



(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) 
1-0019450

(51)⁷ **A61K 38/28, 38/26, A61P 5/50**

(13) **B**

(21)	1-2011-01253	(22)	09.10.2009		
(86)	PCT/EP2009/063195	09.10.2009	(87)	WO2010/043566	22.04.2010
(30)	10 2008 051 834.4	17.10.2008 DE			
	10 2008 053 048.4	24.10.2008 DE			
	10 2009 038 210.0	20.08.2009 DE			
(45)	25.07.2018	364	(43)	26.12.2011	285
(73)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (DE) Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Germany				
(72)	WERNER, Ulrich (DE), ROTTHAUSER, Barbel (DE), SMITH, Christopher James (DE)				
(74)	Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)				

(54) **THUỐC CHỨA INSULIN VÀ CHẤT CHỦ VẬN GLP-1, BỘ KIT VÀ DỤNG CỤ CHỨA THUỐC NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến thuốc chứa insulin và ít nhất một chất chủ vận thụ thể GLP-1, phương pháp bào chế thuốc này, và bộ kit chứa thuốc này để điều trị bệnh.**

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận thụ thể GLP-1, sau đây được gọi là chất chủ vận GLP-1, trong đó thuốc này được bào chế và/hoặc sản xuất theo cách sao cho nó chứa insulin và chất chủ vận GLP-1 với lượng định trước và có thể được sử dụng với liều thích hợp với yêu cầu của từng bệnh nhân.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thuốc bao gồm dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một dược phẩm khác, mỗi dược phẩm này chứa ít nhất một insulin và/hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP-1 và chứa ít nhất một insulin và/hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP-1 với phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng dược phẩm.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thuốc bao gồm dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một dược phẩm khác nữa, trong đó dược phẩm thứ nhất chứa ít nhất một insulin, và dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP-1, và trong đó ít nhất một dược phẩm khác nêu trên chứa ít nhất một insulin và ít nhất một hoạt chất khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Khoảng 250 triệu người trên toàn thế giới mắc bệnh đái tháo đường. Đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 1, liệu pháp thay thế lượng insulin nội tiết bị thiếu hụt hiện nay là phương pháp điều trị duy nhất. Bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 phụ thuộc vào việc tiêm insulin suốt đời, thường là vài lần một ngày. Bệnh đái tháo đường typ 2 khác với bệnh đái tháo đường typ 1 ở chỗ thường không có tình trạng thiếu hụt insulin, nhưng trong phần lớn các trường hợp, đặc biệt là giai đoạn tiến triển, việc điều trị bằng insulin, nếu thích hợp, kết hợp với thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống, được coi là phương pháp điều trị có lợi nhất.

Ở những người khỏe mạnh, quá trình tiết insulin của tụy có quan hệ chặt chẽ với nồng độ đường huyết. Mức đường huyết tăng xuất hiện sau bữa ăn sẽ nhanh chóng được bù lại bằng sự tăng tiết insulin tương ứng. Khi đói, nồng độ insulin huyết tương sẽ giảm tới mức cơ bản đủ để đảm bảo cung cấp liên tục glucoza đến các cơ quan và mô nhạy cảm với insulin và để duy trì mức tạo glucoza ở gan thấp vào ban đêm. Việc thay thế insulin nội sinh bằng insulin ngoại sinh, thường bằng cách dùng insulin dưới da không đem lại hiệu quả điều hòa đường huyết sinh lý nêu trên. Thường xuyên có những trường hợp nồng độ đường huyết vượt ra ngoài giới hạn bình thường, hoặc tăng quá cao hoặc xuống quá thấp, và trong trường hợp nghiêm trọng nhất có thể đe dọa tính mạng. Tuy nhiên, nồng độ đường huyết tăng lên theo thời gian, mà không có các triệu chứng ban đầu, cũng sẽ tạo ra một nguy cơ về sức khỏe đáng kể. Nghiên cứu DCCT quy mô lớn tại Mỹ (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) đã chỉ ra một cách rõ ràng rằng mức đường huyết cao trong thời gian dài sẽ gây ra các biến chứng muộn do đái tháo đường. Các biến chứng muộn do đái tháo đường là các tổn thương mao mạch và mạch máu lớn mà trong một số trường hợp biểu hiện ở các bệnh như bệnh võng mạc, bệnh thận hoặc bệnh thần kinh, và có thể dẫn đến tình trạng mù, suy thận, và phải cắt bỏ chi, và ngoài ra có thể đi kèm với nguy cơ rối loạn tim mạch gia tăng. Từ đó, có thể kết luận rằng một phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường được cải thiện trước hết phải có mục tiêu là duy trì đường huyết càng gần với khoảng đường huyết sinh lý càng tốt. Theo khái niệm điều trị bằng insulin tăng cường, điều này đạt được bằng phương pháp tiêm vài lần trong một ngày chế phẩm insulin tác dụng nhanh hoặc tác dụng chậm. Các chế phẩm tác động nhanh được sử dụng vào giờ ăn để bù lại sự gia tăng đường huyết sau khi ăn. Chế phẩm insulin tác dụng chậm nhằm đảm bảo cung cấp insulin ở mức cơ bản, đặc biệt là vào ban đêm mà không gây hạ đường huyết.

Insulin là một polypeptit gồm 51 axit amin, được chia thành hai chuỗi axit amin: chuỗi A có 21 axit amin và chuỗi B có 30 axit amin. Các chuỗi này được liên kết với nhau bởi hai liên kết cầu disulfua. Chế phẩm insulin đã được sử dụng trong nhiều năm để điều trị bệnh đái tháo đường. Các chế phẩm này không chỉ sử

dụng insulin có nguồn gốc tự nhiên, mà gần đây còn sử dụng dẫn xuất insulin và chất tương tự insulin.

Chất tương tự insulin là chất tương tự của insulin có nguồn gốc tự nhiên, cụ thể là insulin của người hoặc động vật, chúng khác nhau ở sự thay thế ít nhất một gốc axit amin tự nhiên bằng axit amin khác và/hoặc sự bổ sung/loại bỏ ít nhất một gốc axit amin ra khỏi insulin có nguồn gốc tự nhiên hoặc nếu không thì giống hệt tương ứng. Axit amin được thay thế có thể là axit amin không có nguồn gốc tự nhiên.

Dẫn xuất insulin là dẫn xuất của insulin có nguồn gốc tự nhiên hoặc chất tương tự insulin thu được bằng cách biến đổi hóa học. Biến đổi hóa học có thể bao gồm, chẳng hạn, thêm một hoặc nhiều nhóm hóa học xác định và thêm một hoặc nhiều axit amin. Nói chung, hoạt tính của dẫn xuất insulin và chất tương tự insulin sẽ bị thay đổi một chút so với insulin của người.

Chất tương tự insulin có tác dụng nhanh được đề cập trong EP 0 214 826, EP 0 375 437 và EP 0 678 522. EP 0 214 826 đề cập đến các phương pháp thay thế axit amin B27 và B28. EP 0 678 522 đề cập đến chất tương tự insulin có các axit amin khác nhau ở vị trí B29, tốt hơn là prolin, và không phải là axit glutamic. EP 0 375 437 đề cập đến chất tương tự insulin có lyzin hoặc arginin ở vị trí B28, có thể tùy ý được biến đổi ở vị trí B3 và/hoặc A21. Chất tương tự insulin có hoạt tính được gia tăng cũng được đề cập trong EP-A-0 885 961.

EP 0419504 đề cập đến các chất tương tự insulin được bảo vệ chống lại sự biến đổi hóa học bằng cách biến đổi asparagin ở vị trí B3 và biến đổi ít nhất một axit amin nữa ở các vị trí A5, A15, A18 hoặc A21.

WO 92/00321 đề cập đến chất tương tự insulin, trong đó ít nhất một axit amin ở các vị trí B1 đến B6 được thay thế bằng lyzin hoặc arginin. Theo WO 92/00321, các insulin này có tác dụng kéo dài. Chất tương tự insulin có tác dụng kéo dài cũng đã được mô tả trong EP-A 0.368.187 và trong đơn yêu cầu cấp patent Đức số 10 2008 003 568.8 và 10 2008 003 566.1.

Chế phẩm insulin trên thị trường chứa insulin có nguồn gốc tự nhiên để thay thế cho insulin khác nhau về nguồn gốc (như insulin bò, lợn, người), cũng như thành phần của chúng, do đó có thể ảnh hưởng đến profile tác dụng của insulin (thời điểm bắt đầu tác dụng và thời gian tác dụng). Bằng cách kết hợp các chế phẩm insulin khác nhau, có thể thu được phổ tác dụng rộng và có thể kiểm soát đường huyết ở nồng độ gần nhất với nồng độ sinh lý. Hiện nay, kỹ thuật ADN tái tổ hợp cho phép sản xuất các insulin biến đổi nói trên. Các loại insulin này bao gồm glargin insulin (Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32)-insulin của người) có thời gian tác dụng kéo dài. Glargin insulin được tiêm dưới dạng dung dịch trong suốt có tính axit, và do đặc tính hòa tan của nó trong khoảng độ pH sinh lý của các mô dưới da, nó được kết tủa ở dạng thể liên hợp hexamer ổn định. Insulin glargin được tiêm một lần hằng ngày và đáng chú ý so với các insulin có tác dụng kéo dài khác do profile hoạt tính huyết thanh phẳng của nó và sự giảm nguy cơ gây hạ đường huyết ban đêm đi kèm (Zsilavec 2:125-130 Schubert et al. (2001)).

Chế phẩm glargin insulin cụ thể có tác dụng kéo dài có dạng dung dịch trong suốt có độ pH axit.

Peptit giống glucagon 1 (GLP-1) là một hormon nội tiết làm tăng đáp ứng insulin sau khi ăn glucoza hoặc chất béo. Thông thường, GLP-1 sẽ điều hòa nồng độ glucagon, làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày, kích thích quá trình sinh tổng hợp (tiền) insulin, làm tăng độ nhạy cảm với insulin và kích thích quá trình sinh tổng hợp glycogen không phụ thuộc insulin (Holst (1999), Curr Med Chem 6:1005, Nauck et al. (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 187, Lopez-Delgado et al. (1998) Endocrine 139:281 1.).

GLP-1 của người có 37 gốc axit amin (Heinrich et al., Endocrinol 115:2176 (1984), Uttenthaler et al., J Clin Endocrinol Metabol (1985) 61: 472). Các mảnh có hoạt tính của GLP-1 bao gồm GLP-1 (7-36) amid và GLP-1 (7-37).

Exendin là một nhóm peptit khác có khả năng giảm nồng độ đường huyết. Exendin có mức độ tương đồng trình tự nhất định với GLP-1 (7-36) (53%, Goke et al. J Biol Chem 268, 19650-55). Exendin-3 và exendin-4 kích thích sự tăng mức sản sinh cAMP của tế bào trong tế bào nang tụy của chuột lang bằng cách tương

tác với thụ thể exendin (Raufman, 1996, Reg peptide 61: 1 -18). Khác với exendin 4, exendin-3 làm tăng mức giải phóng amylaza trong tế bào nang của tụy.

Exendin-3, exendin-4 và chất chủ vận exendin đã được đề xuất để điều trị bệnh đái tháo đường và phòng ngừa chứng tăng đường huyết; các chất này làm giảm nhu động dạ dày và quá trình làm rỗng dạ dày (US 5424286 và WO98/05351).

Chất tương tự exendin được đặc trưng bởi sự thay thế axit amin và/hoặc sự cắt ngắn trình tự exendin-4 tự nhiên ở đầu C. Chất tương tự exendin thuộc loại này được đề cập trong các tài liệu WO 99/07404, WO 99/25727, WO 99/25728.

Hỗn hợp của insulin và GLP-1 đã được đề cập trong WO 2004/005342 để điều trị bệnh đái tháo đường.

Trong thực hành lâm sàng, lượng insulin cần dùng được điều chỉnh theo yêu cầu của từng bệnh nhân đái tháo đường. Mỗi bệnh nhân thường cần sử dụng lượng khác nhau của insulin và/hoặc chất chủ vận GLP-1. Thông thường, liều định trước sẽ được sử dụng bằng cách dùng một lượng chế phẩm xác định có nồng độ xác định. Kết quả là chế phẩm chứa insulin và GLP-1 đồng thời cho phép chỉ sử dụng một tỷ lệ cụ thể của insulin và GLP-1. Điều này có nghĩa là chỉ có một lượng trong số lượng insulin hoặc lượng GLP-1 có thể được điều chỉnh tối ưu với yêu cầu của bệnh nhân. Vì trong thực tế việc điều chỉnh chính xác lượng insulin sử dụng là rất cần thiết, nên có thể giả thiết rằng khi một tỷ lệ cụ thể của insulin với chất chủ vận GLP-1 được sử dụng, chất chủ vận GLP-1 sẽ được sử dụng ở mức dưới liều hoặc quá liều và chính xác một cách ngẫu nhiên là tốt nhất.

Có rất nhiều loại dụng cụ đã biết khác nhau để tiêm hỗn hợp hoạt chất. Các hoạt chất có thể được bào chế thành một chế phẩm và được cho vào một dụng cụ, chẳng hạn bơm tiêm đã được nạp sẵn thuốc. Dụng cụ thuộc loại này cho phép sử dụng liều hỗn hợp, nhưng chỉ ở một tỷ lệ hoạt chất cố định, như trong chế phẩm. Như đã nêu, đây là một nhược điểm khi kết hợp insulin với chất chủ vận GLP-1, vì cần phải sử dụng các lượng insulin và chất chủ vận GLP-1 khác nhau theo yêu cầu điều trị.

Cũng có thể sử dụng hai hoạt chất ở dạng hai chế phẩm riêng biệt, mỗi chế phẩm chứa một trong hai hoạt chất, được tiêm một cách độc lập với nhau, mỗi chế phẩm được tiêm bằng một dụng cụ tiêm (ví dụ như bơm tiêm nạp sẵn thuốc). Trong trường hợp điều trị bằng cách tiêm như tiêm insulin, sự tuân thủ của bệnh nhân là điều kiện tiên quyết để điều trị thành công. Nói chung, trong trường hợp điều trị bằng cách tiêm, chứng đau, sợ kim tiêm, dụng cụ mang theo để tiêm là vấn đề, có thể dẫn đến sự giảm mức độ tuân thủ với quá trình điều trị. Nếu bệnh nhân phải sử dụng hai dụng cụ tiêm riêng biệt, vấn đề này sẽ tăng lên gấp bội.

Một dụng cụ duy nhất để sử dụng insulin và chất chủ vận GLP-1 là có lợi so với việc sử dụng hai dụng cụ riêng biệt để sử dụng insulin và chất chủ vận GLP-1 trên quan điểm của bệnh nhân/người dùng. Hơn nữa, việc sử dụng một dụng cụ duy nhất thay vì hai dụng cụ có thể giảm số bước mà bệnh nhân/người sử dụng cần phải thực hiện, do đó làm giảm mức độ sai sót. Điều này sẽ làm giảm nguy cơ các tác dụng phụ không mong muốn.

Các tài liệu US 4689042, US 5478323, US 5253785 và WO 01/02039 đề cập đến các dụng cụ để sử dụng đồng thời hai chế phẩm tiêm cho bệnh nhân. Các dụng cụ này có hai đồ chứa, mỗi đồ chứa chứa một chế phẩm. Trong các dụng cụ này, hai chế phẩm sẽ được tiêm bằng kim tiêm. Điều này có thể khắc phục được các nhược điểm của việc sử dụng hai dụng cụ riêng biệt. Do quá trình trộn lẫn, sẽ có sự pha loãng nồng độ của hai hoạt chất. Điều này có thể ảnh hưởng bất lợi đến được động học.

