



(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) 
1-0020856

(51)⁷ **A61K 9/10, 47/00, C07K 14/62, C12N** (13) **B**
15/81

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2012-00289 | (22) | 02.07.2010 | | |
| (86) | PCT/EP2010/059436 | 02.07.2010 | (87) | WO2011/003822 | 13.01.2011 |
| (30) | 10 2009 031 748.1 | 06.07.2009 | DE | | |
| | 10 2010 013 134.2 | 27.03.2010 | DE | | |
| (45) | 27.05.2019 | 374 | (43) | 25.05.2012 | 290 |
| (73) | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (DE)
Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Germany | | | | |
| (72) | SCHOETTLE, Isabell (DE), HAGENDORF, Annika (DE), FUERST, Christiane (DE), HAUCK, Gerrit (DE), SIEFKE-HENZLER, Verena (DE), KAMM, Walter (DE), SCHNIEDERS, Julia (DE) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.) | | | | |
-

(54) **DƯỢC PHẨM DẠNG NƯỚC CHỨA INSULIN, QUY TRÌNH BÀO CHẾ VÀ THUỐC ĐƯỢC SẢN XUẤT TỪ DƯỢC PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nước chứa insulin, chất tương tự insulin, hoặc dẫn xuất của insulin và methionin dùng để điều trị bệnh tiểu đường, quy trình bào chế dược phẩm này, và thuốc dùng để điều trị bệnh tiểu đường được sản xuất từ dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nước chứa insulin, chất tương tự insulin hoặc dẫn xuất của insulin, và methionin dùng để điều trị bệnh tiểu đường; và quy trình bào chế, và thuốc được sản xuất từ dược phẩm này dùng để bệnh tiểu đường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Số người mắc bệnh tiểu đường trên thế giới ngày càng gia tăng. Nhiều người trong số họ được gọi là mắc bệnh tiểu đường type I mà hiện tại chỉ có một liệu pháp duy nhất có thể được sử dụng là thay thế việc tiết insulin nội tiết bị thiếu hụt. Những người mắc bệnh phải tiêm insulin cả đời, thường một vài lần trong một ngày. Bệnh tiểu đường type II khác với bệnh tiểu đường type I ở chỗ, người bệnh không thường xuyên thiếu insulin, nhưng rất nhiều trường hợp, đặc biệt ở giai đoạn tiền triển, việc điều trị bằng insulin nếu thích hợp sẽ được kết hợp với thuốc chống tiểu đường dùng qua đường miệng, được coi là phương pháp điều trị thuận lợi nhất.

Ở các đối tượng khỏe mạnh, việc giải phóng insulin của tuyến tụy có quan hệ chặt chẽ với nồng độ glucoza trong máu. Mức đường huyết tăng, giống như mức glucoza đo được sau khi ăn, được bù nhanh chóng bằng quá trình tiết insulin tăng lên một cách tương ứng. Trong giai đoạn ăn kiêng, mức insulin trong huyết tương giảm xuống mức cơ sở (đường cơ sở) đủ để đảm bảo sự cung cấp liên tục glucoza cho các cơ quan và mô nhạy insulin, và để giữ cho gan sản xuất glucoza ở mức thấp về đêm. Việc thay thế quá trình tiết insulin nội sinh bằng insulin ngoại sinh, thường bằng cách dùng insulin dưới da, thường không đạt được tới mức chất lượng nêu trên của quá trình điều hòa sinh lý glucoza trong máu. Thông thường, có một số trường hợp mức đường huyết mất cân bằng, nghĩa là tăng hoặc giảm, và nghiêm trọng nhất có thể đe dọa mạng sống. Ngoài ra, tuy nhiên, mức đường huyết tăng theo tuổi, mà không có triệu chứng ban đầu, gây ra nguy cơ đáng quan tâm cho sức khỏe. Nghiên cứu DCTT trên quy mô lớn ở Mỹ (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993), N. Engl. J. Med. 329, 977-986) cho thấy rõ ràng rằng mức đường huyết chịu trách nhiệm chính trong việc phát triển các biến chứng của bệnh tiểu đường sau đó. Các biến chứng của bệnh tiểu đường là sự tổn thương vi mạch và đại mạch mà thường xuất hiện trong một số trường hợp như bệnh võng mạc, bệnh thận, hoặc bệnh thần kinh

và dẫn tới mù, suy thận và mất tứ chi, và ngoài ra, đi kèm với nguy cơ rối loạn tim mạch gia tăng. Từ điều này có thể suy luận rằng liệu pháp điều trị bệnh tiểu đường cải tiến phải có mục tiêu chính là giữ mức đường huyết gần với mức đường huyết sinh lý nếu có thể. Theo khái niệm của liệu pháp insulin tăng cường, điều này có thể đạt được bằng phương pháp tiêm, một vài lần trong một ngày, chế phẩm insulin tác dụng nhanh và tác dụng chậm. Các chế phẩm tác dụng nhanh được sử dụng vào các bữa ăn, để bù vào lượng đường huyết gia tăng sau khi ăn. Các chế phẩm insulin căn bản tác dụng chậm được dùng để đảm bảo sự cung cấp căn bản insulin, đặc biệt về đêm, mà không dẫn đến tình trạng giảm glucoza huyết (giảm mức đường huyết).

Insulin là một polypeptit cấu thành từ 51 axit amin chia thành 2 chuỗi axit amin: chuỗi A, với 21 axit amin, và chuỗi B, với 30 axit amin. Các chuỗi này liên kết với nhau bằng hai cầu disulfua. Các chế phẩm insulin đã được sử dụng trong điều trị bệnh tiểu đường trong nhiều năm nay. Các chế phẩm này không chỉ sử dụng các insulin có trong tự nhiên mà gần đây còn sử dụng các dẫn xuất của insulin và các chất tương tự insulin.

Các chất tương tự insulin là các chất tương tự insulin có trong tự nhiên, gọi là insulin người hoặc insulin động vật. Chúng khác biệt bởi sự thay thế ít nhất một gốc axit amin có trong tự nhiên bằng axit amin và/hoặc bằng cách bổ sung/loại bỏ ít nhất một gốc axit amin, khỏi insulin tương ứng, nếu không là insulin giống hệt, có trong tự nhiên. Axit amin được thay thế cũng có thể là axit amin không có trong tự nhiên.

Các dẫn xuất của insulin là các dẫn xuất của insulin có trong tự nhiên hoặc chất tương tự insulin thu được bằng cách cải biến hóa học. Cải biến hóa học có thể bao gồm, ví dụ bổ sung một hoặc nhiều nhóm hóa học đã xác định vào một hoặc nhiều axit amin. Nói chung là hoạt tính của các dẫn xuất của insulin và các chất tương tự insulin ở một mức độ nào đó bị thay đổi so với insulin ở người.

Các chất tương tự insulin có thời điểm bắt đầu tác dụng chậm hơn được mô tả trong EP 0 214 826, EP 0 375 437, và EP 0 678 522. EP 0 124 826, trong số các tài liệu khác, đề cập đến các thay thế B27 và B28. EP 0 678 522 mô tả các chất tương tự insulin có axit amin khác ở vị trí B29, tốt hơn là prolin, nhưng không phải là axit glutamic.

