

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013123515/15, 27.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
27.10.2010 ЕР 11170366.6;  
27.10.2010 US 61/407,206;  
27.10.2010 ЕР 10189115.8;  
20.06.2011 US 61/498,645

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2014 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 27.05.2013(86) Заявка РСТ:  
ЕР 2011/068870 (27.10.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/055967 (03.05.2012)Адрес для переписки:  
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-  
ПАТЕНТ"(71) Заявитель(и):  
НОВО НОРДИСК А/С (DK)(72) Автор(ы):  
ЙОХАНСЕН Тье (DK)

A

5

1

5

1

2

3

3

1

2

0

1

3

1

2

U

R

R U 2 0 1 3 1 2 3 5 1 5

A

## (54) ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА С ПОМОЩЬЮ ИНЬЕКЦИЙ ИНСУЛИНА, ВВОДИМЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ

## (57) Формула изобретения

1. Производное природного инсулина или аналога инсулина для лечения заболевания или состояния, при котором введение инсулина будет приносить пользу, включающего введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективных доз производного, где указанное инсулиновое производное демонстрирует пролонгированный профиль действия, и где указанные дозы вводят с интервалами, где

а) среднее значение указанных интервалов составляет менее 56 ч, и по меньшей мере один из указанных интервалов составляет

и. по меньшей мере 1,04 от среднего значения указанных интервалов, либо

ii. не более чем 0,96 от среднего значения указанных интервалов; или

б) по меньшей мере один из указанных интервалов имеет продолжительность

и. по меньшей мере 1,3 от среднего значения указанных интервалов, либо

ii. не более чем 0,85 от среднего значения указанных интервалов,

где указанное производное указанного природного инсулина или указанного аналога инсулина имеет боковую цепь, присоединенную либо к  $\alpha$ -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка B-цепи, либо к  $\epsilon$ -аминогруппе остатка Lys, присутствующего в B-цепи родительского инсулина, при этом боковая цепь имеет общую формулу:

-W-X-Y-Z,

где W представляет собой:

-  $\alpha$ -аминокислотный остаток с карбоксильной группой в боковой цепи, который формирует с помощью одной из своих карбоксильных групп амидную группу вместе с  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или вместе с  $\epsilon$ -аминогруппой остатка Lys, присутствующего в В-цепи родительского инсулина;

- цепь, состоящую из двух, трех или четырех  $\alpha$ -аминокислотных остатков, связанных друг с другом посредством амидных связей, которая через амидную связь связана с  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или с  $\epsilon$ -аминогруппой остатка Lys, присутствующего в В-цепи родительского инсулина, при этом аминокислотные остатки W выбраны из группы аминокислотных остатков с нейтральной боковой цепью и аминокислотных остатков с карбоксильной группой в боковой цепи, так что W имеет по меньшей мере один аминокислотный остаток с карбоксильной группой в боковой цепи; либо

- ковалентную связь от X к  $\alpha$ -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка В-цепи или к  $\epsilon$ -аминогруппе остатка Lys, присутствующего в В-цепи родительского инсулина;

X представляет собой:

- -CO-;
- -COCH(COOH)CO-;
- -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;
- -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;
- -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;
- -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;
- -CONHCH(COOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCO-;
- -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-; или
- -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-.

так что

а) когда W представляет собой аминокислотный остаток или цепь аминокислотных остатков, через связь от подчеркнутого карбонильного углерода образуется амидная связь с аминогруппой в W, или

б) когда W представляет собой ковалентную связь, через связь от подчеркнутого карбонильного углерода формируется амидная связь с N-концевой  $\alpha$ -аминогруппой в В-цепи или с  $\epsilon$ -аминогруппой остатка Lys, присутствующего в В-цепи родительского инсулина;

Y представляет собой:

- -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, где m представляет собой целое число в диапазоне от 6 до 32;
- двухвалентную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 группы - CH=CH- и число групп -CH<sub>2</sub>-, достаточное, чтобы дать общее число атомов углерода в цепи в диапазоне от 10 до 32;
- двухвалентную углеводородную цепь формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, где v и w являются целыми числами или один из них равен нулю, так что сумма v и w находится в диапазоне от 6 до 30; а также

Z представляет собой:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;

- -CO-Sar;
- -CH(COOH)<sub>2</sub>;
- -N(CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>;
- -SO<sub>3</sub>H; или
- -PO<sub>3</sub>H;

и любые их Zn<sup>2+</sup>-комплексы, при условии, что когда W представляет собой ковалентную связь, а X представляет собой -CO-, Z отличается от -COOH.