Dược động học của insulin, cụ thể là insulin glargin, bị ảnh hưởng bởi sự pha loãng insulin trong chế phẩm được sử dụng. Do đó, để đảm bảo hoạt tính đáng tin cậy của một liều insulin nhất định, nồng độ insulin cần phải được giữ không đổi khi có thể. Việc chia liều cần phải được tiến hành chủ yếu thông qua thể tích chế phẩm insulin được sử dụng. Điều này cũng áp dụng khi sử dụng hỗn hợp insulin và chất chủ vận GLP-1. Khi sử dụng hỗn hợp insulin và chất chủ vận GLP-1, điều kiện này chỉ có thể được đáp ứng nếu cả hai hoạt chất được sử dụng với tỷ lệ cố định với nhau trong một chế phẩm. Nếu cả hai hoạt chất được cung cấp trong hai chế phẩm riêng biệt, và được trộn để tiêm trong một dụng cụ thích hợp (ví dụ,

dụng cụ được đề cập trong WO 01/02039), thì có thể đạt được nồng độ insulin không đổi chỉ khi chế phẩm insulin không bị pha loãng một cách đáng kể bởi chế phẩm chất chủ vận GLP -1. Điều này làm hạn chế khả năng sử dụng liều độc lập của insulin và chất chủ vận GLP-1.

Một giải pháp có thể hiểu được là cung cấp chất chủ vận GLP-1 ở nồng độ cao để việc bổ sung liều chất chủ vận GLP -1 sẽ không pha loãng đáng kể chế phẩm insulin (ví dụ, không quá 10%). Polypeptit như insulin (chẳng hạn, insulin glargin, Lantus ®) hoặc chất chủ vận GLP-1 không thể được cô đặc một cách không giới hạn. Thứ nhất, độ tan của protein bị hạn chế, và nồng độ protein cao có thể làm thay đổi đặc tính chảy của dung dịch. Vấn đề quan trọng nhất của việc sử dụng các dung dịch có nồng độ hoạt chất cao là độ chính xác của liều. Ở nồng độ cao, cần phải sử dụng lượng nhỏ hoặc phải tiến hành chia liều thành các dung dịch khác nhau. Có nhiều dụng cụ đã biết để chia liều chính xác lượng nhỏ hoặc rất nhỏ. Tuy nhiên, các dụng cụ này rất đắt tiền và dựa trên cơ chế vận hành, các dụng cụ này chỉ dùng cho những người có kinh nghiệm, như trong phòng thí nghiệm, chẳng hạn. Nói chung, do bệnh nhân sẽ tự tiêm insulin và/hoặc chất chủ vận GLP-1, nên việc sử dụng các dụng cụ này để sử dụng insulin và/hoặc chất chủ vận GLP-1 bị loại bỏ. Chẳng hạn, các dụng cụ được đề cập trong tài liệu US 4689042, 5478323, 5253785 và WO 01/02039 cho phép bệnh nhân tự tiêm dung dịch hoạt chất, là không thích hợp để sử dụng các lượng nhỏ hoặc rất nhỏ.

Vấn đề phát sinh khi tiêm hỗn hợp insulin và chất chủ vận GLP-1 là như sau:

- tỷ lệ các hoạt chất cần phải thay đổi được;
- dược động học của ít nhất một hoạt chất (insulin) bị ảnh hưởng bởi quá trình cô đặc/pha loãng;
- dược động học của ít nhất một hoạt chất khác (chất chủ vận GLP -1) không bị ảnh hưởng, hoặc không bị ảnh hưởng đáng kể bởi quá trình cô đặc/pha loãng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc có thể khắc phục ít nhất một phần các nhược điểm nêu trên. Một mục đích khác là chỉ cần sử dụng thuốc một lần duy nhất trong một ngày.

Bất ngờ là đã phát hiện ra rằng hỗn hợp của insulin với chất chủ vận GLP-1 có tác dụng hiệp đồng trong việc điều hòa đường huyết trong giai đoạn sau ăn và sau khi hấp thu so với khi chỉ sử dụng insulin hoặc chất chủ vận GLP-1:

- Hoạt tính cao hơn dựa trên sự kết hợp các hoạt tính bổ sung đối với mức đường huyết khi đói và sau khi ăn, có tác dụng bổ sung cho nhau (ví dụ 2 và 3). Hỗn hợp nói trên có tác dụng làm giảm nồng độ glucoza sau khi ăn (nghĩa là tăng mức độ dung nạp glucoza) giống như khi chỉ sử dụng chất chủ vận GLP-1, và còn có tác dụng làm giảm nồng độ glucoza sau khi hấp thu giống như insulin (ví dụ 9).
- Giảm nguy cơ hạ đường huyết (các ví dụ 2 đến 4).
- Điều hòa nồng độ glucoza huyết đến nồng độ glucoza huyết bình thường (ví dụ 8).
- Cải thiện khả năng dung nạp glucoza và làm giảm nồng độ glucoza sau khi hấp thu (Ví dụ 9).
- Tác dụng hiệp đồng của hỗn hợp này đối với nồng độ glucoza được quan sát trong khoảng nồng độ chất chủ vận GLP-1 bằng 10 lần (hệ số 10). (Ví dụ 6 so với các ví dụ 4 và 2). Chỉ trong trường hợp liều GLP-1 tương đối nhỏ và/hoặc tỷ lệ insulin so với GLP-1 tương đối lớn thì hoạt tính của insulin chiếm ưu thế.
- Duy trì chức năng của tế bào beta (ví dụ 10).
- Giảm cân.
- Tất cả các ví dụ cho thấy chất chủ vận GLP-1 và insulin không có tương tác bất lợi.
- Nhờ tác dụng đối với nồng độ đường huyết khi đói, sau ăn và sau khi hấp thu, có thể giảm số lần dùng hỗn hợp xuống còn một lần một ngày.

Sáng chế đề cập đến thuốc chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP-1, trong đó thuốc này được bào chế theo cách sao cho nó chứa mỗi chất

insulin và chất chủ vận GLP-1 với lượng định trước và có thể được sử dụng với liều phù hợp với yêu cầu của mỗi bệnh nhân.

Thuốc theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2.

Thuốc theo sáng chế cho phép điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu đến nồng độ đường huyết bình thường một cách hiệu quả hơn ở bệnh nhân bị đái tháo đường, cụ thể là đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2.

Tốt hơn nếu thuốc này được sử dụng để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu khi đói, sau khi ăn và/hoặc sau khi hấp thu của bệnh nhân bị đái tháo đường, đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2. Tốt hơn nữa nếu thuốc này được sử dụng để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu sau khi ăn và /hoặc sau khi hấp thu của bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2. Tác dụng điều chỉnh trong ngữ cảnh này có nghĩa là có thể đạt được nồng độ đường huyết bình thường hoặc gần như bình thường. Mức đường huyết bình thường là nồng độ glucoza trong máu nằm trong khoảng bình thường (khoảng 60 đến 140mg/dl tương ứng với 3,3 đến 7,8mmol/l). Biên độ dao động này bao gồm nồng độ đường huyết khi đói, sau ăn và sau khi hấp thu.

Sau ăn và sau hấp thu là những thuật ngữ quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. "Sau khi ăn" được sử dụng ở đây dùng để chỉ giai đoạn sau bữa ăn và/hoặc sau khi nạp glucoza trong thử nghiệm. Giai đoạn này ở đối tượng khỏe mạnh được đặc trưng bởi sự tăng và giảm lại của nồng độ glucoza trong máu. "Sau khi hấp thu" hoặc "giai đoạn sau khi hấp thu" được sử dụng ở đây để chỉ giai đoạn sau giai đoạn "sau khi ăn". Giai đoạn sau khi ăn thường kết thúc tối đa 4 giờ sau bữa ăn và/hoặc sau khi nạp glucoza. Giai đoạn sau hấp thu thường kết thúc tối đa 8 đến 16 giờ.

Thuốc theo sáng chế cũng được sử dụng để cải thiện khả năng dung nạp glucoza trong việc điều trị bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2. Tác dụng cải thiện khả năng dung nạp glucoza có nghĩa là được phẩm theo sáng chế làm giảm nồng độ glucoza huyết sau khi ăn. Tác dụng cải thiện khả năng dung nạp glucoza cũng có nghĩa là được phẩm theo sáng chế làm

giảm nồng độ glucoza trong máu sau khi hấp thu. Tác dụng làm giảm có nghĩa là nồng độ glucoza trong máu gần như đạt tới giá trị bình thường hoặc gần đến mức bình thường.

Thuốc theo sáng chế có khả năng giảm nguy cơ hạ đường huyết có thể xảy ra, ví dụ như trong giai đoạn sau hấp thu. Tốt hơn nếu thuốc theo sáng chế được sử dụng để ngăn ngừa chứng hạ đường huyết để điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là với bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2, chứng hạ đường huyết có thể xảy ra trong giai đoạn sau khi hấp thu.

Thuốc theo sáng chế có thể duy trì chức năng của tế bào β của tụy. Tốt hơn nếu, thuốc theo sáng chế được sử dụng để ngăn ngừa tình trạng giảm chức năng tế bào β của tuyến tụy ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2. Sự giảm chức năng của các tế bào β có thể do quá trình chết tế bào theo chương trình.

Hơn nữa, thuốc theo sáng chế có thể có tác dụng giảm cân và/hoặc ngăn ngừa tăng cân ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là bệnh đái tháo đường typ I hoặc typ II. Ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là bệnh đái tháo đường typ 2, tăng cân và thừa cân là vấn đề thường gặp. Do đó, việc sử dụng thuốc theo sáng chế có thể hỗ trợ điều trị tình trạng thừa cân.

Cần hiểu rằng thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị nhiều hơn một chỉ định được ưu tiên được đề cập ở đây ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2. Vì vậy, sáng chế không chỉ bao gồm các chỉ định được ưu tiên riêng biệt mà còn bao gồm tập hợp tùy ý của các chỉ định này. Thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị một hoặc nhiều chỉ định được mô tả ở đây ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt ở những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2, chẳng hạn để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu khi đói, sau khi ăn và sau khi hấp thu, để cải thiện khả năng dung nạp glucoza, ngăn ngừa chứng hạ đường huyết, ngăn ngừa tình trạng giảm chức năng của tế bào β của tuyến tụy, giảm cân và/hoặc ngăn ngừa tăng cân. Tốt hơn nếu thuốc theo sáng chế được sử dụng để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu khi

đói, sau khi ăn và/hoặc sau khi hấp thu, cải thiện khả năng dung nạp glucoza và/hoặc ngăn ngừa tình trạng hạ đường huyết.

Thuốc theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để tạo ra sản phẩm y tế để điều trị một hoặc nhiều tình trạng nêu trên, chẳng hạn để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu khi đói, sau khi ăn và sau khi hấp thu, để cải thiện khả năng dung nạp glucoza, ngăn ngừa tình trạng hạ đường huyết, ngăn ngừa tình trạng giảm chức năng của tế bào β của tuyến tụy, giảm cân và/hoặc ngăn ngừa tăng cân.

Ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP -1 cũng có thể được sử dụng để sản xuất sản phẩm để điều trị một hoặc nhiều chỉ định nêu trên, chẳng hạn để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu khi đói, sau khi ăn và sau khi hấp thu, để cải thiện khả năng dung nạp glucoza, ngăn ngừa tình trạng hạ đường huyết, ngăn ngừa tình trạng giảm chức năng của tế bào β của tuyến tụy, giảm cân và/hoặc ngăn ngừa tăng cân.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Sáng chế được minh họa bằng các hình vẽ và ví dụ sau, tuy nhiên, các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Fig.1 thể hiện thiết kế thử nghiệm về mức độ dung nạp glucoza qua đường miệng.

Fig.2 thể hiện thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của insulin glargin so với thuốc vờ.

Fig.3 thể hiện thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của AVE0010 so với thuốc vờ.

Fig.4 thể hiện thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của hỗn hợp AVE0010-insulin glargin đối với nồng độ glucoza trong máu.

Fig.5 thể hiện thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của hỗn hợp AVE0010/insulin glargin đối với nồng độ insulin trong huyết tương và lượng c-peptit.

Fig. 6 thể hiện thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của việc giảm liều AVE0010 với các tỷ lệ khác nhau so với insulin glargin trong dược phẩm hỗn hợp.

Fig.7 thể hiện tác dụng của hỗn hợp AVE0010-insulin glargin đối với nồng độ glucoza trong máu ở chuột đái tháo đường/rối loạn lipit huyết.

Fig.8 thể hiện tác dụng của hỗn hợp AVE0010-insulin glargin trong thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng ở chuột đái tháo đường/rối loạn lipit huyết.

Fig.9 thể hiện tác dụng của hỗn hợp AVE0010-insulin glargin đối với quá trình chết tế bào theo chương trình của tế bào β gây bởi xytokin và sự ngộ độc lipit *in vitro*.

Fig.10 thể hiện hệ thống “Coverall có 3 bút”.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP-1 có thể được đưa vào cùng một dược phẩm. Trong trường hợp này, dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai và, tùy ý ít nhất một dược phẩm khác sẽ được tạo ra, mỗi dược phẩm chứa insulin và chất chủ vận GLP-1. Vì vậy, sáng chế đề cập đến thuốc bao gồm dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một dược phẩm khác, mỗi dược phẩm này chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP -1, và chứa ít nhất một insulin và/hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP -1 này với phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng của thuốc này.

Theo sáng chế, thuật ngữ “tùy ý ít nhất một dược phẩm khác” để chỉ rằng ngoài dược phẩm thứ nhất và thứ hai, thuốc theo sáng chế có thể chứa ít nhất một dược phẩm khác. Do đó, thuốc theo sáng chế có thể bao gồm, chẳng hạn, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn 10 dược phẩm theo sáng chế.

Thuốc được ưu tiên là thuốc bao gồm dược phẩm thứ nhất và thứ hai theo sáng chế.

Tương tự, thuốc được ưu tiên bao gồm dược phẩm thứ nhất, thứ hai, và thứ ba theo sáng chế.

Tương tự, thuốc được ưu tiên bao gồm được phẩm thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư theo sáng chế.

Tương tự, thuốc được ưu tiên bao gồm được phẩm thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm theo sáng chế.

Phần trọng lượng của ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP -1 có thể được chọn trong được phẩm thứ nhất, được phẩm thứ hai, và, nếu được sử dụng, trong ít nhất một được phẩm khác sao cho các được phẩm này chứa các tỷ lệ khác nhau của insulin với chất chủ vận GLP -1 dựa trên phần trọng lượng.

Trong trường hợp này, được phẩm thứ nhất có thể chứa tỷ lệ nhỏ nhất của insulin với chất chủ vận GLP -1, và được phẩm thứ hai có thể chứa tỷ lệ lớn hơn. Nếu có mặt ít nhất một được phẩm khác, được phẩm này có thể chứa tỷ lệ lớn hơn. Nếu được phẩm khác cũng có mặt, được phẩm này có thể chứa tỷ lệ nêu trên lớn hơn nữa. Do đó, các được phẩm này có thể chứa tỷ lệ insulin với chất chủ vận GLP -1 tính theo phần trọng lượng, tăng từ được phẩm thứ nhất đến được phẩm thứ hai và đến các được phẩm tiếp theo nếu được sử dụng.

Phần trọng lượng của một trong số hai hoạt chất, có nghĩa là phần trọng lượng của ít nhất một insulin hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP -1, trong được phẩm thứ nhất, được phẩm thứ hai, và ít nhất một được phẩm khác, nếu có, tốt hơn là được chọn trong mỗi trường hợp sao cho có thể sử dụng liều lượng định trước của hoạt chất bằng cách sử dụng một thể tích xác định của được phẩm thứ nhất, thứ hai và/hoặc ít nhất một được phẩm khác. Được đặc biệt ưu tiên là hoạt chất này là ít nhất một insulin.

