理学及其它有关性质的详细资料,该文在此引作参考。

[0143] 速效胰岛素类似物

[0144] 本发明方法实施方案包括这样的实施方案,其中给予表现出长效特征的天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物,并以更高频率给予速效天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物和 / 或给予非胰岛素抗糖尿病药物来作补充。

[0145] 因此,本发明一个实施方案提供联合治疗,其中联合使用上述任何合适的胰岛素、类似物或衍生物(例如 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-L-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 = LysB29 (N^{ϵ} - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素 (WO 2005/012347 中的实施例 4)) 和速效胰岛素类似物,它们例如以组合产品的形式,但亦可分开给予。因此,提供用于本发明的胰岛素相关的详细资料的本申请的所有特定内容,进行必要修正涉及包含同一化合物连同速效胰岛素类似物的联合疗法。通常速效胰岛素选自 Asp^{B28} 人胰岛素;Lys^{B28} Pro^{B29} 人胰岛素和 Lys^{B3} Glu^{B29} 人胰岛素。组合产品显示药效未减弱。WO2005/012347 中公开的胰岛素衍生物可与 WO2007/074133 中揭示的速效胰岛素类似物一起调配,它们都在此引作参考。

[0146] 在一个实施方案中,本发明提供 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-L-Glu) des(B30)$ 人胰岛素和 AspB28 人胰岛素和药学可接受载体及添加剂在一起的联合治疗。

[0147] 若需要本发明胰岛素衍生物和速效胰岛素类似物可以按以下比率混合:约 90/10 % ;约 80/20 % 、约 70/30 % 、约 60/40 % 、约 50/50 % 、约 40/60 % 、约 30/60 % 、约 20/80 % 或约 10/90 % 。

[0148] 其它组合

[0149] 在本发明方法的一个实施方案,用给予非胰岛素抗糖尿病药物例如二甲双胍来补充给予表现出长效特征的天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物。

[0150] 在以下段落中概述了本发明:

[0151] 权利要求

[0152] 1. 用于治疗其中应从给予胰岛素获益的病症或疾病的胰岛素衍生物,所述治疗包

括给予有需要的患者有效剂量的所述胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物表现出长效特征，其中所述剂量以长于 24 小时的间隔期给予。

- [0153] 2. 段落 1 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 36 小时的间隔期给予。
- [0154] 3. 段落 2 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 48 小时的间隔期给予。
- [0155] 4. 段落 3 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 72 小时的间隔期给予。
- [0156] 5. 段落 4 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 96 小时的间隔期给予。
- [0157] 6. 段落 5 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 120 小时的间隔期给予。
- [0158] 7. 段落 6 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 144 小时的间隔期给予。
- [0159] 8. 段落 7 的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至少 168 小时的间隔期给予。
- [0160] 9. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 336 小时的间隔期给予。
- [0161] 10. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 312 小时的间隔期给予。
- [0162] 11. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 288 小时的间隔期给予。
- [0163] 12. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 264 小时的间隔期给予。
- [0164] 13. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 240 小时的间隔期给予。
- [0165] 14. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 216 小时的间隔期给予。
- [0166] 15. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 192 小时的间隔期给予。
- [0167] 16. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量以至多 168 小时的间隔期给予。
- [0168] 17. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量定期给予。
- [0169] 18. 段落 17 的胰岛素衍生物，其中所述剂量每 2 天给予一次。
- [0170] 19. 段落 17 的胰岛素衍生物，其中所述剂量每 3 天给予一次。
- [0171] 20. 段落 17 的胰岛素衍生物，其中所述剂量每 4 天给予一次。
- [0172] 21. 段落 17 的胰岛素衍生物，其中所述剂量每 5 天给予一次。
- [0173] 22. 段落 17 的胰岛素衍生物，其中所述剂量每 6 天给予一次。
- [0174] 23. 段落 17 的胰岛素衍生物，其中所述剂量每 7 天给予一次。
- [0175] 24. 段落 17 的胰岛素衍生物，其中所述剂量每 14 天给予一次。
- [0176] 25. 段落 1-16 中任一项的胰岛素衍生物，其中所述剂量在固定工作日给予。
- [0177] 26. 段落 25 的胰岛素衍生物，其中所述剂量在 3 个固定的工作日给予。
- [0178] 27. 段落 25 的胰岛素衍生物，其中所述剂量在 2 个固定的工作日给予。
- [0179] 28. 段落 26 或 27 的胰岛素衍生物，其中所述固定工作日彼此不相邻。
- [0180] 29. 段落 27 的胰岛素衍生物，其中所述 2 个固定的工作日由 2 个或 3 个工作日隔开。

[0181] 30. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物, 其中以更高频率给予速效天然存在的胰岛素或胰岛素类似物和 / 或给予非胰岛素抗糖尿病药物来补充给予所述表现出长效特征的胰岛素衍生物。

[0182] 31. 段落 1-29 中任一项的胰岛素衍生物, 其中基本上不给予所述患者其它天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物。

[0183] 32. 段落 31 的胰岛素衍生物, 其中给予非胰岛素抗糖尿病药物来补充给予所述表现出长效特征的胰岛素衍生物。

[0184] 33. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述衍生物具有与 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基连接或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接的侧链, 所述侧链通式为 :

[0185] $-W-X-Y-Z$

[0186] 其中 W 为 :

[0187] 具有侧链羧酸基团的 α - 氨基酸残基, 所述残基以其羧酸基团之一与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺基 ;

[0188] 由经由酰胺键连接在一起的 2 个、3 个或 4 个 α - 氨基酸残基组成的链, 所述链 - 经由酰胺键 - 与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接在一起, 所述 W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和具有侧链羧酸基团的氨基酸残基, 由此 W 具有至少一个具有侧链羧酸基团的氨基酸残基 ; 或

[0189] X 与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基之间的共价键 ;

[0190] X 为 :

[0191] $-CO-$;

[0192] $-COCH(COOH)CO-$;

[0193] $-CON(CH_2COOH)CH_2CO-$;

[0194] $-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2CO-$;

[0195] $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$;

[0196] $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$;

[0197] $-CONHCH(COOH)(CH_2)_4NHC-$;

[0198] $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CO-$; 或

[0199] $-CON(CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$

[0200] 那么

[0201] a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基链时, 经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键 ; 或

[0202] b) 当 W 为共价键时, 经由来自下划线的羧基碳的键与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键 ;

[0203] Y 为 :

[0204] $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为介于 6-32 之间的整数 ;

[0205] 包含足以提供链中总碳原子个数介于 10-32 的 1、2 或 3 个 $-CH = CH-$ 基团及多

个 $-\text{CH}_2-$ 基团的二价烃链；

[0206] 式为 $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ 的二价烃链，其中 v 和 w 为整数，或它们中之一为 0，因此 v 和 w 总和介于 6-30 之间；和

[0207] Z 为：

[0208] $-\text{COOH}$ ；

[0209] $-\text{CO-Asp}$ ；

[0210] $-\text{CO-Glu}$ ；

[0211] $-\text{CO-Gly}$ ；

[0212] $-\text{CO-Sar}$ ；

[0213] $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ ，

[0214] $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ；

[0215] $-\text{SO}_3\text{H}$ ；或

[0216] $-\text{PO}_3\text{H}$ ；

[0217] 及其任何 Zn^{2+} 络合物，前提为当 W 为共价键且 X 为 $-\text{CO-}$ 时，Z 不是 $-\text{COOH}$ 。

[0218] 34. 段落 33 的胰岛素衍生物，其中侧链 $-\text{W-X-Y-Z}$ 与母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α -氨基连接。

[0219] 35. 段落 33 的胰岛素衍生物，其中侧链 $-\text{W-X-Y-Z}$ 与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ -氨基连接。

[0220] 36. 段落 33-35 中任一项的胰岛素衍生物，其中 W 为共价键。

[0221] 37. 段落 33-35 中任一项的胰岛素衍生物，其中 W 为具有 4-10 个碳原子的 α -氨基酸残基。

[0222] 38. 段落 37 的胰岛素衍生物，其中 W 选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu、 γ -Glu、 α -hGlu 和 δ -hGlu。

[0223] 39. 段落 33-35 中任一项的胰岛素衍生物，其中 W 为由两个 α -氨基酸残基组成的链，其中一个残基具有 4-10 个碳原子及游离羧酸基团，而另一个残基具有 2-11 个碳原子但无游离羧酸基团。

[0224] 40. 段落 39 的胰岛素衍生物，其中 W 选自 α -Asp-Gly；Gly- α -Asp； β -Asp-Gly；Gly- β -Asp； α -Glu-Gly；Gly- α -Glu； γ -Glu-Gly；Gly- γ -Glu； α -hGlu-Gly；Gly- α -hGlu； δ -hGlu-Gly；和 Gly- δ -hGlu。

[0225] 41. 段落 33-35 中任一项的胰岛素衍生物，其中 W 为由两个 α -氨基酸残基组成的链，所述残基独立具有 4-10 个碳原子，且两者都具有游离羧酸基团。

[0226] 42. 段落 41 的胰岛素衍生物，其中 W 选自 α -Asp- α -Asp； α -Asp- α -Glu； α -Asp- α -hGlu； α -Asp- β -Asp； α -Asp- γ -Glu； α -Asp- δ -hGlu； β -Asp- α -Asp； β -Asp- α -Glu； β -Asp- α -hGlu； β -Asp- β -Asp； β -Asp- γ -Glu； β -Asp- δ -hGlu； α -Glu- α -Asp； α -Glu- α -Glu； α -Glu- α -hGlu； α -Glu- β -Asp； α -Glu- γ -Glu； α -Glu- δ -hGlu； γ -Glu- α -Asp； γ -Glu- α -Glu； γ -Glu- α -hGlu； γ -Glu- β -Asp； γ -Glu- γ -Glu； γ -Glu- δ -hGlu； α -hGlu- α -Asp； α -hGlu- α -Glu； α -hGlu- α -hGlu； α -hGlu- β -Asp； α -hGlu- γ -Glu； α -hGlu- δ -hGlu； δ -hGlu- α -Asp； δ -hGlu- α -Glu； δ -hGlu- α -hGlu； δ -hGlu- β -Asp； δ -hGlu- γ -Glu；和 δ -hGlu- δ -hGlu。