2. Производное природного инсулина или аналога инсулина для лечения заболевания или состояния, при котором введение инсулина будет приносить пользу, включающего введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективных доз производного, где указанное инсулиновое производное обладает пролонгированным профилем действия, и где указанные дозы вводят с интервалами, где

- а) по меньшей мере один из указанных интервалов составляет
  - и. по меньшей мере 1,04 от среднего значения указанных интервалов, либо
  - ii. не более чем 0,96 от среднего значения указанных интервалов; и
- б) указанные интервалы не выбраны из группы, включающей
  - i. введение в три фиксированных дня, например, понедельник-среда-пятница; понедельник-среда-суббота; понедельник-четверг-суббота; вторник-четверг-суббота; вторник-четверг-воскресенье и вторник-пятница-воскресенье; или
  - ii. введение в два фиксированных дня, например, понедельник-четверг; понедельник-пятница; вторник-пятница; вторник-суббота; среда-суббота; среда-воскресенье; и четверг-воскресенье,

где указанное производное указанного природного инсулина или указанного аналога инсулина имеет боковую цепь, присоединенную либо к  $\alpha$ -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка B-цепи, либо к  $\epsilon$ -аминогруппе остатка Lys, присутствующего в B-цепи родительского инсулина, при этом боковая цепь имеет общую формулу:

-W-X-Y-Z,

где W представляет собой:

- $\alpha$ -аминокислотный остаток с карбоксильной группой в боковой цепи, который формирует с помощью одной из своих карбоксильных групп амидную группу вместе с  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка B-цепи или вместе с  $\epsilon$ -аминогруппой остатка Lys, присутствующего в B-цепи родительского инсулина;
- цепь, состоящую из двух, трех или четырех  $\alpha$ -аминокислотных остатков, связанных друг с другом посредством амидных связей, которая через амидную связь связана с  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка B-цепи или с  $\epsilon$ -аминогруппой остатка Lys, присутствующего в B-цепи родительского инсулина, при этом аминокислотные остатки W выбраны из группы аминокислотных остатков с нейтральной боковой цепью и аминокислотных остатков с карбоксильной группой в боковой цепи, так что W имеет по меньшей мере один аминокислотный остаток с карбоксильной группой в боковой цепи, либо

- ковалентную связь от X к  $\alpha$ -аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка B-цепи или к  $\epsilon$ -аминогруппе остатка Lys, присутствующего в B-цепи родительского инсулина;

X представляет собой:

- -CO-;
- -COCH(COOH)CO-;
- -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;
- -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;

- $\text{-CON(CH}_2\text{CH}_2\text{COOH)CH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ ;
- $\text{-CON(CH}_2\text{CH}_2\text{COOH)CH}_2\text{CH}_2\text{CON(CH}_2\text{CH}_2\text{COOH)CH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ ;
- $\text{-CONHCH(COOH)(CH}_2)_4\text{NHCO-}$ ;
- $\text{-CON(CH}_2\text{CH}_2\text{COOH)CH}_2\text{CO-}$ ; или
- $\text{-CON(CH}_2\text{COOH)CH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ .

что

а) когда W представляет собой аминокислотный остаток или цепь аминокислотных остатков, через связь от подчеркнутого карбонильного углерода образуется амидная связь с аминогруппой в W, или

б) когда W представляет собой ковалентную связь, через связь от подчеркнутого карбонильного углерода формируется амидная связь с N-концевой  $\alpha$ -аминогруппой в В-цепи или с  $\epsilon$ -аминогруппой остатка Lys, присущей в В-цепи родительского инсулина;

Y представляет собой:

- $(\text{CH}_2)_m$ -, где m представляет собой целое число в диапазоне от 6 до 32;
- двухвалентную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 группы  $-\text{CH}=\text{CH}-$  и число групп  $-\text{CH}_2-$ , достаточное, чтобы дать общее число атомов углерода в цепи в диапазоне от 10 до 32;
- двухвалентную углеводородную цепь формулы  $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ , где v и w являются целыми числами или один из них равен нулю, так что сумма v и w находится в диапазоне от 6 до 30; а также

Z представляет собой:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;
- CH(COOH)<sub>2</sub>;
- N(CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>;
- SO<sub>3</sub>H; или
- PO<sub>3</sub>H;

и любые их  $\text{Zn}^{2+}$ -комплексы, при условии, что когда W представляет собой ковалентную связь, а X представляет собой  $-\text{CO-}$ , Z отличается от  $-\text{COOH}$ .

