



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048430

(51)^{2021.01} C07K 14/62; A61K 38/28

(13) B

(21) 1-2022-03505

(22) 10/12/2020

(86) PCT/EP2020/085541 10/12/2020

(87) WO2021/116292 17/06/2021

(30) 19215315.3 11/12/2019 EP

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/03/2023 420A

(73) NOVO NORDISK A/S (DK)

Novo Allé, Bagsværd, 2880, Denmark

(72) Frantisek HUBALEK (CZ); Mathias NORRMAN (SE); Helle Birk OLSEN (DK);
Peter MADSEN (DK); Thomas Børglum KJELDSEN (DK); Jeppe STURIS (DK).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT TƯƠNG TỰ INSULIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2022-03505

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực dược phẩm để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến tiểu đường. Cụ thể hơn sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin của insulin người. Ngoài ra, sáng chế đề xuất đến các dược phẩm chứa các chất tương tự insulin này, hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng y tế liên quan đến tiểu đường.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin ở người, dược phẩm chứa các dẫn xuất insulin này, và việc sử dụng các chất tương tự này để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng y tế liên quan đến tiểu đường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Liệu pháp insulin để điều trị bệnh tiểu đường đã được sử dụng trong vài thập kỷ. Một trong những cải tiến quan trọng trong liệu pháp insulin là sự ra đời của các chất tương tự insulin tác dụng nhanh.

Insulin có đặc tính tự liên kết và nồng độ của nó đại diện cho một yếu tố chính của quá trình tự liên kết. Ở nồng độ cao, đặc biệt là trong dược phẩm, insulin sẽ tự liên kết thành các cấu trúc phân tử dime, hexamer, dodecamer hoặc cao hơn. Tuy nhiên, dạng hoạt động sinh lý của insulin là dạng monome, liên kết với thụ thể insulin và gây ra phản ứng sinh học. Đó là một thách thức để giảm sự tự liên kết của các chất tương tự insulin, đặc biệt là ở nồng độ cao trong dược phẩm.

Tốc độ tác động của insulin phụ thuộc vào tốc độ hấp thu insulin từ mô dưới da. Nói chung, khi chế phẩm insulin có bán trên thị trường được tiêm dưới da, chế phẩm này chủ yếu bao gồm các hexamer có chứa hai ion kẽm. Mặc dù hai ion kẽm này nằm trong hexamer ổn định phân tử theo hướng suy thoái hóa học và vật lý trong chế phẩm, do kích thước của nó, insulin hexameric có tốc độ khuếch tán thấp hơn và do đó, tốc độ hấp thu chậm hơn so với các loài nhỏ hơn.

WO2017/032795 và WO2017/032798 đề cập đến các chất tương tự insulin được axyl hóa trong chế phẩm ít kẽm hoặc không chứa kẽm.

Các chế phẩm insulin không chứa kẽm cho phép hấp thu dưới da nhanh hơn, nhưng tính ổn định về mặt hóa học và vật lý của các chế phẩm không chứa kẽm là một thách thức, đặc biệt là ở nồng độ cao.

Rất cần các chất tương tự insulin có tác dụng nhanh, đồng thời đủ ổn định về mặt vật lý và hóa học ở nồng độ cao trong chế phẩm không chứa kẽm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh rộng nhất, sáng chế đề cập đến các chất tương tự tác dụng nhanh của insulin người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người bao gồm biến đổi axit amin tại vị trí A9 và còn bao gồm từ 5 đến 10 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và/hoặc còn bao gồm ít nhất một trong số B26Glu, B27Glu và/hoặc B28Glu.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và/hoặc còn bao gồm ít nhất một trong số B26Glu, B27Glu và/hoặc B28Glu và còn bao gồm thêm phép thế A21Ala.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chất tương tự insulin ở dạng monome trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chất tương tự insulin ổn định về mặt vật lý và/hoặc hóa học trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo khía cạnh khác, chất tương tự insulin của sáng chế ở dạng monome, ổn định về mặt hóa học và vật lý, thậm chí ở nồng độ cao, trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chất tương tự insulin được hấp thu nhanh hơn sau khi dùng tiêm dưới da, nhờ đó chứng minh công dụng lâm sàng tiềm năng như chất insulin tác dụng nhanh (cũng được gọi là insulin bữa ăn hoặc qua đường ăn).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm không chứa kẽm bao gồm chất tương tự insulin của sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Theo khía cạnh khác, chất tương tự insulin của sáng chế là tương thích với hệ thống phân phối insulin.

Theo khía cạnh khác, chất tương tự insulin của sáng chế là tương thích với hệ thống phân phối insulin vòng kín.

Theo khía cạnh khác, chất tương tự insulin của sáng chế là thích hợp để sử dụng trong bơm insulin.

Sáng chế có thể còn giải quyết các vấn đề khác mà sẽ rõ ràng từ phần mô tả của các phương án làm ví dụ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện profin PD về các chất tương tự insulin của ví dụ 1 và ví dụ 2 trong được phẩm C theo sáng chế sau khi dùng LYD cho lợn so với Fiasp® (Insulin Aspart)

Fig. 2 thể hiện profin PK về các chất tương tự insulin của ví dụ 1 và ví dụ 2 trong được phẩm C theo sáng chế sau khi dùng LYD cho lợn so với Fiasp® (Insulin Aspart)

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin tác dụng nhanh ở dạng monome, cung cấp sự ổn định về mặt hóa học và vật lý có thể chấp nhận được trong được phẩm không chứa kẽm và hấp thu nhanh hơn sau khi sử dụng tiêm dưới da so với Fiasp® (Insulin Aspart) bán trên thị trường.

Định nghĩa

Trừ khi được quy định cụ thể trong bản mô tả, các thuật ngữ ở dạng số ít cũng bao gồm trường hợp số nhiều.

Thuật ngữ “sáng chế” và “sáng chế hiện tại” được sử dụng thay thế cho nhau.

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng ở đây nhằm mục đích có nghĩa là cộng hoặc trừ 10%, chẳng hạn như cộng hoặc trừ 5%. Do đó, thuật ngữ “khoảng 100 U” là từ 90 U đến 110 U.

Bảng sau đây đề xuất nồng độ của insulin người tính bằng và nồng độ tương ứng theo đương lượng với insulin người (U):

Nồng độ của chất tương tự insulin (tính bằng mM)	Nồng độ của chất tương tự insulin theo đương lượng với insulin người (U)
0,6	100U
1,2	200U
1,8	300U
2,4	400U
3,0	500U
3,6	600U

Thuật ngữ "axit amin" bao gồm axit amin tạo protein (hoặc tự nhiên) (trong số đó có 20 axit amin tiêu chuẩn), cũng như axit amin không tạo protein (hoặc không tự nhiên). Các axit amin tạo protein là các axit amin mà được liên kết một cách tự nhiên thành các protein. Các axit amin chuẩn là các axit amin được mã hóa bằng mã di truyền. Các axit amin không tạo protein hoặc là được tìm thấy trong các protein, hoặc là không được tạo ra bởi cỗ máy trong tế bào tiêu chuẩn (ví dụ, chúng có thể được trải qua sự sửa đổi sau khi phiên mã).

Các gốc axit amin nói chung (trình tự peptit/protein) như được sử dụng ở đây, có thể được nhận dạng bởi tên đầy đủ của chúng, mã một ký tự của chúng, và/hoặc mã ba ký tự của chúng. Ba cách này là hoàn toàn tương đương và có thể sử dụng thay thế nhau. Ví dụ: Axit aspartic được thể hiện bằng Asp hoặc D; Axit glutamic được thể hiện bằng Glu hoặc E; Alanin được thể hiện bởi Ala hoặc A.

Sau đây, mỗi axit amin của các peptit của sáng chế mà đồng phân quang học không được đề cập thì được hiểu nghĩa là đồng phân-L (trừ khi được quy định cụ thể khác). Các axit amin là các phân tử chứa nhóm amin và nhóm axit cacboxylic, và, một cách tùy ý, một hoặc nhiều nhóm bổ sung, thường được gọi là chuỗi bên. Ở đây, thuật ngữ "gốc axit amin" là axit amin mà từ đó, chính thức, nhóm hydroxy đã được loại bỏ khỏi nhóm cacboxy và/hoặc từ đó, chính thức, nguyên tử hydro đã được loại bỏ từ nhóm amin.

Thuật ngữ "hợp chất" được sử dụng ở đây đề cập đến thực thể phân tử, và do đó, "các hợp chất" có thể có các nguyên tố cấu trúc khác nhau bên cạnh nguyên tố tối thiểu đã được xác định cho mỗi hợp chất hoặc nhóm các hợp chất. Thuật ngữ "hợp chất" cũng có nghĩa bao hàm các dạng liên quan đến được phẩm của nó, nghĩa là sáng chế đề cập đến hợp chất như được xác định ở đây hoặc muối, amit, hoặc este được dụng của nó.

Thuật ngữ “insulin ở người” như được sử dụng ở đây nghĩa là hoocmon insulin ở người mà cấu trúc và các đặc tính của nó đã biết. Insulin ở người có hai chuỗi polypeptit, được đặt tên là chuỗi A và chuỗi B. Chuỗi A là 21 axit amin peptit và chuỗi B là 30 axit amin peptit, hai chuỗi đang được nối bởi các cầu disulfit: cầu thứ nhất giữa xystein ở vị trí 7 của chuỗi A và xystein ở vị trí 7 của chuỗi B, và cầu thứ hai giữa xystein ở vị trí 20 của chuỗi A và xystein ở vị trí 19 của chuỗi B. Cầu thứ ba có mặt giữa các xystein ở vị trí 6 và 11 của chuỗi A.

Chuỗi A insulin ở người có trình tự sau: GIVEQCCTSI~~C~~SLYQLENYCN (SEQ ID NO: 1), trong khi chuỗi B có trình tự sau: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF~~F~~YTPKT (SEQ ID NO: 2).

Trong cơ thể người, hoocmon được tổng hợp là tiền insulin tiền chất chuỗi đơn (preproinsulin) gồm có prepeptit có 24 axit amin theo sau là proinsulin chứa 86 axit amin trong cấu trúc: prepeptit-B-Arg Arg-C-Lys Arg-A, trong đó C là peptit kết nối có 31 axit amin. Arg-Arg và Lys-Arg là các điểm phân cắt để phân cắt của peptit kết nối từ các chuỗi A và B.

“Insulin” theo sáng chế ở đây được hiểu là insulin ở người hoặc insulin từ các loài khác, như insulin ở lợn hoặc bò.

“Insulin tác động nhanh” được sử dụng ở đây có nghĩa là chất tương tự insulin theo sáng chế bắt đầu có tác dụng khoảng 15 phút sau khi tiêm, đạt đỉnh trong khoảng 1 giờ, và tiếp tục tác dụng trong 2 đến 4 giờ. Các loại: Insulin glulisin (Apidra), insulin lispro (Admelog, Humalog), và insulin aspart (Fiasp, NovoLog).

Thuật ngữ “peptit insulin”, “hợp chất insulin” hoặc “insulin” như được sử dụng ở đây có nghĩa là peptit mà hoặc là insulin ở người hoặc là chất tương tự hoặc là dẫn xuất của nó có hoạt tính của insulin, cụ thể là, hoạt hoá thụ thể insulin.

Danh pháp

Tên gọi của chất tương tự insulin của sáng chế được thực hiện theo nguyên tắc sau:

Ví dụ, chất tương tự insulin B3E, B27E, B28E, insulin người desB30 chỉ ra rằng axit amin ở vị trí B3, Asparagin (N) đã được thay thế bằng axit glutamic (E), axit amin ở vị trí B27, Threonine (T) trong insulin người, đã được thay thế bằng axit glutamic (E)

, axit amin ở vị trí B28, Prolin (P) trong insulin người, đã được thay thế bằng axit glutamic (E) và axit amin ở vị trí B30, threonine, T, trong insulin người, đã bị xóa.

Chất tương tự insulin

Thuật ngữ “chất tương tự insulin” như được sử dụng ở đây có nghĩa là insulin ở người được biến đổi trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin của insulin đã được thế bởi các gốc axit amin khác và/hoặc trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin đã được xóa khỏi insulin và/hoặc trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin đã được bổ sung và/hoặc được đưa vào insulin. Thuật ngữ “chất tương tự insulin” hoặc “chất tương tự insulin người” được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Thuật ngữ “biến đổi axit amin” được sử dụng ở đây có nghĩa là thay thế, xóa, bổ sung hoặc đưa vào của axit amin và kết hợp bất kỳ của chúng liên quan đến insulin người.

Các biến thể trong phân tử insulin được biểu thị trạng thái chuỗi (A hoặc B), vị trí, và mã một hoặc ba chữ cái cho gốc axit amin thế gốc axit amin nguyên bản.

Theo một phương án chất tương tự insulin bao gồm lên đến 10 biến đổi axit amin (thay thế, xóa, bổ sung (bao gồm đưa vào) và dạng kết hợp bất kỳ của chúng) liên quan đến insulin ở người, ngoài ra lên đến 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 hoặc 1 biến đổi liên quan đến insulin ở người.

Các chất tương tự “bao gồm” các thay đổi cụ thể nhất định có thể bao gồm các thay đổi khác nữa, khi được so với chuỗi insulin người A (SEQ ID số: 1) và/hoặc chuỗi B (SEQ ID số: 2).

Bằng “peptit kết nối” hoặc “C-peptit” nghĩa là gốc kết nối “C” của trình tự polypeptit B-C-A của phân tử proinsulin chuỗi đơn. Trong chuỗi insulin ở người, C-peptit nối vị trí 30 của chuỗi B và vị trí 1 của chuỗi A và có độ dài là 35 gốc axit amin. Peptit kết nối bao gồm trình tự axit amin hai bazơ hai đầu cuối, ví dụ, Arg-Arg và Lys-Arg mà đóng vai trò là các điểm phân cắt để phân cắt của peptit kết nối từ các chuỗi A và B để tạo ra phân tử insulin hai chuỗi.

Bằng “desB30” hoặc “B(1-29)” nghĩa là chuỗi B insulin tự nhiên hoặc chất tương tự của chúng thiếu axit amin B30 và “A(1-21)” nghĩa là chuỗi A insulin tự nhiên.

Do đó, ví dụ, insulin người desB30 là chất tương tự insulin người trong đó axit amin ở vị trí 30 trong chuỗi B bị xóa.

Thuật ngữ “peptit” hoặc “polypeptit”, ví dụ như được sử dụng trong nội dung của sáng chế, đề cập đến hợp chất mà bao gồm chuỗi các axit amin được liên kết với nhau bằng các liên kết amit (hoặc peptit). Theo phương án cụ thể peptit bao gồm các axit amin được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit.