- [0227] 43. 段落 33-42 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 X 为 $-CO-$ 或 $-CH(COOH)CO-$ 。
- [0228] 44. 段落 33-43 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 X 为
 $-CON(CH_2COOH)CH_2\text{CO}-$;
 $-CON(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2\text{CO}-$;
 $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\text{CO}-$;
 $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2\text{CO}-$;
 $-CON(CH_2CH_2COOH)CH_2\text{CO}-$;或
 $-CON(CH_2COOH)CH_2CH_2\text{CO}-$ 。
- [0235] 45. 段落 33-44 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 Y 为 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为介于 6-32、8-20、12-20 或 12-16 之间的整数。
- [0236] 46. 段落 33-45 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 Z 为 $-COOH$ 。
- [0237] 47. 段落 33-45 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 Z 为 $-CH(COOH)_2$ 。
- [0238] 48. 段落 33-45 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 Z 为 $-N(CH_2COOH)_2$ 。
- [0239] 49. 段落 33-45 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 Z 为 $-SO_3H$ 。
- [0240] 50. 段落 33-45 中任一项的胰岛素衍生物, 其中 Z 为 $-PO_3H$ 。
- [0241] 51. 段落 33-50 中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述母体胰岛素在 A21 位有 Asn 或 Gly。
- [0242] 52. 段落 33-50 中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述母体胰岛素为 des(B1) 类似物。
- [0243] 53. 段落 33-50 中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述母体胰岛素为 des(B30) 类似物。
- [0244] 54. 段落 33-50 中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述母体胰岛素中的 B29 位可为除 Cys、Met、Arg 和 Lys 外的任何可编码氨基酸, B30 位氨基酸为 Lys。
- [0245] 55. 段落 33-50 中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述母体胰岛素在 B29 位有 Thr 和在 B30 位有 Lys。
- [0246] 56. 段落 33-50 中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述母体胰岛素选自 : 人胰岛素 ; des(B1) 人胰岛素 ; des(B30) 人胰岛素 ; Gly^{A21} 人胰岛素 ; $Gly^{A21} des(B30)$ 人胰岛素 ; Asp^{B28} 人胰岛素 ; 猪胰岛素 ; $Lys^{B28} Pro^{B29}$ 人胰岛素 ; $Gly^{A21} Arg^{B31} Arg^{B32}$ 人胰岛素 ; 和 $Lys^{B3} Glu^{B29}$ 人胰岛素。
- [0247] 57. 段落 33 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物选自 :
- [0248] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0249] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0250] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0251] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0252] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0253] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu-N-(\gamma-Glu)) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0254] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0255] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素 ;
- [0256] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-) des(B30)$ 人胰岛素 ;

- [0257] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Asp}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\text{des}(\text{B30}))$ 人胰岛素；
- [0258] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\alpha-\text{Glu}-N-(\beta-\text{Asp}))\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0259] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Gly}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0260] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Sar}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0261] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0262] $(N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\beta-\text{Asp}))\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0263] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\alpha-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0264] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma-\text{D-Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0265] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\beta-\text{D-Asp})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0266] $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\beta-\text{D-Asp})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0267] $N^{\epsilon} B29 - (N-\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-\beta-\text{D-Asp})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0268] $N^{\epsilon} B29 - (N-\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-\text{IDA})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0269] $N^{\epsilon} B29 - [N-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-N-(\text{羧乙基})-\text{Gly}]\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；
- [0270] $N^{\epsilon} B29 - [N-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-N-(\text{羧乙基})-\text{Gly}]\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素；和
- [0271] $N^{\epsilon} B29 - [N-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-N-(\text{羧甲基})-\beta-\text{Ala}]\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0272] 58. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0273] 59. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0274] 60. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0275] 61. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{17}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0276] 62. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0277] 63. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma-\text{Glu}-N-(\gamma-\text{Glu}))\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0278] 64. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Asp}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0279] 65. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Glu}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0280] 66. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Glu}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\text{des}(\text{B30}))$ 人胰岛素。
- [0281] 67. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Asp}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\text{des}(\text{B30}))$ 人胰岛素。
- [0282] 68. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\alpha-\text{Glu}-N-(\beta-\text{Asp}))\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。
- [0283] 69. 段落 57 的胰岛素衍生物，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon} B29 - (N^{\alpha} - (\text{Gly}-\text{OC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\gamma-\text{Glu})\text{des}(\text{B30})$ 人胰岛素。

[0284] 70. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Sar-OC(CH_2)_1CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。

[0285] 71. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_13CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。

[0286] 72. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $(N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_13CO)-\beta-Asp)des(B30))$ 人胰岛素。

[0287] 73. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_13CO)-\alpha-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。

[0288] 74. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_16CO)-\gamma-D-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。

[0289] 75. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_14CO)-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素。

[0290] 76. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_14CO)-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素。

[0291] 77. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_16CO-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素。

[0292] 78. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_14CO-IDA)des(B30)$ 人胰岛素。

[0293] 79. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_16CO)-N-(羧乙基)-Gly]des(B30)$ 人胰岛素。

[0294] 80. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_14CO)-N-(羧乙基)-Gly]des(B30)$ 人胰岛素。

[0295] 81. 段落 57 的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_14CO)-N-(羧甲基)-\beta-Ala]des(B30)$ 人胰岛素。

[0296] 82. 段落 33-57 中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物呈锌络合物形式, 其中每一个胰岛素六聚体结合两个锌离子、三个锌离子、4 个锌离子、5 个锌离子、6 个锌离子、7 个锌离子、8 个锌离子、9 个锌离子或 10 个锌离子。

[0297] 83. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述疾病或病症选自糖尿病或特征为高血糖症的其它病症、前驱糖尿病、葡萄糖耐受量降低、代谢综合征、肥胖症、恶病质、体内 β 细胞损失 / 死亡、胃纳亢进和炎症。

[0298] 84. 段落 83 的胰岛素衍生物, 其中所述糖尿病为 1 型或 2 型糖尿病。

[0299] 85. 段落 83 的胰岛素衍生物, 其中所述糖尿病为口服抗糖尿病药物不能治疗的 2 型糖尿病。

[0300] 86. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物, 其中通过注射给予所述表现出长效特征的天然存在的胰岛素、类似物或衍生物。

[0301] 87. 前述段落中任一项的胰岛素衍生物, 其中所述胰岛素衍生物与药学可接受载体和 / 或溶媒和 / 或稀释剂和 / 或赋形剂一起调配。

[0302] 88. 胰岛素衍生物在制备用于治疗以下疾病的药物组合物中的用途 : 糖尿病或特征为高血糖症的其它病症、前驱糖尿病、葡萄糖耐受量降低、代谢综合征、肥胖症、恶病质、

体内 β 细胞损失 / 死亡、胃纳亢进和炎症，其中所述胰岛素衍生物如段落 1-87 中任一项所定义。

[0303] 胰岛素、胰岛素类似物或其衍生物的调配

[0304] 含有天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物的药物组合物本文命名为“胰岛素组合物”。为了应用本发明，可将胰岛素组合物胃肠外给予需要治疗的患者。可借助注射器（任选笔式注射器）通过皮下、肌肉内或静脉内注射来实施胃肠外给予。或者，可借助输液泵来实施胃肠外给予。另外的选项是经鼻或经肺给予胰岛素组合物，优选以明确为此目的设计的粉状或液态组合物给予。

[0305] 可用制药工业的常规技术制备可注射胰岛素组合物，所述技术涉及酌情溶解及混合各成分以获得所需终产物。因此，按照一种程序，将天然胰岛素、类似物或衍生物溶解于稍少于待制备的组合物终体积的量的水中。按需加入等渗剂、防腐剂和缓冲剂，如必要的话，按需用酸（例如盐酸）或碱（例如氢氧化钠水溶液）调整溶液 pH 值。最后，用水调整溶液体积以获得各成分的所需浓度。

[0306] 缓冲剂通常选自：乙酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、N- 甘氨酰甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠和三（羟甲基）-氨基甲烷、N- 二（羟乙基）甘氨酸、曲辛、苹果酸、琥珀酸盐、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸或其混合物。这些特定缓冲剂中的每一种构成用于本发明实施方案的备用品。

[0307] 在本发明又一实施方案中，制剂还包含可选自以下的药学可接受防腐剂：苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2- 苯氧乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2- 苯基乙醇、苯甲醇、氯丁醇和硫柳汞 (thiomerosal)、拌棉醇、苯甲酸、伊咪脲 (imidurea)、氯己定 (chlorohexidine)、脱氢乙酸钠、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯、苄索氯铵、氯苯甘醚 (3p- 氯苯氧基丙烷 -1,2- 二醇) 或其混合物。在本发明又一实施方案中，防腐剂以 0.1mg/ml-20mg/ml 的浓度存在。在本发明又一实施方案中，防腐剂以 0.1mg/ml-5mg/ml 的浓度存在。在本发明又一实施方案中，防腐剂以 5mg/ml-10mg/ml 的浓度存在。在本发明又一实施方案中，防腐剂以 10mg/ml-20mg/ml 的浓度存在。这些特定防腐剂中的每一种构成本发明实施方案的备用品。药物组合物中防腐剂的使用为技术人员所熟知。为了方便请参考 Remington 的 The Science and Practice of Pharmacy (药学科学与实践)，第 19 版，1995。