Phần trọng lượng của hoạt chất còn lại trong hai hoạt chất, có nghĩa là ít nhất một insulin hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP -1, trong được phẩm thứ nhất, được phẩm thứ hai, và ít nhất một được phẩm khác, nếu có, tốt hơn là được chọn sao cho tỷ lệ của insulin với chất chủ vận GLP-1, dựa trên phần trọng lượng, sẽ tăng từ được phẩm thứ nhất tới được phẩm thứ hai và tới các được phẩm khác nữa, nếu được sử dụng. Được đặc biệt ưu tiên nếu hoạt chất này là ít nhất một chất chủ vận GLP -1.

Hơn nữa, phần trọng lượng của hoạt chất còn lại trong hai hoạt chất trong các dược phẩm này được xác định sao cho một trong số các dược phẩm có thể được chọn sao cho liều lượng của hoạt chất thứ nhất trong số hai hoạt chất cần được sử dụng và liều lượng của hoạt chất thứ hai cần được sử dụng được chứa trong một thể tích xác định. Do đó, dược phẩm được chọn sẽ chứa tỷ lệ hoạt chất mong muốn.

Theo lý thuyết, có thể tạo ra dược phẩm chứa từng tỷ lệ trọng lượng cần thiết để điều trị theo phần trọng lượng của ít nhất một insulin với ít nhất một chất chủ vận GLP -1 để thu được liều tối ưu, phù hợp với yêu cầu của cả hai hoạt chất cho từng bệnh nhân.

Theo sáng chế, một số lượng cụ thể các dược phẩm này là đủ để cung cấp các liều lượng cần thiết trong thực tế của hai hoạt chất. Đối với mỗi bệnh nhân, khoảng liều được xác định trong một giai đoạn điều trị phù hợp của từng hoạt chất trong hai hoạt chất. Liều lượng sử dụng ở đây cần phải tăng giảm về cơ bản trong khoảng liều này đối với bệnh nhân cụ thể mà không có tình trạng dùng liều quá thấp hoặc liều quá cao bất kỳ.

Đáng ngạc nhiên là, đã phát hiện được rằng tác dụng hiệp đồng của hỗn hợp của ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP -1 đối với nồng độ glucoza trong huyết tương xảy ra trong khoảng liều lượng chất chủ vận GLP -1 gấp 10 lần (hệ số 10). Vì lượng insulin cần được điều chỉnh thích hợp và chia liều một cách chính xác cho từng bệnh nhân, nên khoảng nồng độ có tác dụng hiệp đồng của chất chủ vận GLP -1 sẽ cho phép dược phẩm theo sáng chế chứa một tỷ lệ xác định của ít nhất một insulin với ít nhất một chất chủ vận GLP -1 để cung cấp khoảng liều có tác dụng điều trị của insulin đồng thời với một lượng có tác dụng hiệp đồng của chất chủ vận GLP -1. Tỷ lệ này có thể được chọn sao cho mỗi liều insulin mong muốn sẽ có một liều tương ứng của ít nhất một chất chủ vận GLP -1 nằm trong khoảng liều mong muốn, chẳng hạn, khoảng liều có tác dụng hiệp đồng. Như đã nêu, tỷ lệ này của dược phẩm thứ nhất, thứ hai và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, của thuốc theo sáng chế cũng có thể được chọn sao cho tỷ lệ này tăng dần từ dược phẩm thứ nhất đến dược phẩm thứ hai và ít nhất các dược phẩm khác, nếu có.

Nếu liều lượng chất chủ vận GLP -1 ở liều lượng insulin mong muốn của một dược phẩm (chẳng hạn, dược phẩm thứ nhất) nằm ngoài khoảng liều chất chủ vận GLP -1 mong muốn nêu trên (thường là cao hơn khoảng liều này), thì dược phẩm tiếp theo (ví dụ, dược phẩm thứ hai) hoặc dược phẩm khác có tỷ lệ của ít nhất một insulin với ít nhất một chất chủ vận GLP -1 lớn hơn sẽ được chọn để sử dụng, trong đó lượng chất chủ vận GLP -1 ở liều lượng insulin mong muốn nằm trong khoảng mong muốn. Tỷ lệ này của dược phẩm thứ nhất, thứ hai và ít nhất một dược phẩm khác, của thuốc theo sáng chế còn có thể được chọn sao cho khoảng liều insulin tương ứng với liều lượng mong muốn của ít nhất một chất chủ vận GLP -1 sẽ trùng nhau hoặc chồng lên nhau. Được ưu tiên là khoảng liều sẽ chồng lên nhau. Khoảng liều chồng lên nhau có nghĩa là có thể chọn ít nhất hai dược phẩm, ở liều lượng mong muốn của ít nhất một insulin, mỗi dược phẩm chứa một lượng của ít nhất một chất chủ vận GLP -1 nằm trong khoảng liều mong muốn.

Chẳng hạn, ba dược phẩm là đủ để điều chỉnh liều lượng của ít nhất một insulin đối với một bệnh nhân cụ thể đến mức liều được chọn nằm trong khoảng từ 15 đến 80 đơn vị insulin và đồng thời tới liều chất chủ vận GLP -1 nằm trong khoảng từ 10 đến 20 μ g (ví dụ 11).

Cũng có thể tạo ra thuốc theo sáng chế trong đó tỷ lệ nêu trên được chọn sao cho mỗi liều chất chủ vận GLP -1 mong muốn sẽ có một liều tương ứng của ít nhất một insulin nằm trong khoảng liều mong muốn, chẳng hạn, khoảng liều có tác dụng hiệp đồng. Tỷ lệ nêu trên của dược phẩm thứ nhất, thứ hai và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, của thuốc này còn có thể được chọn sao cho các khoảng liều của chất chủ vận GLP -1 tương ứng với liều lượng mong muốn của ít nhất một insulin sẽ trùng lên nhau hoặc chồng lên nhau. Được ưu tiên là khoảng liều sẽ chồng lên nhau. Khoảng liều trùng lên nhau có nghĩa là có thể chọn ít nhất hai dược phẩm mà ở liều lượng mong muốn của ít nhất một chất chủ vận GLP -1, mỗi dược phẩm chứa lượng của ít nhất một insulin nằm trong khoảng liều lượng mong muốn.

Tốt hơn, nếu thuốc theo sáng chế chứa không quá 10 dược phẩm được xác định như trên, tốt hơn nữa nếu không quá 5 dược phẩm, không quá 4 dược phẩm, không quá 3 dược phẩm hoặc 2 dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một insulin với phần trọng lượng giống nhau hoặc khác nhau. Chẳng hạn, ít nhất hai trong số các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một insulin với phần trọng lượng gần giống nhau.

Được ưu tiên là dược phẩm thứ nhất, thứ hai, và các dược phẩm khác, nếu có, sẽ chứa ít nhất một insulin với phần trọng lượng gần giống nhau và ít nhất một chất chủ vận GLP -1 với phần trọng lượng khác nhau.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất chủ vận GLP-1 ở với phần trọng lượng giống nhau hoặc khác nhau. Chẳng hạn, ít nhất hai trong số các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất chủ vận GLP-1 với phần trọng lượng gần giống nhau.

Được ưu tiên là dược phẩm thứ nhất, thứ hai, và các dược phẩm khác, nếu có, sẽ chứa ít nhất một chất chủ vận GLP-1 với phần trọng lượng gần giống nhau và ít nhất một insulin với phần trọng lượng khác nhau.

Ngoài dược phẩm thứ nhất, thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, thuốc theo sáng chế còn có thể bao gồm ít nhất một dược phẩm khác chứa ít nhất một insulin hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP -1. Thuốc theo sáng chế cũng có thể bao gồm ít nhất một dược phẩm khác chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP -1 với tỷ lệ phần trọng lượng giống như dược phẩm thứ nhất, thứ hai hoặc dược phẩm khác, nếu có được mô tả ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, dược phẩm thứ nhất chứa ít nhất một insulin và dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1, thuốc này được bào chế để sử dụng độc lập các dược phẩm thứ nhất và thứ hai này.

Ví dụ 12 chỉ ra cách có thể bào chế hỗn hợp của hai hoặc nhiều hoạt chất sao cho khi hai hoặc nhiều dược phẩm được kết hợp với nhau, cả hai hoạt chất có thể được sử dụng với lượng mong muốn bất kỳ và theo tỷ lệ mong muốn bất kỳ

với nhau. Điều này tính đến thực tế là không được pha loãng ít nhất một trong số các hoạt chất do quá trình kết hợp (chẳng hạn, bằng cách trộn lẫn ngay trước khi sử dụng).

Sáng chế đề cập đến thuốc chứa hoạt chất thứ nhất và hoạt chất thứ hai, và tùy ý, ít nhất một hoạt chất khác, các hoạt chất này được đưa vào dược phẩm thứ nhất, dược phẩm thứ hai và tùy ý, ít nhất một dược phẩm khác. Hoạt chất thứ nhất có mặt trong tất cả các dược phẩm. Hoạt chất thứ hai có mặt trong dược phẩm thứ hai, và ít nhất một hoạt chất khác, nếu có, sẽ có mặt trong ít nhất một dược phẩm khác tùy ý nêu trên. Do đó, dược phẩm thứ hai và mỗi dược phẩm khác sẽ chứa hoạt chất thứ nhất cùng với hoạt chất khác.

Do đó, sáng chế đề cập đến thuốc chứa dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một dược phẩm khác, dược phẩm thứ nhất chứa ít nhất một hoạt chất thứ nhất, và dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một hoạt chất thứ nhất và ít nhất một hoạt chất thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác chứa ít nhất một hoạt chất thứ nhất và ít nhất một hoạt chất khác. Hoạt chất ở đây có thể là hoạt chất mong muốn bất kỳ.

Tốt hơn nếu dược phẩm thứ nhất chỉ chứa ít nhất một hoạt chất thứ nhất.

Dược phẩm thứ nhất, thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, có thể chứa hoạt chất thứ nhất với phần trọng lượng gần giống nhau hoặc với phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng dược phẩm.

Được ưu tiên là dược phẩm thứ nhất, dược phẩm thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, chứa hoạt chất thứ nhất với phần trọng lượng gần giống nhau so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Theo cách này, có thể đảm bảo rằng có thể sử dụng một tỷ lệ mong muốn bất kỳ của dược phẩm thứ nhất và thứ hai và, nếu có, một tỷ lệ mong muốn bất kỳ của dược phẩm thứ nhất và ít nhất một dược phẩm khác, liều lượng hoạt chất thứ nhất được tính theo tổng lượng các dược phẩm được sử dụng. Thông qua tỷ lệ của hai dược phẩm, có thể tăng liên tục lượng hoạt chất chỉ có mặt trong dược phẩm thứ hai, và trong ít nhất một dược phẩm khác, nếu có. Do đó, theo cách này, có thể dễ dàng chia liều một lượng bất kỳ và tỷ lệ mong muốn bất kỳ của hoạt chất thứ nhất với hoạt chất thứ hai và của hoạt chất

thứ nhất so với hoạt chất khác, nếu có, mà không làm thay đổi nồng độ của hoạt chất thứ nhất.

Hoạt chất thứ nhất có thể ít nhất là một insulin. Hoạt chất thứ hai có thể ít nhất là một chất chủ vận GLP -1. Được ưu tiên là thuốc theo sáng chế chứa được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một được phẩm khác, được phẩm thứ nhất chứa ít nhất một insulin, được phẩm thứ hai chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP -1, và ít nhất một được phẩm khác chứa ít nhất một insulin và ít nhất một hoạt chất khác.

Tốt hơn nếu được phẩm thứ nhất chứa hoạt chất duy nhất là ít nhất một insulin.

Hoạt chất khác có thể là hoạt chất mong muốn bất kỳ. Cụ thể hơn, hoạt chất khác là hoạt chất được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân bị đái tháo đường (typ 1 hoặc typ 2), bao gồm hoạt chất để điều trị các rối loạn đi kèm với bệnh đái tháo đường.

Được phẩm thứ nhất, thứ hai, và ít nhất một được phẩm khác, nếu có, có thể chứa insulin với phần trọng lượng gần bằng nhau hoặc với phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng được phẩm.

Được ưu tiên là được phẩm thứ nhất, được phẩm thứ hai, và ít nhất một được phẩm khác, nếu có, chứa insulin với phần trọng lượng gần bằng nhau so với tổng trọng lượng được phẩm. Theo cách này, có thể đảm bảo rằng có thể sử dụng tỷ lệ mong muốn bất kỳ của được phẩm thứ nhất và thứ hai và, nếu thích hợp, tỷ lệ mong muốn bất kỳ của được phẩm thứ nhất và ít nhất một được phẩm khác, việc chia liều insulin được thực hiện thông qua tổng lượng các được phẩm được sử dụng. Thông qua tỷ lệ của hai được phẩm này, có thể tăng không theo bậc lượng hoạt chất chỉ có mặt trong được phẩm thứ hai, và nếu thích hợp, trong ít nhất một được phẩm khác. Do đó, theo cách này, có thể dễ dàng chia liều một lượng bất kỳ và tỷ lệ mong muốn bất kỳ của insulin với chất chủ vận GLP -1 và của insulin với hoạt chất khác, nếu thích hợp, mà không làm thay đổi nồng độ của ít nhất một insulin.

Theo sáng chế, thuật ngữ “phần trọng lượng gần bằng nhau” của một hoạt chất trong hai dược phẩm có nghĩa là một trong hai dược phẩm này chứa hoạt chất với phần trọng lượng, chẳng hạn, cao hơn không quá 10%, không quá 5%, không quá 1% hoặc không quá 0,1% so với phần trọng lượng của nó trong dược phẩm kia.

Hoạt chất thứ nhất cũng có thể là ít nhất một chất chủ vận GLP -1. Hoạt chất thứ hai có thể là ít nhất một insulin. Dược ưu tiên là thuốc theo sáng chế chứa dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một dược phẩm khác, dược phẩm thứ nhất chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1, dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1 và ít nhất một insulin, và ít nhất một dược phẩm khác chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1 và ít nhất một hoạt chất khác.

Tốt hơn nếu dược phẩm thứ nhất chứa hoạt chất duy nhất là ít nhất một chất chủ vận GLP -1.

Dược phẩm thứ nhất, thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, có thể chứa chất chủ vận GLP -1 với phần trọng lượng gần giống nhau hoặc phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng dược phẩm. Dược ưu tiên là dược phẩm thứ nhất, dược phẩm thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1 với phần trọng lượng gần bằng nhau so với tổng trọng lượng dược phẩm.

Do đó, sáng chế đề cập đến thuốc có một số ưu điểm so với các thuốc đã biết chứa các dược phẩm riêng biệt, mỗi dược phẩm chứa một hoạt chất, cụ thể hơn là insulin hoặc chất chủ vận GLP -1, các ưu điểm này bao gồm:

- Tỷ lệ của hoạt chất thứ nhất với hoạt chất thứ hai và tỷ lệ của hoạt chất thứ nhất với ít nhất một hoạt chất khác, nếu có, có thể được chọn tùy ý bởi người sử dụng.
- Vì hoạt chất thứ nhất có mặt trong tất cả các dược phẩm, cụ thể hơn là với phần trọng lượng như nhau, nên hoạt chất này sẽ không bị pha loãng khi dược phẩm thứ nhất được trộn với dược phẩm thứ hai và với các dược phẩm khác, nếu thích hợp. Điều này là rất quan trọng đối với các hoạt chất như

insulin, chẳng hạn, trong đó được động học bị ảnh hưởng bởi quá trình cô đặc/pha loãng.

- Thẻ tích thuốc tiêm được giảm đi (ví dụ 12). Do đó, có sự giảm mức độ pha loãng của hoạt chất thứ hai (chẳng hạn, chất chủ vận GLP -1) và của hoạt chất khác, nếu thích hợp.