Thuật ngữ "ổn định về mặt hóa học" của chế phẩm protein như được sử dụng ở đây đề cập đến những thay đổi trong cấu trúc protein cộng hóa trị dẫn đến hình thành các sản phẩm phân hủy hóa học có tiềm năng kém hiệu lực sinh học hơn và/hoặc tiềm năng tăng đặc tính sinh miễn dịch so với cấu trúc protein tự nhiên. Các sản phẩm phân hủy hóa học khác nhau có thể được hình thành tùy thuộc vào loại và bản chất của protein tự nhiên và môi trường mà protein tiếp xúc. Lượng sản phẩm phân hủy hoá học ngày càng tăng thường thấy trong quá trình bảo quản và sử dụng protein chế phẩm. Hầu hết các protein dễ bị khử amit, quá trình trong đó nhóm amit chuỗi bên trong gốc glutaminyl hoặc asparaginyl bị thủy phân để tạo thành axit cacboxylic tự do hoặc gốc asparaginyl để tạo thành dẫn xuất isoAsp. Các con đường phân hủy khác liên quan đến việc hình thành các sản phẩm có trọng lượng phân tử cao (HMWP) trong đó hai hoặc nhiều phân tử protein liên kết cộng hóa trị với nhau thông qua, ví dụ tương tác chuyển hóa và/hoặc disulfua dẫn đến hình thành các sản phẩm phân giải dime, oligome và polyme liên kết cộng hóa trị (Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahern TJ & Manning MG, Plenum Press, New York 1992). Quá trình oxy hóa có thể được đề cập đến như dạng biến thể khác của quá trình phân hủy hóa học. Sự ổn định về mặt hóa học của chế phẩm protein có thể được đánh giá bằng cách đo lường các sản phẩm phân hủy hóa học tại các thời điểm khác nhau sau khi tiếp xúc với các điều kiện môi trường khác nhau (sự hình thành các sản phẩm phân hủy thường có thể được tăng tốc bằng cách tăng nhiệt độ chẳng hạn). Lượng của từng sản phẩm phân hủy riêng lẻ thường được xác định bằng cách tách các sản phẩm phân hủy tùy thuộc vào kích thước phân tử, tính kỵ nước, và/hoặc điện tích bằng cách sử dụng các kỹ thuật sắc ký khác nhau (ví dụ: SEC-HPLC và/hoặc RP-HPLC). Vì các sản phẩm HMWP có khả năng sinh miễn dịch và không có hoạt tính sinh học, nên mức HMWP thấp là lợi thế.

Thuật ngữ "ổn định về mặt vật lý" của chế phẩm insulin như được sử dụng ở đây đề cập đến xu hướng của protein tạo thành kết tụ protein bất hoạt về mặt sinh học

và/hoặc không hòa tan do sự tiếp xúc của protein với căng thẳng cơ nhiệt và/hoặc tương tác với các bề mặt và bề mặt gây mất ổn định, chẳng hạn như giao diện và bề mặt kỵ nước. Sự ổn định về mặt vật lý của chế phẩm protein nước được đánh giá bằng cách kiểm tra bằng mắt thường và/hoặc đo độ đục sau khi cho chế phẩm chứa đầy trong các vật chứa thích hợp tiếp xúc (ví dụ: hộp hoặc lọ) căng thẳng cơ học/vật lý (ví dụ như khuấy trộn) ở các nhiệt độ khác nhau trong các khoảng thời gian khác nhau. Kiểm tra bằng mắt thường các chế phẩm được thực hiện trong ánh sáng tập trung sắc nét với nền tối. Chế phẩm được phân loại là không ổn định về mặt vật lý đối với sự kết tụ protein, khi nó cho thấy độ đục bằng mắt thường trong ánh sáng ban ngày. Ngoài ra, độ đục của chế phẩm có thể được đánh giá bằng các phép đo độ đục đơn giản bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật là đã biết. Sự ổn định về mặt vật lý của các chế phẩm protein nước cũng có thể được đánh giá bằng cách sử dụng tác nhân quang phổ hoặc đầu dò về trạng thái cấu trúc của protein. Tốt nhất là mẫu dò là một phân tử nhỏ liên kết ưu tiên với chất phù hợp không phải tự nhiên của protein. Một ví dụ về đầu dò phổ phân tử nhỏ cấu trúc protein là Thioflavin T. Thioflavin T là chất nhuộm huỳnh quang đã được sử dụng rộng rãi để phát hiện các sợi amyloid. Với sự hiện diện của các sợi và có lẽ cả các cấu hình protein khác, Thioflavin T làm tăng cực đại kích thích mới ở khoảng 450 nm và phát xạ tăng cường ở khoảng 482 nm khi liên kết với dạng protein sợi. Thioflavin T không liên kết về bản chất là không phát huỳnh quang ở các bước sóng.

Thuật ngữ "nồng độ cao" của chế phẩm insulin như được sử dụng ở đây đề cập đến hàm lượng của insulin cụ thể là 200U hoặc lớn hơn; 1,2 mM hoặc lớn hơn.

Theo một phương án, Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người bao gồm biến đổi axit amin tại vị trí A9 và còn bao gồm từ 1 đến 10 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Theo một phương án, Sáng chế đề cập đến chất tương tự insulin bao gồm biến đổi axit amin tại vị trí A9 liên quan đến insulin người và còn bao gồm biến đổi axit amin tại vị trí B3 và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.

Theo một phương án, Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp.

Theo một phương án, Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm từ 1 đến 10 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Theo một phương án, Sáng chế đề cập đến chất tương tự insulin bao gồm A9Glu hoặc A9Asp liên quan đến insulin người và còn bao gồm biến đổi axit amin tại vị trí B3 và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.

Theo một phương án, Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.

Theo một phương án, Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp hoặc A9Gln và còn bao gồm B3Glu hoặc B3Gln và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm 5 đến 10 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm lên đến 10 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm lên đến 8 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm lên đến 6 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm lên đến 4 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm lên đến 3 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm lên đến 2 biến đổi axit amin liên quan đến insulin người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm ít nhất một trong số B26Glu, B27Glu và/hoặc B28Glu.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp hoặc A9Gln và còn bao gồm B3Glu hoặc B3Gln và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và còn bao gồm ít nhất một trong số B26Glu, B27Glu và/hoặc B28Glu.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp và còn bao gồm B3Glu và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và/hoặc còn bao gồm ít nhất một trong số B26Glu, B27Glu và/hoặc B28Glu và bao gồm thêm phép thế A21A.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất tương tự insulin người, trong đó chất tương tự bao gồm A9Glu hoặc A9Asp hoặc A9Gln và còn bao gồm B3Glu hoặc B3Gln và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người và/hoặc còn bao gồm ít nhất một trong số B26Glu, B27Glu và/hoặc B28Glu và bao gồm thêm phép thế A21A.

Các chỉ định được

Tiểu đường

Thuật ngữ “tiểu đường” hay “đái tháo đường” bao gồm tiểu đường tuýp 1, tiểu đường tuýp 2, tiểu đường thai kỳ (trong khi mang thai) và các trạng thái khác gây ra tăng đường huyết. Thuật ngữ được sử dụng cho sự rối loạn chuyển hoá trong đó tuyến tụy sản xuất không đủ lượng insulin, hoặc trong đó các tế bào của cơ thể không đáp ứng thích hợp với insulin từ đó ngăn ngừa tế bào khỏi việc hấp thụ glucoza. Kết quả là, glucoza tích lũy trong máu.

Tiểu đường tuýp 1, còn gọi là bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)) và tiểu đường khởi phát vị thành niên, gây ra bởi sự phá huỷ tế bào beta, thường dẫn đến thiếu hụt insulin hoàn toàn.

Tiểu đường tuýp 2, còn được gọi là tiểu đường không phụ thuộc insulin (non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)) và tiểu đường khởi phát ở người trưởng thành, liên quan đến kháng insulin chủ yếu và do đó liên quan đến sự thiếu hụt insulin và/hoặc thiếu hụt tiết insulin chủ yếu với sự kháng insulin.

Phương pháp tổng hợp

Chất tương tự insulin theo sáng chế có thể thu được bằng các phương pháp thông thường cho việc điều chế chất tương tự insulin, và đặc biệt là các phương pháp được mô tả trong các ví dụ làm việc.

Hoạt tính sinh học

Chất tương tự insulin theo sáng chế có tác dụng nhanh chóng.

Các chất tương tự insulin theo sáng chế đều có ái lực với thụ thể insulin thích hợp để kích hoạt thụ thể insulin nhằm tạo ra phản ứng đường huyết cần thiết, tức là có thể làm giảm lượng đường huyết ở động vật và người. Như một thước đo về hoạt động chức năng (chủ vận) của các insulin theo sáng chế, hoạt động tạo lipit trong tế bào tạo mỡ của chuột được chứng minh.

Chất tương tự insulin theo sáng chế được phát hiện có tỷ lệ ái lực thụ thể insulin được cân bằng (IR) so với thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1R) (IR/IGF-1R).

Theo một khía cạnh, insulin theo sáng chế có tỷ lệ IR/IGF-1R trên 1; trên 1,5; hoặc trên 2,

Theo một phương án, chất tương tự insulin người theo sáng chế có khả năng làm giảm lượng đường trong máu.

Theo một phương án, chất tương tự insulin người theo sáng chế hoạt hóa thụ thể insulin.

Theo một phương án, chất tương tự insulin người theo sáng chế giảm lượng glucoza trong máu.

Theo một phương án, chất tương tự insulin người theo sáng chế có tính chất tự liên kết giảm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin người theo sáng chế ở dạng monome.

Theo một khía cạnh sáng chế đề xuất chất tương tự insulin mới để sử dụng làm thuốc, hoặc để sử dụng trong sản xuất thuốc hoặc dược phẩm. Chất tương tự insulin theo sáng chế đặc biệt có thể hữu ích làm một loại thuốc điều trị các bệnh rối loạn chuyển hóa bao gồm bệnh tiểu đường, đặc biệt là bệnh tiểu đường tuýp 1 và tuýp 2.

Các dược phẩm

Sáng chế đề cập đến chất tương tự insulin hữu ích làm thuốc, hoặc để sản xuất dược phẩm/thuốc.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm mới bao gồm lượng có hiệu quả điều trị của chất tương tự insulin theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm tùy ý một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Dược phẩm của sáng chế có thể còn bao gồm các tá dược khác thường được sử dụng trong dược phẩm ví dụ chất bảo quản, chất chelat hóa, chất trương lực, chất tăng cường hấp thu.

Theo một phương án theo sáng chế dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm dạng nước, cụ thể là chế phẩm chứa nước. Chế phẩm này thường là dung dịch. Trong phương án khác theo sáng chế dược phẩm dung dịch nước.

Thuật ngữ “chế phẩm dạng nước” được định nghĩa là chế phẩm bao gồm ít nhất 50% w/w nước. Cũng như vậy, thuật ngữ “dung dịch nước” được định nghĩa là dung dịch bao gồm ít nhất 50% w/w nước.

Theo một phương án theo sáng chế chế phẩm insulin bao gồm dung dịch nước của chất tương tự insulin của sáng chế, trong đó chất tương tự insulin này là có mặt ở nồng độ khoảng từ 0,1 mM đến 20,0 mM; đặc biệt hơn là từ khoảng từ 0,2 mM đến 6,0 mM; trong khoảng từ 0,3 mM đến 4,0 mM; trong khoảng từ 0,6 mM đến 3,6 mM. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ trong khoảng từ 0,6 mM đến 3,0 mM. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 0,6 mM. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 1,2 mM. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 1,8 mM. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 2,4 mM. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ

khoảng 3 mM. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 3,6 mM.

Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ trong khoảng từ 100U đến 600U. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 100U. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 200U. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 300U. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 400U. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 500U. Theo một phương án, chất tương tự insulin của sáng chế là ở nồng độ khoảng 600U.

Dược phẩm của sáng chế có thể còn bao gồm hệ đệm. Theo một phương án, nồng độ của đệm là nằm trong khoảng từ 0,1 mM đến 20 mM. Theo phương án khác nữa nồng độ của đệm nêu trên là nằm trong khoảng từ 0,1 mM đến 10 mM, hoặc trong khoảng từ 0,1 mM đến 8 mM, trong khoảng từ 1 mM đến 8 mM, hoặc trong khoảng từ 2 mM đến 8 mM, hoặc từ 3 mM đến 7 mM. Theo một phương án theo sáng chế đệm là đệm phosphat. Theo một phương án của sáng chế, nồng độ của đệm phosphat là 3mM. Theo một phương án theo sáng chế đệm là Tris. Theo một phương án của sáng chế, nồng độ của đệm Tris là 7mM.

Theo một phương án, dược phẩm của sáng chế có thể không chứa đệm.

Độ pH của dược phẩm tiêm được theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 3 đến 8,5. Tốt hơn là dược phẩm tiêm được theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,0. Theo một phương án theo sáng chế, độ pH là nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8, hoặc từ 7,4 đến 7,6. Theo một phương án của sáng chế, độ pH là 7,0. Theo một phương án của sáng chế, độ pH là 7,2. Theo một phương án của sáng chế, độ pH là 7,4. Theo một phương án của sáng chế, độ pH là 7,6. Theo một phương án của sáng chế, độ pH là 7,8. Theo một phương án của sáng chế, độ pH là 8,0.

Các chế phẩm insulin của sáng chế có thể còn bao gồm chất tương lực.

Theo một phương án của sáng chế, chất tương lực là glyxerol và/hoặc propylen glycol và/hoặc natri clorua có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0 đến 250 mM, từ 0 đến 200 mM, hoặc từ 0 đến 100 mM. Theo một phương án, chất tương lực có thể có mặt ở nồng độ khoảng 230 mM. Theo một phương án, chất tương lực có thể có mặt

ở nồng độ 233 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ 230 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ khoảng 200 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ 200 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ khoảng 195 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ 195 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ khoảng 185 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ 185 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ khoảng 165 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ 163 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ 130 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ khoảng 100 mM. Theo một phương án, chất trương lực có thể có mặt ở nồng độ 103 mM.