[0308] 在本发明又一实施方案中，制剂还包含可选自以下的等渗剂：盐（例如氯化钠）、糖或糖醇、氨基酸（例如 L- 甘氨酸、L- 组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸）、糖醛（例如丙三醇（甘油）、1,2- 丙二醇（丙二醇）、1,3- 丙二醇、1,3- 丁二醇）、聚乙二醇（例如 PEG400）或其混合物。可使用任何糖，例如单糖、二糖或多糖或水溶性葡聚糖，所述糖包括例如果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、右旋糖苷、支链淀粉、糊精、环糊精、可溶淀粉、羟乙基淀粉和羧甲基纤维素 -Na。在一个实施方案中，糖添加剂为蔗糖。将糖醇定义为具有至少一个 -OH 基团的 C4-C8 烃，包括例如甘露醇、山梨醇、肌醇、半乳糖醇、卫矛醇、木糖醇和阿拉伯糖醇。在一个实施方案中，糖醇添加剂为甘露醇。可单独或联合使用上述糖或糖醇。对使用的量无固定限制，只要糖或糖醇在液体制剂中可溶并且对用本发明方法达到的稳定效果不产生有害影响即可。在一个实施方案中，糖或糖醇浓度在约 1mg/ml 和约 150mg/ml 之间。在本发明又一实施方案中，等

渗剂以 1mg/ml-50mg/ml 的浓度存在。在本发明又一实施方案中,等渗剂以 1mg/ml-7mg/ml 的浓度存在。在本发明又一实施方案中,等渗剂以 8mg/ml-24mg/ml 的浓度存在。在本发明又一实施方案中,等渗剂以 25mg/ml-50mg/ml 的浓度存在。这些特定等渗剂中的每一种构成本发明备选实施方案。药物组合物中等渗剂的使用为技术人员所熟知。为了方便请参考 Remington 的 The Science and Practice of Pharmacy(药学科学与实践),第 19 版,1995。

[0309] 常用等渗剂有氯化钠、甘露醇、二甲基砜和丙三醇,典型的防腐剂有苯酚、间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯和苯甲醇。

[0310] 合适的缓冲剂实例为乙酸钠、N-甘氨酰甘氨酸、HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、TRIS(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)和磷酸钠。

[0311] 可例如如欧洲专利号 272097(属于 Novo Nordisk A/S) 所述制备经鼻给予的组合物。

[0312] 可将含胰岛素的组合物用于治疗对胰岛素敏感的状况。因此,可将它们用于治疗 1 型糖尿病、2 型糖尿病和例如某些时候在严重受伤的人和经历重大手术的人中观察到的高血糖症。任何患者的最佳剂量水平应视多种因素而定,所述因素包括所用的特定胰岛素、类似物或衍生物的功效、患者的年龄、体重、体力活动及饮食,还应视与其它药物的可能组合和视待治疗状况的严重程度而定。推荐由本领域技术人员以与已知胰岛素组合物相似的方式但要考虑本发明关于剂量间隔的教导来为个体患者确定剂量方案。

[0313] 适宜的时候,可将胰岛素组合物与其它类型的胰岛素(例如具有较快速作用的胰岛素类似物)组合使用。在例如公开号为 EP 214826(Novo Nordisk A/S)、EP 375437(Novo Nordisk A/S) 和 EP 383472(Eli Lilly & Co.) 的欧洲专利申请中阐述了所述胰岛素类似物的实例。

[0314] 本发明进一步由以下实施例阐述,然而,所述实施例不能解释为限制保护的范围。

[0315] 定义

[0316] 本文所用“胰岛素类似物”意即具有形式上可从天然存在的胰岛素结构衍生的分子结构(例如人胰岛素的分子结构)的多肽,其通过删除和/或替换天然存在的胰岛素中存在的至少一个氨基酸残基和/或添加至少一个氨基酸残基来衍生。所添加和/或交换的氨基酸残基可为可编码氨基酸残基或其它天然存在的残基或纯合成的氨基酸残基。胰岛素类似物可为可将其中 B 链 28 位天然 Pro 残基修改为 Asp、Lys 或 Ile 之一的类似物。在一实施方案中将 B29 位 Lys 修改为 Pro。在一个实施方案中, B30 可为 Lys, 接着 B29 可为除 Cys、Met、Arg 和 Lys 外的任何可编码氨基酸。

[0317] 此外,可将 A21 位 Asn 修改为 Ala、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val,尤其是修改为 Gly、Ala、Ser 或 Thr,优选修改为 Gly。此外,可将 B3 位 Asn 修改为 Lys 或 Asp。胰岛素类似物的另外的实例有:des(B30) 人胰岛素;des(B30) 人胰岛素类似物;其中 PheB1 被删除的胰岛素类似物;其中 A-链和/或 B-链具有 N-末端延伸的胰岛素类似物及其中 A-链和/或 B-链具有 C-末端延伸的胰岛素类似物。因此可将一个或两个 Arg 加到 B1 位。

[0318] 在本发明某些方面最多修改 17 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 15 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 10 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 8 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 7 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 6 个氨基酸。在本发明

某些方面最多修改 5 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 4 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 3 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 2 个氨基酸。在本发明某些方面最多修改 1 个氨基酸。

[0319] 本文所用“胰岛素衍生物”意即业已进行化学修饰的天然存在的胰岛素或胰岛素类似物，所述修饰例如通过在胰岛素主链的一个或多个位置引入侧链或通过氧化或还原胰岛素中氨基酸残基基团或通过将游离羧基转化为酯基或使游离氨基或羟基酰化来实现。

[0320] “desB30 胰岛素”、“desB30 人胰岛素”意即缺乏 B30 氨基酸残基的天然胰岛素或其类似物。同样地，“desB29desB30 胰岛素”或“desB29desB30 人胰岛素”意即缺乏 B29 和 B30 氨基酸残基的天然胰岛素或其类似物。

[0321] “B1”、“A1”等分别意指胰岛素 B- 链中的 1 位氨基酸残基（从 N- 末端开始计算）和胰岛素 A- 链中的 1 位氨基酸残基（从 N- 末端开始计算）。还可将特定位置的氨基酸残基表示为例如 PheB1，意即 B1 位氨基酸残基为苯丙氨酸残基。

[0322] 本文所用“胰岛素”意即在 CysA7 和 CysB7 之间和 CysA20 和 CysB19 之间具有二硫桥并在 CysA6 和 CysA11 之间有内部二硫桥的人胰岛素、猪胰岛素或牛胰岛素。

[0323] “母体胰岛素”意即天然存在的胰岛素例如人胰岛素或猪胰岛素。或者，母体胰岛素可为胰岛素类似物。

[0324] 本文所用术语“未减弱”意即当在一个制剂中调配速效胰岛素和酰化的胰岛素两种时，该制剂具有的作用特征与在分开制剂中给予速效胰岛素和酰化的胰岛素时具有的作用特征相同或基本上相同。

[0325] 使用词语“可编码氨基酸”或“可编码氨基酸残基”来表示可由核苷酸三联体（“密码子”）编码的氨基酸或氨基酸残基。

[0326] hGlu 为同型谷氨酸。

[0327] α -Asp 为 $-HNCH(CO-)-CH_2COOH$ 的 L 型。

[0328] β -Asp 为 $-HNCH(COOH)-CH_2CO-$ 的 L 型。

[0329] α -Glu 为 $-HNCH(CO-)-CH_2CH_2COOH$ 的 L 型。

[0330] γ -Glu 为 $-HNCH(COOH)-CH_2CH_2CO-$ 的 L 型。

[0331] α -hGlu 为 $-HNCH(CO-)-CH_2CH_2CH_2COOH$ 的 L 型。

[0332] δ -hGlu 为 $-HNCH(COOH)-CH_2CH_2CH_2CO-$ 的 L 型。

[0333] β -Ala 为 $-NH-CH_2-CH_2-COOH$ 。

[0334] Sar 为肌氨酸（N- 甲基甘氨酸）。

[0335] 词语“具有侧链羧酸基团的氨基酸残基”指诸如 Asp、Glu 和 hGlu 的氨基酸残基。所述氨基酸可为 L- 或 D- 构象。若未明确指出应理解氨基酸残基为 L 构象。

[0336] 词语“具有中性侧链的氨基酸残基”指诸如 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Phe、Pro、Ser、Thr、Cys、Met、Tyr、Asn 和 Gln 的氨基酸残基。

[0337] 当本发明胰岛素衍生物表述为“在生理 pH 值时可溶”时，意即所述胰岛素衍生物可用于制备在生理 pH 值时完全溶解的可注射胰岛素组合物。所述有利的溶解性可由于单独的胰岛素衍生物固有性质或因为胰岛素衍生物与溶媒中含有的一种或多种成分之间有利的互相作用结果。