EP 0 375 437 bao gồm các chất tương tự insulin có lysin hoặc arginin ở B28, mà cũng có thể tùy ý được cải biến ở B3 và/hoặc A21.

EP 0 419 504 mô tả các chất tương tự insulin không bị cải biến hóa học bằng cách cải biến gốc asparagin ở B3 và cải biến ít nhất một axit amin khác ở vị trí A5, A15, A18 hoặc A21.

Nói chung là, các dẫn xuất của insulin và các chất tương tự insulin có hoạt tính bị thay đổi ở một mức nhất định so với insulin người.

WO 92/00321 mô tả các chất tương tự insulin trong đó ít nhất một axit amin ở vị trí B1-B6 bị thay thế bằng lysin hoặc arginin. Các insulin này, theo WO 92/00321, có tác dụng kéo dài. Tác dụng kéo dài cũng được thể hiện ở các chất tương tự insulin được mô tả trong EP-A 0 368 187. Mục đích của liệu pháp insulin tăng cường là nỗ lực làm giảm nguy cơ cho sức khỏe bằng cách chú trọng kiểm soát ổn định mức đường huyết bằng các phương pháp dùng insulin căn bản sớm. Một ví dụ về insulin căn bản thông thường là thuốc Lantus[®] (hoạt chất: insulin glargin = Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) insulin người). Nói chung là, mục đích của việc phát triển các insulin căn bản mới, và được cải thiện là để giảm thiểu số lần xuất hiện các sự kiện giảm đường huyết. Insulin căn bản lý tưởng tác động một cách an toàn ở từng bệnh nhân trong ít nhất 24 giờ. Lý tưởng nếu thời điểm bắt đầu tác dụng của insulin bị chậm lại và có profin/hoạt tính tương đối thấp, nhờ đó giảm thiểu đáng kể nguy cơ ngừng cung cấp đường trong thời gian ngắn, và cho phép dùng ngay cả trước khi ăn.

Việc cung cấp insulin căn bản đạt hiệu quả khi hoạt tính của insulin ổn định trong thời gian lâu nhất có thể, nghĩa là cơ thể được cung cấp bằng một lượng insulin không đổi. Kết quả là, nguy cơ xảy ra hiện tượng hạ đường huyết là rất thấp và khả năng thay đổi theo từng bệnh nhân và từng ngày được giảm thiểu. Do đó, profin được động học của insulin căn bản lý tưởng phải được đặc trưng bằng thời điểm bắt đầu tác động bị chậm lại và bằng tác dụng kéo dài, nghĩa là tác dụng trong một thời gian dài và đồng nhất.

Các chế phẩm của insulin có trong tự nhiên dùng để thay thế insulin được bày bán trên thị trường khác nhau về nguồn gốc insulin (ví dụ, insulin bò, lợn, người) và cũng như khác nhau trong thành phần của chúng, và do đó, profin hoạt tính (thời điểm bắt đầu tác dụng và thời gian tác dụng) có thể bị ảnh hưởng. Thông qua việc kết hợp các sản phẩm insulin khác nhau có thể thu được profin hoạt tính bất kỳ trong số rất nhiều profin hoạt tính và tạo ra khoảng đường huyết sinh lý rất lớn. Ngày nay, công nghệ ADN tái tổ hợp cho phép tạo ra các chế phẩm insulin cải biến thuộc loại này.

Chúng bao gồm insulin glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulin người), có thời gian tác động kéo dài. Insulin glargin được tiêm ở dạng dung dịch trong suốt, có tính axit và dựa trên đặc tính tan của nó bị kết tủa ở độ pH sinh lý của mô dưới da dưới dạng sản phẩm kết hợp hexamer ổn định. Insulin glargin được tiêm một lần một ngày và đáng chú ý so với các insulin tác dụng dài khác về profile huyết thanh thẳng của nó và tác dụng đi kèm là làm giảm nguy cơ tụt glucoza huyết vào ban đêm (Schubert-Zsilavec et al., 2:125-130 (2001)). Không giống với các chế phẩm được mô tả từ trước đến giờ, chế phẩm cụ thể của insulin glargin có thời gian tác dụng dài được đặc trưng bởi dung dịch trong suốt có độ pH axit. Cụ thể, ở độ pH axit, tuy nhiên, các insulin thể hiện tính ổn định giảm và xu hướng kết tụ do nhiệt và tải sinh lý-nhiệt tăng, điều này có thể xuất hiện ở dạng xương mù và kết tủa (tạo thành hạt) (Brange et al., J. Ph. Sci 86:517-525 (1997)).

Đã phát hiện thấy rằng các chất tương tự insulin này tạo ra profile thời gian cơ sở/hoạt tính mong muốn như đã mô tả, khi các chất tương tự insulin được đặc trưng bởi các đặc tính:

- đầu tận cùng của chuỗi B được cấu thành từ gốc axit amin bazơ được amit hóa như lysin hoặc arginin amit, nghĩa là, trong gốc axit amin bazơ được amit hóa ở đầu tận cùng của chuỗi B, nhóm carboxyl của axit amin ở đầu tận cùng ở dạng được amit hóa và
- gốc axit amin ở đầu tận cùng N của chuỗi A của insulin là gốc lysin hoặc arginin, và
- vị trí axit amin A8 là gốc histidin, và
- vị trí axit amin A21 là gốc glyxin, và
- có hai vị trí thay thế axit amin trung tính bằng axit amin có tính axit, hai vị trí bổ sung các gốc axit amin mang điện âm, hoặc một vị trí thay thế và một vị trí bổ sung nêu trên, ở từng trong số các vị trí sau A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3, và B4.

Đối với các chế phẩm dạng nước chứa insulin, các chất tương tự insulin, và các dẫn xuất của insulin, thường thì các protein đã đề cập không ổn định hóa học hoàn toàn, nhưng thay vào đó, nó là một hàm của thời gian, nhiệt độ bảo quản, và việc di chuyển chế phẩm, và nhiều yếu tố khác, có rất nhiều quá trình xảy ra ở cấp độ phân tử, ảnh hưởng đến các insulin, các chất tương tự insulin và các dẫn xuất của insulin, ảnh hưởng không tốt đến chất lượng của chế phẩm. Một hợp chất ảnh hưởng đến độ ổn định hóa học của các insulin, các chất tương tự insulin, và các dẫn xuất của insulin là

oxy, việc hợp chất này tiếp xúc với các chế phẩm quan tâm là điều không tránh khỏi do nó có mặt trong không khí, đặc biệt là trong trường hợp các chế phẩm được đóng gói để dùng nhiều lần. Trong số rất nhiều yếu tố khác, khả năng oxy hóa của oxy có thể tạo ra tác dụng không tốt đến độ ổn định hóa học.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Ngạc nhiên phát hiện ra rằng việc bổ sung axit amin methionin vào các chế phẩm của insulin, các chất tương tự insulin, và các dẫn xuất của insulin có tác dụng làm tăng độ ổn định cho các protein này.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dạng nước chứa insulin, chất tương tự insulin hoặc dẫn xuất của insulin, hoặc muối có khả năng dung nhận về mặt sinh lý của chúng, và methionin.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó insulin được chọn từ nhóm gồm insulin người, insulin lợn, và insulin bò.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó chất tương tự insulin được chọn từ nhóm gồm Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) insulin người, Lys(B3), Glu(B29) insulin người, Asp(B28) insulin người, Lys(B28) Pro(B29) insulin người, Des(B30) insulin người và chất tương tự insulin có công thức I.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin có công thức I ở chuột nhắt