Các chế phẩm insulin của sáng chế có thể còn bao gồm chất bảo quản được dụng. Chất bảo quản có thể có mặt ở lượng đủ để thu được hiệu quả bảo quản. Lượng chất bảo quản trong dược phẩm theo sáng chế có thể được xác định từ ví dụ tài liệu trong lĩnh vực và/hoặc lượng chất bảo quản đã biết trong ví dụ các sản phẩm thương mại. Mỗi trong số các chất bảo quản cụ thể này hoặc hỗn hợp của nó cấu thành nên phương án khác nhau của sáng chế. Việc sử dụng chất bảo quản trong các chế phẩm dược phẩm được mô tả, ví dụ như ở Remington: The Science và Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm tiêm được bao gồm ít nhất một hợp chất phenolic làm chất bảo quản. Theo một phương án hợp chất phenolic để sử dụng theo sáng chế có thể có mặt ở lên đến khoảng 6 mg/mL dược phẩm tiêm được cuối cùng, cụ thể lên đến khoảng 4 mg/mL dược phẩm tiêm được cuối cùng. Theo một phương án hợp chất phenolic để sử dụng theo sáng chế có thể có mặt ở lượng lên đến khoảng 4,0 mg/mL dược phẩm tiêm được cuối cùng; cụ thể là trong khoảng từ 0,5 mg/mL đến 4,0 mg/mL; hoặc of trong khoảng từ 0,6 mg/mL đến 4,0 mg/ml. Theo một phương án theo sáng chế chất bảo quản là phenol. Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm tiêm được bao gồm hỗn hợp gồm phenol và m-cresol làm chất bảo quản. Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm tiêm được bao gồm khoảng 16 mM phenol (1,5 mg/ml) và khoảng 16 mM m-cresol (1,72 mg/ml). Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm tiêm được bao gồm khoảng 19 mM phenol (1,79 mg/ml) và khoảng 19 mM m-cresol (2,05 mg/ml).

Dược phẩm của sáng chế có thể còn bao gồm chất chelat hóa. Theo một khía cạnh, dược phẩm của sáng chế có thể không bao gồm chất chelat hóa. Việc sử dụng chất chelat hóa trong chế phẩm dược là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Để thuận tiện, tham khảo được thực hiện với Remington: The Science và Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

Dược phẩm của sáng chế có thể còn bao gồm chất tăng cường hấp thu. Nhóm chất tăng cường hấp thu có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở hợp chất nicotinic.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm hợp chất nicotinic. Theo một phương án hợp chất nicotinic là nicotinamit, và/hoặc axit nicotinic, và/hoặc muối của chúng. Theo phương án khác hợp chất nicotinic là nicotinamit. Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất nicotinic có mặt với lượng trong khoảng từ 0 mM đến 200 mM; cụ thể với lượng trong khoảng từ 10 mM đến 200 mM như khoảng 10 mM, khoảng 20 mM, khoảng 40mM, khoảng 170 mM.

Theo một phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm hợp chất nicotinic.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm xitrat ở nồng độ từ 1 mM đến 50 mM. Thuật ngữ xitrat được hiểu là bao gồm muối xitrat cũng như axit xitric. Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm xitrat ở nồng độ từ 5 mM đến 20 mM. Theo một phương án của sáng chế, xitrat có mặt ở nồng độ 5 mM. Theo một phương án của sáng chế, xitrat có mặt ở nồng độ 10 mM. Theo một phương án của sáng chế, xitrat có mặt ở nồng độ 15 mM. Theo một phương án của sáng chế, xitrat có mặt ở nồng độ 20 mM.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm nicotinamit và xitrat. Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm kết hợp nicotinamit và xitrat, trong đó nicotinamit có mặt với lượng trong khoảng từ 5 mM đến 200 mM, cụ thể với lượng trong khoảng từ 20 mM đến 200 mM như khoảng 10 mM, khoảng 20 mM, khoảng 40mM, khoảng 170 mM và xitrat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 mM đến 20 mM, cụ thể ở nồng độ khoảng 5 mM, khoảng 10mM, khoảng 15 mM, khoảng 20mM. Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm 5mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm 10mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm bao gồm 20mM nicotinamit

và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 40mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 60mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 80mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 100mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 120mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 140mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 160mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 170mM nicotinamit và 5mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 5mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 10mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 20mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 40mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 60mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 80mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 100mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 120mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 140mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 160mM nicotinamit và 10mM xitrat. Theo một phương án của sáng chế, được phẩm bao gồm 170mM nicotinamit và 10mM xitrat.

Theo một phương án, được phẩm bao gồm khoảng từ 0,6 đến 3,6mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30 hoặc A9E, B3E, B27E, B28E, desB30 và còn bao gồm khoảng từ 0,6 mg/ml đến 4mg/ml phenol, khoảng từ 0,6 mg/ml đến 4mg/ml m-cresol, khoảng từ 0 đến 250 mM glyxerol, khoảng từ 0,1mM đến 20mMTris hoặc phostphat, khoảng từ 0 mM nicotinamit và có trị số độ pH khoảng từ 7,0 đến 8,0.

Theo một phương án, được phẩm bao gồm khoảng từ 0,6 đến 3,6mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30 hoặc A9E, B3E, B27E, B28E, desB30 và còn bao gồm khoảng từ 0,6 mg/ml đến 4mg/ml of phenol, khoảng từ 0,6 mg/ml đến 4mg/ml m-cresol, khoảng từ 0 đến 250 mM glyxerol, khoảng từ 0,1mM đến 20mMTris hoặc phostphat, khoảng 40 mM nicotinamit và có trị số độ pH khoảng 7,0 đến 8,0.

Theo một phương án, dược phẩm bao gồm khoảng từ 0,6 đến 3,6mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30 hoặc A9E, B3E, B27E, B28E, desB30 và còn bao gồm khoảng từ 0,6 mg/ml đến 4mg/ml phenol, khoảng từ 0,6 mg/ml đến 4mg/ml m-cresol, khoảng từ 0 đến 250 mM glyxerol, khoảng từ 0,1mM đến 20mM.Tris hoặc phostphat, khoảng 20 mM nicotinamit, khoảng 10 mM of xitrat và có trị số độ pH khoảng 7,0 đến 8,0.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm lượng bazơ axit amin đủ để giảm sự hình thành kết tụ bởi polypeptit hoặc protein trong quá trình bảo quản chế phẩm. Thuật ngữ "bazơ axit amin" đề cập đến axit amin hoặc kết hợp axit amin, trong đó bất kỳ axit amin đã cho nào đều có mặt ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối của nó.

Sáng chế còn đề cập đến một phương pháp việc điều chế chế phẩm insulin này.

Các chế phẩm insulin của sáng chế này có thể được điều chế bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp nào trong số các phương pháp được công nhận. Ví dụ, các chế phẩm có thể được điều chế bằng cách trộn dung dịch nước của các tá dược với dung dịch nước của chất tương tự insulin, sau đó độ pH được điều chỉnh đến mức mong muốn và hỗn hợp được tạo thành thể tích cuối cùng với nước sau đó lọc vô trùng.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế đã giảm các tính chất tự liên kết trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ổn định về mặt hóa học trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ổn định về mặt vật lý trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ổn định về mặt hóa học và vật lý trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome và ổn định về mặt vật lý trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome và ổn định về mặt hóa học trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome và ổn định về mặt hóa học và vật lý trong dược phẩm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome và ổn định về mặt hóa học và vật lý trong dược phẩm thậm chí ở nồng độ cao.

Theo một phương án, tốc độ hấp thu đối với chất tương tự insulin theo sáng chế là nhanh hơn so với Fiasp®.

Theo một phương án, theo sáng chế sự khác biệt này sẽ cho phép cải thiện hơn nữa thuật toán định lượng insulin cho hệ thống vòng kín để tăng thời gian trong phạm vi (tức là thời gian đường huyết của bệnh nhân ở trong phạm vi khỏe mạnh).

Các dược phẩm không chứa kẽm

Các chế phẩm thường bao gồm kẽm được thêm vào như ví dụ, muối clorua hoặc axetat để có được độ ổn định chấp nhận được của chế phẩm dược phẩm. Tuy nhiên, ngạc nhiên phát hiện ra rằng chất tương tự insulin của sáng chế, trong khi duy trì khả năng tự liên kết giảm, ổn định đủ về mặt hóa học và vật lý, có thể được bào chế thành dược phẩm có nồng độ insulin cao nhưng không bổ sung kẽm, do đó bắt đầu tác dụng nhanh hơn các chất tương tự insulin cần ion Zn^{2+} để duy trì đủ ổn định về mặt hóa học và vật lý. Chế phẩm không chứa kẽm được hấp thụ nhanh hơn từ mô dưới da, và do đó cho phép sử dụng ngoài da.

Tuy nhiên, với điều kiện các tá dược không chứa kẽm được đề xuất, các chất tương tự insulin theo sáng chế trên thực tế cho phép điều chế dược phẩm không chứa kẽm. Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất “dược phẩm không chứa kẽm” bao gồm chất tương tự insulin của sáng chế, và một hoặc nhiều tá dược được dụng, không có kẽm hoặc không có thêm các ion kẽm.

Chất tương tự insulin của sáng chế bổ sung vào tính ổn định về mặt hóa học và vật lý của dược phẩm được bào chế mà không bổ sung ion kẽm và không thêm chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án, dược phẩm của sáng chế không chứa kẽm.

Theo một phương án, dược phẩm bao gồm chất tương tự insulin theo sáng chế không chứa kẽm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ổn định về mặt hóa học trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ổn định về mặt vật lý trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ổn định về mặt hóa học và vật lý trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome và ổn định về mặt hóa học và vật lý trong dược phẩm không chứa kẽm.

Theo một phương án, chất tương tự insulin theo sáng chế ở dạng monome và ổn định về mặt hóa học và vật lý, thậm chí ở nồng độ cao, trong dược phẩm không chứa kẽm.

Phương pháp sử dụng

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo các phương pháp thông thường:

Dùng theo đường tiêm có thể được thực hiện theo tiêm dưới da, trong cơ, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch bằng ống tiêm, như ống tiêm dạng bút. Theo phương án khác, đường tiêm có thể được thực hiện bằng bơm truyền. Như một tùy chọn khác, chế phẩm insulin chứa hợp chất insulin theo sáng chế cũng có thể được điều chỉnh để sử dụng qua da, ví dụ bằng cách tiêm không dùng kim hoặc từ miếng dán vi kim, có thể là miếng dán điện chuyển ion, hoặc qua niêm mạc, ví dụ: đường dùng qua miệng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị như vậy tại một số vị trí, ví dụ, tại các vị trí tại chỗ, ví dụ, các vị trí da và niêm mạc, tại các vị trí bỏ qua sự hấp thu, ví dụ, sử dụng trong động mạch, trong tĩnh mạch, tim, và tại các vị trí liên quan đến sự hấp thụ, ví dụ, sử dụng trong da, dưới da, trong cơ hoặc trong bụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị bệnh tiểu đường bằng đường tiêm. Liều lượng thực tế tùy thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh đang được điều trị, và theo quyết định của bác sĩ, và có thể được thay đổi bằng cách chuẩn độ liều lượng cho các trường hợp cụ thể theo sáng chế để tạo ra hiệu quả

điều trị mong muốn. Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được điều chế để sử dụng trong các thiết bị y tế khác nhau thường được sử dụng để dùng insulin, bao gồm các thiết bị giống như bút được sử dụng để điều trị insulin bằng cách tiêm, liệu pháp truyền insulin dưới da liên tục bằng cách sử dụng bơm.

Theo một phương án dược phẩm theo sáng chế được bào chế trong thiết bị dạng bút để sử dụng cho liệu pháp insulin bằng cách tiêm.

Theo một phương án dược phẩm theo sáng chế được bào chế trong bơm bên ngoài để dùng insulin.

Theo một phương án dược phẩm theo sáng chế được bào chế trong bơm insulin để dùng insulin.

Theo một phương án dược phẩm theo sáng chế thích hợp cho bơm insulin để dùng insulin.

Theo một phương án dược phẩm theo sáng chế thích hợp cho bơm insulin mà có thể giữ chất tương tự insulin tương đương với 100-600U insulin ở người.

Phương pháp trị liệu

Sáng chế đề cập đến thuốc để sử dụng trị liệu. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chất tương tự insulin theo sáng chế để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng y tế liên quan đến bệnh tiểu đường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị hoặc thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng của cơ thể động vật sống, bao gồm cả con người, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng nào có thể được lựa chọn từ một bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, bệnh tiểu đường tuýp 1, bệnh tiểu đường tuýp 2, rối loạn dung nạp glucoza, tăng đường huyết, rối loạn lipid máu, béo phì, hội chứng chuyển hóa (hội chứng chuyển hóa X, hội chứng kháng insulin), tăng huyết áp, rối loạn nhận thức, phương pháp nào bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần một lượng chất tương tự insulin người theo sáng chế có hiệu quả điều trị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị hoặc thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng của cơ thể động vật sống, bao gồm cả con người, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng nào có thể được lựa chọn từ một bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, bệnh tiểu đường tuýp 1, bệnh tiểu đường tuýp 2,

rối loạn dung nạp glucoza, tăng đường huyết, rối loạn lipid máu, béo phì, hoặc hội chứng chuyển hóa (hội chứng chuyển hóa X, hội chứng kháng insulin).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị hoặc thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng của cơ thể động vật sống, bao gồm cả con người, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng nào có thể được lựa chọn từ một bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, cụ thể bệnh tiểu đường tuýp 1, hoặc bệnh tiểu đường tuýp 2.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng y tế của chất tương tự insulin của sáng chế, và đặc biệt là việc sử dụng các chất tương tự insulin như vậy để điều trị, phòng ngừa hoặc thuyên giảm các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, bệnh tiểu đường tuýp 1, bệnh tiểu đường tuýp 2, rối loạn dung nạp glucoza, tăng đường huyết, rối loạn lipid máu, béo phì, hội chứng chuyển hóa (hội chứng chuyển hóa X, hội chứng kháng insulin), tăng huyết áp, rối loạn nhận thức, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng cần một lượng chất tương tự insulin có hiệu quả điều trị theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chất tương tự insulin này để điều trị, ngăn ngừa hoặc thuyên giảm các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, tiểu đường tuýp 1, tiểu đường tuýp 2, hoặc rối loạn dung nạp glucoza, phương pháp bao gồm dùng cho đối tượng cần lượng có hiệu quả điều trị của chất tương tự insulin của sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chất tương tự insulin này để điều trị hoặc ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến tiểu đường, và cụ thể tiểu đường tuýp 1, hoặc tiểu đường tuýp 2.

Các phương án

Sáng chế còn được mô tả bởi các phương án không giới hạn sau:

1. Chất tương tự insulin, trong đó chất tương tự bao gồm A9E hoặc A9D và còn bao gồm B3E và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.
2. Chất tương tự insulin theo phương án 1, trong đó chất tương tự bao gồm A9E hoặc A9D và còn bao gồm B3E liên quan đến insulin người.