[0338] 在本说明书及实施例中使用以下缩写：

- [0339] IDA : 亚氨基二乙酸
- [0340] Sar : 肌氨酸 (N- 甲基 - 甘氨酸)
- [0341] Su : 琥珀酰亚胺 = 2,5- 二氧 - 吡咯烷 -1- 基
- [0342] 本发明将进一步在以下段落中概述 :
- [0343] 1. 用于治疗其中应从给予胰岛素获益的病症或疾病的方法, 所述方法包括给予有需要的患者有效剂量的天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物, 其中所述天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物表现出长效特征, 且其中所述剂量以长于 24 小时的间隔期给予。
- [0344] 2. 权利要求 1 的方法, 其中所述剂量以至少 36 小时的间隔期给予。
- [0345] 3. 权利要求 2 的方法, 其中所述剂量以至少 48 小时的间隔期给予。
- [0346] 4. 权利要求 3 的方法, 其中所述剂量以至少 72 小时的间隔期给予。
- [0347] 5. 权利要求 4 的方法, 其中所述剂量以至少 96 小时的间隔期给予。
- [0348] 6. 权利要求 5 的方法, 其中所述剂量以至少 120 小时的间隔期给予。
- [0349] 7. 权利要求 6 的方法, 其中所述剂量以至少 144 小时的间隔期给予。
- [0350] 8. 权利要求 7 的方法, 其中所述剂量以至少 168 小时的间隔期给予。
- [0351] 9. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 336 小时的间隔期给予。
- [0352] 10. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 312 小时的间隔期给予。
- [0353] 11. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 288 小时的间隔期给予。
- [0354] 12. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 264 小时的间隔期给予。
- [0355] 13. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 240 小时的间隔期给予。
- [0356] 14. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 216 小时的间隔期给予。
- [0357] 15. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 192 小时的间隔期给予。
- [0358] 16. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量以至多 168 小时的间隔期给予。
- [0359] 17. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述剂量定期给予。
- [0360] 18. 权利要求 17 的方法, 其中所述剂量每 2 天给予一次。
- [0361] 19. 权利要求 17 的方法, 其中所述剂量每 3 天给予一次。
- [0362] 20. 权利要求 17 的方法, 其中所述剂量每 4 天给予一次。
- [0363] 21. 权利要求 17 的方法, 其中所述剂量每 5 天给予一次。
- [0364] 22. 权利要求 17 的方法, 其中所述剂量每 6 天给予一次。
- [0365] 23. 权利要求 17 的方法, 其中所述剂量每 7 天给予一次。
- [0366] 24. 权利要求 17 的方法, 其中所述剂量每 14 天给予一次。
- [0367] 25. 权利要求 1-16 中任一项的方法, 其中所述剂量在固定工作日给予。
- [0368] 26. 权利要求 25 的方法, 其中所述剂量在 3 个固定的工作日给予。
- [0369] 27. 权利要求 25 的方法, 其中所述剂量在 2 个固定的工作日给予。
- [0370] 28. 权利要求 26 或 27 的方法, 其中所述固定工作日彼此不相邻。
- [0371] 29. 权利要求 27 的方法, 其中所述 2 个固定的工作日由 2 个或 3 个其它工作日隔开。
- [0372] 30. 前述权利要求中任一项的方法, 其中以更高频率给予速效天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物和 / 或给予非胰岛素抗糖尿病药物来补充给予所述表现出长效特

征的天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物。

[0373] 31. 权利要求 1-29 中任一项的方法,其中基本上不给予所述患者其它天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物。

[0374] 32. 权利要求 31 的方法,其中给予非胰岛素抗糖尿病药物来补充给予所述表现出长效特征的天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物。

[0375] 33. 前述权利要求中任一项的方法,其中给予所述天然存在的胰岛素的衍生物或所述胰岛素类似物,其中所述衍生物具有与 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基连接或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接的侧链,所述侧链有通式:

[0376] $-W-X-Y-Z$

[0377] 其中 W 为:

[0378] 具有侧链羧酸基团的 α - 氨基酸残基,所述残基以其羧酸基团之一与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺基;

[0379] 由经由酰胺键连接在一起的 2 个、3 个或 4 个 α - 氨基酸残基组成的链,所述链-经由酰胺键-与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接在一起,所述 W 的氨基酸残基选自具有中性侧链的氨基酸残基和具有侧链羧酸基团的氨基酸残基,由此 W 具有至少一个具有侧链羧酸基团的氨基酸残基;或

[0380] X 与所述 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基之间的共价键;

[0381] X 为:

[0382] $-CO-$;

[0383] $-CH(COOH)CO-$;

[0384] $-N(CH_2COOH)CH_2CO-$;

[0385] $-N(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2CO-$;

[0386] $-N(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$;

[0387] $-N(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$;

[0388] $-NHCH(COOH)(CH_2)_4NHCO-$;

[0389] $-N(CH_2CH_2COOH)CH_2CO-$;或

[0390] $-N(CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$

[0391] 那么

[0392] a) 当 W 为氨基酸残基或氨基酸残基链时,经由来自下划线的羧基碳的键与 W 中的氨基形成酰胺键;或

[0393] b) 当 W 为共价键时,经由来自下划线的羧基碳的键与 B 链的 N- 末端 α - 氨基或与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基形成酰胺键;

[0394] Y 为:

[0395] $-(CH_2)_m-$,其中 m 为介于 6-32 之间的整数;

[0396] 包含足以提供链中总碳原子个数介于 10-32 的 1、2 或 3 个 $-CH=CH-$ 基团和多个 $-CH_2-$ 基团的二价烃链;

[0397] 式 $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$ 的二价烃链,其中 v 和 w 为整数,或它们中之一为 0,因此 v

和 w 总和介于 6-30 之间 ; 和

- [0398] Z 为 :
- [0399] -COOH ;
- [0400] -CO-Asp ;
- [0401] -CO-Glu ;
- [0402] -CO-Gly ;
- [0403] -CO-Sar ;
- [0404] -CH(COOH)₂ ;
- [0405] -N(CH₂COOH)₂ ;
- [0406] -SO₃H ; 或
- [0407] -PO₃H ;
- [0408] 及其任何 Zn²⁺ 络合物, 前提为当 W 为共价键并 X 为 -CO- 时, Z 不是 -COOH。
- [0409] 34. 权利要求 33 的方法, 其中侧链 -W-X-Y-Z 与母体胰岛素 B 链的 N- 末端氨基酸残基的 α - 氨基连接。
- [0410] 35. 权利要求 33 的方法, 其中侧链 -W-X-Y-Z 与存在于母体胰岛素的 B 链中的 Lys 残基的 ϵ - 氨基连接。
- [0411] 36. 权利要求 33-35 中任一项的方法, 其中 W 为共价键。
- [0412] 37. 权利要求 33-35 中任一项的方法, 其中 W 为具有 4-10 个碳原子的 α - 氨基酸残基。
- [0413] 38. 权利要求 37 的方法, 其中 W 选自 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu、 γ -Glu、 α -hGlu 和 δ -hGlu。
- [0414] 39. 权利要求 33-35 中任一项的方法, 其中 W 为由两个 α - 氨基酸残基组成的链, 其中一个具有 4-10 个碳原子及游离羧酸基团, 而另一个具有 2-11 个碳原子但无羧酸基团。
- [0415] 40. 权利要求 39 的方法, 其中 W 选自 : α -Asp-Gly ; Gly- α -Asp ; β -Asp-Gly ; Gly- β -Asp ; α -Glu-Gly ; Gly- α -Glu ; γ -Glu-Gly ; Gly- γ -Glu ; α -hGlu-Gly ; Gly- α -hGlu ; δ -hGlu-Gly ; 和 Gly- δ -hGlu。
- [0416] 41. 权利要求 33-35 中任一项的方法, 其中 W 为由两个 α - 氨基酸残基组成的链, 所述残基独立具有 4-10 个碳原子, 且所述两个残基都具有游离羧酸基团。
- [0417] 42. 权 利 要 求 41 的 方 法, 其 中 W 选 自 : α -Asp- α -Asp ; α -Asp- α -Glu ; α -Asp- α -hGlu ; α -Asp- β -Asp ; α -Asp- γ -Glu ; α -Asp- δ -hGlu ; β -Asp- α -Asp ; β -Asp- α -Glu ; β -Asp- α -hGlu ; β -Asp- β -Asp ; β -Asp- γ -Glu ; β -Asp- δ -hGlu ; α -Glu- α -Asp ; α -Glu- α -Glu ; α -Glu- α -hGlu ; α -Glu- β -Asp ; α -Glu- γ -Glu ; α -Glu- δ -hGlu ; γ -Glu- α -Asp ; γ -Glu- α -Glu ; γ -Glu- α -hGlu ; γ -Glu- β -Asp ; γ -Glu- γ -Glu ; γ -Glu- δ -hGlu ; α -hGlu- α -Asp ; α -hGlu- α -Glu ; α -hGlu- α -hGlu ; α -hGlu- β -Asp ; α -hGlu- γ -Glu ; α -hGlu- δ -hGlu ; δ -hGlu- α -Asp ; δ -hGlu- α -Glu ; δ -hGlu- α -hGlu ; δ -hGlu- β -Asp ; δ -hGlu- γ -Glu ; 和 δ -hGlu- δ -hGlu。
- [0418] 43. 权利要求 33-42 中任一项的方法, 其中 X 为 -CO- 或 -CH(COOH)CO-。
- [0419] 44. 权利要求 33-43 中任一项的方法, 其中 X 为
- [0420] -N(CH₂COOH)CH₂CO- ;

- [0421] $-N(CH_2COOH)CH_2CON(CH_2COOH)CH_2CO-$ ；
- [0422] $-N(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ ；
- [0423] $-N(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CON(CH_2CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$
- [0424] $-N(CH_2CH_2COOH)CH_2CO-$ ；或
- [0425] $-N(CH_2COOH)CH_2CH_2CO-$ 。
- [0426] 45. 权利要求 33-44 中任一项的方法，其中 Y 为 $-(CH_2)_m-$ ，其中 m 为介于 6-32、8-20、12-20 或 12-16 之间的整数。
- [0427] 46. 权利要求 33-45 中任一项的方法，其中 Z 为 $-COOH$ 。
- [0428] 47. 权利要求 33-45 中任一项的方法，其中 Z 为 $-CH(COOH)_2$ 。
- [0429] 48. 权利要求 33-45 中任一项的方法，其中 Z 为 $-N(CH_2COOH)_2$ 。
- [0430] 49. 权利要求 33-45 中任一项的方法，其中 Z 为 $-SO_3H$ 。
- [0431] 50. 权利要求 33-45 中任一项的方法，其中 Z 为 $-PO_3H$ 。
- [0432] 51. 权利要求 33-50 中任一项的方法，其中所述母体胰岛素在 A21 位有 Asn 或 Gly。
- [0433] 52. 权利要求 33-50 中任一项的方法，其中所述母体胰岛素为 des(B1) 类似物。
- [0434] 53. 权利要求 33-50 中任一项的方法，其中所述母体胰岛素为 des(B30) 类似物。
- [0435] 54. 权利要求 33-50 中任一项的方法，其中所述母体胰岛素中的 B29 位可为除 Cys、Met、Arg 和 Lys 外的任何可编码氨基酸，B30 位氨基酸为 Lys。
- [0436] 55. 权利要求 33-50 中任一项的方法，其中所述母体胰岛素在 B29 位有 Thr 和在 B30 位有 Lys。
- [0437] 56. 权利要求 33-50 中任一项的方法，其中所述母体胰岛素选自：人胰岛素；des(B1) 人胰岛素；des(B30) 人胰岛素； Gly^{A21} 人胰岛素； $Gly^{A21} des(B30)$ 人胰岛素； Asp^{B28} 人胰岛素；猪胰岛素； $Lys^{B28} Pro^{B29}$ 人胰岛素； $Gly^{A21} Arg^{B31} Arg^{B32}$ 人胰岛素；和 $Lys^{B3} Glu^{B29}$ 人胰岛素。
- [0438] 57. 权利要求 33 的方法，其中所述胰岛素衍生物选自：
- [0439] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0440] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0441] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0442] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0443] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0444] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu-N-(\gamma-Glu)) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0445] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0446] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0447] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0448] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0449] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\alpha-Glu-N-(\beta-Asp)) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0450] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0451] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0452] $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$ 人胰岛素；
- [0453] $(N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\beta-Asp)) des(B30)$ 人胰岛素；