Fig.2: tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin có công thức I ở chó

Fig.3: tác dụng làm giảm mức đường huyết của YKL205 ở chó

Fig.4: tác dụng hạ mức đường huyết phụ thuộc kẽm của YKL205 ở chó

Fig.5: tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin có công thức II theo sáng chế ở chuột nhắt

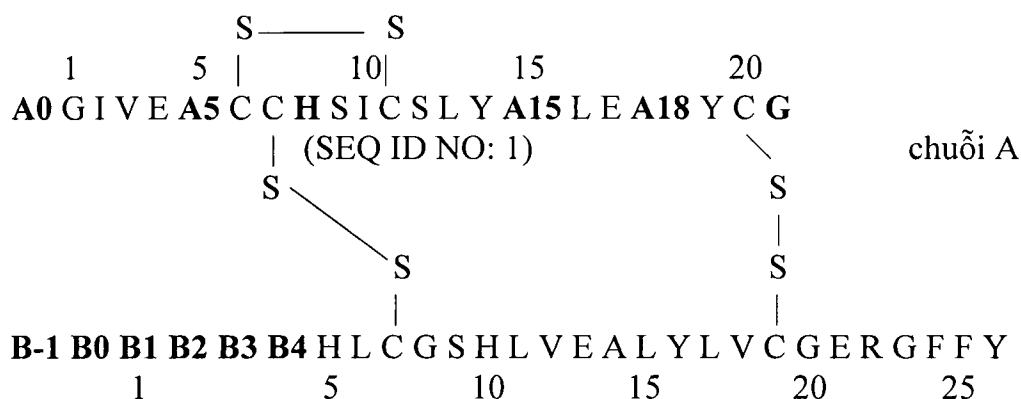
Fig.6: tác dụng làm giảm mức đường huyết của insulin glargin ở chuột nhắt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó insulin được chọn từ nhóm gồm insulin người, insulin lợn, và insulin bò.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó chất tương tự insulin được chọn từ nhóm gồm Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) insulin người,

Lys(B3), Glu(B29) insulin người, Asp(B28) insulin người, Lys(B28) Pro(B29) insulin người, Des(B30) insulin người và chất tương tự insulin có công thức I



T P B29 B30 B31 B32 (SEQ ID NO: 2)

chuỗi B

30

trong đó

A0 là Lys hoặc Arg;

A5 là Asp, Gln hoặc Glu;

A15 là Asp, Glu hoặc Gln;

A18 là Asp, Glu hoặc Asn;

B-1 là Asp, Glu hoặc nhóm amino;

B0 là Asp, Glu hoặc liên kết hóa học;

B1 là Asp, Glu hoặc Phe;

B2 là Asp, Glu hoặc Val;

B3 là Asp, Glu hoặc Asn;

B4 là Asp, Glu hoặc Gln;

B29 là Lys hoặc liên kết hóa học;

B30 là Thr hoặc liên kết hóa học;

B31 là Arg, Lys hoặc liên kết hóa học;

B32 là Arg-amit, Lys-amit hoặc nhóm amino,

trong đó hai gốc axit amin của nhóm này bao gồm A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3, và B4, đồng thời và độc lập với các nhóm khác, là Asp hoặc Glu, cụ thể trong đó chất tương tự insulin được chọn trong nhóm gồm:

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu(A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His(A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg(B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂

insulin người,

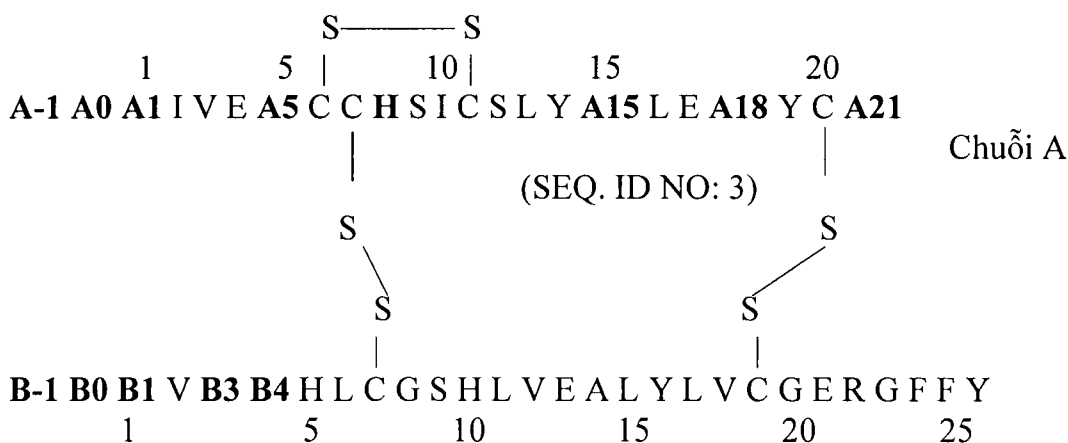
Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Arg (B31) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Lys (B31) – NH₂

insulin người.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó chất tương tự insulin được chọn từ nhóm gồm chất tương tự insulin có công thức II



T P B29 B30 B31 B32 (SEQ. ID NO: 4) chuối B

trong đó

A-1 là Lys, Arg hoặc nhóm amino;

A0 là Lys, Arg hoặc liên kết hóa học;

A1 là Arg hoặc Gly;

A5 là Asp, Glu hoặc Gln;

A15 là Asp, Glu hoặc Gln;

A18 là Asp, Glu hoặc Asn;

A21 là Ala, Ser, Thr hoặc Gly;

B-1 là Asp, Glu hoặc nhóm amino;

B0 là Asp, Glu hoặc liên kết hóa học;

B1 là Asp, Glu, Phe hoặc liên kết hóa học;

B3 là Asp, Glu hoặc Asn;

B4 là Asp, Glu hoặc Gln;

B29 là Arg, Lys hoặc axit amin được chọn trong nhóm gồm axit amin Phe, Ala, Thr, Ser, Val, Leu, Glu hoặc Asp, hoặc liên kết hóa học;

B30 là Thr hoặc liên kết hóa học;

B31 là Arg, Lys hoặc liên kết hóa học;

B32 là Arg-amit hoặc Lys-amit,

trong đó không nhiều hơn một gốc axit amin được chọn từ nhóm gồm A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 và B4, đồng thời và độc lập với nhóm khác, là Asp hoặc Glu, cụ thể trong đó chất tương tự insulin được chọn trong nhóm gồm:

Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó dẫn xuất của insulin được chọn từ nhóm gồm B29-N-myristoyl-des(B30) insulin người, B29-N-palmitoyl-des(B30) insulin người, B29-N-myristoyl insulin người, B29-N-palmitoyl insulin người, B28-N-myristoyl Lys^{B28}Pro^{B29} insulin người, B28-N-palmitoyl-Lys^{B28}Pro^{B29} insulin người, B30-N-myristoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} insulin người, B30-N-palmitoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} insulin người, B29-N-(N-palmitoyl-Y-glutamyl)-des(B39) insulin người, B29-N-(N-lithocholyl-Y-glutamyl)-des(B30) insulin người, B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)-des(B30) insulin người, và B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl) insulin người.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa kẽm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2mg/ml, chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0mg/ml, và chất làm đẳng trương với lượng nằm trong khoảng từ 5,0 đến 100mg/ml, và có độ pH= 5 hoặc nhỏ hơn.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa chất bảo quản được chọn từ nhóm gồm phenol, m-cresol, cloresol, rượu benzylic, và các paraben.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa chất làm đẳng trương được chọn từ nhóm gồm manitol, sorbitol, lactoza, dextroza, trehaloza, natri clorua, và glyxerol.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, có độ pH nằm trong khoảng pH 2,5 đến 4,5, tốt hơn nếu trong khoảng pH 3,0 đến 4,0, tốt hơn nữa nếu vào khoảng pH=3,75.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó insulin, chất tương tự insulin và/hoặc dẫn xuất của insulin có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ

240 đến 3000nmol/ml.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa glyxerol với nồng độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30mg/ml.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa glyxerol với nồng độ khoảng 25mg/ml.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa m-cresol với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 3mg/ml, tốt hơn nếu 2mg/ml.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa kẽm với nồng độ khoảng 0,01 hoặc 0,03 hoặc 0,08mg/ml.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó được phẩm này còn chứa GLP1 (glucagon-like peptide-1-peptit giống glucagon 1) hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, hoặc exendin-3 và/hoặc -4 hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, tốt hơn nếu là exendin-4.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó chất tương tự exendin-4 được chọn trong nhóm gồm

H-desPro³⁶-exendin-4-Lys₆-NH₂,

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

H-des(Pro^{36,37})-exendin-4-Lys₅-NH₂,

hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng, hoặc trong đó chất tương tự của exendin-4 được chọn từ nhóm gồm:

desPro³⁶ [Asp²⁸]exendin-4 (1-39),

desPro³⁶ [IsoAsp²⁸]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) and

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),

hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó peptit Lys₆-NH₂ được gắn vào các đầu tận cùng C của các chất tương tự exendin-4.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, trong đó chất tương tự

của exendin-4 được chọn từ nhóm 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,

hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, còn chứa Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoyl))) GLP-1 (7-37) [liraglutit] hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm như được mô tả ở trên, chứa methionin với nồng độ lên tới 10mg/ml, tốt hơn nếu lên đến 3mg/ml.

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế được phẩm như được mô tả ở trên, bao gồm các bước

- (a) hòa tan các thành phần trong dung dịch nước và
- (b) điều chỉnh độ pH.

Sáng chế đề xuất thuốc để điều trị bệnh tiểu đường, cấu thành từ được phẩm như được mô tả ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dùng để minh họa khái niệm của sáng chế, mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1: Nghiên cứu sự phân tán của dung dịch sử dụng nitơ, oxy và sự phân tán trong các điều kiện tiêu chuẩn

Dung dịch nêu trên được pha chế bằng cách lấy khoảng 25% HCl 0,1M và bổ sung dung dịch gốc Polysorbate 20 0,2%. SAR161271 và dung dịch gốc của kẽm clorua lần lượt được bổ sung vào và dung dịch được khuấy. Bổ sung HCl 1M vào ở độ pH bằng 2 để hòa tan SAR161271. Khuấy dung dịch này và sau đó, bổ sung NaOH 1M để điều chỉnh độ pH đến 4,0. Nước dùng để tiêm được sử dụng để tạo ra 90% cỡ mẻ. Lần lượt bổ sung kèm theo khuấy vào dung dịch này glyxerol 85% và m-cresol. Nước dùng để tiêm được sử dụng để tạo ra trọng lượng cuối cùng mong muốn. Dung dịch này được lọc sử dụng bộ lọc gắn với xy lanh. Mẻ này được chia làm ba phần: phần không được loại khí (làm đối chứng), phần được loại khí bằng nitơ và phần được loại khí bằng oxy (làm đối chứng dương). Việc loại khí được thực hiện bằng cách phủ bằng khí được sử dụng để loại khí.

Không xử lý

Lượng SAR161271

1M + 5°C: 3,67mg/ml

1M + 25°C: 3,46mg/ml

1M + 37°C: 3,41Mg/ml

Các tạp chất

1M + 5°C: 3,0%

1M + 25°C: 3,6%

1M + 37°C: 5,6%

Các protein có phân tử lượng lớn

1M + 5°C: 0,2%

1M + 25°C: 0,3%

1M + 37°C: 1,4%

Xử lý bằng nitơ

Lượng SAR161271

1M + 5°C: 3,73mg/ml

1M + 25°C: 3,50mg/ml

1M + 37°C: 3,35mg/ml

Các tạp chất

1M + 5°C: 3,1%

1M + 25°C: 3,5%

1M + 37°C: 5,2%

Các protein phân tử lượng lớn

1M + 5°C: 0,2%

1M + 25°C: 0,3%

1M + 37°C: 1,2%

Xử lý bằng oxy

Lượng SAR161271

1M + 5°C: 3,54mg/ml

1M + 25°C: 3,34mg/ml

1M + 37°C: 3,26mg/ml

Các tạp chất

1M + 5°C: 3,2%

1M + 25°C: 3,9%

1M + 37°C: 7,2%

Các protein phân tử lượng lớn

1M + 5°C: 0,2%

1M + 25°C: 0,5%

1M + 37°C: 2,9%

Trong trường hợp phân tán sử dụng nitơ, không thấy lượng tạp chất giảm đi rõ rệt sau 1 tháng so với mẫu không xử lý. Trong trường hợp phân tán sử dụng oxy, xuất hiện lượng các tạp chất và các protein phân tử lượng lớn cao hơn một chút. Dựa vào các kết quả này, sự phân tán trong các điều kiện tiêu chuẩn được chọn.

Ví dụ 2: Nghiên cứu tính ổn định với 3 chất chống oxy hóa khác nhau

Dung dịch được pha chế như được mô tả trong ví dụ 1. Ngoài ra, giữa các lần bổ sung glyxerol 85% và m-cresol, các chất chống oxy hóa - methionin hoặc glutathion hoặc axit ascorbic – được bổ sung vào chế phẩm để làm giảm mức sản phẩm phụ oxy hóa. Các chế phẩm chứa glutathion (0,183mg/ml) hoặc axit ascorbic (0,105mg/ml) cho thấy sự mất màu rõ nét chỉ sau 3 tháng bảo quản. Chế phẩm chứa methionin (0,089mg/ml) hoàn toàn không biểu hiện sự mất màu và ổn định sau 1 tháng bảo quản ở 5°C.