Sáng chế còn đề cập đến bộ kit chứa thuốc theo sáng chế. Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng bởi nhân viên y tế hoặc bởi người không có chuyên môn y tế, cụ thể hơn là bởi chính bệnh nhân hoặc người hỗ trợ như người thân. Trong bộ kit theo sáng chế, các dược phẩm riêng biệt theo sáng chế được đóng vào các gói riêng biệt, và do đó bệnh nhân có thể chọn được phẩm thích hợp với yêu cầu của mình và sử dụng lượng thích hợp với yêu cầu này. Bộ kit theo sáng chế bao gồm, chẳng hạn, thuốc theo sáng chế ở dạng bộ bơm tiêm, lọ thủy tinh và/hoặc bút tiêm chứa dược phẩm theo sáng chế.

Có rất nhiều cách trong đó thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng. Thuốc này có thể sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Thuốc này có thể được tiêm, bằng cách sử dụng dụng cụ tiêm thích hợp có hoặc không có kim tiêm. Hơn nữa, thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách xông. Trong trường hợp này, dược phẩm có thể được xông ở dạng lỏng hoặc dạng bột. Hơn nữa, thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng thuốc xịt, cụ thể hơn là dạng xịt mũi. Ngoài ra, thuốc này còn có thể được sử dụng dưới da. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết các phương pháp sử dụng này và có thể bào chế thuốc theo sáng chế sao cho có thể sử dụng thuốc hiệu quả bằng một trong số các phương pháp này. Các dược phẩm của thuốc theo sáng chế tốt hơn là ở dạng lỏng. Hơn nữa, được ưu tiên là thuốc theo sáng chế được dùng ngoài đường tiêu hóa, cụ thể hơn là bằng phương pháp tiêm.

Sáng chế còn đề cập đến dụng cụ để sử dụng thuốc theo sáng chế. Dụng cụ này chứa các dược phẩm của thuốc theo sáng chế trong các đồ chứa riêng biệt, và cho phép các dược phẩm này được chia liều một cách độc lập. Dụng cụ theo sáng chế có thể là dụng cụ để sử dụng dược phẩm ngoài đường tiêu hóa. Dụng cụ theo sáng chế có thể là dụng cụ để tiêm có hoặc không có kim tiêm. Hơn nữa, dụng cụ

theo sáng chế có thể là dụng cụ xông, trong trường hợp này có thể xông được phẩm ở dạng lỏng hoặc dạng bột. Hơn nữa, dụng cụ này có thể là dụng cụ xịt, cụ thể hơn là dụng cụ xịt mũi. Ngoài ra, dụng cụ này có thể là dụng cụ để dùng thuốc qua da. Được ưu tiên theo sáng chế là dụng cụ để sử dụng thuốc ngoài đường tiêu hóa, cụ thể hơn là dụng cụ để tiêm.

“Pha trộn” là thuật ngữ quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và trong dược học dùng để chỉ quá trình xử lý cuối cùng, như chia liều và đóng gói, chẳng hạn, dược phẩm để cho người sử dụng cuối cùng sử dụng. Theo sáng chế “được pha trộn” và “pha trộn” có nghĩa là các dược phẩm theo sáng chế được đóng gói theo cách thích hợp với lượng có hiệu quả điều trị để có thể chọn một cách thích hợp ít nhất một trong số các dược phẩm của thuốc theo sáng chế để chia liều theo mong muốn của ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP-1. Đường sử dụng được dự định là sử dụng ngoài đường tiêu hóa, tốt hơn là tiêm, tốt hơn nữa là tiêm dưới da. Bao gói thích hợp là bơm tiêm hoặc lọ thủy tinh có nắp thích hợp, từ đó, có thể lấy được liều có hiệu quả điều trị khi cần. Tương tự, các loại bút tiêm là thích hợp để dùng insulin bao gồm đồ chứa (ví dụ, hộp) chứa dược phẩm theo sáng chế.

“Bào chế” là thuật ngữ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và trong lĩnh vực dược học dùng để chỉ quá trình sản xuất thuốc và dược phẩm, và bào chế chúng cùng với tá dược. Theo sáng chế, “bào chế” có nghĩa là dược phẩm theo sáng chế được tạo ra ở dạng thích hợp cho phép sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hoạt chất. Cụ thể hơn, việc bào chế được dự định để sử dụng thuốc ngoài đường tiêu hóa, tốt hơn là để tiêm, tốt hơn nữa là để tiêm dưới da.

Theo sáng chế, thuật ngữ “chất chủ vận GLP -1” bao gồm GLP-1, chất tương tự và dẫn xuất của chúng, exendin-3 và chất tương tự và dẫn xuất của chúng, exendin-4 và chất tương tự và dẫn xuất của chúng. Dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều hoạt chất được chọn độc lập từ nhóm bao gồm peptit giống glucagon-1 (GLP-1), chất tương tự và dẫn xuất của GLP-1, exendin-3, chất tương tự và dẫn xuất của exendin-3, exendin-4, chất tương tự và dẫn xuất của exendin-4

và muối được dụng của chúng. Cũng được đề cập theo sáng chế là các hợp chất có hoạt tính sinh học của GLP-1.

Chất tương tự GLP-1 và dẫn xuất của chúng được đề cập trong WO 98/08871, exendin-3, chất tương tự và các dẫn xuất của exendin-3, exendin-4 và các chất tương tự và các dẫn xuất của exendin-4 được đề cập trong WO 01/04156, WO 98/30231, US 5424286, EP 99 610043.4, WO 2004/005342 và WO 04/035623. Các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo. Exendin-3 và exendin-4 và các chất tương tự và dẫn xuất của chúng được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế để làm chất chủ vận GLP -1. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp mong muốn bất kỳ của exendin-3 và exendin-4 được mô tả trong các tài liệu này, và chất tương tự và dẫn xuất của chúng để làm chất chủ vận GLP -1. Tốt hơn nếu ít nhất một chất chủ vận GLP -1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm exendin-4, chất tương tự và các dẫn xuất của exendin-4 và muối được dụng của chúng.

Chất chủ vận GLP -1 được ưu tiên hơn nữa là chất tương tự của exendin-4 được chọn từ nhóm bao gồm:

H-desPro³⁶-Exendin-4-Lys₆-NH₂,

H-des(Pro^{36,37})-Exendin-4-Lys₄-NH₂,

H-des(Pro^{36,37})-Exendin-4-Lys₅-NH₂ và muối được dụng của chúng.

Chất chủ vận GLP -1 được ưu tiên là chất tương tự của exendin-4 được chọn từ nhóm bao gồm:

desPro³⁶ [Asp²⁸]Exendin-4 (1 -39),

desPro³⁶ [I soAsp²⁸] Exendin-4 (1 -39),

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendin-4 (1 -39),

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸] Exendin-4 (1 -39),

desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] Exendin-2 (1 -39),

desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]Exendin-2 (1 -39)

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4 (1 -39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]Exendin-4 (1 -39) và muối được dùng của chúng.

Chất chủ vận GLP -1 được ưu tiên khác là chất tương tự của exendin-4 được chọn từ nhóm đã nêu, trong đó peptit LyS₆-NH₂ được gắn vào đầu C của chất tương tự của exendin-4.

Chất chủ vận GLP-1 được ưu tiên là chất tương tự của exendin-4 được chọn từ nhóm bao gồm:

H-(LyS)₆- des Pro³⁶ [Asp²⁸]Exendin-4(1 -39)-Lys₆-NH₂

des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ Exendin-4(1 -39) -NH₂,

H-(LyS)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendin-4(1 -39) -NH₂,

H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendin-4(1 -39) -NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendin-4(1 -39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(LyS)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendin-4(1 -39)-(Lys)₆-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendin-4(1 -39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(LyS)₆- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4(1 -39)-Lys₆-NH₂,

H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵]Exendin-4(1 -39) -NH₂,

H-(LyS)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵,

Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂, H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵,

Asp²⁸]Exendin-4(1-39) -NH₂, des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4(1

-39)-(Lys)₆-NH₂, H-(LyS)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4(1-

39)-(Lys)₆-NH₂, H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-

4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-(LyS)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-

NH₂, des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ Exendin-4(1 -39) -NH₂,

H-(LyS)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendin-4(1 -39) -NH₂, H-

Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendin-4(1 -39) -NH₂, des

Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendin-4(1 -39)-(Lys)₆-NH₂, H-(LyS)₆- des

Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂, H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(LyS)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂, des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]Exendin-4(1-39) -NH₂, H-(LyS)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4(1-39) -NH₂, H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendin-4(1-39) -NH₂, des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-(LyS)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] Exendin-4(1-39)-(LyS)₆-NH₂ và muối được dụng của chúng.

Chất chủ vận GLP-1 được ưu tiên hơn được chọn từ nhóm bao gồm Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoyl)))GLP-1 (7-37) [Liraglutide] và muối được dụng của chúng.

Chất chủ vận GLP-1 được ưu tiên hơn là AVE0010. AVE0010 có trình tự Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Hợp chất này được công bố là SEQ ID NO:93 trong WO 01/04156. Được ưu tiên là muối được dụng của AVE0010.

Thuật ngữ “ít nhất một chất chủ vận GLP-1” bao gồm hỗn hợp của các chất chủ vận GLP-1 được đề cập ở đây được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế, chẳng hạn hỗn hợp mong muốn bất kỳ của hai hoặc nhiều chất chủ vận GLP-1 được chọn từ các chất chủ vận GLP-1 được đề cập ở đây.

Tốt hơn nếu ít nhất một chất chủ vận GLP-1 còn độc lập được chọn từ các hợp chất exendin-4, des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ và Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoyl)))GLP-1 (7-37) [Liraglutide] và muối được dụng của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế chứa chất chủ vận GLP-1 với lượng từ 10μg/ml đến 20mg/ml, tốt hơn là 25μg/ml đến 15mg/ml. Đối với các chất chủ vận GLP-1 tan trong môi trường axit đến trung tính, lượng này tốt hơn là từ 20μg/ml đến 300μg/ml và đối với các chất chủ vận GLP-1 tan trong môi trường trung tính đến

kiềm, lượng này tốt hơn là từ 500 μ g/ml đến 10mg/ml. Đối với chất tương tự exendin-4, lượng hoạt chất tốt hơn là từ 20 μ g/ml đến 150 μ g/ml.

Theo sáng chế, thuật ngữ “insulin” không chỉ bao gồm các insulin không bị biến đổi và còn bao gồm chất tương tự insulin, dẫn xuất của insulin và chất chuyển hóa insulin. Dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều insulin được chọn từ nhóm bao gồm insulin (chẳng hạn, insulin không bị biến đổi), chất tương tự insulin, dẫn xuất insulin và chất chuyển hóa insulin và hỗn hợp mong muốn bất kỳ của chúng.

Ít nhất một insulin có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm insulin của bò, chất tương tự, dẫn xuất và chất chuyển hóa của chúng, insulin của lợn, chất tương tự, dẫn xuất và chất chuyển hóa của chúng và insulin của người, chất tương tự, dẫn xuất và chất chuyển hóa của chúng. Tốt hơn là, ít nhất một insulin độc lập được chọn từ insulin của người, chất tương tự, dẫn xuất và chất chuyển hóa của chúng.

Hơn nữa, insulin theo sáng chế có thể độc lập được chọn từ insulin không bị biến đổi, cụ thể hơn là từ insulin của bò, insulin của lợn và insulin của người.

Ít nhất một insulin này có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm insulin của bò, insulin của lợn và insulin của người. Tốt hơn nữa là, ít nhất một insulin này độc lập được chọn từ insulin của người. Insulin theo sáng chế có thể được chọn từ insulin không bị biến đổi, cụ thể hơn là từ insulin của bò, insulin của lợn và insulin của người.

Dẫn xuất insulin theo sáng chế là dẫn xuất của insulin có nguồn gốc tự nhiên và/hoặc chất tương tự insulin, thu được bằng phương pháp biến đổi hóa học. Các biến đổi hóa học có thể bao gồm, chẳng hạn, thêm một hoặc nhiều nhóm chức vào một hoặc nhiều axit amin.

Chất tương tự insulin được đề cập trong EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 885 961, EP 0 419 504, WO 92/00321, đơn yêu cầu cấp patent Đức số 10 2008 003 568.8 và 10 2008 003 566.1 và EP-A 0 368 187 có thể là một phần

của dược phẩm theo sáng chế. Các tài liệu EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321 và EP-A 0 368 187 được đưa viện dẫn ở đây.

Một chất tương tự insulin được ưu tiên theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)- Insulin của người (Insulin glargin, Lantus); Arg(A0)-His(A8)-Glu(A15)-Asp(A18)-Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-amit insulin của người, Lys(B3)-Glu(B29)-insulin của người; Lys^{B28}Pro^{B29}insulin của người (Insulin Lyspro), B28 Asp-insulin của người (Insulin Aspart), insulin của người, trong đó prolin ở vị trí B28 được thay thế bằng Asp, Lys, Leu, Val hoặc Ala và Lys ở vị trí B29 được thay thế bằng Pro; AlaB26-Insulin của người; Des(B28-B30)- Insulin của người; Des(B27)-Insulin của người hoặc B29Lys(ϵ -tetradecanoyl), des(B30)-Insulin của người (Insulin Detemir).

Dẫn xuất insulin được ưu tiên có thể được chọn từ nhóm bao gồm B29-N-myristoyl-des(B30) insulin của người, B29-N-palmitoyl-des(B30) insulin của người, B29-N-myristoyl insulin của người, B29-N-palmitoyl insulin của người, B28-N-myristoyl Lys^{B28}Pro^{B29} insulin của người, B28-N-palmitoyl-Lys^{B28}Pro^{B29} insulin của người, B30-N-myristoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} insulin của người, B30-N-palmitoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} insulin của người, B29-N-(N-palmitoyl-Y-glutamyl)-des(B30) insulin của người, B29-N-(N-lithocholyl-Y-glutamyl)-des(B30) insulin của người, B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)-des(B30)insulin của người và B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)insulin của người.

Tốt hơn nữa là dẫn xuất insulin có thể được chọn từ nhóm bao gồm Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulin của người, Lys^{B28}Pro^{B29} insulin của người (Insulin Lyspro), B28 Asp insulin của người (Insulin Aspart), B29Lys(ϵ -tetradecanoyl), desB30 insulin của người (insulin detemir).

Thuật ngữ “ít nhất một insulin” bao gồm các hỗn hợp của insulin, chất tương tự, dẫn xuất và chất chuyển hóa của chúng được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế, chẳng hạn, hỗn hợp bất kỳ mong muốn của hai hoặc nhiều chất được chọn từ insulin được mô tả ở đây, chất tương tự, dẫn xuất và chất chuyển hóa của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế chứa từ 60 đến 6000nmol/ml, tốt hơn là 240 đến 3000nmol/ml insulin như được xác định ở đây. Phụ thuộc vào loại insulin được sử dụng, nồng độ từ 240 đến 3000nmol/ml sẽ tương ứng với khoảng 1,4 đến 35mg/ml hoặc 40 đến 500 đơn vị/ml.

Trong hệ dụng cụ tiêm Coverall có 2 đến 10 bút, tốt hơn là 3 đến 5 bút, được phẩm chứa từ 20µg/ml chất chủ vận GLP-1 và 100U/ml insulin đến 300µg/ml chất chủ vận GLP-1 và 500U/ml insulin. Tốt hơn nếu dược phẩm này có lượng các hoạt chất nêu trên như sau: 25µg/ml và 100U/ml, 33µg/ml và 100U/ml, 40µg/ml và 100U/ml, 66µg/ml và 100U/ml và 75µg/ml và 100U/ml.

Khoảng liều mong muốn của insulin cụ thể là liều có tác dụng hiệp đồng. Ở đây, lượng này nằm trong khoảng từ 5 đến 100U, tốt hơn là từ 15 đến 80U. Đối với chất chủ vận GLP-1, khoảng liều sẽ là từ 5µg đến 2mg, tốt hơn là từ 10µg đến 1,8mg, tốt hơn nữa là từ 10µg đến 30µg.