3. Chất tương tự insulin theo phương án 1, trong đó chất tương tự bao gồm A9E hoặc A9D và còn bao gồm desB30 liên quan đến insulin người.
4. Chất tương tự insulin theo phương án 1, trong đó chất tương tự bao gồm A9E hoặc A9D và còn bao gồm B3E và desB30 liên quan đến insulin người.
5. Chất tương tự insulin theo phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm ít nhất một trong số B26E, B27E và/hoặc B28E.
6. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm B26E.
7. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm B27E.
8. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm B28E.
9. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm B26E và B27E.
10. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm B26E và B28E.
11. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm B27E và B28E.
12. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2-4, trong đó chất tương tự còn bao gồm B26E, B27E và B28E.
13. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 5-12, trong đó chất tương tự bổ còn bao gồm phép thế A21A.
14. Chất tương tự insulin theo theo phương án bất kỳ trong số các phương nêu trên, trong đó chất tương tự là
 - A9D, B3E;
 - A9E, B3E;
 - A9D, desB30;
 - A9E, desB30;
 - A9D, B3E, desB30;

A9E, B3E, desB30;
A9D, B3E, B26E;
A9E, B3E, B26E;
A9D, B26E, desB30;
A9E, B26E, desB30;
A9D, B3E, B26E, desB30;
A9E, B3E, B26E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E;
A9E, A21A, B3E, B26E;
A9D, A21A, B26E, desB30;
A9E, A21A, B26E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, desB30;
A9D, B3E, B27E;
A9E, B3E, B27E;
A9D, B27E, desB30;
A9E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B27E;
A9D, A21A, B27E, desB30;
A9E, A21A, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B28E;
A9E, B3E, B28E;
A9D, B28E, desB30;
A9E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E;

A9E, A21A, B3E, B28E;
A9D, A21A, B28E, desB30;
A9E, A21A, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E;
A9E, B3E, B26E, B27E;
A9D, B26E, B27E, desB30;
A9E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9D, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B27E, B28E;
A9D, B27E, B28E, desB30;
A9E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9D, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B28E;
A9D, B26E, B28E, desB30;

A9E, B26E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B28E;
 A9D, A21A, B26E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30; hoặc
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30.

15. Chất tương tự insulin theo phương án 14, trong đó chất tương tự là

A9D, B3E, B26E;
 A9E, B3E, B26E;
 A9D, B26E, desB30;
 A9E, B26E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E;
 A9E, A21A, B3E, B26E;
 A9D, A21A, B26E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, desB30;

A9D, A21A, B3E, B26E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, desB30;
A9D, B3E, B27E;
A9E, B3E, B27E;
A9D, B27E, desB30;
A9E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B27E;
A9D, A21A, B27E, desB30;
A9E, A21A, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B28E;
A9E, B3E, B28E;
A9D, B28E, desB30;
A9E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B28E;
A9D, A21A, B28E, desB30;
A9E, A21A, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E;
A9E, B3E, B26E, B27E;
A9D, B26E, B27E, desB30;
A9E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B27E, desB30;

A9D, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9D, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B27E, B28E;
A9D, B27E, B28E, desB30;
A9E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9D, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B28E;
A9D, B26E, B28E, desB30;
A9E, B26E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B28E;
A9D, A21A, B26E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B27E, B28E;

A9D, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30; hoặc
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30.

16. Chất tương tự insulin theo phương án 15, trong đó chất tương tự là

A9D, B3E, B26E;
 A9E, B3E, B26E;
 A9D, B26E, desB30;
 A9E, B26E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E;
 A9E, A21A, B3E, B26E;
 A9D, A21A, B26E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E;
 A9E, B3E, B26E, B27E;
 A9D, B26E, B27E, desB30;
 A9E, B26E, B27E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B27E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E;

A9E, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9D, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B27E, B28E;
A9D, B27E, B28E, desB30;
A9E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9D, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B28E;
A9D, B26E, B28E, desB30;
A9E, B26E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B28E;
A9D, A21A, B26E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B27E, B28E;
A9D, B26E, B27E, B28E, desB30;

A9E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30; hoặc
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30.

17. Chất tương tự insulin theo phương án 16, trong đó chất tương tự là

A9D, B3E, B26E;
 A9E, B3E, B26E;
 A9D, B3E, B26E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E;
 A9E, A21A, B3E, B26E;
 A9D, A21A, B3E, B26E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E;
 A9E, B3E, B26E, B27E;
 A9D, B3E, B26E, B27E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B27E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
 A9D, B3E, B27E, B28E;
 A9E, B3E, B27E, B28E;
 A9D, B3E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;

A9D, A21A, B3E, B27E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B27E, B28E;
 A9D, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B28E;
 A9E, B3E, B26E, B28E;
 A9D, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B28E;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30; hoặc
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30.

18. Chất tương tự insulin theo phương án 17, trong đó chất tương tự là

A9E, B3E, B26E;
 A9E, B3E, B27E, B28E;
 A9E, B3E, B26E, desB30;
 A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, desB30; hoặc
 A9E, A21A, B3E, B26E, desB30.

19. Chất tương tự insulin theo phương án 18, trong đó chất tương tự là A9E, B3E, B26E.

20. Chất tương tự insulin theo phương án 18, trong đó chất tương tự là A9E, B3E, B27E, B28E.

21. Chất tương tự insulin theo phương án 18, trong đó chất tương tự là A9E, B3E, B26E, desB30.
22. Chất tương tự insulin theo phương án 18, trong đó chất tương tự là A9E, B3E, B27E, B28E, desB30.
23. Chất tương tự insulin theo phương án 18, trong đó chất tương tự là A9D, B3E, B26E, desB30.
24. Chất tương tự insulin theo phương án 18, trong đó chất tương tự là A9E, A21A, B3E, B26E, desB30.
25. Dược phẩm bao gồm chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.
26. Dược phẩm theo phương án 25, bao gồm chất tương tự insulin, là A9E, B3E, B26E, desB30.
27. Dược phẩm theo phương án 25, bao gồm chất tương tự insulin, là A9E, B3E, B27E, B28E, desB30.
28. Dược phẩm theo phương án 25, bao gồm chất tương tự insulin, là A9D, B3E, B26E, desB30.
29. Dược phẩm theo phương án 25, bao gồm chất tương tự insulin, là A9E, A21A, B3E, B26E, desB30.
30. Dược phẩm theo phương án 25-29, trong đó chất tương tự insulin có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1mM đến 20,0mM.
31. Dược phẩm theo phương án 25-30, trong đó chất tương tự insulin có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,6mM đến 3,6mM.
32. Dược phẩm theo phương án 31, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng từ 0,6 mM.
33. Dược phẩm theo phương án 31, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 1,2 mM.
34. Dược phẩm theo phương án 31, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 1,8 mM.

35. Dược phẩm theo phương án 31, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 2,4 mM.
36. Dược phẩm theo phương án 31, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 3,0 mM.
37. Dược phẩm theo phương án 25-29, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 100-600U.
38. Dược phẩm theo phương án 37, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 100U.
39. Dược phẩm theo phương án 37, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 200U.
40. Dược phẩm theo phương án 37, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 300U.
41. Dược phẩm theo phương án 37, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 400U.
42. Dược phẩm theo phương án 37, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 500U.
43. Dược phẩm theo phương án 37, trong đó chất tương tự insulin là ở nồng độ khoảng 600U.
44. Dược phẩm theo phương án 25-43, trong đó chế phẩm này không chứa kẽm.
45. Dược phẩm theo phương án 25-44, bao gồm hợp chất nicotinic, và cụ thể là nicotinamit.
46. Dược phẩm theo phương án 25-45, bao gồm nicotinamit ở nồng độ trong khoảng từ 0 mM đến 200 mM.
47. Dược phẩm theo phương án 46, bao gồm 10 mM nicotinamit.
48. Dược phẩm theo phương án 46, bao gồm 20 mM nicotinamit.
49. Dược phẩm theo phương án 46, bao gồm 40 mM nicotinamit.
50. Dược phẩm theo phương án 46, bao gồm 170 mM nicotinamit.

51. Dược phẩm theo phương án 25-50 các phương án, bao gồm trong khoảng từ 0,6 mg/ml đến 4mg/ml phenol và/hoặc m-cresol.
52. Dược phẩm theo phương án 51, bao gồm khoảng từ 1,5 mg/ml phenol và khoảng 1,72 mg/ml m-cresol.
53. Dược phẩm theo phương án 51, bao gồm khoảng từ 1,79 mg/ml phenol và khoảng 2,05 mg/ml m-cresol.
54. Dược phẩm theo phương án 25-53, bao gồm glyxerol ở nồng độ từ 0 đến 250 mM.
55. Dược phẩm theo phương án 54, bao gồm khoảng 103 mM, 130mM, 163mM, 185mM, 195mM, 200mM, 230mM hoặc 233 mM glyxerol.
56. Dược phẩm theo phương án 25-55, bao gồm propylen glycol ở nồng độ khoảng 0-2%.
57. Dược phẩm theo phương án 56 bao gồm propylen glycol ở nồng độ khoảng 1,5%.
58. Dược phẩm theo phương án 25-57, bao gồm đệm ở nồng độ khoảng từ 0,1 mM đến 20 mM.
59. Dược phẩm theo phương án 58, bao gồm đệm phosphat ở nồng độ khoảng 3 mM.
60. Dược phẩm theo phương án 58, bao gồm Tris đệm ở nồng độ khoảng 7 mM.
61. Dược phẩm theo các phương án 25-60, mà có trị số pH trong phạm vi từ 7,0 đến 8,0.
62. Dược phẩm theo phương án 61, mà có trị số pH trong phạm vi từ 7,2 đến 7,8.
63. Dược phẩm theo phương án 62, mà có trị số pH trong phạm vi từ 7,4 đến 7,6.
64. Dược phẩm theo các phương án 25-63, bao gồm xitrat.
65. Dược phẩm theo phương án 64, bao gồm xitrat nằm ở nồng độ từ 1 mM đến 50 mM.
66. Dược phẩm theo phương án 65, bao gồm xitrat nằm ở nồng độ 5 mM.
67. Dược phẩm theo phương án 65, bao gồm xitrat nằm ở nồng độ 10 mM.
68. Dược phẩm theo phương án 65, bao gồm xitrat nằm ở nồng độ 15 mM.
69. Dược phẩm theo phương án 65, bao gồm xitrat nằm ở nồng độ 20 mM.
70. Dược phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 10 mM nicotinamit và 10mM xitrat.

71. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 20 mM nicotinamit và 10mM xitrat.

72. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 40 mM nicotinamit và 10mM xitrat.

73. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 0,6 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

233 mM glyxerol;

3mMphostphat;

0 mM nicotinamit; và

độ pH là 7,4.

74. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 1,2 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

233 mM glyxerol;

3mM phostphat;

0 mM nicotinamit; và

độ pH là 7,4.

75. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 1,8 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

233 mM glyxerol;

3mM phostphat;

0 mM nicotinamit; and

độ pH là 7,4.

76. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 2,4 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

233mM glyxerol;

3mM phostphat;

0 mM nicotinamit; and

độ pH là 7,4.

77. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 3,0 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

233mM glyxerol;

3mM phostphat;

0 mM nicotinamit; and

độ pH là 7,4.

78. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 0,6 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

200mM glyxerol;

3mMphostphat;

40 mM nicotinamit; and

độ pH là 7,4.

79. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 1,2 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

200mM glyxerol;

3mM phostphat;

40 mM nicotinamit; and

độ pH là 7,4.

80. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 1,8 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

200mM glyxerol;

3mM phostphat;

40 mM nicotinamit; and

độ pH là 7,4.

81. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 2,4 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

200mM glyxerol;

3mM phostphat;

40 mM nicotinamit; và

độ pH là 7,4.

82. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 3,0 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;
1,72 mg/ml m-cresol;
200mM glyxerol;
3mM phostphat;
40 mM nicotinamit; và
độ pH là 7,4.

83. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 0,6 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;
1,72 mg/ml m-cresol;
185mM glyxerol;
3mMphostphat;
20 mM nicotinamit;
10 mM xitrat; and
độ pH là 7,4.

84. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 1,2 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;
1,72 mg/ml m-cresol;
185mM glyxerol;
3mM phostphat;
20 mM nicotinamit;
10 mM xitrat; và
độ pH là 7,4.

85. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 1,8 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;
1,72 mg/ml m-cresol;
185mM glyxerol;
3mM phostphat;
20 mM nicotinamit;
10 mM xitrat; and
độ pH là 7,4.

86. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 2,4 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;
1,72 mg/ml m-cresol;
185mM glyxerol;
3Mm phostphat;
20 mM nicotinamit;
10 mM xitrat; và
độ pH là 7,4.

87. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 3,0 mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B26E, desB30;

1,5mg/ml phenol;
1,72 mg/ml m-cresol;
185mM glyxerol;
3mM phostphat;
20 mM nicotinamit;
10 mM xitrat; và
độ pH là 7,4.

88. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 0,6 mM, 1,2mM, 1,8mM, 2,4mM hoặc 3,0mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

233mM glyxerol;

3mM phostphat;

0 mM nicotinamit; và

độ pH là 7,4.

89. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 0,6 mM, 1,2mM, 1,8mM, 2,4mM hoặc 3,0mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

200mM glyxerol;

3mM phostphat;

40 mM nicotinamit; và

độ pH là 7,4.

90. Được phẩm theo các phương án nêu trên, bao gồm 0,6 mM, 1,2mM, 1,8mM, 2,4mM hoặc 3,0mM chất tương tự insulin A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;

1,5mg/ml phenol;

1,72 mg/ml m-cresol;

185mM glyxerol;

3mM phostphat;

20 mM nicotinamit;

10 mM xitrat; và

độ pH là 7,4.

91. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24 hoặc muối được dụng của nó hoặc được phẩm theo theo điểm bất kỳ trong số các phương án 25-90, để sử dụng làm thuốc.

92. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24 hoặc a muối được dụng của nó hoặc được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án 25-90, để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc thuyên giảm hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng của cơ thể người, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, cụ thể là tiểu đường tuýp 1, hoặc tiểu đường tuýp 2.

93. Phương pháp điều trị, phòng ngừa hoặc thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng của cơ thể người, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, cụ thể là bệnh tiểu đường tuýp 1, hoặc bệnh tiểu đường tuýp 2, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho cơ thể động vật sống cần điều trị, lượng chất tương tự insulin có hiệu quả điều trị theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24 hoặc được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án 25-90.