Lượng SAR161271

1M + 5°C: 3,43mg/ml

1M + 25°C: 3,43mg/ml

1M + 37°C: 3,53mg/ml

Các tạp chất

1M + 5°C: 2,9%

1M + 25°C: 3,4%

1M + 37°C: 5,7%

Các protein phân tử lượng lớn

1M + 5°C: 0,2%

1M + 25°C: 0,3%

1M + 37°C: 1,1%

Ví dụ 3: Chế phẩm của các dẫn xuất của insulin được amit hóa

Các ví dụ từ 3 đến 7 chỉ dùng để xác định đặc tính sinh học, dược lý và hóa lý của các chất tương tự insulin có công thức I, bao gồm đầu tiên cung cấp các chế phẩm chứa chúng (ví dụ 3) và sau đó, tiến hành các thử nghiệm tương ứng (các ví dụ từ 4 đến 7). Dung dịch chứa các hợp chất được pha chế như sau: chất tương tự insulin theo sáng chế được hòa tan với nồng độ mong muốn $240 \pm 5 \mu\text{M}$ trong axit clohydric 1mM

cùng với kẽm 80µg/ml (dưới dạng kẽm clorua).

Các thành phần được sử dụng làm môi trường hòa tan như sau:

- a) axit clohydric 1mM
- b) axit clohydric 1mM, 5µg/ml kẽm (được bổ sung dưới dạng kẽm clorua hoặc axit clohydric)
- c) axit clohydric 1mM, 10µg/ml kẽm (được bổ sung dưới dạng kẽm clorua hoặc axit clohydric)
- d) axit clohydric 1mM, 15µg/ml kẽm (được bổ sung dưới dạng kẽm clorua hoặc axit clohydric)
- e) axit clohydric 1mM, 30µg/ml kẽm (được bổ sung dưới dạng kẽm clorua hoặc axit clohydric)
- f) axit clohydric 1mM, 80µg/ml kẽm (được bổ sung dưới dạng kẽm clorua hoặc axit clohydric)
- g) axit clohydric 1mM, 120µg/ml kẽm (được bổ sung dưới dạng kẽm clorua hoặc axit clohydric)

Cho mục đích này, một lượng nguyên liệu ở dạng đông khô cao hơn khoảng 30% lượng cần tính theo phân tử lượng và nồng độ mong muốn đầu tiên được xác định trọng lượng. Sau đó, nồng độ hiện tại được xác định bằng các phương pháp HPLC phân tích và dung dịch sau đó được trộn với axit clohydric 5 mM cùng với 80µg/ml kẽm đến thể tích cần thiết để thu được nồng độ mong muốn. Nếu cần, độ pH được điều chỉnh lại đến $3,5 \pm 0,1$. Sau lần phân tích cuối bằng HPLC để đảm bảo nồng độ mong muốn là $240 \pm 5\mu\text{M}$, dung dịch hoàn chỉnh được chuyển vào ống nghiệm vô trùng sử dụng một xylanh có gắn bộ lọc 0,2µm, ống nghiệm này được đóng kín bằng một nắp vách ngăn và nắp vít. Đối với việc thử nghiệm trong thời gian dài, thực hiện một lần đối với các dẫn xuất của insulin theo sáng chế, không có việc tối ưu các chế phẩm liên quan đến việc, ví dụ bổ sung các chất làm đẳng trương, chất bảo quản hoặc các chất đệm.

Ví dụ 4: Đánh giá tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin ở chuột

Tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin đã chọn được thử nghiệm ở chuột nhắt Wistar đực khỏe mạnh và có mức glucoza huyết bình thường. Những con chuột thử nghiệm được tiêm dưới da một liều 9 nmol/kg chất

tương tự insulin. Ngay trước khi tiêm chất tương tự insulin và với khoảng cách đều đặn lên đến 8 giờ sau khi tiêm, các mẫu máu được lấy từ các con chuột này, và nồng độ đường huyết của chúng được xác định. Thử nghiệm cho thấy rõ ràng rằng (xem fig.1) chất tương tự insulin theo sáng chế có thời điểm tác dụng chậm hơn đáng kể và thời gian tác dụng dài hơn, đồng nhất hơn.

Ví dụ 5: Đánh giá tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin ở chó

Tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin đã chọn được thử nghiệm ở chó bécgiê đực khỏe mạnh và có mức glucoza huyết bình thường. Những con chó thử nghiệm được tiêm dưới da một liều 6 nmol/kg chất tương tự insulin. Ngay trước khi tiêm chất tương tự insulin và với khoảng cách đều đặn lên đến 48 giờ sau khi tiêm, các mẫu máu được lấy từ các con chó này, và nồng độ đường huyết của chúng được xác định. Thử nghiệm cho thấy rõ ràng rằng (xem fig.2) chất tương tự insulin theo sáng chế có thời điểm tác dụng chậm hơn đáng kể và thời gian tác dụng dài hơn, đồng nhất hơn.

Ví dụ 6: Đánh giá tác dụng làm giảm mức đường huyết ở chó với liều tăng hai lần

Tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin đã chọn được thử nghiệm ở chó bécgiê đực khỏe mạnh và có mức glucoza huyết bình thường. Những con chó thử nghiệm được tiêm dưới da một liều 6 nmol/kg và 12 nmol/kg chất tương tự insulin. Ngay trước khi tiêm chất tương tự insulin và với khoảng cách đều đặn lên đến 48 giờ sau khi tiêm, các mẫu máu được lấy từ các con chó này, và nồng độ đường huyết của chúng được xác định. Thử nghiệm cho thấy rõ ràng rằng (xem fig. 3) chất tương tự insulin theo sáng chế được sử dụng có tác dụng phụ thuộc vào liều, nhưng mặc dù liều đã tăng lên hai lần nhưng profin tác dụng vẫn phẳng, nghĩa là, không quan sát thấy điểm thấp như được thông báo trước (nadir). Từ điều này có thể kết luận rằng các insulin theo sáng chế, so với các insulin đã được kéo dài thời gian tác dụng đã biết, cho các sự kiện giảm mức glucoza huyết ít hơn đáng kể.

Ví dụ 7: Đánh giá tác dụng làm giảm mức đường huyết ở chó với các nồng độ kẽm khác nhau trong chế phẩm

Các thử nghiệm này được tiến hành như được mô tả trong ví dụ 35. Fig.4 thể hiện kết quả từ các thử nghiệm này. Do đó, đường cong thời gian/hoạt tính của chất tương tự insulin theo sáng chế có thể bị ảnh hưởng bởi lượng ion kẽm trong chế phẩm,

với cùng nồng độ insulin, theo các sao cho thời điểm bắt đầu tác dụng nhanh được quan sát thấy ở nồng độ kẽm bằng không hoặc thấp và thời gian tác dụng kéo dài trong 24 giờ, trong khi đó với nồng độ kẽm cao hơn, thời điểm bắt đầu tác dụng thẳng được quan sát thấy và tác dụng của insulin kéo dài lâu hơn 24 giờ.