Dạng bào chế được ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm dạng lỏng thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, cụ thể hơn là để tiêm, và thích hợp nhất là để tiêm dưới da. Đặc biệt, dược phẩm theo sáng chế là thích hợp để tiêm một lần hằng ngày.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có độ pH axit hoặc pH sinh lý. Tốt hơn nếu độ pH axit nằm trong khoảng từ 1 đến 6,8, tốt hơn nữa là pH từ 3,5 đến 6,8, còn tốt hơn nữa là pH từ 3,5 đến 4,5, tốt nhất là độ pH từ 4,0 đến 4,5. Độ pH sinh lý tốt hơn là trong khoảng từ 4,0 đến 8,5, tốt hơn nữa là pH từ 5,0 đến 8,5, còn tốt hơn nữa là pH 6,0 đến 8,5.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất bảo quản thích hợp. Ví dụ về các chất bảo quản thích hợp bao gồm phenol, m-cresol, rượu benzylic và/hoặc p-hydroxybenzoic este.

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa chất đệm thích hợp. Chất đệm có thể được sử dụng, đặc biệt để tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,5, chẳng hạn bao gồm natri axetat, natri xitrat, natri phosphat v.v..

Mặt khác, dung dịch axit loãng (thường là HCl) hoặc kiềm (thường là NaOH) chấp nhận được về mặt sinh lý là thích hợp để tạo độ pH. Nồng độ được ưu tiên của chất đệm và của muối tương ứng nằm trong khoảng từ 5 đến 250mM, tốt hơn là trong khoảng từ 10 đến 100mM.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ion kẽm. Nồng độ của ion kẽm tốt hơn là trong khoảng từ 0µg/ml đến 500µg/ml, tốt hơn là từ 5µg đến 200µg kẽm/ml.

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa chất đẳng trương thích hợp. Các chất đẳng trương thích hợp gồm có glyxerol, dextroza, lactoza, sorbitol, manitol, glucoza, NaCl, các hợp chất canxi hoặc magie như CaCl_2 v.v.. Glyxerol, dextroza, lactoza, sorbitol, manitol và glucoza thường có nồng độ trong khoảng từ 100 đến 250mM, NaCl có nồng độ tối đa 150mM.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt có thể làm tăng độ ổn định của chế phẩm insulin có tính axit. Bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt, còn có thể tạo ra chế phẩm có độ ổn định cao đối với nhân kết tụ kỵ nước trong vài tháng khi tiếp xúc với nhiệt độ.

Tốt hơn nếu chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm gồm có este và ete của axit béo một phần với rượu đa chức như glyxerol và sorbitol, và các polyol; este và ete của axit béo một phần với glyxerol và sorbitol được chọn từ nhóm bao gồm Span[®], Tween[®], Myrj[®], Brij[®], Cremophor[®]; và các polyol được chọn từ nhóm bao gồm polypropylenglycol, Polyetylenglycol, Poloxamere, Polysorbat, Pluronic, Tetronic. Nồng độ được ưu tiên của chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 5 đến 200µg/ml, tốt hơn là từ 5 đến 120µg/ml và tốt hơn nữa là từ 20 đến 75µg/ml.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các chất phụ gia khác như muối để làm chậm quá trình giải phóng ít nhất một insulin.

Một đối tượng đặc biệt được ưu tiên theo sáng chế là thuốc như được mô tả ở đây chứa ít nhất một insulin độc lập được chọn từ $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ insulin của người (Insulin Lyspro), B28 Asp insulin của người (Insulin Aspart), B29Lys(ϵ -tetradecanoyl), desB30 insulin của người (Insulin Detemir), và insulin glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulin của người), và chứa AVE0010 và/hoặc

muối được dụng của chúng. Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến thuốc như được mô tả ở đây chứa insulin glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulin của người) và AVE0010 (des Pro³⁶Exendin-4(1 - 39)-Lys₆-NH₂) và/hoặc muối được dụng của chúng. Tốt hơn nếu được phẩm trong các thuốc này thường có độ pH axit từ 1 đến 6,8, tốt hơn là pH từ 3,5 đến 6,8, tốt hơn nữa là pH từ 3,5 đến 5,0, tốt nhất là pH từ 4,0 đến 4,5. Ngoài ra, các được phẩm trong thuốc nói trên có thể chứa chất hoạt động bề mặt như được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp của insulin glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulin của người) và AVE0010 (des Pro³⁶Exendin-4(1 - 39)-Lys₆-NH₂) và/hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân bằng bộ kit hoặc thuốc theo sáng chế.

Phương pháp điều trị bệnh nhân theo sáng chế bao gồm bước sử dụng thuốc theo sáng chế chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP-1, thuốc này được bào chế và/hoặc pha trộn sao cho nó chứa mỗi chất insulin và chất chủ vận GLP-1 với lượng định trước và có thể được sử dụng với liều thích hợp với yêu cầu của từng bệnh nhân.

Cụ thể hơn, phương pháp này bao gồm bước sử dụng thuốc chứa được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai, và, tùy ý ít nhất một được phẩm khác, mỗi được phẩm chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP-1, và chứa ít nhất một insulin và/hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP-1 này với phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng được phẩm, phương pháp này bao gồm các bước:

- a) chọn liều lượng của ít nhất một insulin cần sử dụng
- b) chọn liều lượng của ít nhất một chất chủ vận GLP-1 cần sử dụng,
- c) chọn được phẩm trong số được phẩm thứ nhất, thứ hai, và ít nhất một được phẩm khác, nếu có của thuốc chứa liều lượng theo bước a) và b) ở nồng độ sao cho liều lượng trong bước a và b có cùng một thể tích, và
- d) xác định và sử dụng lượng tương ứng với liều theo bước a) và b).

Liều theo bước a) và/hoặc bước b) được xác định theo yêu cầu của từng bệnh nhân.

Bước c) của phương pháp điều trị theo sáng chế có thể được tiến hành trên cơ sở một bảng chia liều. Bảng này có thể là một phần của dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ 11 đề cập đến bảng chia liều theo sáng chế.

Phương pháp điều trị theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng thuốc chứa dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và, tùy ý ít nhất một dược phẩm khác, dược phẩm thứ nhất chứa ít nhất một hoạt chất thứ nhất, và dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một hoạt chất thứ nhất và ít nhất một hoạt chất thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác chứa ít nhất một hoạt chất thứ nhất và ít nhất một hoạt chất khác, và phương pháp này bao gồm các bước:

- (i) chọn liều lượng của ít nhất một hoạt chất thứ nhất cần sử dụng, và xác định tổng lượng của dược phẩm thứ nhất, dược phẩm thứ hai, và ít nhất một dược phẩm khác, nếu có, sao cho liều được chọn của ít nhất một hoạt chất thứ nhất có trong tổng lượng nói trên,
- (ii) chọn liều lượng của ít nhất một hoạt chất thứ hai cần sử dụng và xác định lượng của dược phẩm thứ hai sao cho liều được chọn của ít nhất một hoạt chất thứ hai có trong lượng dược phẩm thứ hai này,
- (iii) nếu thích hợp, chọn liều lượng của ít nhất một hoạt chất khác cần sử dụng, và xác định lượng của ít nhất một dược phẩm khác sao cho liều được chọn của ít nhất một hoạt chất khác có trong lượng của ít nhất một dược phẩm khác này,
- (iv) cho bệnh nhân sử dụng lượng dược phẩm thứ nhất, lượng được sử dụng này tương ứng với tổng lượng như theo bước (i) trừ đi lượng của dược phẩm thứ hai theo bước (ii) và, nếu có, trừ đi lượng của ít nhất một dược phẩm khác theo bước (iii), và
- (v) cho bệnh nhân sử dụng lượng dược phẩm thứ hai được xác định theo bước (ii), và lượng của ít nhất một dược phẩm khác được xác định trong bước (iii), nếu có.

Hoạt chất thứ nhất có thể là insulin. Hoạt chất thứ hai có thể là chất chủ vận GLP -1. Do đó, phương pháp điều trị theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng

thuốc theo sáng chế chứa được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai, và tùy ý, ít nhất một được phẩm khác, được phẩm thứ nhất chứa ít nhất một insulin, và được phẩm thứ hai chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP -1, và ít nhất một được phẩm khác chứa ít nhất một insulin và ít nhất một hoạt chất khác, và phương pháp này bao gồm các bước:

- (i) chọn liều lượng của ít nhất một insulin cần sử dụng, và xác định tổng lượng của được phẩm thứ nhất, được phẩm thứ hai, và, ít nhất một được phẩm khác, nếu có, sao cho liều được chọn của ít nhất một insulin có trong tổng lượng nói trên,
- (ii) chọn liều lượng của ít nhất một chất chủ vận GLP-1 cần được sử dụng và xác định lượng được phẩm thứ hai sao cho liều được chọn của ít nhất một chất chủ vận GLP-1 có trong lượng được phẩm thứ hai này,
- (iii) chọn liều lượng của ít nhất một hoạt chất khác cần sử dụng, nếu có, và xác định lượng của ít nhất được phẩm khác này sao cho liều được chọn của ít nhất một hoạt chất khác có trong lượng của ít nhất một được phẩm khác nói trên,
- (iv) cho bệnh nhân sử dụng lượng được phẩm thứ nhất, lượng được sử dụng này tương ứng với tổng lượng theo bước (i) trừ đi lượng của được phẩm thứ hai theo bước (ii) và trừ đi lượng của ít nhất một được phẩm khác theo bước (iii), nếu có, và
- (v) cho bệnh nhân sử dụng lượng được phẩm thứ hai được xác định theo bước (ii), và lượng của ít nhất một được phẩm khác được xác định trong bước (iii), nếu có.

Hoạt chất thứ nhất cũng có thể là chất chủ vận GLP -1 và hoạt chất thứ hai có thể là insulin. Do đó, phương pháp điều trị theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng thuốc theo sáng chế chứa được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai, và tùy ý, ít nhất một được phẩm khác, được phẩm thứ nhất chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1 và được phẩm thứ hai chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1 và ít nhất một insulin, và ít nhất một được phẩm khác chứa ít nhất một chất chủ vận GLP -1 và ít nhất một hoạt chất khác, và phương pháp này bao gồm bước:

- (i) chọn liều lượng của ít nhất một chất chủ vận GLP-1 cần sử dụng, và xác định tổng lượng của được phẩm thứ nhất, được phẩm thứ hai, và ít nhất một được

phẩm khác, nếu có, sao cho liều được chọn của ít nhất một chất chủ vận GLP-1 có trong tổng lượng nói trên,

- (ii) chọn liều lượng của ít nhất một insulin cần sử dụng và xác định lượng của dược phẩm thứ hai sao cho liều được chọn của ít nhất một insulin có trong lượng dược phẩm thứ hai nói trên,
- (iii) chọn liều lượng của ít nhất một hoạt chất khác cần sử dụng, nếu có, và xác định lượng của ít nhất một dược phẩm khác sao cho liều được chọn của ít nhất một hoạt chất khác có trong lượng của ít nhất một dược phẩm khác này,
- (iv) cho bệnh nhân sử dụng lượng dược phẩm thứ nhất, lượng được sử dụng này tương ứng với tổng lượng như theo bước (i) trừ đi lượng của dược phẩm thứ hai theo bước (ii) và, nếu có, trừ đi lượng của ít nhất một dược phẩm khác theo bước (iii), và
- (v) cho bệnh nhân sử dụng lượng dược phẩm thứ hai được xác định theo bước (ii), và, nếu có, lượng của ít nhất một dược phẩm khác được xác định theo bước (iii).

Các bước (i), (ii) và/hoặc (iii) có thể được tiến hành dựa trên ít nhất một bảng chia liều, bảng này có thể là một phần của thuốc theo sáng chế. Đối với các bước (i), (ii) và (iii) độc lập với nhau, bảng chia liều có thể được cung cấp.

Phương pháp điều trị theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân đái tháo đường, cụ thể hơn là đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2. Cụ thể, phương pháp này được sử dụng để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu khi đói, sau khi ăn và sau khi hấp thu, để cải thiện khả năng dung nạp glucoza, ngăn ngừa tình trạng hạ đường huyết, ngăn ngừa tình trạng giảm chức năng của tế bào β của tuyến tụy, giảm cân và/hoặc ngăn ngừa tăng cân.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế thuốc theo sáng chế, bao gồm bước bào chế và/hoặc pha trộn sao cho thuốc này chứa mỗi chất insulin và chất chủ vận GLP-1 với lượng định trước và có thể được sử dụng với liều thích hợp với yêu cầu của từng bệnh nhân. Trong phương pháp bào chế theo sáng chế, được ưu tiên là thuốc được bào chế theo cách sao cho có thể thu được một trong số các thuốc theo sáng chế được mô tả ở đây, chẳng hạn, thuốc theo sáng chế bao

gồm được phẩm thứ nhất và được phẩm thứ hai, và, tùy ý ít nhất một được phẩm khác, mỗi được phẩm này chứa ít nhất một insulin và ít nhất một chất chủ vận GLP-1, và chứa ít nhất một insulin và/hoặc ít nhất một chất chủ vận GLP-1 này với phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng được phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Mô hình: thử nghiệm mức độ dung nạp glucoza qua đường miệng (OGTT) ở chó: so sánh tác dụng của hỗn hợp insulin glargin-AVE0010 với hai hoạt chất riêng biệt của hỗn hợp này.

Động vật

- Chó béc-giê đực có đường huyết bình thường
- Thể trọng: ~15 kg
- Số con trong một nhóm: $n = 6$

Thiết kế nghiên cứu (xem Fig.1)

- các mũi tiêm dưới da thuốc vờ hoặc được phẩm thử nghiệm tại thời điểm 0
- 2 lần sử dụng glucoza qua đường miệng với lượng 2g glucoza/kg thể trọng tại các thời điểm 30 phút và 5 giờ
- mẫu máu được lấy để xác định nồng độ glucoza trong máu, insulin và c-peptit huyết tương

Chia nhóm ($n = 6$)

- nhóm thuốc vờ (= chế phẩm thuốc vờ Lantus không có API)
- Insulin glargin (0,3IU/kg, tương đương với 1,8nmol/kg). Insulin glargin là Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người.
- AVE0010 (10 μ g/kg dùng qua đường dưới da trong chế phẩm thuốc vờ Lantus, tương đương với 2nmol/kg). AVE0010 là Pro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂.
- hỗn hợp AVE0010-insulin glargin (10 μ g/kg AVE0010/0,3IU/kg Insulin glargin dùng qua đường dưới da)

Ví dụ 2

Thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của insulin glargin so với thuốc vờ

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

- OGTT lặp lại (2g/kg dùng qua đường miệng)
- chó béc-giê đực, n = 6
- Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
- Thuốc vờ = thuốc vờ Lantus
- Insulin glargin (0,3U/kg dùng qua đường dưới da)

Kết quả: dữ liệu được thể hiện trên Fig.2. Việc sử dụng một lần duy nhất insulin glargin không ngăn ngừa sự gia tăng nồng độ glucoza trong máu được kích thích bởi OGTT. Insulin glargin cũng cố tác dụng làm giảm nồng độ glucoza trong máu chậm như dự kiến trong giai đoạn sau hấp thu.

Ví dụ 3

Thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của AVE0010 so với thuốc vờ

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

- OGTT lặp lại (2g/kg dùng qua đường miệng)
- chó béc-giê đực, n = 6
- Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
- Thuốc vờ = thuốc vờ Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg dùng qua đường dưới da)

Kết quả: dữ liệu được thể hiện trên Fig.3. AVE0010 có thể ngăn ngừa sự tăng gần như hoàn toàn nồng độ glucoza trong máu sau khi ăn do OGTT. Không có tác dụng đối với nồng độ glucoza trong máu sau khi hấp thu. Ví dụ này cho thấy tác dụng của AVE0010 đối với sự tăng nồng độ glucoza trong máu sau khi ăn được kích thích bởi OGTT là bổ sung cho tác dụng hạ đường huyết của insulin glargin trong giai đoạn sau hấp thu.