Sáng chế thậm chí còn được mô tả thêm bằng các phương án không giới hạn sau:

1. Chất tương tự insulin, trong đó chất tương tự này bao gồm A9E hoặc A9D và còn bao gồm B3E và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.
2. Chất tương tự insulin theo phương án 1, trong đó chất tương tự còn bao gồm ít nhất một trong số B26E, B27E và/hoặc B28E.
3. Chất tương tự insulin theo phương án 2, trong đó chất tương tự còn bao gồm phép thế A21A.
4. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất tương tự là:

A9D, B3E;

A9E, B3E;

A9D, desB30;

A9E, desB30;

A9D, B3E, desB30;

A9E, B3E, desB30;

A9D, B3E, B26E;
A9E, B3E, B26E;
A9D, B26E, desB30;
A9E, B26E, desB30;
A9D, B3E, B26E, desB30;
A9E, B3E, B26E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E;
A9E, A21A, B3E, B26E;
A9D, A21A, B26E, desB30;
A9E, A21A, B26E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, desB30;
A9D, B3E, B27E;
A9E, B3E, B27E;
A9D, B27E, desB30;
A9E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B27E;
A9D, A21A, B27E, desB30;
A9E, A21A, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B28E;
A9E, B3E, B28E;
A9D, B28E, desB30;
A9E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B28E;

A9D, A21A, B28E, desB30;
A9E, A21A, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E;
A9E, B3E, B26E, B27E;
A9D, B26E, B27E, desB30;
A9E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9D, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B27E, B28E;
A9D, B27E, B28E, desB30;
A9E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9D, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B28E;
A9D, B26E, B28E, desB30;
A9E, B26E, B28E, desB30;

A9D, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B28E;
 A9D, A21A, B26E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
 A9D, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30; hoặc
 A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30.

5. Chất tương tự insulin theo phương án 4, trong đó chất tương tự là:

A9E, B3E, B26E;
 A9E, B3E, B27E, B28E;
 A9E, B3E, B26E, desB30;
 A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, desB30; hoặc
 A9E, A21A, B3E, B26E, desB30.

6. Chất tương tự insulin theo phương án 5, trong đó chất tương tự là A9E, B3E, B26E, desB30.

7. Dược phẩm bao gồm chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-6, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

8. Dược phẩm theo phương án 7, trong đó chất tương tự insulin ở nồng độ từ 0,6mM đến 3mM.
9. Dược phẩm theo các phương án 7-8, trong đó dược phẩm này không chứa kẽm.
10. Dược phẩm theo các phương án 7-9, bao gồm hợp chất nicotinic, và cụ thể là nicotinamit.
11. Dược phẩm theo các phương án 7-9, trong đó dược phẩm này là không chứa hợp chất nicotinic, và cụ thể là nicotinamit.
12. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-6 ở dạng monome trong dược phẩm không chứa kẽm.
13. Chất tương tự insulin theo phương án 7 is chemically và/hoặc physically stable.
14. Chất tương tự insulin theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-6 hoặc muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7-11, để sử dụng làm thuốc.
15. Phương pháp điều trị, phòng ngừa hoặc thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng của cơ thể người, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến bệnh tiểu đường, cụ thể là bệnh tiểu đường typ 1, hoặc bệnh tiểu đường typ 2, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho cơ thể động vật sống cần điều trị, lượng chất tương tự insulin có hiệu quả điều trị theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-6 hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7-11.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Vật liệu và phương pháp

Danh sách các chữ viết tắt

ACN axetonitril

ALP - *Achromobactor lyticus* proteaza

AUC - Diện tích dưới đường cong

Peptit C – peptit kết nối

DCM: diclometan

DIC: diisopropylcacbodiimit

DIPEA = DIEA – N, N-disopropylethylamin

DMF - N,N-dimethylfocmamit

DMSO – dimetyl sulphoxit

Fmoc - florenylmetyloxycacbonyl

Glu (gGlu) – gamma L-glutamyl

HFIP - Hexafluoro-2-propanol

HPLC - Sắc ký lỏng hiệu năng cao

IR – Thụ thể insulin (Insulin receptor)

IGF-1R Thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin 1

LC – sắc ký lỏng

MALDI-TOF MS - thời gian bay ion khử hấp thụ laser được được hỗ trợ bằng chất nền

MS - phổ khối

NMP - N-metylpolidon

PAL - Liên kết peptit amit

PCR – phản ứng chuỗi polymeraza

PD – dược lực học (tác dụng hạ glucoza máu/huyết tương)

PK – dược lực học (nồng độ insulin trong máu/huyết tương so với profin thời gian)

RT – nhiệt độ trong phòng

tBu – tert-butyl

TFA – axit trifloaxetic; và

TRIS – tris (hydroxy methyl) aminometan.

Phương pháp điều chế chung

Quy trình chung (A)

Tổng hợp pha rắn và tinh chế các chất tương tự của sáng chế

Quy trình chung để tổng hợp pha rắn và tinh chế chất tương tự insulin theo sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây và đã được áp dụng để tổng hợp các hợp chất bổ sung như được chỉ ra bên dưới.

Chuỗi insulin A và B được điều chế trên bộ tổng hợp peptit Prelude bằng phương pháp ghép nối peptit pha rắn dựa trên Fmoc chung.

Nhựa được sử dụng:

Fmoc-Thr(OtBu)-Wang; và Fmoc-Asp-OtBu ghép với nhựa PAL.

Các axit amin (liệt kê bên dưới) và oxyma được hòa tan trong DMF đến nồng độ 0,3 M:

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; và Fmoc-Val-OH.

Axit amin đặc biệt/không tự nhiên: Boc-Phe-OH; Boc-Gly-OH; và Fmoc-Cys(Acm)-OH.

Quy trình

Thang đo: 0,25 mmol.

Các điều kiện ghép nối tiêu chuẩn được sử dụng trên nhựa là: 8 đương lượng axit amin, DIC, collidin và oxyma (ethyl (hydroxyimino) xyanoacetat) trong NMP trong 1 giờ, trong trường hợp Fmoc-Arg (Pbf) -OH, một giao thức ghép đôi (2x1h) đã được sử dụng.

Các điều kiện khử bảo vệ tiêu chuẩn được sử dụng là: 20% piperdin trong NMP (2x 5,5 ml trong 2x 7,5 phút hoặc 2x 10 phút), sau đó rửa bằng NMP và DCM.

Sự tạo thành disulfua A6C-A11C

Nhựa được xử lý trong 15 phút bằng dung dịch 0,5% iốt trong DCM/HFIP (30 mL hỗn hợp 1: 1). Sau khi loại bỏ dung môi bằng cách lọc, nhựa được rửa bằng DCM (3x20ml) và làm khô trên dòng nitơ.

Sự phân cắt chuỗi A từ nhựa và hoạt hóa A20-Cys thành S-S-Pyridyl

Nhựa được xử lý bằng dung dịch TFA (30mL), triisopropylsilan (1 ml), nước (0,75ml) và dithiodipyridin (0,75 g) trong 3 giờ, sau đó dịch lọc được thu thập và thêm vào 150ml ete (tách thành 6 nhựa ống NUNC) để kết tủa peptit. Các ống này được ly tâm ở tốc độ 3500 vòng/phút trong 3 phút, lớp ete được gạn và bước ete này được lặp lại thêm 3 lần nữa. Vật liệu thô được kết hợp và để khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra chuỗi peptit A mong muốn.

Sự phân cắt chuỗi B từ nhựa

Nhựa được xử lý bằng dung dịch TFA (30mL), triisopropylsilan (1 ml), nước (0,75ml) và dithiothreitol (0,5 g) trong 3 giờ, sau đó dịch lọc được thu thập và thêm vào ete (150ml, tách thành 6 nhựa ống NUNC) để kết tủa peptit. Các ống này được ly tâm ở tốc độ 3500 vòng/phút trong 3 phút, lớp ete được gạn và bước ete này được lặp lại thêm 3 lần nữa. Vật liệu thô được để khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra chuỗi peptit B mong muốn.

Sự tạo thành disulfua A20C-B19C

Bổ sung DMSO (8 mL) và DIPEA (1 mL) vào hỗn hợp gồm A-chain (0,33 g) và B-chain (0,33 g) và khuấy hỗn hợp trong 20 min, sau đó thêm từng giọt và khuấy đều đến 140 ml dung dịch đệm trung tính (nước, TRIS (10 mM), amoni sunfat (15 mM), 20% axetonitril) đến tổng thể tích khoảng 150 ml.

Hỗn hợp này sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược sử dụng thiết lập sau

- Cột Phenomenex Gemini 5 μ M 5u C18 110Å 30x250mm, chạy ở 20 mL/phút 10% B đến 60% B trong 40 phút
- Chất rửa giải A = 10mM TRIS, 15 mM amoni sunfat, pH = 7,3, 20% ACN trong nước milliQ
- Chất rửa giải B=20% nước miliQ trong axetonitril

Các phân đoạn tinh khiết được gộp lại, làm đông lạnh nhanh và làm khô đông lạnh.

Sự tạo thành disulfua A7C-B7C

Chất trung gian đã làm khô đông lạnh từ bước trước được hòa tan lại trong 5 mL DMSO. Bổ sung axit axetics (20 mL) và nước (4 mL), tiếp theo là iot trong AcOH (3 mL 40 mM)

Sau tổng thời gian phản ứng là 20 phút, phản ứng được dập tắt bằng natri ascorbat 1M, và sau đó được thêm vào dung dịch đã khuấy của (90 mL).

Hỗn hợp này sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược sử dụng thiết lập sau

- Cột Phenomenex Gemini 5 μ M 5u C18 110Å 30x250mm, chạy ở 20 mL/phút 10% B đến 45% B trong 40 phút
- Chất rửa giải A=0,1% TFA trong nước miliQ
- Chất rửa giải B=0,1% TFA trong axetonitril

Các phân đoạn tinh khiết được gộp lại, làm đông lạnh nhanh và làm khô đông lạnh để cho sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung (B)

Biểu hiện và tinh chế chất tương tự insulin

Biểu hiện chất tương tự insulin ở *S. cerevisiae*

Các mạch chính insulin peptit, nghĩa là các chất tương tự insulin hai chuỗi không được axyl hóa, để sử dụng theo sáng chế được tạo ra theo cách tái tổ hợp bằng cách biểu hiện trình tự ADN mã hóa insulin mạch chính được đề cập trong tế bào chủ thích hợp bằng các kỹ thuật đã biết, ví dụ như được bộc lộ trong US 6500645. Mạch chính insulin peptit được biểu hiện trực tiếp hoặc là phân tử của tiền chất mà có thể có phần kéo dài đầu cuối N lên chuỗi B và/hoặc peptit kết nối (C-peptit) giữa chuỗi B và chuỗi A. Phần kéo dài đầu cuối N và C-peptit này được tách khỏi in vitro bởi proteaza, ví dụ *Achromobacter lyticus* proteaza (ALP) hoặc trypsin, và sẽ do đó có điểm phân tách lần lượt cạnh vị trí B1 và A1, tương ứng. Các phần kéo dài đầu cuối N và các C-peptit có loại phù hợp để sử dụng theo sáng chế được bộc lộ trong ví dụ US 5395922, EP 765395 và WO 9828429.

Trình tự polynucleotit mã hóa chất tương tự tiền chất mạch chính insulin peptit để sử dụng theo sáng chế có thể được điều chế tổng hợp bằng các phương pháp đã được

thiết lập, ví dụ phương pháp phosphoamidit được mô tả bởi Beaucage và cộng sự; Tetrahedron Letters 1981 22 1859-1869; hoặc phương pháp được mô tả bởi Matthes và cộng sự; EMBO Journal 1984 3 801-805. (1981) Tetrahedron Letters 22 1859-1869, hoặc phương pháp được mô tả bởi Matthes et al. (1984) EMBO Journal 3 801-805. Theo phương pháp phosphoamidit, các oligonucleotit được tổng hợp trong ví dụ bộ tổng hợp ADN tự động, được tinh chế, ghép cặp, và thất để tạo ra cấu trúc ADN tổng hợp. Cách điều chế cấu trúc ADN mong muốn hiện tại là bằng phản ứng chuỗi polymeraza (polymerase chain reaction - PCR).

Phương pháp tái tổ hợp sẽ thông thường sử dụng vector mà có khả năng sao chép trong vi sinh vật hoặc tế bào chủ được chọn và mang mạch chính insulin peptit mã hóa chuỗi polynucleotit tiền chất để sử dụng theo sáng chế. Vector tái tổ hợp có thể là vector sao chép tự động, nghĩa là, vector mà tồn tại dưới dạng thực thể ngoài nhiễm sắc thể, sự sao chép của chúng độc lập với sự sao chép nhiễm sắc thể, ví dụ plasmit, thành phần ngoài nhiễm sắc thể, nhiễm sắc thể nhỏ, hoặc nhiễm sắc thể nhân tạo. Vector có thể chứa phương tiện bất kỳ để đảm bảo sự tự sao chép. Ngoài ra, vector có thể là vector mà, khi được đưa vào trong tế bào chủ, được làm liền khối vào trong bộ gen và được sao chép cùng với (các) nhiễm sắc thể mà vào trong đó nó được làm liền khối. Hơn nữa, vector đơn hoặc plasmit hoặc hai hoặc nhiều vector hoặc plasmit mà cùng chứa tổng ADN để được đưa vào trong bộ gen của tế bào chủ, hoặc gen nhảy có thể được sử dụng. Vector có thể là các plasmit thẳng hoặc khép kín và sẽ tốt hơn là chứa (các) thành phần mà cho phép sự liên khối ổn định của vector vào bộ gen của tế bào chủ hoặc sự sao chép tự động của vector trong tế bào độc lập với bộ gen.

Vector biểu hiện tái tổ hợp có thể là vector có khả năng sao chép trong nấm men. Các ví dụ về các trình tự mà cho phép vector sao chép trong nấm men là các gen REP 1-3 sao chép 2 μ m plasmit nấm men và gốc của sự sao chép.

Vector có thể chứa một hoặc nhiều gen đánh dấu có thể lựa chọn, mà cho phép lựa chọn các tế bào được chuyển nhiễm dễ dàng hơn. Gen đánh dấu có thể lựa chọn là sản phẩm gen, mà tạo ra khả năng kháng bioxit hoặc vi rút, kháng các kim loại nặng, thể nguyên dưỡng với các sinh vật dị tăng trưởng, và các khả năng tương tự. Các ví dụ về các gen đánh dấu có thể lựa chọn vi khuẩn là các gen dal từ *Bacillus subtilis* hoặc *Bacillus licheniformis*, hoặc các gen đánh dấu mà tạo ra khả năng kháng kháng sinh như ampicillin, kanamycin, chloramphenicol hoặc kháng tetracycline. Các gen đánh dấu có

thể lựa chọn để sử dụng trong tế bào chủ nấm dạng sợi bao gồm *amdS* (axetamidaza), *argB* (orni-thine carbamoyltransferaza), *pyrG* (orotidin-5'-phosphat decarboxylaza) và *trpC* (anthranilat syn-thaza. Các gen đánh dấu phù hợp cho các tế bào chủ nấm men là *ADE2*, *HIS3*, *LEU2*, *LYS2*, *MET3*, *TRP1*, và *URA3*, Gen đánh dấu thích hợp cho nấm men là gen *Schizosaccharomyces pombe* TPI (Russell (1985) Gene 40 125-130).