3. Производное инсулина по п.1 или 2, где по меньшей мере два, например, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре из указанных интервалов имеют продолжительность а) по меньшей мере 1,04 от среднего значения указанных интервалов или б) не более 0,96 от среднего значения указанных интервалов.

4. Производное инсулина по п.1 или 2, где по меньшей мере 1/3, например по меньшей мере 1/2 или все указанные интервалы имеют продолжительность, определенную в п.3.

5. Производное инсулина по п.1 или 2, где указанная доза не регулируется между введениями.

6. Производное инсулина по п.1 или 2, где среднее значение указанных интервалов составляет менее 48 ч, например менее 42 ч или менее 36 ч.

7. Производное инсулина по п.1 или 2, где среднее значение указанных интервалов составляет менее 30 ч, например менее 24 ч или менее 18 ч.

8. Производное инсулина по п.1 или 2, где по меньшей мере один из указанных интервалов составляет по меньшей мере 1,35 от среднего значения указанных

интервалов, например по меньшей мере 1,4 от среднего значения указанных интервалов или по меньшей мере 1,45 от среднего значения указанных интервалов.

9. Производное инсулина по п.1 или 2, где по меньшей мере один из указанных интервалов составляет не более 0,80 от среднего значения указанных интервалов, например не более 0,75 от среднего значения указанных интервалов или не более 0,70 от среднего значения указанных интервалов.

10. Производное инсулина по п.1 или 2, где введение производного инсулина, демонстрирующего пролонгированный профиль действия, дополнено более частыми введениями быстродействующего природного инсулина, инсулинового аналога или производного и/или введениями неинсулинового противодиабетического препарата.

11. Производное инсулина по п.1 или 2, где указанному пациенту, по существу, не вводят другой природный инсулин, аналог инсулина или производное природного инсулина или аналога инсулина, демонстрирующее пролонгированный профиль действия.

12. Производное инсулина по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- $\gamma$ -Glu- $N$ -( $\gamma$ -Glu))des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(Asp-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(Glu-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(Glu-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(Asp-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- $\alpha$ -Glu- $N$ -( $\beta$ -Asp))des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(Gly-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- $\gamma$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина; ( $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- $\beta$ -Asp)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- $\alpha$ -Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- $\gamma$ -D-Glu)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- $\beta$ -D-Asp)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N^{\alpha}$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- $\beta$ -D-Asp)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N$ -HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO- $\beta$ -D-Asp)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -( $N$ -HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO-IDA)des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -[ $N$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- $N$ -(карбоксиэтил)-Gly]des(B30) человеческого инсулина;  $N^{\varepsilon B29}$  -[ $N$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- $N$ -(карбоксиэтил)-Gly]des(B30) человеческого инсулина; и  $N^{\varepsilon B29}$  -[ $N$ -(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- $N$ -(карбоксиметил)- $\beta$ -Ala]des(B30) человеческого инсулина.

13. Производное инсулина по п.1, которое представляет собой человеческий инсулин LysB29(N $\varepsilon$ -гексадекандиол- $\gamma$ -Glu)des(B30).

14. Производное инсулина по п.1 или 2, где заболевание или состояние выбрано из

группы, состоящей из сахарного диабета, такого как сахарный диабет 1 типа или сахарный диабет 2 типа, или других состояний, характеризующихся гипергликемией, предиабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, ожирением, кахексией, потерей/гибелью бета-клеток *in vivo*, чрезмерным аппетитом и воспалением.

15. Производное инсулина по п.1 или 2, которое собирают в препарат вместе с фармацевтически приемлемым носителем, и/или связующим веществом, и/или разбавителем, и/или эксципиентом.