Ví dụ 4

Thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của hỗn hợp AVE0010-insulin glargin đối với nồng độ glucoza trong máu

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

- OGTT lặp lại (2g/kg dùng qua đường miệng)
- chó béc-giê đực, n = 6
- Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
- Thuốc vờ = thuốc vờ Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg dùng qua đường dưới da)
- Insulin glargin (0,3U/kg dùng qua đường dưới da)
- AVE+Lan (= hỗn hợp trộn trước của 10 μ g/kg AVE0010 và 0,3U/kg insulin glargin trong một chế phẩm)

Kết quả: Dữ liệu được thể hiện trên Fig.4. Hỗn hợp có tác dụng đối với sự tăng đường huyết sau khi ăn giống như AVE0010 (ví dụ 3). Tương tự, tác dụng hạ đường huyết của insulin glargin trong giai đoạn sau hấp thu xuất hiện, nhưng bị giảm đi (Ví dụ 2). Đây là tác dụng hiệp đồng của insulin glargin và AVE0010, vì một mình AVE0010 không có tác dụng đối với nồng độ glucoza, nồng độ này lại giảm đi sau khi dùng glucoza, và chính insulin glargin không có tác dụng đối với mức đường huyết sau khi ăn.

Ví dụ 5

Thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của hỗn hợp AVE0010/insulin glargin đối với nồng độ insulin và c-peptit huyết tương

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

- OGTT lặp lại (2g/kg dùng qua đường miệng)
- chó béc-giê đực, n = 6
- Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn

- Thuốc vờ = thuốc vờ Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg dùng qua đường dưới da)
- Insulin glargin (0,3U/kg dùng qua đường dưới da)
- AVE+Lan (= hỗn hợp trộn trước của 10 μ g/kg AVE0010 và 0,3U/kg insulin glargin trong một chế phẩm)

C-peptit được giải phóng trong quá trình chuyển hóa từ proinsulin thành insulin, và được coi là chỉ thị của quá trình tiết insulin bởi tế bào β của tụy. Trong thử nghiệm nạp glucoza, c-peptit có thể được sử dụng để xác định khả năng đáp ứng của tụy.

Kết quả: dữ liệu được thể hiện trên Fig.5a và Fig.5b. Trong nhóm sử dụng hỗn hợp, có sự giảm insulin sau khi ăn, sau đó là sự tăng nồng độ insulin glargin sau hấp thu. Nồng độ c-peptit đối với trường hợp sử dụng hỗn hợp tương ứng với đường cong insulin của AVE0010 trong giai đoạn sau khi ăn, và của insulin glargin trong giai đoạn sau hấp thu.

Ví dụ 6

Thử nghiệm OGTT ở chó: tác dụng của việc giảm liều AVE0010 với các tỷ lệ khác nhau so với insulin glargin trong dạng bào chế hỗn hợp.

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

- OGTT lặp lại (2g/kg dùng qua đường miệng)
- chó béc-giê đực, n = 1 1/6/6/6
- Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
- đối chứng = Lantus-Placebo
- AVE+Lan (= hỗn hợp trộn trước của 0,15 đến 1,0 μ g/kg AVE0010 và 0,3U/kg insulin glargin trong một chế phẩm). Trong các ví dụ từ 2 đến 5, sử dụng nồng độ AVE0010- là 10 μ g/kg.

Kết quả: dữ liệu được thể hiện trên Fig.6. Sự giảm liều AVE0010 từ 10 μ g/kg (ví dụ 4) tới 1 μ g/kg (tức là giảm 10 lần) và sự tăng tỷ lệ insulin glargin với AVE0010

không có tác dụng đối với hoạt tính hiệp đồng của hỗn hợp AVE0010 và insulin glargin (ví dụ 4). Chỉ ở liều AVE0010 nhỏ hơn đáng kể thì tác dụng của hỗn hợp mới bằng với tác dụng của riêng insulin glargin (Fig.2). Do đó, liều AVE0010 có thể thay đổi ít nhất là khoảng 10 lần (tức là hệ số ít nhất bằng 10) mà không làm giảm tác dụng hiệp đồng.

Ví dụ 7

Mô hình: chuột đái tháo đường rối loạn lipid huyết kháng insulin: so sánh hỗn hợp insulin glargin/AVE0010 với hai hoạt chất riêng biệt của nó.

Động vật

- Chuột cái bị đái tháo đường/rối loạn lipid huyết
- Tuổi: 10 đến 11 tuần
- Số lượng trong một nhóm: $n = 10$

Thiết kế nghiên cứu

- Tiêm dưới da thuốc vờ hoặc được phẩm thử nghiệm
- Lấy mẫu máu để xác định nồng độ glucoza trong máu

Chia nhóm

- Thuốc vờ (= chế phẩm Lantus không có API)
- AVE0010 (10 μ g/kg dùng qua đường dưới da)
- Insulin glargin (5IU/kg dùng qua đường dưới da)
- Hỗn hợp AVE0010/insulin glargin (hỗn hợp trộn trước của 10 μ g/kg AVE0010 và 5IU/kg insulin glargin dùng qua đường dưới da)

Ví dụ 8

Tác dụng của hỗn hợp AVE0010/insulin glargin đối với nồng độ glucoza trong máu ở chuột đái tháo đường/rối loạn lipid huyết

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 7.

- Chuột cái đái tháo đường/rối loạn lipid huyết, 10 tuần tuổi
- $n = 10$, giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn

- chất dẫn thuốc = thuốc vờ lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg, dùng qua đường dưới da)
- Lantus (5U/kg dùng qua đường dưới da)
- AVE0010/insulin glargin (= hỗn hợp trộn trước của AVE0010 10 μ g/kg và insulin glargin 5IU/kg trong một chế phẩm)

Kết quả: Dữ liệu được thể hiện trên Fig.7. Ở chuột đái tháo đường/rối loạn lipid huyết, hỗn hợp AVE0010/insulin glargin gây ra sự giảm nồng độ glucoza trong máu rõ ràng hơn và nhanh hơn so với hai hoạt chất riêng rẽ. Do đó, hỗn hợp nói trên có thể làm cho nồng độ đường huyết của chuột đái tháo đường/rối loạn lipid huyết đạt đến gần giá trị bình thường hơn so với từng hoạt chất riêng biệt.

Ví dụ 9

Tác dụng của hỗn hợp AVE0010/insulin glargin trong thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng ở chuột đái tháo đường/rối loạn lipid huyết

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 7. Ngoài ra, thử nghiệm OGTT (2g/kg dùng qua đường miệng trong 30 phút) được tiến hành.

- Chuột cái đái tháo đường/rối loạn lipid huyết, 11 tuần tuổi
- n = 10, giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
- đối chứng = thuốc vờ Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg dùng qua đường dưới da)
- Insulin glargin (5U/kg dùng qua đường dưới da)
- AVE0010/insulin glargin (= hỗn hợp trộn trước của AVE0010 10 μ g/kg và insulin glargin 5U/kg trong một chế phẩm)

Kết quả: dữ liệu được thể hiện trên Fig.8. Hỗn hợp AVE0010/insulin glargin cải thiện đáng kể mức độ dung nạp glucoza và làm giảm nồng độ glucoza sau hấp thu.

Ví dụ 10

Tác dụng của hỗn hợp AVE0010/insulin glargin đối với quá trình chết tế bào theo chương trình của tế bào β gây bởi xytokin và sự ngộ độc lipid *in vitro*

- Dòng tế bào u insulin INS-1 chuột

- Ủ với hợp chất thử nghiệm trong 5 giờ
- Ủ tiếp với hỗn hợp xytokin trong 22 giờ (IFN- γ 1ng/ml + IL-1 β 4ng/ml) hoặc
- Ủ tiếp với FFA 0,5mM trong 18 giờ (palmitat:BSA 3:1)

Thông số được sử dụng đối với quá trình chết tế bào theo chương trình là hoạt tính caspaza-3 và quá trình phá vỡ nhân tế bào, có tương quan với quá trình gây chết tế bào theo chương trình.

Kết quả: Dữ liệu được thể hiện trên Fig.9. Chỉ riêng AVE0010 hoặc insulin glargin (=glargin, Glar) có tác dụng ngăn ngừa quá trình chết tế bào theo chương trình khoảng 40 đến 50%. Hỗn hợp của AVE0010 và insulin glargin có tác dụng ngăn ngừa quá trình chết tế bào theo chương trình tốt hơn đáng kể. Trên cơ sở tác dụng hiệp đồng này, hỗn hợp sẽ làm tăng tác dụng bảo vệ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình gây bởi xytokin và sự ngộ độc lipid.

Ví dụ 11

Hệ thống “Coverall 3 bút” (Fig.10)

3 bút chứa hỗn hợp trộn trước với ba tỷ lệ định trước khác nhau

- Hỗn hợp A: 100U insulin glargin + 66,66 μ g AVE0010 trong một ml
- Hỗn hợp B: 100U insulin glargin + 40 μ g AVE0010 trong một ml
- Hỗn hợp C: 100U insulin glargin + 25 μ g AVE0010 trong một ml

Sử dụng 3 bút chứa hỗn hợp trộn trước: bảng trên Fig. 10 thể hiện ví dụ bắt đầu từ khoảng liều điều trị từ 15 đến 80U trên một liều insulin glargin và 10 đến 20 μ g AVE0010. Đối với một bệnh nhân cụ thể, liều lượng insulin glargin cần sử dụng sẽ được cụ thể hóa hoặc xác định trước. Liều định trước được tra ở cột bên trái. Trong đó các cột hỗn hợp A đến hỗn hợp C nêu cụ thể liều AVE0010 tương ứng trong nằm trong khoảng từ 10 đến 20 μ g, hỗn hợp tương ứng sẽ được chọn, định liều và sử dụng. Các khoảng liều là chồng lên nhau: chẳng hạn, trong trường hợp cần từ 26 đến 30U insulin glargin, có thể chọn hỗn hợp A hoặc hỗn hợp B (với liều AVE0010 cao hơn). Điều tương tự cũng áp dụng cho hỗn hợp B và hỗn hợp C. Chẳng hạn, nếu cần sử dụng liều 50U insulin, thì 0,5ml hỗn hợp B hoặc hỗn hợp C

có thể được sử dụng. Liều này sẽ chứa 20 μ g (hỗn hợp B) hoặc 12,5 μ g (hỗn hợp C) AVE0010.

Kết luận: nếu giả thiết rằng AVE0010 có thể có tác dụng trong khoảng liều từ 10 đến 15 μ g, và tác dụng điều trị trong khoảng từ 15 đến 22 μ g, hầu hết bệnh nhân sử dụng liều insulin glargin từ 15 đến 80U cũng có thể đạt được liều có tác dụng điều trị của AVE0010 trong khoảng từ 10 đến 20 μ g nếu bệnh nhân sử dụng một trong ba bút chứa hỗn hợp trộn sẵn chứa ba tỷ lệ insulin glargin:AVE0010 khác nhau (hỗn hợp A, B hoặc C). Dựa trên khoảng tỷ lệ rộng có thể có của insulin glargin với AVE0010 (ví dụ 6) có tác dụng hiệp đồng, tỷ lệ này trong bút chứa hỗn hợp trộn sẵn có thể được điều chỉnh sao cho đối với mỗi liều insulin glargin sẽ có một liều AVE0010 có tác dụng hiệp đồng trong ít nhất một bút.

Ví dụ 12

Ví dụ này minh họa cách bào chế hỗn hợp của hai hoặc nhiều hoạt chất để khi hai hoặc nhiều dược phẩm được kết hợp với nhau, cả hai hoạt chất có thể được sử dụng với lượng mong muốn bất kỳ và theo tỷ lệ mong muốn bất kỳ với nhau. Chú ý rằng ít nhất một trong số các hoạt chất này không được pha loãng do quá trình kết hợp (chẳng hạn, thông qua quá trình trộn trực tiếp trước khi sử dụng).

Trong ví dụ này, thuật ngữ “hoạt chất A” và “hoạt chất B” để chỉ hoạt chất mong muốn bất kỳ. Cụ thể, hoạt chất A là insulin, và hoạt chất B là chất chủ vận GLP-1. Hoạt chất A cũng có thể là chất chủ vận GLP-1, và hoạt chất B cũng có thể là insulin.

1. Ví dụ so sánh

Trong phương pháp điều trị kết hợp bằng hoạt chất A (chẳng hạn, insulin) và hoạt chất B (chẳng hạn, chất chủ vận GLP-1), đồ chứa 1 dược phẩm, trong đó hoạt chất A ở nồng độ là a mg/ml và đồ chứa 2 chứa dược phẩm, trong đó hoạt chất B ở nồng độ b mg/ml.

Để sử dụng hỗn hợp hai hoạt chất này, thể tích V_1 ml từ đồ chứa 1 và thể tích V_2 ml từ đồ chứa 2 được trộn với nhau.

Để chia liều hai hoạt chất này, ở nồng độ a và b xác định, thể tích V_1 và V_2 cần dùng được chọn phụ thuộc vào lượng hoạt chất A và B cần sử dụng. Thể tích V_1 và V_2 của hai hoạt chất được xác định dựa trên lượng hoạt chất, như sau:

Lượng hoạt chất A: $V_1 \cdot a$ mg

Lượng hoạt chất B: $V_2 \cdot b$ mg

Nồng độ của hoạt chất A và B trong hỗn hợp của hai dược phẩm được xác định như sau.

Hoạt chất A: $x \text{ mg/ml} = V_1 \cdot a / (V_1 + V_2)$

Hoạt chất B: $y \text{ mg/ml} = V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$

$V_1 + V_2$ là tổng thể tích được sử dụng. Điều này có nghĩa là hai hoạt chất sẽ pha loãng lẫn nhau. Do đó, bằng hệ thống này, không thể duy trì nồng độ của hoạt chất A (chẳng hạn, insulin) ở giá trị định trước trong trường hợp thay đổi lượng hoạt chất B.

2. Ví dụ theo sáng chế

Trong ví dụ này, trong phương pháp điều trị kết hợp bằng hoạt chất A (chẳng hạn, insulin) và hoạt chất B (chẳng hạn, chất chủ vận GLP-1), đồ chứa 1 chứa dược phẩm chứa có nồng độ hoạt chất A là a mg/ml và đồ chứa 2 chứa dược phẩm có nồng độ hoạt chất A là a mg/ml và nồng độ hoạt chất B là b mg/ml. Do đó, nồng độ hoạt chất A là giống nhau ở cả hai dược phẩm.

Để sử dụng hỗn hợp hai hoạt chất này, thể tích V_3 ml từ đồ chứa 1 và thể tích V_2 ml từ đồ chứa 2 được trộn với nhau.

Để chia liều hai hoạt chất, ở nồng độ a và b xác định, thể tích V_3 và V_2 cần dùng được chọn phụ thuộc vào lượng hoạt chất A và B cần sử dụng. Thể tích V_3 và V_2 của hai hoạt chất này được xác định dựa trên lượng hoạt chất như sau:

Lượng hoạt chất A: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a)$ mg

Lượng hoạt chất B: $V_2 \cdot b$ mg

Nồng độ của hoạt chất A và B được xác định như sau.

Hoạt chất A: $a \text{ mg/ml} = (V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) / (V_3 + V_2)$

Hoạt chất B: $z \text{ mg/ml} = V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$

$V_3 + V_2$ là tổng thể tích được sử dụng. Từ công thức tính toán trên, rõ ràng là nồng độ của hoạt chất A luôn luôn là $a \text{ mg/ml}$, nghĩa là, nồng độ không đổi, không phụ thuộc vào tỷ lệ thể tích V_3/V_2 được sử dụng.

So sánh ví dụ so sánh với ví dụ theo sáng chế, rõ ràng là với một lượng bằng nhau của hoạt chất A và B, tổng thể tích cần dùng trong ví dụ theo sáng chế là thấp hơn.