Trong vector, trình tự polynucleotit được nối hoạt động với trình tự trợ xúc tác thích hợp. Chất trợ xúc tác có thể là trình tự axit nucleic bất kỳ mà thể hiện hoạt động phiên mã trong tế bào chủ theo lựa chọn bao gồm các chất trợ xúc tác đột biến, bị vát, và lai, và có thể thu được từ các gen mã hóa các polypeptit ngoài tế bào hoặc trong tế bào cùng loại hoặc khác loại với tế bào chủ.

Các ví dụ về các chất trợ xúc tác thích hợp để hướng sự phiên mã trong tế bào chủ vi khuẩn, là các chất trợ xúc tác thu được từ *E. coli* lac operon, *Streptomyces coelicolor* agaraza gen (*dagA*), *Bacillus subtilis* levansucraza gen (*sacB*), *Bacillus licheniformis* alpha-amylaza gen (*amyL*), *Bacillus stearothermophilus* maltogenic amylaza gen (*amyM*), *Bacillus amyloliquefaciens* alpha-amylaza gen (*amyQ*), và *Bacillus licheniformis* penicillinaza gen (*penP*). Các ví dụ về các chất trợ xúc tác thích hợp để hướng sự phiên mã trong tế bào chủ nấm dạng sợi là các chất trợ xúc tác thu được từ các gen cho *Aspergillus oryzae* TKA amylaza, *Rhizomucor miehei* aspartic proteinaza, *Aspergillus niger* alpha-amylaza trung tính, và *Aspergillus niger* axit alpha-amylaza ổn định. Trong chất chủ men, các chất trợ xúc tác hữu dụng là các chất trợ xúc tác *Saccharomyces cerevisiae* Ma1, TPI, ADH, TDH3 hoặc PGK.

Mạch chính insulin peptit mã hóa chuỗi polynucleotit để sử dụng theo sáng chế cũng sẽ thông thường được nối hoạt động với đầu cuối thích hợp đầu cuối thích hợp. Trong nấm men, đầu cuối thích hợp là đầu cuối TPI (Alber et al. (1982) J. Mol. Appl. Genet. 1 419-434).

Các quy trình được sử dụng để kết hợp mạch chính insulin peptit mã hóa chuỗi polynucleotit để sử dụng theo sáng chế, chất trợ xúc tác và đầu cuối, lần lượt, và chèn chúng vào trong vector thích hợp chứa thông tin cần thiết cho sự sao chép chất chủ trong được chọn, đã được biết đến với những người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật. Sẽ được hiểu là vector có thể có thể được xây dựng bằng cách trước tiên chuẩn bị cấu trúc ADN chứa toàn bộ các mạch chính insulin mã hóa trình tự ADN để sử dụng theo sáng

chế, và sau đó chèn mảnh này vào trong vector biểu hiện thích hợp, hoặc bằng cách chèn kế tiếp các mảnh ADN chứa thông tin gen cho các yếu tố riêng lẻ (như tín hiệu và pro-peptit (phần kéo dài đầu cuối N của chuỗi B), C- peptit, các chuỗi A- và chuỗi B-), theo sau là nối.

Vector bao gồm mạch chính insulin mã hóa chuỗi polynucleotit để sử dụng theo sáng chế được đưa vào trong tế bào chủ, sao cho vector được duy trì như bộ nhiễm sắc thể, hoặc như vector ngoài nhiễm sắc thể tự sao chép. Thuật ngữ "tế bào chủ" bao gồm thể hệ con bất kỳ của tế bào cha mẹ mà không giống hệt với tế bào cha mẹ do các đột biến mà xảy ra trong quá trình sao chép. Tế bào chủ có thể là vi sinh vật đơn bào, ví dụ sinh vật nhân nguyên thủy, hoặc vi sinh vật không phải đơn bào, ví dụ sinh vật nhân điển hình. Các tế bào đơn bào hữu ích là các tế bào vi khuẩn như vi khuẩn gram dương bao gồm nhưng không giới hạn ở tế bào *Bacillus*, tế bào *Streptomyces* hoặc vi khuẩn gram âm như *E. coli* và *Pseudomonas* sp. Các tế bào sinh vật nhân điển hình có thể là các tế bào của loài động vật có vú, côn trùng, thực vật hoặc nấm.

Tế bào chủ có thể cụ thể là tế bào nấm men. Sinh vật nấm men có thể là sinh vật nấm men thích hợp bất kỳ mà, trong khi nuôi cấy, sản ra mạch chính insulin peptit hoặc tiền chất của nó vào trong môi trường nuôi cấy. Các ví dụ về các sinh vật nấm men thích hợp bao gồm các giống được chọn từ *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces kluyveri*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces uvarum*, *Kluyveromyces lactis*, *Hansenula polymorpha*, *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica*, *Pichia kluyveri*, *Yarrowia lipolytica*, *Candida* sp., *Candida utilis*, *Candida cacaoi*, *Geotrichum* sp., và *Geotrichum fermentans*.

Sự biến nạp của các tế bào nấm men có thể ví dụ được ảnh hưởng bởi sự tạo ra protoplast theo sau là sự biến nạp bởi các phương pháp đã biết. Môi trường được sử dụng để nuôi cấy các tế bào có thể là môi trường thông thường bất kỳ thích hợp cho các sinh vật nấm men đang phát triển.

Tinh chế chất tương tự insulin

Chất tương tự insulin hoặc tiền chất được tiết ra ở đây có thể được hoàn nguyên từ môi trường bằng các quy trình thông thường bao gồm tách tế bào nấm men khỏi môi trường bằng cách ly tâm, bằng cách lọc hoặc bằng cách bắt hoặc hấp phụ chất tương tự insulin hoặc tiền chất của nó trên nền trao đổi ion hoặc trên pha ngược lại nền hấp thụ,

kết tủa các thành phần có protein của phần nổi phía trên, hoặc bằng cách lọc bằng muối, ví dụ amoni sunfat, sau đó được tinh chế bằng nhiều quy trình sắc ký, ví dụ sắc ký trao đổi ion, sắc ký ái lực, v.v.

Sự tinh chế và tiêu hóa của các mạch chính insulin peptit theo sáng chế được thực hiện như sau:

Tiền chất tương tự insulin chuỗi đơn, có thể chứa phần mở rộng tận cùng N của chuỗi B và C-peptit được biến đổi giữa chuỗi B và chuỗi A, được tinh chế và cô đặc từ dịch nổi của môi trường nuôi cấy nấm men bằng cách trao đổi cation (Kjeldsen et al. (1998) Prot. Expr. Pur. 14 309-316).

Tiền chất tương tự insulin chuỗi đơn được trưởng thành thành khung peptide insulin hai chuỗi bằng cách thủy phân bằng ALP cố định đặc hiệu lysin (Kristensen et al. (1997) J. Biol. Chem. 20 12978-12983) hoặc bằng cách sử dụng trypsin để phân cắt phần mở rộng ở đầu N của chuỗi B, nếu có, và peptit C.

Thủy phân ALP

Nước giải hấp từ bước sắc ký trao đổi cation chứa tiền chất mạch chính insulin peptit được pha loãng với nước đến nồng độ etanol 15-20%. Natri glutamat được thêm đến nồng độ 15 mM và pH được điều chỉnh đến 9,7 bằng NaOH. ALP cố định (4 gam/L) được thêm vào theo tỷ lệ 1: 100 (thể tích: thể tích) và quá trình phân hủy được phép tiến hành bằng cách khuấy nhẹ ở nhiệt độ phòng qua đêm.

Phản ứng phân hủy được phân tích bằng LC phân tích trên hệ thống sắc ký lỏng siêu hiệu suất Waters Acquity sử dụng cột C18 và trọng lượng phân tử được xác nhận bằng phương pháp khối phổ thời gian bay (MALDI-TOF) (MS)(Bruker Daltonics Autoflex II TOF/TOF).

ALP được làm cố định được loại bỏ nhờ việc lọc bằng cách sử dụng bộ lọc 0,2 µm. Khung peptit insulin hai chuỗi được tinh chế bằng HPLC pha đảo ngược (hệ thống Waters 600) trên cột C18 sử dụng gradient axetonitril. Insulin mong muốn được phục hồi bằng cách làm đông khô.

Độ tinh khiết được xác định bằng LC phân tích trên hệ thống Sắc ký lỏng siêu hiệu suất Waters Acquity sử dụng cột C18 và trọng lượng phân tử được xác nhận bởi MALDI-TOF MS.

Ví dụ 1

Điều chế bằng quy trình chung (B)

A9E, B3E, B26E, insulin người desB30 (SEQ ID NOS: 3 và 4)

Ví dụ 2

Điều chế bằng quy trình chung (B)

A9E, B3E, B27E, B28E, insulin người desB30 (SEQ ID NOS: 3 và 5)

Ví dụ 3

Điều chế bằng quy trình chung (A)

A9E, B3E, insulin người B26E; (SEQ ID NOS:3 và 6)

Ví dụ 4

Điều chế bằng quy trình chung (A)

A9E, B3E, B27E, insulin người B28E; (SEQ ID NOS: 3 và 7)

Ví dụ 5

Điều chế bằng quy trình chung (B)

A9D, B3E, B26E, desB30 (SEQ ID NOS: 8 và 4)

Ví dụ 6

Điều chế bằng quy trình chung (B)

A9E, A21A, B3E, B26E, desB30 (SEQ ID NOS: 9 và 4)

Hợp chất so sánh 1

B3E, B26E, insulin người desB30;

Hợp chất so sánh 2

B3E, B27E, B28E, insulin người desB30;

Hợp chất so sánh 3

B28D insulin người (Insulin Aspart)

Hợp chất so sánh 4

A21A, B3E, B26E, insulin người desB30

Ví dụ 7

Ái lực của thụ thể insulin của các dẫn xuất insulin được chọn theo sáng chế, được đo trên các thụ thể được hòa tan

Ái lực liên kết tương đối của các chất tương tự insulin theo sáng chế đối với thụ thể insulin ở người (IR) được xác định bằng cách liên kết cạnh tranh trong xét nghiệm độ gần bằng xạ hình (SPA) (theo Glendorf T et al. (2008) *Biochemistry* 47 4743-4751).

Tóm lại, chuỗi pha loãng của chất chuẩn insulin người và chất tương tự insulin cần thử nghiệm được thực hiện trong Optiplates 96 giếng (Perkin-Elmer Life Sciences), sau đó bổ sung insulin của người [125I-A14Y], kháng thể chuột kháng IR 83-7, IR-A của người đã được hòa tan (bản tinh khiết bằng sắc ký agglutinin mầm lúa mì từ tế bào thận của chuột đồng con (BHK) biểu hiện quá mức thụ thể hoàn toàn IR-A) và hạt SPA (Hạt SPA kháng polyvinyltoluen chuột, GE Healthcare) trong bộ đệm liên kết bao gồm trong số 100 mM HEPES (pH 7,8), 100 mM NaCl, 10 mM MgSO₄ và 0,025% (v/v) Tween 20. Các đĩa được ủ bằng cách lắc nhẹ trong 22-24 giờ ở 22°C, ly tâm ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 2 phút và được đếm trên TopCount NXT (Perkin-Elmer Life Sciences).

Dữ liệu từ SPA được phân tích theo mô hình hậu cần bốn tham số (Vølund A (1978) *Biometrics* 34 357-365), và ái lực liên kết của các chất tương tự được tính toán so với tiêu chuẩn insulin người được đo trong cùng một đĩa.

Ái lực thụ thể insulin và dữ liệu in vitro khác của các chất tương tự insulin được chọn theo sáng chế được trình bày trong Bảng 1, bên dưới.

Bảng 1: Ái lực thụ thể insulin, ái lực thụ thể IGF-1 và hiệu lực tạo lipit chức năng của insulin theo sáng chế

Ví dụ số	hIRA (% so với HI) Ví dụ 7	hIRA mem (% so với HI) Ví dụ 8	hIGF1R mem (% so với HI) Ví dụ 8	Sự tạo thành lipit (% so với HI) Ví dụ 9
1	83,2	55,8	10,2	68,2
2	59,5	35,4	16,5	46,5
5	75,5	ND	ND	ND
6	35,3	ND	ND	ND

Kết luận, các chất tương tự insulin theo sáng chế có ái lực cao với thụ thể insulin và chúng có thể hoạt hóa thụ thể và tạo ra phản ứng chức năng. Hơn nữa, ái lực tương đối của các chất tương tự insulin theo sáng chế đối với thụ thể IGF-1 thấp hơn so với ái lực với thụ thể insulin. Điều này thể hiện lợi ích tiềm năng liên quan đến sự an toàn của các chất tương tự theo sáng chế trong thực hành lâm sàng vì đáp ứng phân bào sẽ thấp hơn so với đáp ứng chuyển hóa.

Ví dụ 8

Ái lực thụ thể Insulin và yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 của các dẫn xuất insulin được chọn theo sáng chế, được đo trên các thụ thể liên kết với màng

IR và IGF-1R con người liên kết với màng được tinh chế từ các tế bào BHK được truyền ổn định bằng vector pZem219B có chứa sự xen IR-A, IR-B hoặc IGF-1R người. Tế bào BHK được thu hoạch và đồng nhất trong đệm đá lạnh (25 mM HEPES pH 7,4, 25 mM CaCl_2 và 1 mM MgCl_2 , 250 mg/L bacitracin, 0,1 mM Pefablock). Các chất đồng nhất được xếp lớp trên đệm sacaroza 41% (trọng lượng/thể tích) và được ly tâm trong 75 phút ở 95000g ở 4°C. Màng huyết tương được thu thập, pha loãng 1: 5 với đệm (như trên) và ly tâm lại trong 45 phút ở 40000g ở 4°C. Các viên này được tạo huyền phù lại trong thể tích đệm tối thiểu và được rút qua kim (cỡ 23) ba lần trước khi bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng.