- [0454] $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\alpha-Glu)des(B30)$ 人胰岛素；
- [0455] $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu)des(B30)$ 人胰岛素；
- [0456] $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素；
- [0457] $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素；
- [0458] $N^{\varepsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\beta-D-Asp)des(B30)$ 人胰岛素；
- [0459] $N^{\varepsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-IDA)des(B30)$ 人胰岛素；
- [0460] $N^{\varepsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(羧乙基)-Gly]des(B30)$ 人胰岛素；
- [0461] $N^{\varepsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(羧乙基)-Gly]des(B30)$ 人胰岛素；和
- [0462] $N^{\varepsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(羧甲基)-\beta-Ala]des(B30)$ 人胰岛素。
- [0463] 58. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0464] 59. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0465] 60. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0466] 61. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0467] 62. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{18}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0468] 63. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu-N-(\gamma-Glu))des(B30)$ 人胰岛素。
- [0469] 64. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0470] 65. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0471] 66. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-des(B30))$ 人胰岛素。
- [0472] 67. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(Asp-OC(CH_2)_{16}CO)-des(B30))$ 人胰岛素。
- [0473] 68. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\alpha-Glu-N-(\beta-Asp))des(B30)$ 人胰岛素。
- [0474] 69. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0475] 70. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0476] 71. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\gamma-Glu)des(B30)$ 人胰岛素。
- [0477] 72. 权利要求 57 的方法，其中所述胰岛素衍生物为 $(N^{\varepsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\beta-Asp)des(B30))$ 人胰岛素。

[0478] 73. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{13}CO)-\alpha-Glu)des$ (B30) 人胰岛素。

[0479] 74. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu)des$ (B30) 人胰岛素。

[0480] 75. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)des$ (B30) 人胰岛素。

[0481] 76. $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp)des$ (B30) 人胰岛素。

[0482] 77. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO-\beta-D-Asp)des$ (B30) 人胰岛素。

[0483] 78. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-IDA)des$ (B30) 人胰岛素。

[0484] 79. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(羧乙基)-Gly]des$ (B30) 人胰岛素。

[0485] 80. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(羧乙基)-Gly]des$ (B30) 人胰岛素。

[0486] 81. 权利要求 57 的方法, 其中所述胰岛素衍生物为 $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(羧甲基)-\beta-Ala]des$ (B30) 人胰岛素。

[0487] 82. 权利要求 33-57 中任一项的方法, 其中所述胰岛素衍生物呈锌络合物形式, 其中每一个胰岛素六聚体结合两个锌离子、三个锌离子或 4 个锌离子。

[0488] 83. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述疾病或病症选自糖尿病或特征为高血糖症的其它病症、前驱糖尿病、葡萄糖耐受量降低、代谢综合征、肥胖症、恶病质、体内 β 细胞损失 / 死亡、胃纳亢进和炎症。

[0489] 84. 权利要求 83 的方法, 其中所述糖尿病为 1 型或 2 型糖尿病。

[0490] 85. 权利要求 83 的方法, 其中所述糖尿病为口服抗糖尿病药物不能治疗的 2 型糖尿病。

[0491] 86. 前述权利要求中任一项的方法, 其中通过肌肉内注射给予所述表现出长效特征的天然存在的胰岛素、类似物或衍生物。

[0492] 87. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或衍生物与药学可接受载体和 / 或溶媒和 / 或稀释剂和 / 或赋形剂一起调配。

[0493] 88. 天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物在前述权利要求任一项中定义的方法中的用途。

[0494] 89. 天然存在的胰岛素、胰岛素类似物或天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物在制备用于治疗以下疾病的药物组合物中的用途: 糖尿病或特征为高血糖症的其它病症、前驱糖尿病、葡萄糖耐受量降低、代谢综合征、肥胖症、恶病质、体内 β 细胞损失 / 死亡、胃纳亢进和炎症, 其中所述治疗如段落 1-87 中任何一项所定义。

实施例

[0495] 为了显示少于每日一次使用胰岛素产品的潜力, 在用所述产品的大部分受试者中作用持续时间应该足够长。可在单剂量实验条件下用血糖正常的葡萄糖钳夹实验程序

(L. Heinemann 和 J. H. Anderson-Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action(胰岛素吸收及胰岛素作用测量). Diabetes Technol Ther 6(5) :698-718, 2004) 获得临床应用中作用持续时间的显示, 参照实施例 1。

[0496] 为了研究胰岛素产品的临床效果, 必须在代表本发明使用方式的条件下实施临床试验。出于获得批准及注册目的的研究化合物治疗糖尿病的临床试验应服从地方当局提供的指南 (以欧洲指南为例 :Note for Guidance on Clinical Investigations of Medicinal Products in the Treatment of diabetes Mellitus(治疗糖尿病的药物产品的临床研究指南摘记), EMEA, London, 2002)。

[0497] 作为代表具有足够长的作用持续时间的胰岛素类似物的实例, 研究了关于少于每日一次注射对应于 $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-L-Glu)des(B30)$ 人胰岛素的 LysB29 ($N^{\epsilon} - \text{十六烷二酰基} - \gamma - \text{Glu})des(B30)$ 人胰岛素 (WO 2005/012347 中的实施例 4 ; 下文中称为“ $N^{\epsilon} - \text{十六烷二酰基} - \gamma - \text{Glu})des(B30)$ 人胰岛素”) 之后的临床效果。

[0498] 实施例 1

[0499] 研究 LysB29 ($N^{\epsilon} - \text{十六烷二酰基} - \gamma - \text{Glu})des(B30)$ 人胰岛素的活性特色及作用持续时间。

[0500] 方法

[0501] 分别在 1 型糖尿病和 2 型糖尿病受试者中进行 LysB29 ($N^{\epsilon} - \text{十六烷二酰基} - \gamma - \text{Glu})des(B30)$ 人胰岛素和甘精胰岛素 (insulin glargine) (IGlar) 的活性特征比较, 以随机双盲单中心六期交叉试验来进行研究。

[0502] 将受试者随机分配, 进行不同组别的皮下 (s. c.) 单剂量给药, 分别在 1 型糖尿病受试者中给予 10.4 纳摩尔 /kg LysB29 ($N^{\epsilon} - \text{十六烷二酰基} - \gamma - \text{Glu})des(B30)$ 人胰岛素和 7.2 纳摩尔 /kg IGlar, 或在 2 型糖尿病受试者中给予 14.0 纳摩尔 /kg LysB29 ($N^{\epsilon} - \text{十六烷二酰基} - \gamma - \text{Glu})des(B30)$ 人胰岛素和 9.6 纳摩尔 /kg IGlar。

[0503] 每次剂量给药时, 在给予试验药物之前观察接受控制的静脉内输注葡萄糖和人可溶性胰岛素 (Actrapid®) 的受试者 4-6 小时, 以便保持 90mg/dL (5.0 毫摩尔 /L) 水平的稳定血糖浓度, 即开始进行靶血糖水平为 90mg/dL (5.0 毫摩尔 /L) 的血糖正常的钳夹实验。血糖正常的钳夹实验在剂量给药后 24 小时终止, 但若在最近 30 分钟内没有输注葡萄糖而血糖水平增加到高于 160mg/dL (8.9 毫摩尔 /L) 的浓度则要早些终止。

[0504] 在给予试验药物后的 24-30 小时期间受试者保持禁食。若在该 6 小时期间血糖下降到接近或低于 70mg/dL (3.9 毫摩尔 /L), 则受试者接受一次或多次 10g 的口服碳水化合物。

[0505] 在剂量给药之前及剂量给药后至多 96 小时抽取血液样品用于测量血清 LysB29 ($N^{\epsilon} - \text{十六烷二酰基} - \gamma - \text{Glu})des(B30)$ 人胰岛素 / 血浆 IGlar 和血糖。

[0506] 进行标准安全评估。

[0507] 受试者人数

[0508] 20 名 1 型糖尿病受试者和 18 名 2 型糖尿病受试者完成了试验。

[0509] 诊断及包含的主要标准

[0510] 年龄 18-69 岁 (含) 的患有 1 型糖尿病或 2 型糖尿病 (≥ 12 个月) 的男性, 糖

基化血红蛋白 (HbA_{1c}) $\leqslant 10\%$, 用胰岛素正常治疗 ($\leqslant 1.2 \text{U/kg/天}$)。患有 1 型糖尿病的受试者应该已经用胰岛素治疗 ≥ 12 个月并具有 $18\text{--}27 \text{kg/m}^2$ (含) 的体重指数 (BMI), 且空腹 C- 肽 < 0.3 纳摩尔 /L。患有 2 型糖尿病的受试者应已经用胰岛素治疗 ≥ 3 个月并具有 $22\text{--}35 \text{kg/m}^2$ (含) 的 BMI, 且空腹 C- 肽 < 1.0 纳摩尔 /L。