Đối với một liều xác định (lượng hoạt chất) của hoạt chất A, lượng hoạt chất trong ví dụ so sánh là: $V_1 \cdot a \text{ mg}$

Trong ví dụ theo sáng chế là: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) \text{ mg}$

Vì lượng hoạt chất cần phải bằng nhau trong cả hai trường hợp,

$$(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) = V_1 \cdot a$$

$$(V_3 + V_2) \cdot a = V_1 \cdot a$$

Suy ra $V_3 + V_2 = V_1$

hoặc $V_3 = V_1 - V_2$

Ở đây, thể tích V_2 trong đó hoạt chất B được sử dụng là như nhau trong cả hai trường hợp.

Tổng thể tích trong ví dụ so sánh là $V_1 + V_2$

Tổng thể tích trong ví dụ theo sáng chế là $V_3 + V_2$

Theo công thức trên, đối với ví dụ theo sáng chế:

$$V_3 + V_2 = V_1 - V_2 + V_2 = V_1$$

Thể tích V_1 là nhỏ hơn so với thể tích $V_1 + V_2$ trong ví dụ so sánh.

Do việc trộn các dược phẩm chứa hoạt chất A và B với dược phẩm chứa hoạt chất A, hoạt chất B sẽ được pha loãng. Mức độ pha loãng này là nhỏ hơn mức

độ pha loãng hoạt chất B trong ví dụ so sánh (nghĩa là, nồng độ $b > \text{nồng độ } z > \text{nồng độ } y$):

$$b > z$$

$$b > V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$$

$$b > b \cdot V_2 / (V_3 + V_2), \text{ trong đó } V_2 / (V_3 + V_2) < 1, \text{ và}$$

$$z > y$$

$$V_2 \cdot b / (V_3 + V_2) > V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$$

$$1 / (V_3 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / (V_1 - V_2 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / V_1 > 1 / (V_1 + V_2)$$

Do đó, hệ thống chia liều theo sáng chế để sử dụng các liều khác nhau của hoạt chất A (chẳng hạn, insulin) và hoạt chất B (chẳng hạn, chất chủ vận GLP-1) có ba ưu điểm so với hệ thống so sánh:

- Nồng độ của hoạt chất A (insulin) có thể được duy trì không đổi ở giá trị định trước.
- Khi liều lượng của hoạt chất A và B cần sử dụng là bằng nhau, tổng thể tích cần sử dụng là nhỏ hơn.
- Mức độ pha loãng hoạt chất B (chẳng hạn, chất chủ vận GLP-1) là nhỏ hơn so với mức độ pha loãng hoạt chất B trong ví dụ so sánh. Do đó, nồng độ hoạt chất B có thể được duy trì trong một khoảng định trước một cách dễ dàng hơn.

Ví dụ theo sáng chế có thể được mở rộng dễ dàng đối với các thuốc chứa ba hoặc nhiều hơn ba hoạt chất, hoạt chất thứ nhất có mặt trong tất cả các dược phẩm (tốt hơn nếu với tỷ lệ trọng lượng bằng nhau), và có ít nhất một hoạt chất khác trong mỗi dược phẩm khác. Dược phẩm thứ nhất có thể được trộn lẫn với từng dược phẩm khác khác với tỷ lệ như nhau mà không pha loãng nồng độ của hoạt chất trong dược phẩm thứ nhất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc chứa dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một dược phẩm khác, mỗi dược phẩm này chứa Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người với lượng 100U/ml và des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 150µg/ml, và chứa Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người và des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ với phần trọng lượng khác nhau so với tổng trọng lượng của dược phẩm.
2. Thuốc theo điểm 1, trong đó phần trọng lượng của Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người và của des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ trong dược phẩm thứ nhất, trong dược phẩm thứ hai, và tùy ý trong ít nhất một dược phẩm khác được chọn sao cho các dược phẩm này chứa các tỷ lệ khác nhau của Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người với des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ tính theo phần trọng lượng.
3. Thuốc chứa dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai, và tùy ý ít nhất một dược phẩm khác, dược phẩm thứ nhất chứa Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người với lượng 100U/ml và dược phẩm thứ hai chứa Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người với lượng 100U/ml và des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 150µg/ml, và ít nhất một dược phẩm khác chứa Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người và ít nhất một hoạt chất khác.
4. Bộ kit chứa thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.
5. Hỗn hợp thuốc chứa (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người và/hoặc muối dược dụng của nó ở nồng độ 100U/ml, và (b) des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ và/hoặc muối dược dụng của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 20µg/ml đến 150µg/ml.

6. Dược phẩm chứa (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người và/hoặc muối dược dụng của nó ở nồng độ 100U/ml, và (b) des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ và/hoặc muối dược dụng của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 20µg/ml đến 150µg/ml.
7. Phương pháp bào chế thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 bao gồm bước bào chế và/hoặc trộn sao cho thuốc này chứa mỗi chất Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin của người và des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ với lượng định trước và có thể được sử dụng với liều phù hợp với yêu cầu của từng bệnh nhân.
8. Dụng cụ chứa thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc bộ kit theo điểm 4, trong đó dụng cụ này chứa các dược phẩm của thuốc trong các đồ chứa riêng biệt và cho phép định liều các dược phẩm này độc lập với nhau.
9. Dụng cụ theo điểm 8, trong đó dụng cụ này được dùng để tiêm.