Ví dụ 8: Chế phẩm của các dẫn xuất của insulin được amit hóa

Các ví dụ từ 8 đến 10 chỉ dùng để xác định đặc tính sinh học, dược lý và hóa lý của các chất tương tự insulin có công thức I, bao gồm đầu tiên cung cấp các chế phẩm chứa chúng (ví dụ 8) và sau đó, tiến hành các thử nghiệm tương ứng (ví dụ 9 và 10). Chất tương tự insulin theo sáng chế được hòa tan với nồng độ mong muốn $240 \pm 5 \mu\text{M}$ trong axit clohydric 1mM cùng với kẽm $80 \mu\text{g/ml}$ (dưới dạng kẽm clorua). Cho mục đích này, một lượng nguyên liệu ở dạng đông khô cao hơn khoảng 30% lượng cần tính theo phân tử lượng và nồng độ mong muốn đầu tiên được xác định trọng lượng. Sau đó, nồng độ hiện tại được xác định bằng các phương pháp HPLC phân tích và dung dịch sau đó được trộn với axit clohydric 5mM cùng với $80 \mu\text{g/ml}$ kẽm đến thể tích cần thiết để thu được nồng độ mong muốn. Nếu cần, độ pH được điều chỉnh lại đến $3,5 \pm 0,1$. Sau lần phân tích cuối bằng HPLC để đảm bảo nồng độ mong muốn là $240 \pm 5 \mu\text{M}$, dung dịch hoàn chỉnh được chuyển vào ống nghiệm vô trùng sử dụng một xylanh có gắn bộ lọc $0,2 \mu\text{m}$, ống nghiệm này được đóng kín bằng một nắp vách ngăn và nắp vít. Đối với việc thử nghiệm trong thời gian dài, thực hiện một lần đối với các dẫn xuất của insulin theo sáng chế, không có việc tối ưu các chế phẩm liên quan đến việc, ví dụ bổ sung các chất làm đẳng trương, chất bảo quản hoặc các chất đệm.

Ví dụ 9: Đánh giá tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin ở chuột

Tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin đã chọn được thử nghiệm ở chuột nhắt Wistar đực khỏe mạnh và có mức glucoza huyết bình thường. Những con chuột thử nghiệm được tiêm dưới da một liều 9 nmol/kg chất tương tự insulin. Ngay trước khi tiêm chất tương tự insulin và với khoảng cách đều đặn lên đến 8 giờ sau khi tiêm, các mẫu máu được lấy từ các con chuột này, và nồng độ đường huyết của chúng được xác định. Thử nghiệm cho thấy rõ ràng rằng (xem fig.5) chất tương tự insulin theo sáng chế có thời điểm tác dụng chậm hơn đáng kể và thời gian tác dụng dài hơn, đồng nhất hơn.

Ví dụ 10: Đánh giá tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin

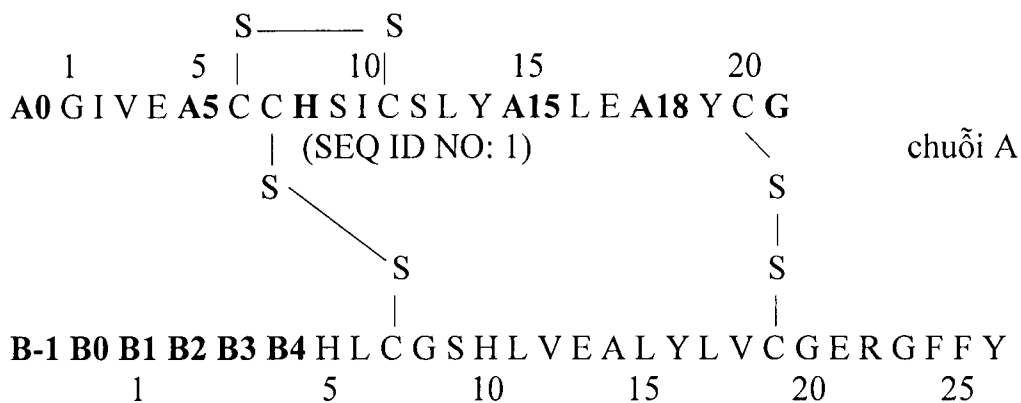
ở chó

Tác dụng làm giảm mức đường huyết của các chất tương tự insulin đã chọn được thử nghiệm ở chó bécgiê đực khỏe mạnh và có mức glucoza huyết bình thường. Những con chó thử nghiệm được tiêm dưới da một liều 6nmol/kg chất tương tự insulin. Ngay trước khi tiêm chất tương tự insulin và với khoảng cách đều đặn lên đến 48 giờ sau khi tiêm, các mẫu máu được lấy từ các con chó này, và nồng độ đường huyết của chúng được xác định. Thử nghiệm cho thấy rõ ràng rằng (xem fig.2) chất tương tự insulin theo sáng chế có thời điểm tác dụng chậm hơn đáng kể và thời gian tác dụng dài hơn, đồng nhất hơn.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm dạng nước chứa chất tương tự insulin hoặc dẫn xuất của insulin, hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng, và methionin, độ pH của dược phẩm này là 4,5 hoặc thấp hơn, và

(I) chất tương tự insulin được chọn từ nhóm gồm Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) insulin người, Lys(B3), Glu(B29) insulin người, Asp(B28) insulin người, Lys(B28) Pro(B29) insulin người, Des(B30) insulin người và chất tương tự insulin có công thức I



T P B29 B30 B31 B32 (SEQ ID NO: 2)

chuỗi B

30

trong đó

A0 là Lys hoặc Arg;

A5 là Asp, Gln hoặc Glu;

A15 là Asp, Glu hoặc Gln;

A18 là Asp, Glu hoặc Asn;

B-1 là Asp, Glu hoặc nhóm amino;

B0 là Asp, Glu hoặc liên kết hóa học;

B1 là Asp, Glu hoặc Phe;

B2 là Asp, Glu hoặc Val;

B3 là Asp, Glu hoặc Asn;

B4 là Asp, Glu hoặc Gln;

B29 là Lys hoặc liên kết hóa học;

B30 là Thr hoặc liên kết hóa học;

B31 là Arg, Lys hoặc liên kết hóa học;

B32 là Arg-amit, Lys-amit hoặc nhóm amino,

trong đó hai gốc axit amin của nhóm gồm A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3, và B4, đồng thời và độc lập với nhóm khác, là Asp hoặc Glu và chất tương tự insulin được chọn từ nhóm gồm:

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu(A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His(A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂

insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg(B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

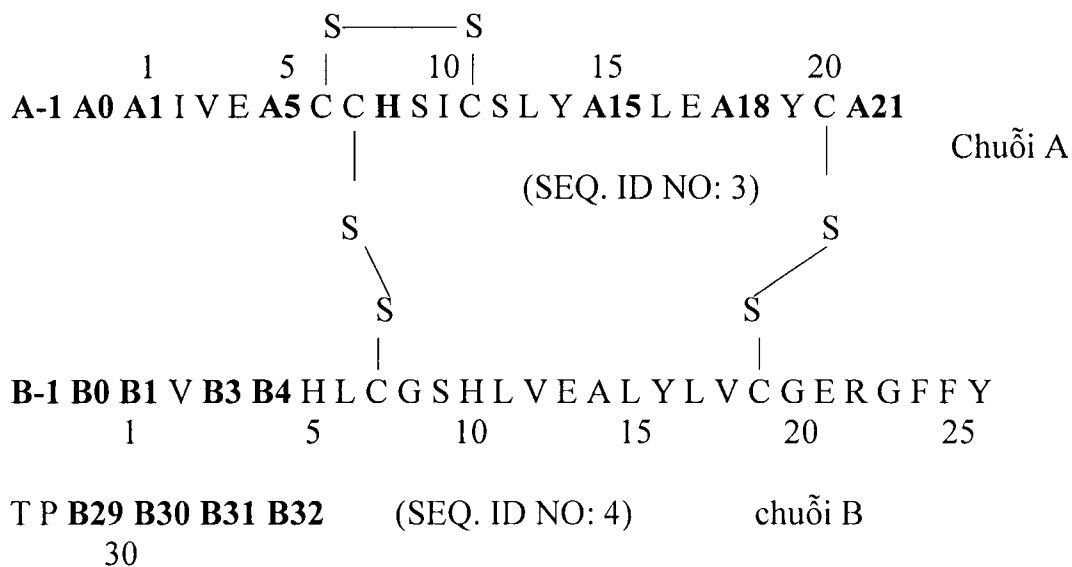
Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Arg (B31) – NH₂
insulin người,

Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Lys (B31) – NH₂
insulin người,

(II) chất tương tự insulin được chọn từ nhóm gồm chất tương tự insulin có công thức II



trong đó

A-1 là Lys, Arg hoặc nhóm amino;

A0 là Lys, Arg hoặc liên kết hóa học;

A1 là Arg hoặc Gly;

A5 là Asp, Glu hoặc Gln;

A15 là Asp, Glu hoặc Gln;

A18 là Asp, Glu hoặc Asn;

A21 là Ala, Ser, Thr hoặc Gly;

B-1 là Asp, Glu hoặc nhóm amino;

B0 là Asp, Glu hoặc liên kết hóa học;

B1 là Asp, Glu, Phe hoặc liên kết hóa học;

B3 là Asp, Glu hoặc Asn;

B4 là Asp, Glu hoặc Gln;

B29 là Arg, Lys hoặc axit amin được chọn trong nhóm gồm axit amin Phe, Ala, Thr, Ser, Val, Leu, Glu hoặc Asp, hoặc liên kết hóa học;

B30 là Thr hoặc liên kết hóa học;

B31 là Arg, Lys hoặc liên kết hóa học;

B32 là Arg-amit hoặc Lys-amit,

trong đó không nhiều hơn một gốc axit amin được chọn từ nhóm gồm A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 và B4, đồng thời và độc lập với nhóm khác, là Asp hoặc Glu và chất tương tự insulin được chọn trong nhóm gồm:

Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulin người,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulin người,
 His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulin người, hoặc
 (III) dẫn xuất của insulin được chọn từ nhóm gồm B29-N-myristoyl-des(B30) insulin người, B29-N-palmitoyl-des(B30) insulin người, B29-N-myristoyl insulin người, B29-N-palmitoyl insulin người, B28-N-myristoyl Lys^{B28}Pro^{B29} insulin người, B28-N-palmitoyl-Lys^{B28}Pro^{B29} insulin người, B30-N-myristoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} insulin người, B30-N-palmitoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} insulin người, B29-N-(N-palmitoyl-γ-glutamyl)-des(B39) insulin người, B29-N-(N-lithocholyl-γ-glutamyl)-des(B30) insulin người, B29-N-(ω-carboxyheptadecanoyl)-des(B30) insulin người, và B29-N-(ω-carboxyheptadecanoyl) insulin người.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa kẽm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2mg/ml, chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0mg/ml, và chất làm đẳng trương với lượng nằm trong khoảng từ 5,0 đến 100mg/ml.
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này chứa chất bảo quản được chọn từ nhóm gồm phenol, m-cresol, chlorocresol, rượu benzylic, và các paraben và/hoặc chất làm đẳng trương được chọn từ nhóm gồm manitol, sorbitol, lactoza, dextroza, trehaloza, natri clorua, và glyxerol.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0 và tốt hơn là nằm trong khoảng pH=3,75.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất tương tự insulin và/hoặc dẫn xuất của insulin có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 240 đến 3000 nmol/ml.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này chứa glyxerol với nồng độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30mg/ml, tốt hơn là ở nồng độ 25mg/ml.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này chứa m-cresol với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 3mg/ml, tốt hơn là ở nồng độ 2mg/ml.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này chứa kẽm với nồng độ 0,01 hoặc 0,03 hoặc 0,08mg/ml.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm này còn chứa peptit 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1-GLP1) hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, hoặc exendin-3 và/hoặc -4 hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này chứa:

(i) exendin-4,

(ii) chất tương tự của exendin-4 được chọn từ nhóm gồm

H-desPro³⁶-exendin-4-Lys₆-NH₂,

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

H-des(Pro^{36,37})-exendin-4-Lys₅-NH₂,

hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng, hoặc

(iii) chất tương tự của exendin-4 được chọn trong nhóm gồm

desPro³⁶ [Asp²⁸]exendin-4 (1-39),

desPro³⁶ [IsoAsp²⁸]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) và

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),

hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng, peptit Lys₆-NH₂ tùy ý được gắn vào các đầu tận cùng C của các chất tương tự exendin-4.

11. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó chất tương tự của exendin-4 được chọn từ nhóm 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,

hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng.

12. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này còn chứa Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoyl)))GLP-1(7-37)[liraglutit] hoặc muối có thể dung nhận được về mặt dược lý của chúng.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó dược phẩm này chứa methionin với nồng độ lên tới 10mg/ml, tốt hơn là ở nồng độ lên tới 3mg/ml.

14. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) hòa tan các thành phần vào dung dịch nước và
- (b) điều chỉnh độ pH.