Ái lực liên kết tương đối đối với IR-A, IR-B hoặc IGF-1R người liên kết với màng được xác định bằng liên kết cạnh tranh trong thiết lập SPA. Các xét nghiệm IR được thực hiện lặp lại trong OptiPlates 96 giếng. Protein màng được ủ với sự khuấy nhẹ trong 150 phút ở 25°C với 50 pM insulin người [^{125}I -A14Y] trong tổng thể tích đệm xét nghiệm 200 μL (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM MgSO_4 , 0,01% Triton X-100, 0,1% (trọng lượng/thể tích) HSA (Sigma A1887), chất ức chế proteaza hoàn toàn không chứa EDTA), 50 μg vi cầu PVT phủ agglutinat mầm lúa mì (WGA) (GE Healthcare) và tăng nồng độ phối tử. Thử nghiệm được kết thúc bằng cách ly tâm đĩa ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 2 phút và hoạt độ phóng xạ liên kết được định lượng bằng cách đếm trên TopCount NXT (Perkin-Elmer Life Sciences).

Xét nghiệm IGF-1R về cơ bản được thực hiện như đối với các xét nghiệm liên kết IR ngoại trừ IGF-1R liên kết màng và 50 pM IGF-1 người [^{125}I -Tyr31] được sử dụng. Dữ liệu từ SPA được phân tích theo mô hình hậu cần bốn tham số (Vølund A

(1978) *Biometrics* 34 357-365), và ái lực liên kết của các chất tương tự cần thử nghiệm được tính toán so với tiêu chuẩn insulin người được đo trong cùng một đĩa.

IR (isoform A), và dữ liệu liên kết IGF-1R của các chất tương tự insulin được chọn theo sáng chế được đưa ra trong Bảng 1 ở trên.

Ví dụ 9

Sự tạo thành lipid trong tế bào mỡ chuột

Để đánh giá hiệu lực in vitro của các chất tương tự insulin theo sáng chế, sự tạo thành lipid có thể sử dụng .

Tế bào mỡ sơ cấp của chuột được phân lập từ đệm mỡ mào tinh và được ủ với 3H-glucoza trong đệm có chứa ví dụ 0,1% HSA không chứa chất béo và tiêu chuẩn (insulin người, HI) hoặc insulin theo sáng chế. Glucoza được dán nhãn được chuyển đổi thành lipid có thể chiết xuất theo cách phụ thuộc vào liều lượng, dẫn đến các đường cong đáp ứng liều đầy đủ. Kết quả được biểu thị bằng hiệu lực tương đối (%) với giới hạn tin cậy 95% của insulin theo sáng chế so với tiêu chuẩn (HI).

Dữ liệu được đưa ra trong Bảng 1 ở trên.

Ví dụ 10

Điều chế chế phẩm insulin

Chế phẩm insulin theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng dung dịch nước. Dung dịch nước được tạo đẳng trương, ví dụ, với natri clorua và/hoặc glyxerol. Hơn nữa, môi trường nước có thể chứa chất đệm và chất bảo quản. Trị số pH của chế phẩm được điều chỉnh đến giá trị mong muốn và có thể nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 8,5, từ khoảng 3 đến khoảng 5, hoặc khoảng 6,5, hoặc khoảng 7,4, hoặc khoảng 7,5, tùy thuộc vào điểm đẳng điện, pI, của chất tương tự insulin được đề cập.

Điều chế các chế phẩm insulin không chứa kẽm

Các chất tương tự insulin không chứa kẽm được hòa tan trong dung dịch nước, trong chế phẩm cuối cùng chứa chất tương tự insulin từ 0,1 mM đến 10 mM, 16 mM m-cresol, 16 mM phenol, và lượng nicotinamit và glyxerol thích hợp, và độ pH được điều chỉnh thành giá trị mong muốn (trong khoảng 7,0-8,0, đo ở nhiệt độ phòng) bằng cách sử dụng axit clohydric 1 N/NaOH 1 N . Nước được bổ sung vào thể tích cuối cùng và

dung dịch được lọc vô trùng qua bộ lọc 0,2 μm . Chế phẩm được đóng vào các lọ (lọ 2 ml được niêm phong bằng cách sử dụng nắp gấp, các lọ chứa bút được niêm phong bằng nắp gấp, hoặc lọ HPLC có nắp vặn).

Bảng 2: Các chế phẩm mẫu của chế phẩm insulin

Chế phẩm	Insulin (mM)	Phenol (mM)	m-cresol (mM)	Nicotin amit (mM)	Glyxerol % mM		Propyl en glycol %	Phosp hat (mM)	Tris (mM)	pH	Xitrat (mM)
A	0,6	16	16	0	2,15	233	0	3		7,4	
B	0,6	16	16	40	1,85	200	0	3		7,4	
B1	0,6	16	16	40	1,5	163	0	3		7,4	5
B2	0,6	16	16	40	1,5	163	0	3		7,4	10
B3	0,6	16	16	40	1,2	130	0	3		7,4	15
B4	0,6	16	16	40	1,2	130	0	3		7,4	20
C	0,6	16	16	170	0,95	103	0	3		7,4	
I	0,6	16	16	40	1,7	185	0	3		7,2	
I1	0,6	16	16	20	1,7	185	0	3		7,4	10
L	0,6	16	16	40	0	0	1,5		7	7,4	
M	0,6	16	16	40	1,8	195	0		7	7,4	
M1	0,6	16	16	10	1,8	195	0	3		7,4	10
D	1,2	16	16	40	1,85	200	0	3		7,4	
D1	1,2	16	16	40	1,5	163	0	3		7,4	10
E	1,8	16	16	40	1,85	200	0	3		7,4	
F	2,4	16	16	40	1,85	200	0	3		7,4	
G	3,0	16	16	40	1,85	200	0	3		7,4	
H	3,0	16	16	40	1,85	200	0	3		7,0	
J	3,0	16	16	0	1,8	195	0	3		7,0	
K	3,0	16	16	0	2,1	230	0	3		7,4	
K1	3,0	16	16	0	2,1	230	0	3		7,4	20
O	3,0	19	19	40	1,7	185	0	3		7,2	
P	3,0	19	19	40	1,7	185	0	3		7,6	
Q	3,0	19	19	40	1,7	185	0	3		8,0	

Ví dụ 11

Sự tự liên kết của các chế phẩm insulin được đo bằng tán xạ tia X góc nhỏ (SAXS)

Dữ liệu SAXS được sử dụng để ước tính trạng thái tự liên kết của các chất tương tự insulin theo sáng chế trong các điều kiện khác nhau.

Đường cong tán xạ của mỗi thử nghiệm được mô tả bằng bán kính trung bình hồi chuyển (R_g) và kích thước cực đại (D_{max}).

Hơn nữa, lượng tương đối của monome, dime và các loài lớn hơn trong đường cong tán xạ được ước tính bằng cách sử dụng thực tế là profin tán xạ SAXS có sự đóng góp cường độ từ tất cả các thành phần riêng lẻ trong hỗn hợp đa thành phần. Bằng cách sử dụng các cường độ (hệ số tạo dạng) từ mỗi thành phần, có thể ước tính phần thể tích góp phần của mỗi thành phần trong hỗn hợp. Một hệ phương trình tuyến tính sử dụng thuật toán bình phương nhỏ nhất không âm hoặc không giới hạn được sử dụng để giảm thiểu sự khác biệt giữa đường cong tán xạ thực nghiệm và tính toán. Hệ số tạo dạng được tính toán từ cấu trúc tinh thể của monome, dime, hexame, v.v. Các phần thể tích được biểu thị bằng phần trăm (%).

Kết quả thu được từ các dẫn xuất của sáng chế và các dẫn xuất của tình trạng kỹ thuật được thể hiện trong Bảng 3, dưới đây.

Bảng 3: Dữ liệu SAXS của các dẫn xuất theo sáng chế và các chất tương tự insulin so sánh

Ví dụ số	Chế phẩm	Công thức SAXS * như được mô tả trong ví dụ 10	
		M	D+>D
1	A	100	0
1	B	100	0
1	C	100	0
1	I	99	1
1	II	100	0
1	L	98	2
1	M	100	0
1	M1	100	0
1	D	100	0
1	D1	97	3
1	E	100	0
1	F	100	0
1	G	100	0

1	H	79	21
1	O	90	10
1	P	100	0
1	Q	100	0
1	B1	100	0
1	B2	100	0
1	B3	100	0
1	B4	100	0
2	A	100	0
2	I	100	0
2	B	100	0
2	L	100	0
2	M	100	0
2	O	100	0
2	P	100	0
2	Q	100	0
5	B	98	2
5	G	95	5
6	B	91	9
Chất so sánh 1	B	97	3
Chất so sánh 1	B4	95	5
Chất so sánh 1	G	77	23
Chất so sánh 1	H	4	96
Chất so sánh 2	A	100	0
Chất so sánh 2	J	0	100
Chất so sánh 2	K	87	13
Chất so sánh 2	K1	0	100
Chất so sánh 3	A#	35	65
Chất so sánh 3	B#	0	100
Chất so sánh 3	A+Zn	0	100
Chất so sánh 4	A	86	14
Chất so sánh 4	K	42	58
Chất so sánh 4	B4	87	13
Chất so sánh 4	K1	0	100

*) M: Phần trăm các loại monome trong thành phần; D: Phần trăm các loại dime trong chế phẩm; >D: Phần trăm các loại dime lớn hơn trong chế phẩm; >D:

#) nồng độ phostphat 7 mM thay vì 3 mM

Kết luận, các chất tương tự insulin theo sáng chế ít tự liên kết hơn các hợp chất so sánh theo kết quả SAXS. Sự khác biệt này rõ ràng hơn ở nồng độ cao hơn của các chất tương tự insulin theo sáng chế. Do đó, mong đợi rằng các chất tương tự insulin theo sáng chế sẽ được hấp thu nhanh hơn sau khi tiêm dưới da các chế phẩm có nồng độ đặc biệt cao.

Ví dụ 12

Phân tích độ ổn định về mặt vật lý cho các chế phẩm insulin

Các chế phẩm (1 ml) của các chất tương tự insulin theo sáng chế như được mô tả trong ví dụ 10 được chuyển vào lọ 2 ml và được đậy kín bằng cách sử dụng nắp gấp. Các lọ được ủ đặt nằm ở 30°C. Cứ 2 ngày một lần, một cánh tay robot sẽ chọn lọ và chụp ảnh lọ đứng với ánh sáng nền 10000 lux. Các hình ảnh thu được được phân tích sự hiện diện của các hạt bằng thuật toán phân tích pixel. Ngày đầu tiên khi các hạt được phát hiện được đưa ra trong bảng dưới đây.

Bảng 4. tính ổn định vật lý và hóa học của các chất tương tự insulin theo sáng chế trong các chế phẩm có liên quan về mặt lâm sàng

Ví dụ số	Chế phẩm	Thời gian trễ ổn định vật lý (ngày)	Hình thành HMWP (4 tuần ở 37°C)
1	A	>35	0,1
1	B	>35	0,2
1	C	>35	0,2
1	I	>35	0,1
1	L	ND	0,2
1	M	ND	0,4
1	D	>35	0,3
1	E	>35	0,8
1	F	>35	1,3
1	G	>35	1,9
1	H	30	1,6
1	O	>35	1,6
1	P	>35	3,8
1	Q	>35	8,6
1	B1	>35	0,1
1	B2	>35	0,8

1	B3	>35	0,6
1	B4	>35	0,1
2	A	>35	0,1
2	I	>36	0,1
2	B	>40	0,1
2	L	>40	0,1
2	M	>40	0,1
2	O	>36	0,7
2	P	>36	0,6
2	Q	>36	1,1
5	B	>35	0,4
6	B	>35	-0,1
6	G	15	2,1*
Chất so sánh 1	B	12	1,9
Chất so sánh 1	B4	2	1,7*
Chất so sánh 1	G	2	3,5*
Chất so sánh 1	H	4	3,2*
Chất so sánh 2	A	>36	0,8
Chất so sánh 2	J	24	2,4*
Chất so sánh 2	K	13	3,9*
Chất so sánh 2	K1	5	1,1*
Chất so sánh 3	A#	5,3	1,6*
Chất so sánh 3	B#	3,3	1,8*
Chất so sánh 3	A+Zn	>43	0,5
Chất so sánh 4	A	14	1,6*
Chất so sánh 4	B4	4	2,9*

#) nồng độ phostphat 7 mM thay vì 3 mM

ND: Không xác định

*) HMWP được xác định trong chất nổi đối với các mẫu chứa các hạt; các hạt không được hòa tan.

Kết luận, các chất tương tự insulin theo sáng chế có độ ổn định vật lý cao hơn trong các chế phẩm không chứa Zn có liên quan về mặt lâm sàng, đặc biệt là ở nồng độ insulin cao.

Ví dụ 13

Phân tích độ ổn định về mặt hóa học cho các chế phẩm insulin

Hàm lượng HMWP

Các protein trọng lượng phân tử cao (HMWP) được tách ra khỏi dạng monome của insulin bằng sắc ký loại trừ kích thước sử dụng cột Waters Insulin HMWP (125Å, 10 µm, WAT 201549, 7,8 x 300 mm) với lưu lượng 0,5 ml/phút của dung dịch rửa giải chứa 50% (v/v) isopropanol, 600 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ và phát hiện tia cực tím ở bước sóng 215 nm.

Thể tích tiêm thông thường là 5 µl chế phẩm insulin 600 µM.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 4, trên đây.

Ví dụ 14

Profin PK/PD tiêm dưới da ở lợn LYD

Các chất tương tự insulin theo sáng chế có thể được thử nghiệm bằng cách tiêm dưới da cho lợn, ví dụ: so sánh với insulin aspart trong chế phẩm lâm sàng (FIASP®) hoặc so sánh với các chất tương tự insulin tương tự của phương pháp trước theo quy trình này. Các chất tương tự có thể được kiểm tra các thông số dược động học và/hoặc dược lực học.

Các phương pháp chung được sử dụng

Trong quá trình gây mê để đặt ống thông tĩnh mạch vĩnh viễn, lợn được kiểm tra bằng siêu âm với và máy quét siêu âm Esaote kiểu "MyLabFive" và loại đầu dò tuyến tính "LA435 6-18 MHz".

Giữa cổ giữa tai và xương bả vai, ở bên phải và bên trái, diện tích 2 x 2 cm không có cơ nằm dưới và thích hợp để tiêm dưới da được xác định và đánh dấu bằng hình xăm.

Lịch cho ăn

Những con lợn được nhịn ăn (không ăn sáng) trước khi thí nghiệm.

Những con lợn ở trong chuồng bình thường của chúng trong toàn bộ thí nghiệm và chúng không được kích thích. Những con lợn được nhịn ăn cho đến khi lấy mẫu máu sau 5 giờ, nhưng không được tiếp cận với nước. Sau 5 giờ lấy mẫu máu, lợn được cho ăn thức ăn và táo.

Liều lượng tiêm dưới da

Penfill được gắn trong NovoPen Echo® với kim Novofine 30G 8mm, sử dụng ống nối chuyển tiếp kim có độ sâu 5mm, được sử dụng cho mỗi con lợn. Mỗi con lợn được định liều $10U = 60 \text{ microL}$ chế phẩm chứa chất tương tự insulin 600 nmol/ml.