[0511] 测试产品、剂量和给药方式

[0512] 单剂量 (1 型糖尿病受试者 10.4 纳摩尔 /kg 和 2 型糖尿病受试者 14.0 纳摩尔 /kg) 的 LysB29 ($\text{N}\varepsilon\text{-十六烷二酰基-}\gamma\text{-Glu})\text{des(B30)}$ 人胰岛素, 1200 纳摩尔 /mL, $6\text{Zn}^{2+}/6\text{LysB29}(\text{N}\varepsilon\text{-十六烷二酰基-}\gamma\text{-Glu})\text{des(B30)}$ 人胰岛素, 在 1.5mL 药筒中递送, 用连有针头 ($29\text{G}\times 12.7\text{mm}$) 的 Becton-Dickinson MicroFineTM 注射器 ($1000 \mu\text{L}$) 在股部皮下注射给予。

[0513] 治疗持续时间

[0514] 以 $7\text{--}21$ 天的间隔期在两个不同时刻给予一次单剂量 LysB29 ($\text{N}\varepsilon\text{-十六烷二酰基-}\gamma\text{-Glu})\text{des(B30)}$ 人胰岛素和 IGlar。

[0515] 参考治疗、剂量及给药方式

[0516] 在 3.0mL 药筒中递送, 用连有针头 ($29\text{G}\times 12.7\text{mm}$) 的 Becton-Dickinson MicroFineTM 注射器 ($1000 \mu\text{L}$) 在股部皮下注射单剂量 (1 型糖尿病受试者 7.2 纳摩尔 /kg, 2 型糖尿病受试者 9.6 纳摩尔 /kg) 的 IGlar (Lantus®), 100IU/mL , 600 纳摩尔 /mL。

[0517] 评估标准 - 功效

[0518] 药效学 :

[0519] - 在给予试验药物后 24 小时血糖正常的钳夹实验期间的葡萄糖输注率 (GIR)。

[0520] - 血糖浓度

[0521] - 剂量给药后 $24\text{--}30$ 小时口服碳水化合物 (以避免低血糖) 的数量。

[0522] 药物动力学 :

[0523] - 在单剂量 LysB29 ($\text{N}\varepsilon\text{-十六烷二酰基-}\gamma\text{-Glu})\text{des(B30)}$ 人胰岛素或 IGlar 后 96 小时的血清 LysB29 ($\text{N}\varepsilon\text{-十六烷二酰基-}\gamma\text{-Glu})\text{des(B30)}$ 人胰岛素 / 血浆 IGlar 浓度。

[0524] 第一终点

[0525] - $\text{AUCGIR}(0\text{--}24 \text{小时})$, $0\text{--}24$ 小时 GIR 曲线的浓度 - 时间曲线下面积 (AUC)。

[0526] 主要第二终点

[0527] - 口服碳水化合物 : 在剂量给药后 $24\text{--}30$ 小时期间为避免低血糖口服碳水化合物的量

[0528] - 药物动力学 (t_{\max} (达最大浓度的时间), 终末半衰期)

[0529] 试验人群的人口统计学

[0530] 20 名 1 型糖尿病男性受试者和 20 名 2 型糖尿病男性受试者平均年龄分别为 37 岁和 56 岁, 平均体重为 74 和 93kg , 平均 HbA_{1c} 为 7.9% 和 7.7% , 他们平均有 21 年和 14 年的糖尿病史。

[0531] 主要结果

[0532] - LysB29 ($\text{N}\varepsilon\text{-十六烷二酰基-}\gamma\text{-Glu})\text{des(B30)}$ 人胰岛素的 $\text{AUCGIR}(0\text{--}24 \text{小时})$ 未占有全部胰岛素作用, 因为在葡萄糖钳夹终止时仍然存在明显的 GIR 水平。对于在 1 型和 2 型糖尿病中的治疗而言, GIR 在 24 小时的水平分别为大约 3.5 和 2.5mg/kg/分钟 。

[0533] - 在 1 型和 2 型糖尿病中 IGlar 的平均 GIRmax (5.6 和 4.2mg/kg/分钟) 分别比 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素的平均 GIRmax (4.1 和 3.1mg/kg/分钟) 高。

[0534] - 到 GIRmax 的平均 GIR 时间, LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素 (13 to 20 小时) 比 IGlar (11 to 13 小时) 长, 在 1 型和 2 型糖尿病群体之间没有明显差异。

[0535] - 在血糖正常的钳夹实验结束后的头 6 个小时期间维持血糖高于 70mg/dL (3.9 毫摩尔 /L) 所必需口服的碳水化合物的平均量, 在 1 型和 2 型糖尿病中 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素 (7.6 和 8.3) 分别比 IGlar (6.8 和 4.2) 看起来高一些。

[0536] - LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素的平均 t_{max} (19–26 小时) 明显比 IGlar 的平均 t_{max} (11–13 小时) 长。

[0537] - LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素的平均终末半衰期为 18–19 小时, IGlar 的为 13–25 小时, 并且在 1 型糖尿病受试者和 2 型糖尿病受试者之间, LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素和 IGlar 没有不同。

[0538] 主要安全结果

[0539] 一般而言, 1 型糖尿病受试者和 2 型糖尿病受试者分别良好地耐受单剂量给予 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素和 IGlar。

[0540] 主要结论

[0541] 与 IGlar 比较, LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素看来具有更长效的特征和更长的作用时间, 其可由 GIR 作用概况特性 (较晚及较低的 GIRmax 和在葡萄糖钳夹实验结束时存在基本的活性) 和在 24 小时的血糖正常的钳夹实验结束后的头 6 个小时期间维持血糖高于 70mg/dL (3.9 毫摩尔 /L) 所必需给予的碳水化合物的量来证明。基于活性数据 (药效学) 的结论受到药物动力学数据的支持。

[0542] 实施例 2

[0543] 调查在星期一、星期三和星期五给予 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素的临床效果

[0544] 主要方法原理及结果

[0545] 设计本试验来评估每周三次 (星期一、星期三、星期五) 用 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素治疗 2 型糖尿病受试者的可行性、功效、安全性及耐药性, 在口服抗糖尿病药物 (OAD) 治疗无效的 2 型糖尿病受试者中全部联合使用二甲双胍。研究了 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素 (900 纳摩尔 /L 浓度)。由于 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素的长效作用 (> 24 小时), 假定受试者用每周 3 次注射联合二甲双胍完全可得到调控。

[0546] 主要目的

[0547] 为了评估在用 LysB29 (N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu) des (B30) 人胰岛素每周三次 (星期一、星期三、星期五) 或甘精胰岛素每日一次治疗 16 周后关于 HbA1c 的葡萄糖控制, 在不能用 OAD 治疗的之前未用过胰岛素的 2 型糖尿病受试者中全部联合使用二甲双胍。

[0548] 材料及方法

[0549] 试验在之前未用过胰岛素的 2 型糖尿病受试者中进行, 其先前用以下一种或两种

口服抗糖尿病药物治疗：二甲双胍、SU（或其它促胰岛素分泌素，例如瑞格列奈、那格列奈）和 α -葡萄糖苷酶抑制剂。在试验开始时所有受试者都中断其目前的糖尿病治疗，开始 2 周的二甲双胍滴定，接着 1 周维持期。受试者随机地继续使用二甲双胍，同时加上每周 3 次基础胰岛素 LysB29 (N ϵ -十六烷二酰基- γ -Glu) des(B30) 人胰岛素或每日一次甘精胰岛素。[0550] 总共 124 名 2 型糖尿病受试者，平均年龄 54 岁，平均糖尿病病龄 6.9 年，平均 BMI 为 29.5 kg/m²，平均 FPG 为 10.2 毫摩尔 /L，平均 HbA_{1c} 为 8.7%，将他们随机分为 (1 : 1) 接受每日一次 LysB29 (N ϵ -十六烷二酰基- γ -Glu) des(B30) 人胰岛素 (900 纳摩尔 /mL) (62 名受试者) 或每日一次甘精胰岛素 (62 名受试者)，两组都联合使用二甲双胍，治疗 16 周。

[0551] 功效结果

[0552] HbA_{1c}

[0553] 治疗组就从基线到治疗终点的 HbA_{1c} 的平均变化而言相似（表 1 和表 2）。

[0554] 表 1

[0555] 治疗 16 周后的平均 HbA_{1c}

[0556]

LysB29(N ϵ - 十 六 烷 二 酰 基 - γ -Glu) 甘精胰岛素 des(B30)人胰岛素	
每周 3 次	每日一次

治疗 16 周后 HbA ^{1c} (%) ¹	7.3	7.2
从基线的平均变化(%) 分数) ¹	-1.45	-1.50

[0557] ¹ 算术平均值

[0558] 表 2 治疗 16 周后 HbA_{1c} 的 ANOVA

[0559]

LysB29(N ϵ - 十 六 烷 二 酰 基 - γ -Glu) 甘精胰岛素 des(B30)人胰岛素	
每周 3 次	每日一次

对甘精胰岛素的治疗差 异(%分数)	0.10 [-0.22; 0.41]	0
----------------------	--------------------	---

[0560] 来自 ANOVA 模型的结果，甄选时（依照层次分为 3 个水平）以治疗、地区、性别和 OAD 治疗为固定因子，年龄及基线 HbA_{1c} 为共变量。

[0561] 低血糖

[0562] 两个治疗部分都是超过 50% 的受试者未报告任何低血糖事件，参见表 3。在试验期间仅报告一例严重低血糖事件。

[0563] 表 3

[0564] 低血糖概述

[0565]

	LysB29(Nε-十六烷二酰基-γ-Glu) des(B30)人胰岛素	甘精胰岛素
每周 3 次		每日一次
受试者人数	62	62
总发病年限(年)	18.1	17.7
严重	1 (2%) 1	0 (0%) 0
轻微	13 (21%) 40	14 (23%) 20
只有症状	20 (32%) 66	15 (24%) 56