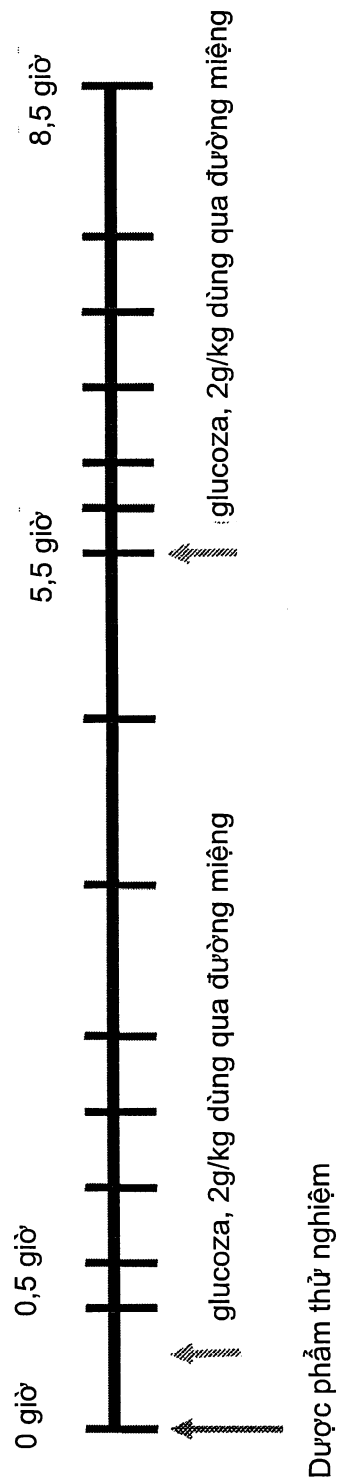


Fig. 1

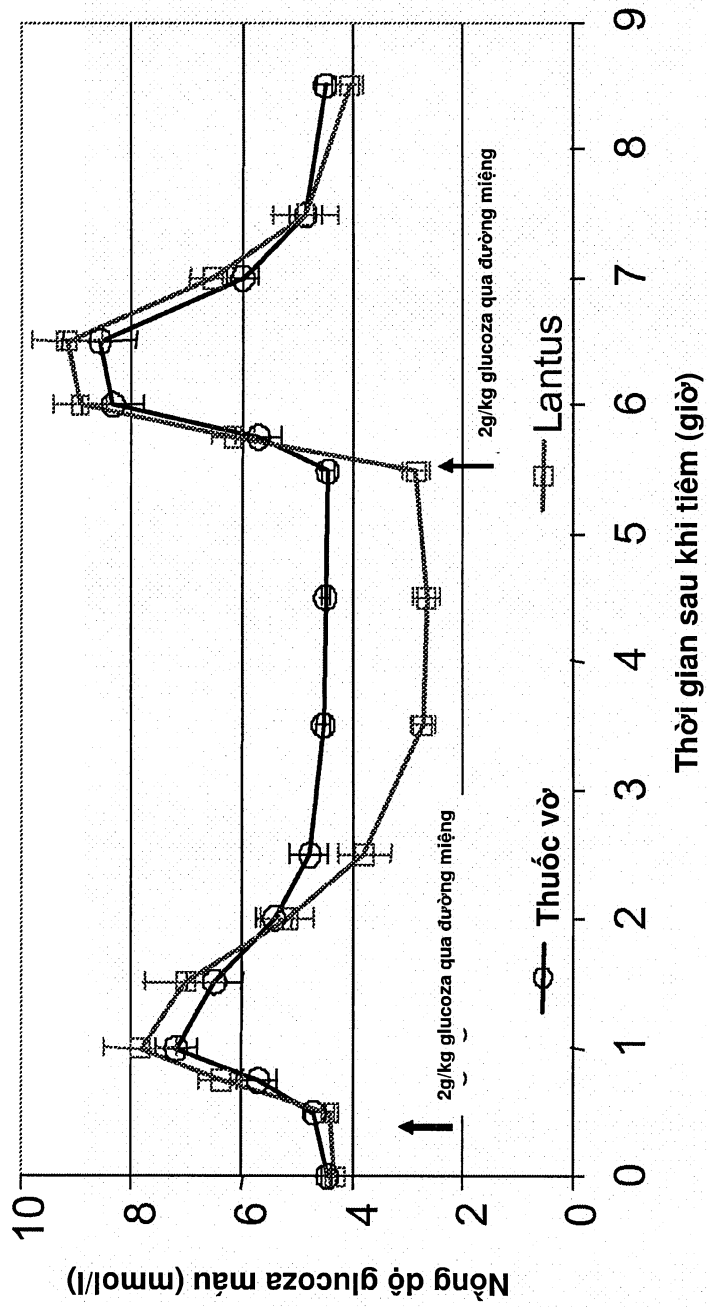


Fig. 2

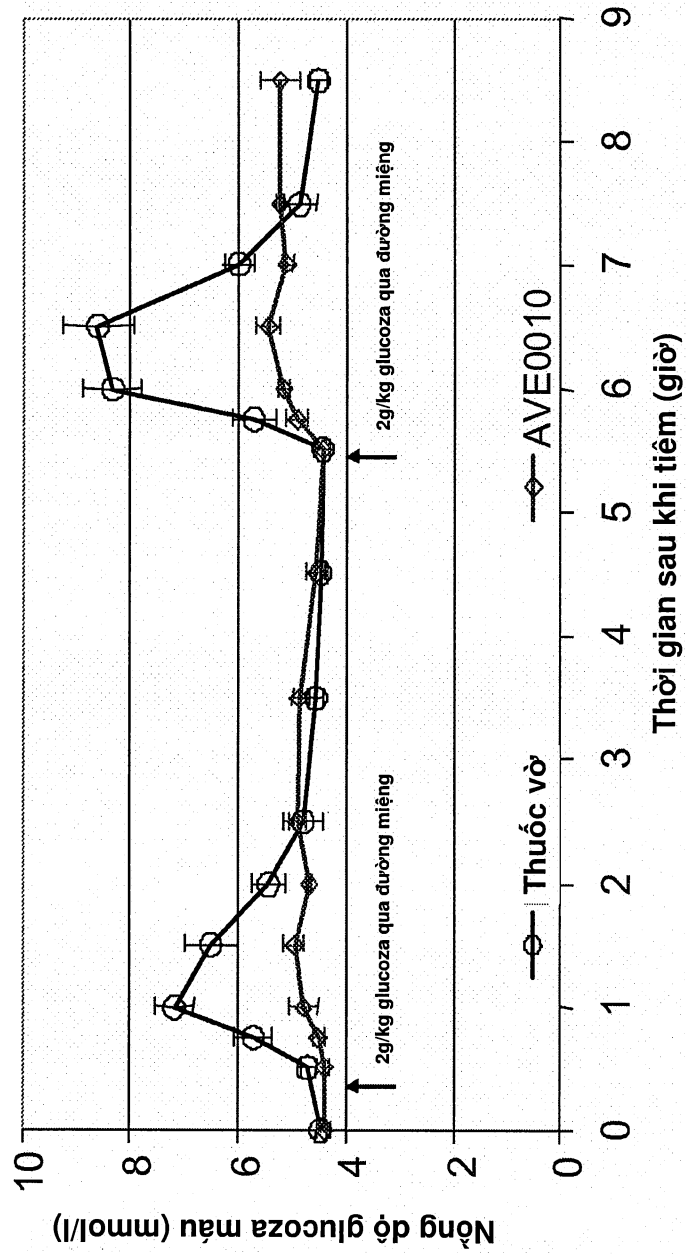


Fig. 3

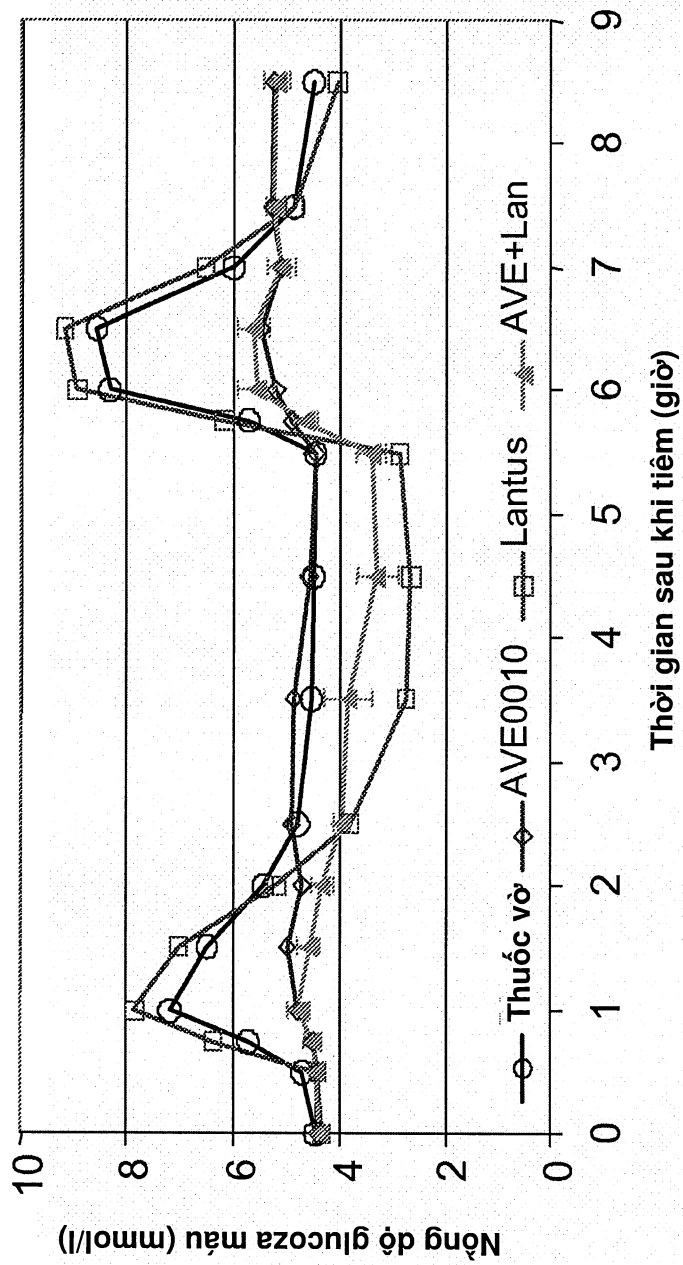


Fig. 4

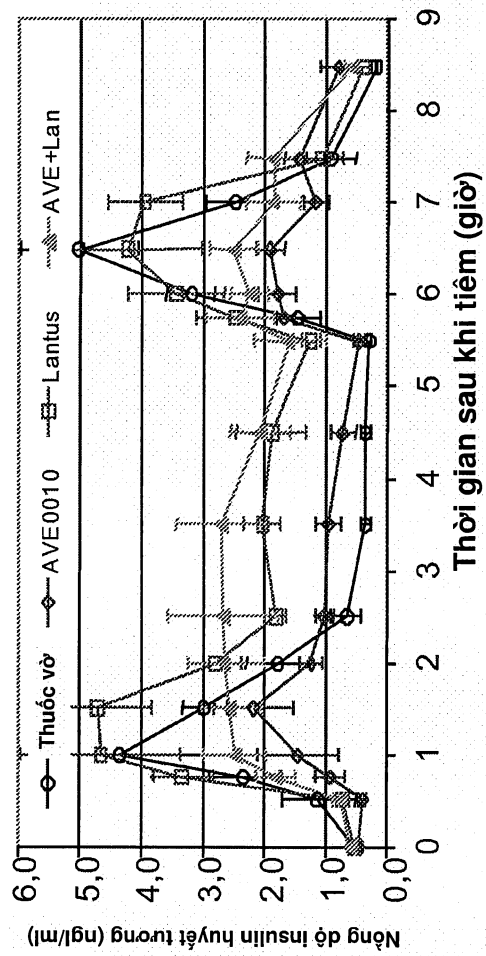


Fig. 5a

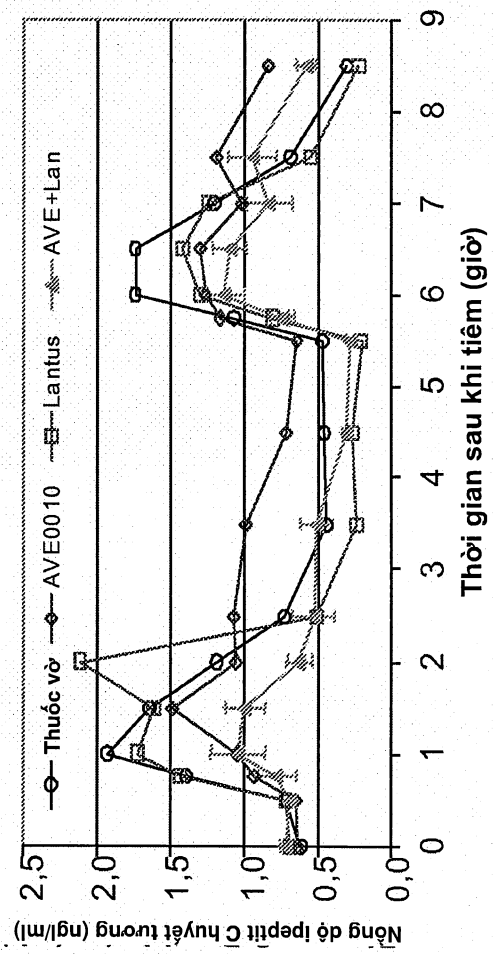


Fig. 5b

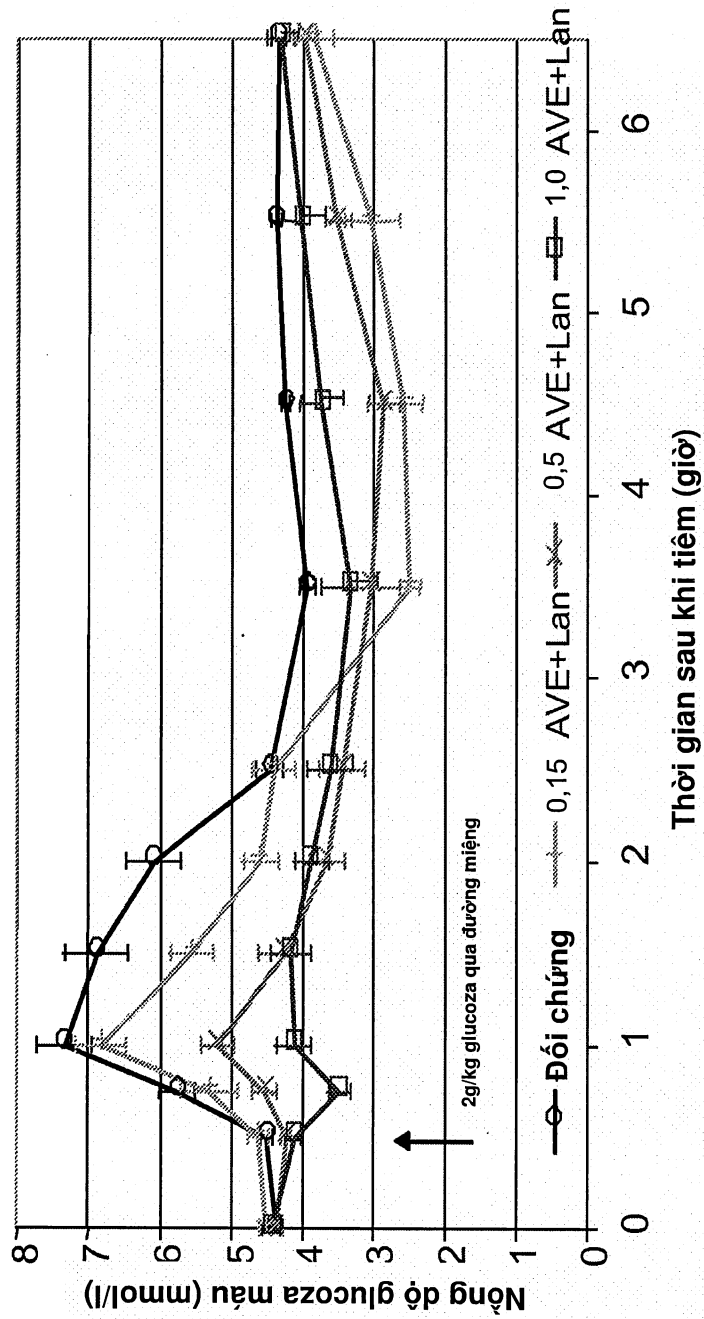


Fig. 6

7/10

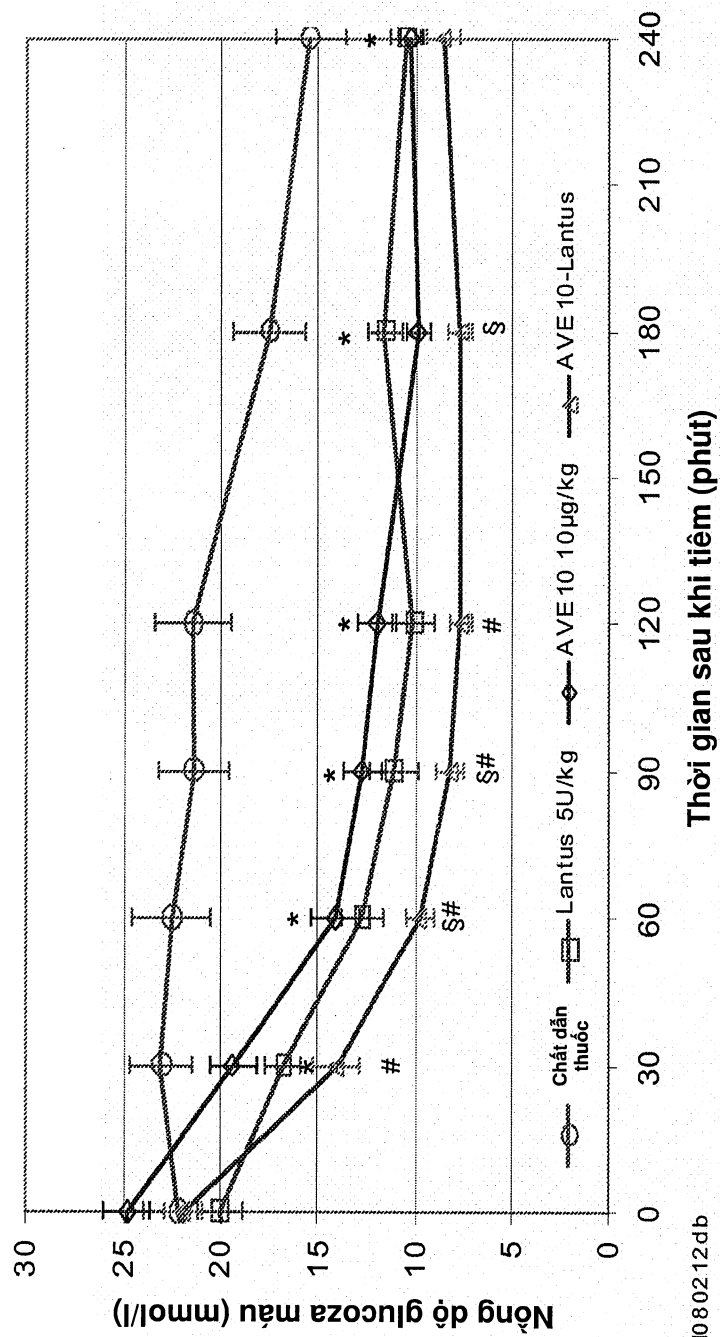


Fig. 7

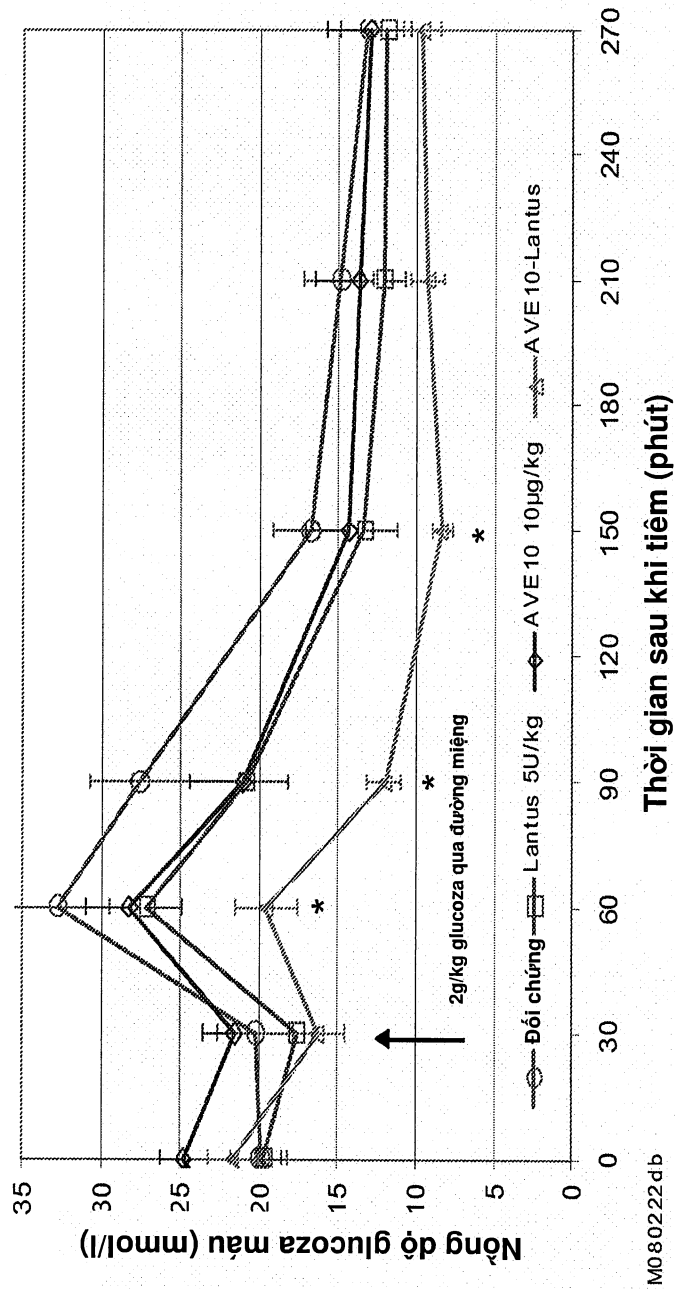


Fig. 8

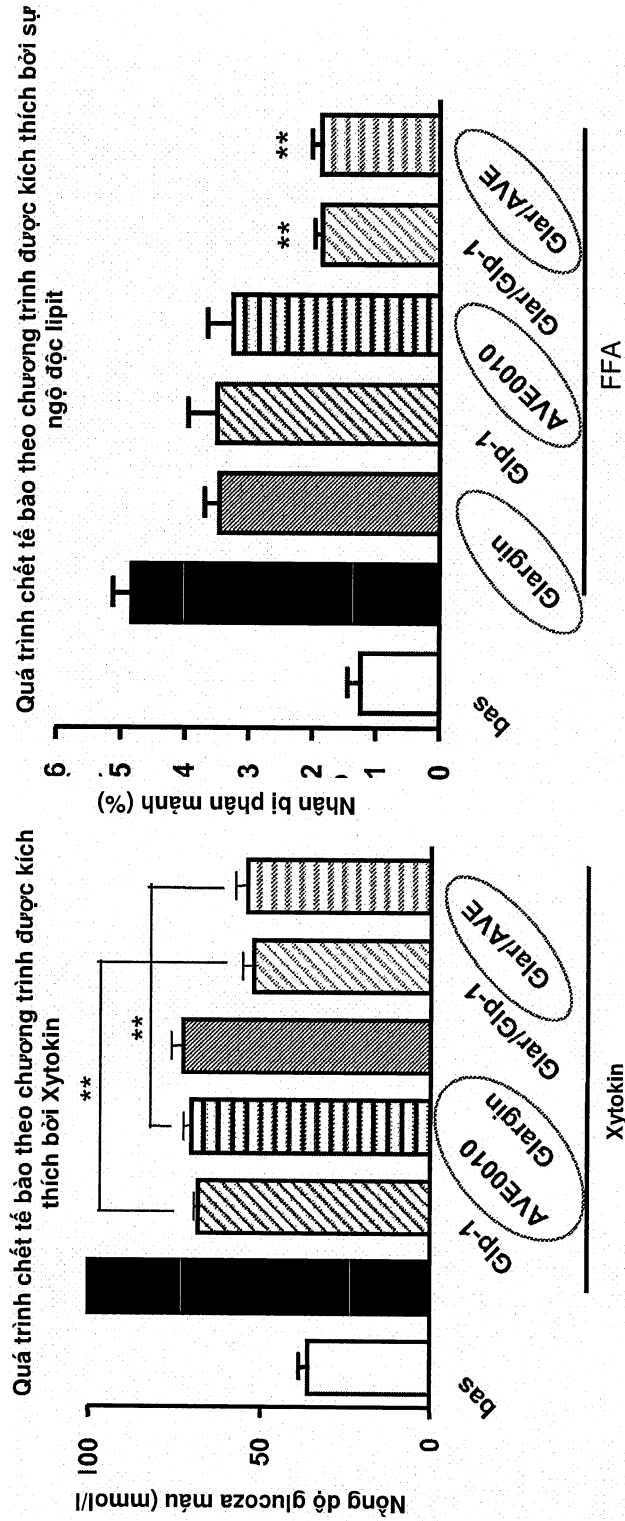


Fig. 9

Định liều Lantus

Định liều AVE10

	hỗn hợp A	hỗn hợp B	hỗn hợp C
10	6,7		
12	8,0		
14	9,3		
16	10,7		
18	12,0		
20	13,3		
22	14,7	8,8	
24	16,0	9,6	
26	17,3	10,4	
28	18,7	11,2	
30	20,0	12,0	
32		12,8	
34		13,6	
36		14,4	
38		15,2	
40		16,0	
42		16,8	10,5
44		17,6	11,0
46		18,4	11,5
48		19,2	12,0
50		20,0	12,5
52			13,0
54			13,5
56			14,0
58			14,5
60			15,0
62			15,5
64			16,0
66			16,5
68			17,0
70			17,5
72			18,0
74			18,5
76			19,0
78			19,5
80			20,0

Fig. 10