Lợn được tiêm phân liều vào lớp dưới da ở bên phải hoặc bên trái (đối diện với ống thông) của cổ và kim được giữ trong lớp dưới da tối thiểu 10 giây sau khi tiêm để đảm bảo sự lắng đọng của hợp chất.

Điều trị hạ đường huyết

Sau khi tiêm dưới da, dung dịch glucoza phải sẵn sàng cho tiêm tĩnh mạch để ngăn ngừa hạ đường huyết, tức là 4-5 ống tiêm (20 mL) chứa đầy glucoza 20% vô trùng, sẵn sàng để sử dụng. Chẩn đoán hạ đường huyết dựa vào các triệu chứng lâm sàng và đo đường huyết trên máy đo đường huyết (Glucocard X-meter).

Điều trị gồm có tiêm tĩnh mạch chậm 50-100 ml glucoza 20% (10-20 g glucoza). Glucose được truyền theo từng phần trong vòng 5-10 phút cho đến khi có tác dụng.

Lấy mẫu máu

Kiểm tra tính thông suốt của ống thông tĩnh mạch cảnh trước khi tiến hành thí nghiệm với NaCl 0,9% vô trùng không bổ sung heparin 10 IU/mL.

Trước và sau khi dùng thuốc, mẫu máu sẽ được lấy trong chuồng từ ống thông tĩnh mạch trung tâm vào các thời điểm sau:

Dự đoán (-15, -5), 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 240, 300 phút.

Các mẫu được lấy bằng một công tắc dòng chảy. 4-5 ml máu thải được rút ra và loại bỏ trước khi lấy mẫu.

Mẫu máu 0,8 ml được thu thập vào các ống tráng EDTA để phân tích glucoza và insulin.

Sau mỗi mẫu máu, rửa ống thông bằng 5 ml NaCl 0,9% vô trùng mà không cần thêm 10 IU/mL heparin.

Ống được nghiêng nhẹ tối thiểu 10 lần để đảm bảo trộn đủ máu và chất chống đông máu (EDTA) và sau một phút, nó được đặt trên đá ướt. Các ống này được quay

trong 10 phút ở 3000 vòng/phút và 4°C trong vòng 1 giờ sau khi lấy mẫu. Các mẫu được bảo quản trên đá ướt cho đến khi nhỏ giọt.

Kỹ thuật vô trùng được yêu cầu để tránh vi khuẩn phát triển trong ống thông làm tăng nguy cơ đông máu.

Đóng ống thông sau thí nghiệm

Sau khi mẫu cuối cùng được thu thập vào những ngày dùng thuốc, điều trị tĩnh mạch đơn lẻ với 1 ml cho mỗi 10 kg Pentrexyl® (1 g ampicillin hòa tan trong 10 ml NaCl 0,9%) được dùng chậm. qua ống thông dùng để lấy mẫu máu. Sau điều trị này, ống thông được rửa bằng 10 ml NaCl 0,9%.

Các ống thông được đóng lại bằng 0,5 ml TauroLockHep500 được bơm qua màng như một khóa cho ống thông.

Phân tích mẫu máu

Glucosa huyết tương: 10 μ l huyết tương được nhỏ giọt vào 500 μ l dung dịch để đo nồng độ glucosa trong huyết tương trong máy phân tích tự động BIOSEN.

Insulin huyết tương: 1 x 50 μ l huyết tương được nhỏ giọt vào ống Micronic® 0,65 ml (thiết lập ELISA/LOCI/SPA) để phân tích.

Huyết tương được bảo quản đông lạnh ở -20°C.

Tính toán PK: Diện tích dưới đường cong (AUC) đến vô cùng và AUC, AUC0-5, AUC0-10, AUC0-15, AUC0-20 và AUC0-30 một phần, được tính bằng phân tích không ngăn áp dụng phương pháp tính toán nhật ký tuyến tính trong Phoenix 64 (Certara, Hoa Kỳ). Tỷ lệ giữa AUC/AUCinf một phần được sử dụng làm thước đo tốc độ hấp thu dựa trên các đặc tính iv tương tự đối với các chất tương tự insulin ở lợn LYD.

Fig 1 và Fig 2 thể hiện rằng các chất tương tự của sáng chế phù hợp hơn để sử dụng trong bơm insulin hơn FIASP® vì thời gian bắt đầu tác dụng của chúng nhanh hơn so với FIASP®; mức glucosa tối thiểu cho các chất tương tự insulin theo sáng chế thấp hơn so với FIASP®. Hơn nữa, hiệu ứng bù tác dụng nhanh hơn đối với các chất tương tự insulin theo sáng chế khi so sánh với FIASP®, độ bù tác động nhanh hơn có lợi cho bơm insulin.

Trong một số dấu hiệu kỹ thuật của sáng chế đã được minh họa và được mô tả ở đây, có nhiều sự cải biến, thay thế, thay đổi, và tương đương sẽ xuất hiện đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Do đó, cần phải hiểu rằng yêu cầu bảo hộ được đính kèm nhằm mục đích bao gồm tất cả các sửa đổi và các sự thay đổi như vậy như là nằm trong tinh thần thật sự theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chất tương tự insulin, trong đó chất tương tự này bao gồm A9E hoặc A9D và còn bao gồm B3E và/hoặc desB30 liên quan đến insulin người.
2. Chất tương tự insulin theo điểm 1, trong đó chất tương tự này còn bao gồm ít nhất một trong số B26E, B27E và/hoặc B28E.
3. Chất tương tự insulin theo điểm 2, trong đó chất tương tự này còn bao gồm phép thế A21A.
4. Chất tương tự insulin theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất tương tự này là:

A9D, B3E;
 A9E, B3E;
 A9D, desB30;
 A9E, desB30;
 A9D, B3E, desB30;
 A9E, B3E, desB30;
 A9D, B3E, B26E;
 A9E, B3E, B26E;
 A9D, B26E, desB30;
 A9E, B26E, desB30;
 A9D, B3E, B26E, desB30;
 A9E, B3E, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E;
 A9E, A21A, B3E, B26E;
 A9D, A21A, B26E, desB30;
 A9E, A21A, B26E, desB30;
 A9D, A21A, B3E, B26E, desB30;
 A9E, A21A, B3E, B26E, desB30;
 A9D, B3E, B27E;
 A9E, B3E, B27E;
 A9D, B27E, desB30;
 A9E, B27E, desB30;

A9D, B3E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B27E;
A9D, A21A, B27E, desB30;
A9E, A21A, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B28E;
A9E, B3E, B28E;
A9D, B28E, desB30;
A9E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B28E;
A9D, A21A, B28E, desB30;
A9E, A21A, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E;
A9E, B3E, B26E, B27E;
A9D, B26E, B27E, desB30;
A9E, B26E, B27E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E;
A9D, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B27E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, desB30;

A9D, B3E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B27E, B28E;
A9D, B27E, B28E, desB30;
A9E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E;
A9D, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B28E;
A9D, B26E, B28E, desB30;
A9E, B26E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B28E;
A9D, A21A, B26E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B26E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9E, A21A, B3E, B26E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, B28E;
A9E, B3E, B26E, B27E, B28E;
A9D, B26E, B27E, B28E, desB30;
A9E, B26E, B27E, B28E, desB30;
A9D, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
A9E, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30;
A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;
A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E;

A9D, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;

A9E, A21A, B26E, B27E, B28E, desB30;

A9D, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30; hoặc

A9E, A21A, B3E, B26E, B27E, B28E, desB30.

5. Chất tương tự insulin theo điểm 4, trong đó chất tương tự này là:

A9E, B3E, B26E;

A9E, B3E, B27E, B28E;

A9E, B3E, B26E, desB30;

A9E, B3E, B27E, B28E, desB30;

A9D, B3E, B26E, desB30; hoặc

A9E, A21A, B3E, B26E, desB30.

6. Chất tương tự insulin theo điểm 5, trong đó chất tương tự này là A9E, B3E, B26E, desB30.

7. Chất tương tự insulin theo điểm 5, trong đó chất tương tự này là A9E, B3E, B27E, B28E, desB30.

8. Dược phẩm bao gồm chất tương tự insulin theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó chất tương tự insulin có nồng độ từ 0,6mM đến 3mM.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 9, trong đó dược phẩm này không chứa kẽm.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó dược phẩm này bao gồm hợp chất nicotinic, và cụ thể là nicotinamit.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó dược phẩm này không chứa hợp chất nicotinic, và cụ thể là nicotinamit.

13. Chất tương tự insulin theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chất tương tự insulin này ở dạng monome trong dược phẩm không chứa kẽm.

14. Chất tương tự insulin theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chất tương tự insulin này ổn định về mặt hóa học và/hoặc vật lý trong dược phẩm không chứa kẽm.

1/2

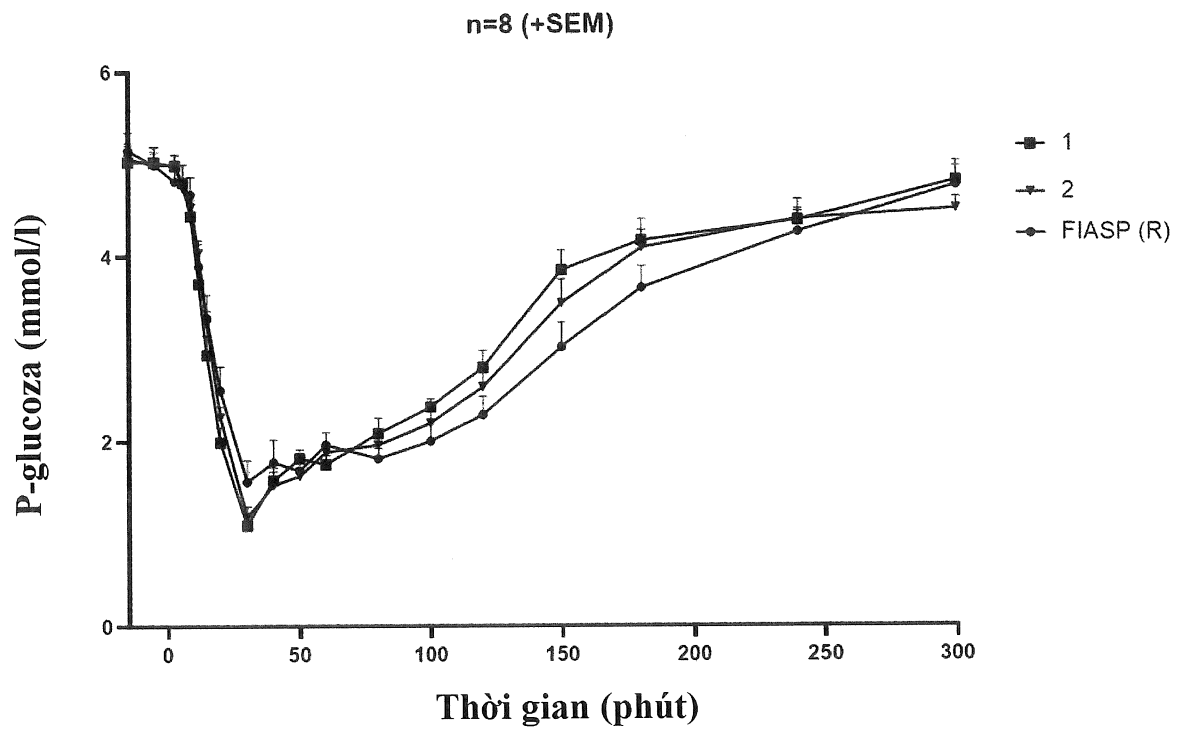


Fig. 1.

2/2

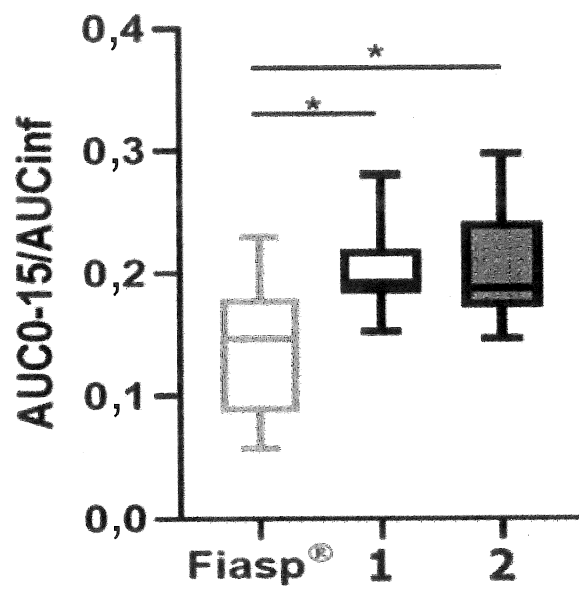


Fig. 2

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Novo Nordisk A/S

<120> CHẤT TƯƠNG TỰ INSULIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

<130> 190084WO01

<150> EP19215315.3

<151> 2019-12-11

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Người thông tuệ

<400> 1

Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu
1				5					10					15	

Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn
				20

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Người thông tuệ

<400> 2

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

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

<210> 3

<211> 21

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi chất tương tự [A9E] của insulin người theo ví dụ 1, 2, 3 và

4

<400> 3

Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Thr	Glu	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu
1				5					10					15	

Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn
				20

<210> 4
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chất tương tự chuỗi B [B3E, B26E, desB30] của insulin người theo ví dụ 1

<400> 4

Phe	Val	Glu	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr
1				5				10						15	
Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Glu	Thr	Pro	Lys			
			20				25								

<210> 5
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chất tương tự chuỗi B [B3E, B27E, B28E, desB30] của insulin người of ví dụ 2

<400> 5

Phe	Val	Glu	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr
1				5				10						15	
Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Glu	Glu	Lys			
			20				25								

<210> 6
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chất tương tự chuỗi B [B3E, B26E] của insulin người theo ví dụ 3

<400> 6

Phe	Val	Glu	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr
1				5				10						15	
Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Glu	Thr	Pro	Lys	Thr		
			20				25						30		

<210> 7
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chất tương tự chuỗi B [B3E, B27E, B28E] của insulin người theo ví dụ 4

<400> 7

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

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

<210> 8

<211> 21

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi chất tương tự [A9D] của insulin người theo ví dụ 5

<400> 8

Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Thr	Asp	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu
1				5					10					15	

Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn
			20	

<210> 9

<211> 21

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi chất tương tự [A9E, A21A] của insulin người theo ví dụ 6

<400> 9

Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Thr	Glu	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu
1				5					10					15	

Glu	Asn	Tyr	Cys	Ala
			20	