[0566] 低血糖事件定义为：严重=其中因为与低血糖事件相关的严重中枢神经系统机能失调而应由另一个人给予该受试者食物、胰高血糖素或静脉注射葡萄糖的低血糖事件；轻微=非严重事件，血浆葡萄糖值低于 3.1 毫摩尔 /L；只有症状=非严重事件，血浆葡萄糖值等于或高于 3.1 毫摩尔 /L 或无记录值。N : 受试者数目；% : 受试者百分比 ;E : 事件次数。

[0567] 胰岛素剂量

[0568] 表 4

[0569] 16 周治疗后的平均胰岛素剂量

[0570]

	LysB29(Nε-十六烷二酰基-γ-Glu) des(B30)人胰岛素	甘精胰岛素
每周 3 次		每日一次
总剂量 (每次注射 nmol/kg)	6.83	2.86
总剂量 (nmol/kg/周)	20.5	20

[0571] 结论

[0572] 在不能用 OAD 治疗的之前未用过胰岛素的 2 型糖尿病受试者中，用 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des (B30) 人胰岛素每周 3 次（星期一、星期三、星期五）联合二甲双胍治疗 16 周，产生与每日一次给予甘精胰岛素联合二甲双胍所观察到的血糖控制类似的血糖控制。

[0573] 实施例 3

[0574] 稳态钳夹 - 研究 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des (B30) 人胰岛素的活性特征及作用持续时间。

[0575] 方法

[0576] 在 1 型糖尿病受试者中进行了 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des (B30) 人胰岛素和甘精胰岛素 (IGlar) 的活性特征比较，以随机双盲单中心两期交叉试验来进行研究。

[0577] 将受试者随机化进行不同分组的皮下 (s. c.) 每日一次多剂量给予 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des (B30) 人胰岛素和 IGlar。剂量为 0.57U/kg 或 0.85U/kg 的 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des (B30) 人胰岛素和 0.4U/kg 或 0.6U/

kg 的 IGlar。每一疗程让受试者治疗 8 天。在两期疗程之间有持续 10–20 天的清除期。

[0578] 为了保持血糖浓度稳定在 100mg/dL(5.5 毫摩尔 /L) 水平, 即为了启动目标血糖水平为 100mg/dL(5.5 毫摩尔 /L) 的血糖正常的钳夹实验, 在每一疗程的最后 1 天在给予试验药物前受试者接受控制的葡萄糖静脉内输注和人可溶性胰岛素 (Actrapid®) 8–4 小时。在给药后 42 小时结束血糖正常的钳夹实验, 但若在最后 30 分钟期间未输注葡萄糖而血糖水平增加到高于 200mg/dL(11.1 毫摩尔 /L) 的浓度则要更早一些结束。

[0579] 在剂量给药之前及剂量给药后至多 146 小时抽取血液样品用于测量血清 LysB29(N ε – 十六烷二酰基 – γ -Glu) des (B30) 人胰岛素 / 血浆 IGlar 和血糖。

[0580] 进行标准安全性评估。

[0581] 受试者人数

[0582] 21 名受试者完成该试验。

[0583] 诊断及包含的主要标准

[0584] 年龄 18–69 岁 (含) 的男性或女性 1 型糖尿病 (≥ 12 个月) 受试者, 且糖基化血红蛋白 (HbA_{1c}) ≤ 10% 并用胰岛素 (≤ 1.2U/kg/ 天) 正常治疗。受试者应该已用胰岛素治疗 ≥ 12 个月并具有 18–28kg/m² (含) 的体重指数 (BMI), 空腹 C- 肽 < 0.3 纳摩尔 /L。

[0585] 试验产品、剂量和给予方式

[0586] 多剂量的 0.57U/kg 或 0.85U/kg LysB29(N ε – 十六烷二酰基 – γ -Glu) des (B30) 人胰岛素, 600 纳摩尔 /mL, LysB29(N ε – 十六烷二酰基 – γ -Glu) des (B30) 人胰岛素用 NovoFine® 30G, 8mm 针在 3ml FlexPen® (100DU/mL) 药筒中递送。

[0587] 治疗持续时间

[0588] 以 10–20 天的间隔期用持续 8 天 (任选 +1–5 天) 的两个不同的剂量给药期间给予多剂量 LysB29(N ε – 十六烷二酰基 – γ -Glu) des (B30) 人胰岛素和 IGlar。

[0589] 参考治疗、剂量及给药方式

[0590] 在 3.0mL 3mL Optiset® 药筒中递送多剂量 (0.4U/kg 或 0.6U/kg) 的 IGlar (Lantus®), (100IU/mL, 600 纳摩尔 /mL), 用 PenFine® 31G, 8mm 在股部皮下注射。

[0591] 评估标准 – 功效

[0592] 药效学 :

[0593] – 在剂量给药第 8 天和最后一天期间, 进行 42 小时血糖正常的钳夹实验期间的葡萄糖输注率 (GIR)。

[0594] – 血糖浓度。

[0595] 药物动力学 :

[0596] – 在单剂量 LysB29(N ε – 十六烷二酰基 – γ -Glu) des (B30) 人胰岛素或 IGlar 后 144 小时的血清 LysB29(N ε – 十六烷二酰基 – γ -Glu) des (B30) 人胰岛素 / 血浆 IGlar 浓度。

[0597] 第一终点

[0598] – AUCGIR(0–24 小时), 0–24 小时的 GIR 曲线的曲线 (AUC) 下面积。

[0599] 主要第二终点

[0600] – 血糖正常的钳夹实验期间的血糖水平

[0601] – 药物动力学 (t_{max}, 终末半衰期)

[0602] 试验人群的人口统计学

[0603] 分别有 35 名 1 型糖尿病男性受试者和 7 名 1 型糖尿病女性受试者, 平均年龄为 40 岁, 平均体重为 75kg, 平均 HbA1c 为 7.8%, 他们平均有 21 年的糖尿病史。

[0604] 主要结果

[0605] - LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素的 AUCGIR(0-24 小时) 未占有全部胰岛素作用, 因为在 24 小时时点仍然存在明显的 GIR 水平。在低或高剂量后, LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素在 24 小时的 GIR 水平分别为大约 2.0 和 3.0mg/kg/分钟。甘精胰岛素对应的值为大约 0.8 和 1.8mg/kg/分钟。

[0606] - 在最高剂量后 IGlar(5.6 和 4.2mg/kg/分钟) 的平均 GIRmax 比 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素(分别为 4.68 和 4.02mg/kg/分钟) 高一些, 但在较低剂量后 GIRmax 相等(3.07mg/kg/分钟)。

[0607] - 到 GIRmax 的平均 GIR 时间, LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素(低剂量和高剂量时分别为 13.2 小时和 6.1 小时) 比 IGlar(低剂量和高剂量时分别为 5.0 小时和 4.1 小时) 长。

[0608] - 平均波峰至波谷范围内 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素比甘精胰岛素之后小。低剂量和高剂量后该值分别为 1.0 和 0.7mg/kg/分钟。对于甘精胰岛素该对应的值为 1.6 和 1.1mg/kg/分钟。

[0609] - 到失去葡萄糖控制的平均时间, 在两种剂量水平 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素比甘精胰岛素(glargine) 长。这个发生在低剂量 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素后大约 40 小时, 在高剂量 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素后 42 小时时点未观察到显著的失去葡萄糖控制(定义为血糖增加超过 10mg/dl)。在剂量给予甘精胰岛素后失去葡萄糖控制发生在分别给予低、高剂量后的约 24 小时和 26 小时后。

[0610] - 甘精胰岛素的达最大浓度平均时间(Cmax) 比 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素的短。对于甘精胰岛素, 在中、高剂量后该值分别为 7.2 和 6.4 小时, 而对于 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素, 该值分别为 9.2 和 10.1 小时。

[0611] - LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素的平均终末半衰期为 25.2 小时(95% CI 23-28 小时), IGlar 的为 13.9 小时(95% CI 13-15 小时)。

[0612] 主要安全结果

[0613] 一般而言, 1 型糖尿病受试者良好地耐受多剂量给予 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素和 IGlar。

[0614] 主要结论

[0615] 与 IGlar 比较, LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素显示具有更平缓且更长时间的作用特征和更长的作用持续时间, 其可由图 1 所示的 GIR 作用概况特性来证明。该图显示 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素在类似剂量具有较低的 GIRmax, 在两种剂量水平都具有更长的到达 GIRmax 时间, 较小的峰到波谷范围。图 2 中观察到 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30) 人胰岛素在目前条件下的作用持续时间大约为 40 小时或更长, 这显示 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ-Glu)des(B30)

人胰岛素具有长时间控制血糖的能力。基于活性数据（药效学）的结论受到药物动力学数据（更长时间到达 Cmax 和更长的终末半衰期）的支持。

[0616] 实施例 4

[0617] 研究每周 3 次给予 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素的临床作用。试验评估了 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素 (200U/ml) 在 1 型糖尿病受试者中两种不同方案（每日一次和每周 3 次）期间，低血糖事件发生的次数及血糖变化性。

[0618] 主要方法原理及结果

[0619] 设计本试验来评估每周三次用 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素治疗 1 型糖尿病受试者的可行性、安全性及耐药性。

[0620] 该试验为含两个在家治疗疗程的单中心双盲交叉试验，每一疗程由 9 天组成。研究 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素 (1200 纳摩尔 /L 浓度 = 200U/ml)。由于 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素 (> 24 小时) 的长效作用，假定用每周 3 次注射就足以调控受试者。

[0621] 主要目的

[0622] 在 1 型糖尿病受试者中根据血糖变化性来评估每周 3 次 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素的适用性。

[0623] 本试验通过比较用 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素每日一次和每周 3 次治疗一周期间的低血糖介入的数量来进行。

[0624] 材料及方法

[0625] 试验在用胰岛素治疗过（在试验前 > 12 个月）的诊断 ≥ 12 个月的 1 型糖尿病受试者中进行。受试者随机分为每周 3 次和每日一次注射 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素这两种可能的治疗之一。两个在家治疗的疗程中间隔着 5-9 天的清除期。在整个试验期间每日一次给予的 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素剂量固定，该剂量由进入试验时个体所用的剂量确定。当用每周 3 次 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素时，每次注射剂量为每日一次使用期间获得的每周剂量的三分之一。为了满足正餐胰岛素需求，用胰岛素 Aspart (Novorapid ®) 来补充用 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des(B30) 人胰岛素的治疗。

[0626] 由自我监测方法来定期测量参与者的血浆葡萄糖水平。若检测到低血糖（血浆葡萄糖 ≤ 71mg/dl），试验工作人员要确保用摄取碳水化合物来介入直到血浆葡萄糖再次稳定高于 71mg/dl。试验流程示于图 3 中。

[0627] 总共 18 名 1 型糖尿病男性受试者，平均年龄 43 岁，平均糖尿病病龄 18 年，平均 BMI 为 26kg/m²，平均 HbA_{1c} 为 8.3%，将他们随机分到每一治疗分组 (1 : 1) 中。

[0628] 主要结果

[0629] 低血糖事件

[0630] 表 3

[0631] 低血糖事件概述

[0632]

	每周 3 次			每日 1 次				
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
所有事件	17	(94)	156	1.2	17	(94)	165	1.3
严重	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0
有记录症状	9	(50)	26	0.2	11	(61)	35	0.3
无临床症状	17	(94)	129	1.0	17	(94)	130	1.0
有关	1	(6)	1	0.0	0	(0)	0	0
[0633] 可能	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0

[0634] N :受试者人数 ;E :事件次数 ;R :每天事件次数。事件分级 - 严重 = 需要第 3 方援助 ;有记录症状 = 症状 + 血浆葡萄糖 < 71mg/dl ;无症状 = 无症状 + 血浆葡萄糖 < 71mg/dl ;有关 = 症状 + 血浆葡萄糖 >= 71mg/dl ;可能 = 症状 + 无血浆葡萄糖值。

[0635] 血浆葡萄糖

[0636] 在每周 3 次和每日一次治疗后禁食血浆葡萄糖相似, 分别为 8.05 和 7.33mM。

[0637] 胰岛素剂量

[0638] 每周 3 次和每日一次治疗后每日推注的胰岛素总剂量相似, 分别为 27.4 和 26.3U。每周 3 次治疗期间平均每日推注的总剂量的逐日平均变动高于每日一次期间的逐日平均变动, 分别为 41.8% 和 30.3%。

[0639] 结论

[0640] 在 1 型糖尿病受试者中, 当将每周 3 次用基础胰岛素 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des (B30) 人胰岛素 7 天固定剂量治疗与每日 1 次固定剂量注射方案比较, 就低血糖事件的总次数而言, 没有显著差异。在两种治疗期间禁食血浆葡萄糖和正餐胰岛素剂量 (推注剂量) 相似, 但在每周 3 次治疗期间观察到的每日推注总剂量的变动要高 11.5%。这种高变动很可能是通过补偿性胰岛素需求引起, 该补偿性需求由于两种治疗方案之间基础胰岛素的满足需求的差异所致。总之, 本试验显示, 在 1 型糖尿病受试者中每周 3 次使用 LysB29(N ε - 十六烷二酰基 - γ -Glu) des (B30) 人胰岛素是可行的。

[0641] 本文引用的包括出版物、专利申请及专利在内的所有参考文献, 以其整体及在如下程度在此引作参考: 如同每个参考文献个别地并明确地指出为通过引用结合, 并且以其整体在此阐述 (法律允许的最大程度)。

[0642] 本文所用的所有标题及副标题仅为了方便, 不应该解释为以任何方式限制本发明。

[0643] 除非另外声明,否则本文提供的任何及所有实施例或示例性表达方式(如“例如”)的使用仅意欲较好地阐明本发明,并非对本发明范围提出限制。本说明书中表达方式不应该解释为表明任何未提出权利要求的要素对实行本发明是必不可少的。

[0644] 本文仅为了方便引用及合并专利文件,并不表明对所述专利文件的合法性、专利性和 / 或可执行性的任何观点。

[0645] 本发明包括在适用法律允许范围内在本文附加权利要求中陈述的主题的所有修改及等同物。

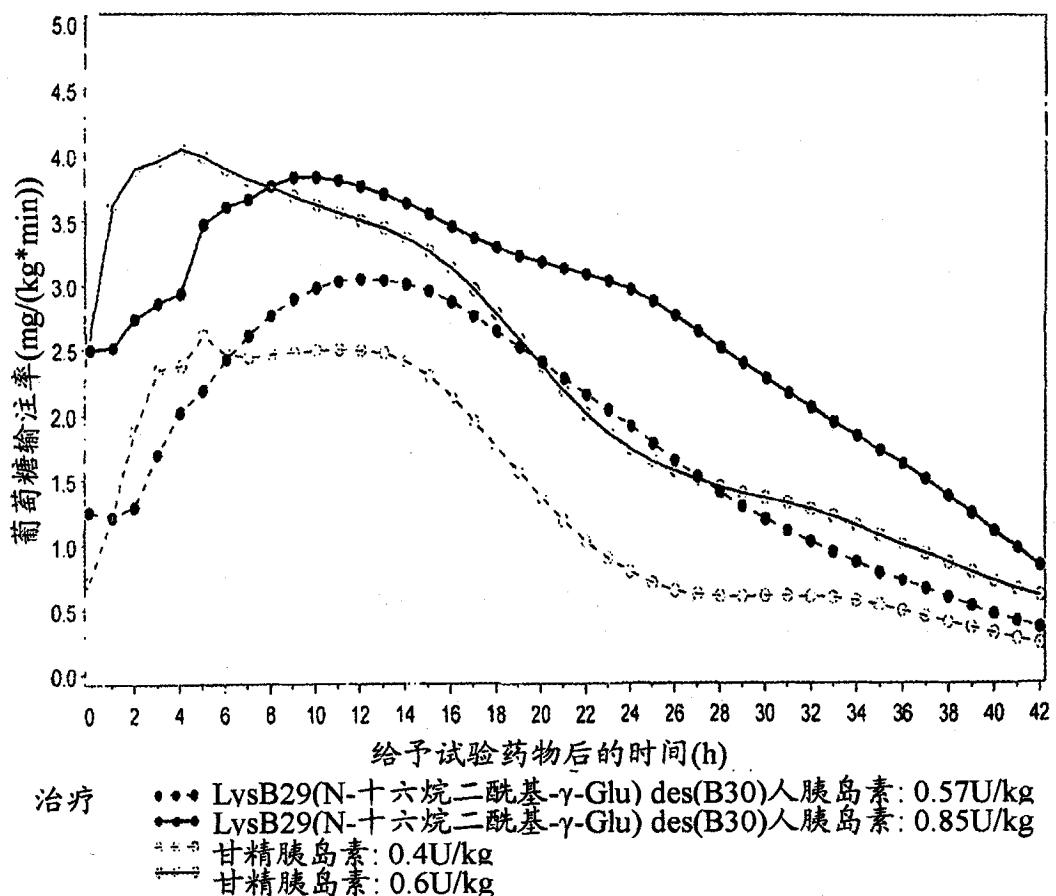


图 1

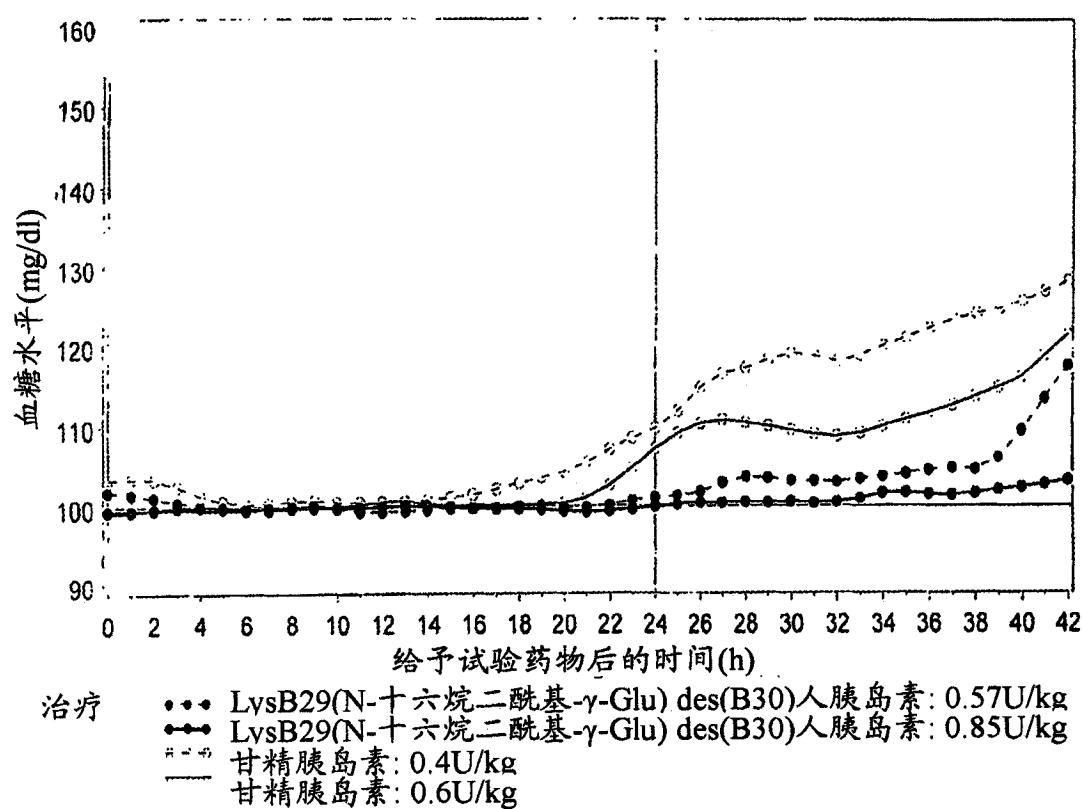


图 2

试验流程