Fig.1

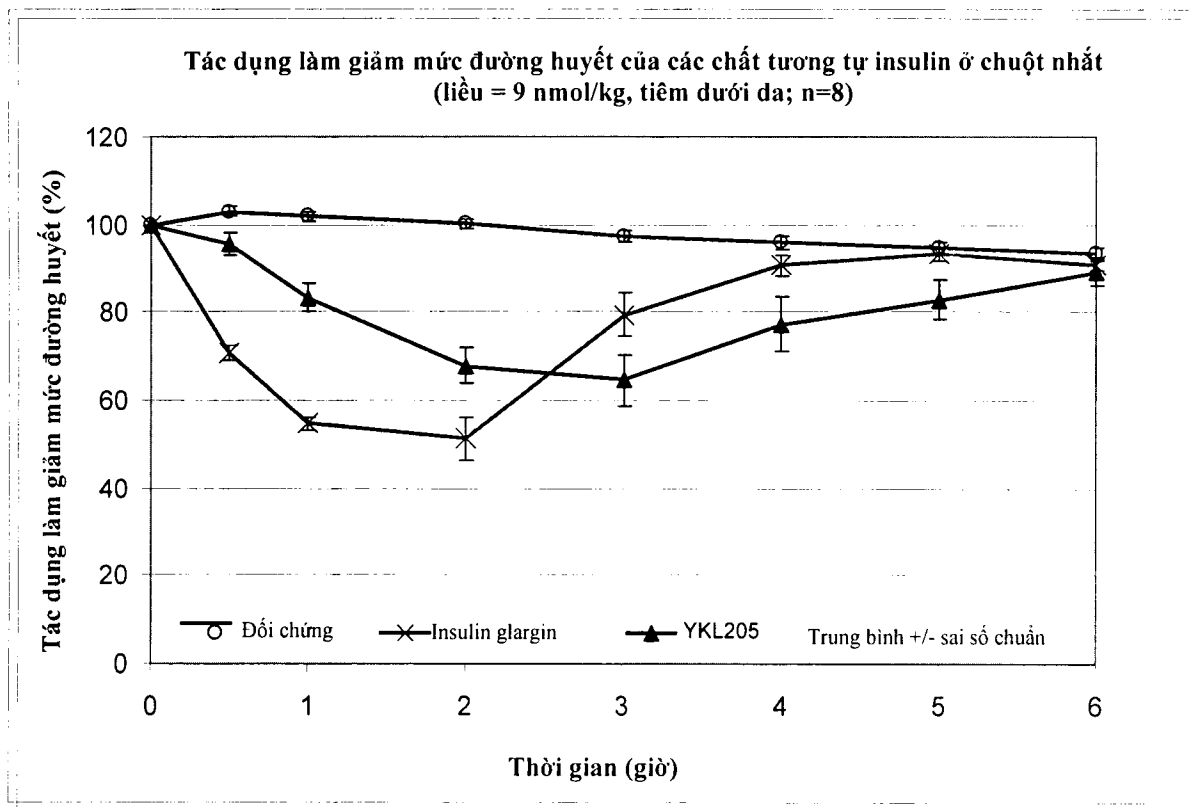


Fig.2

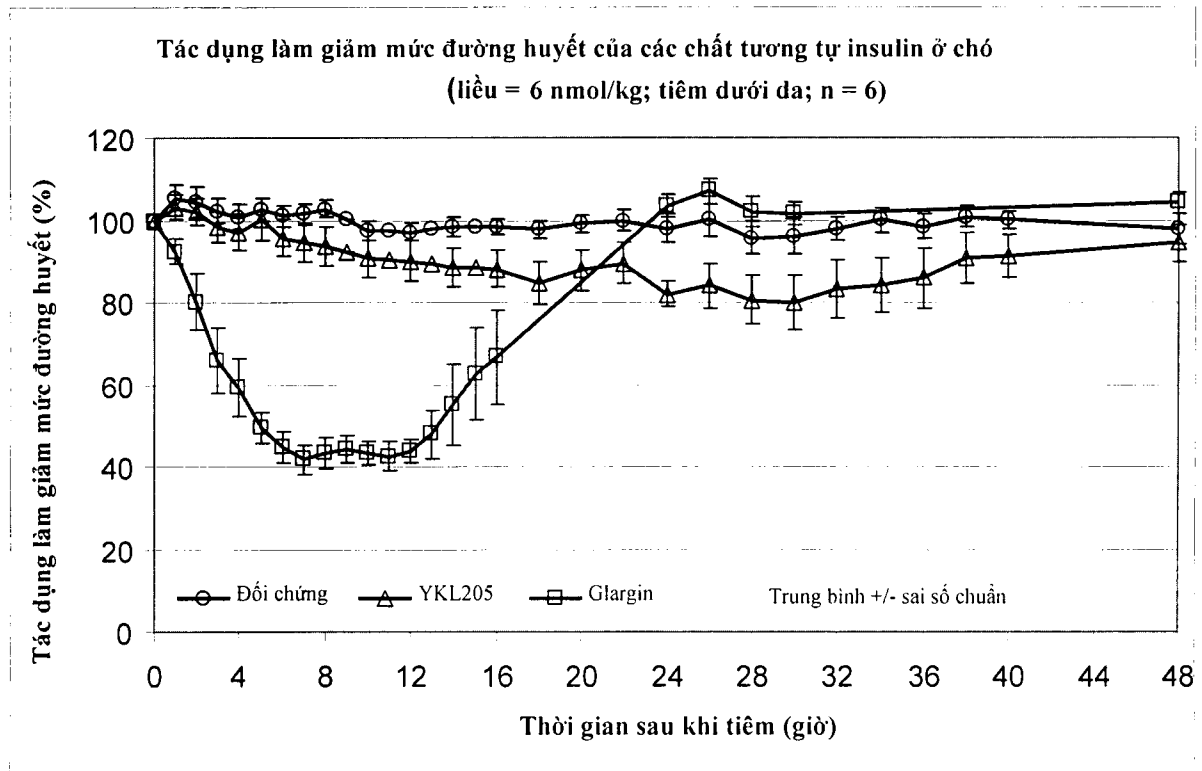


Fig.3

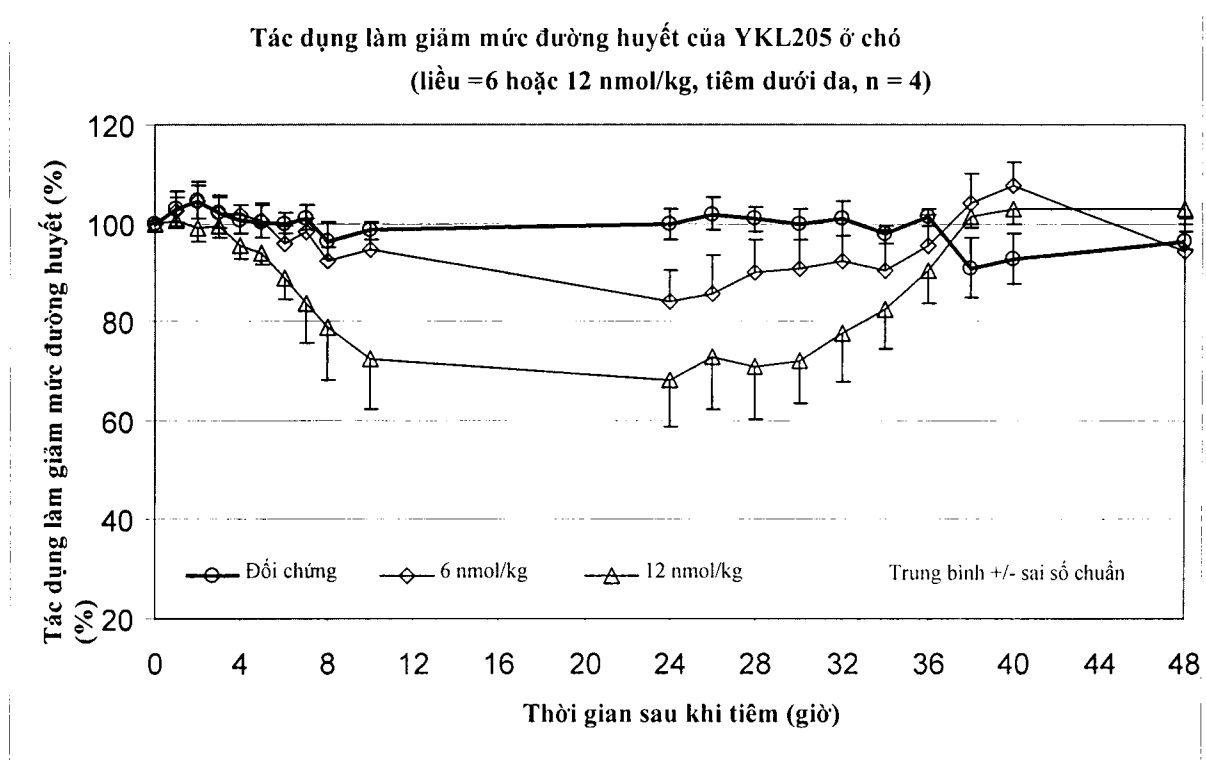


Fig.4

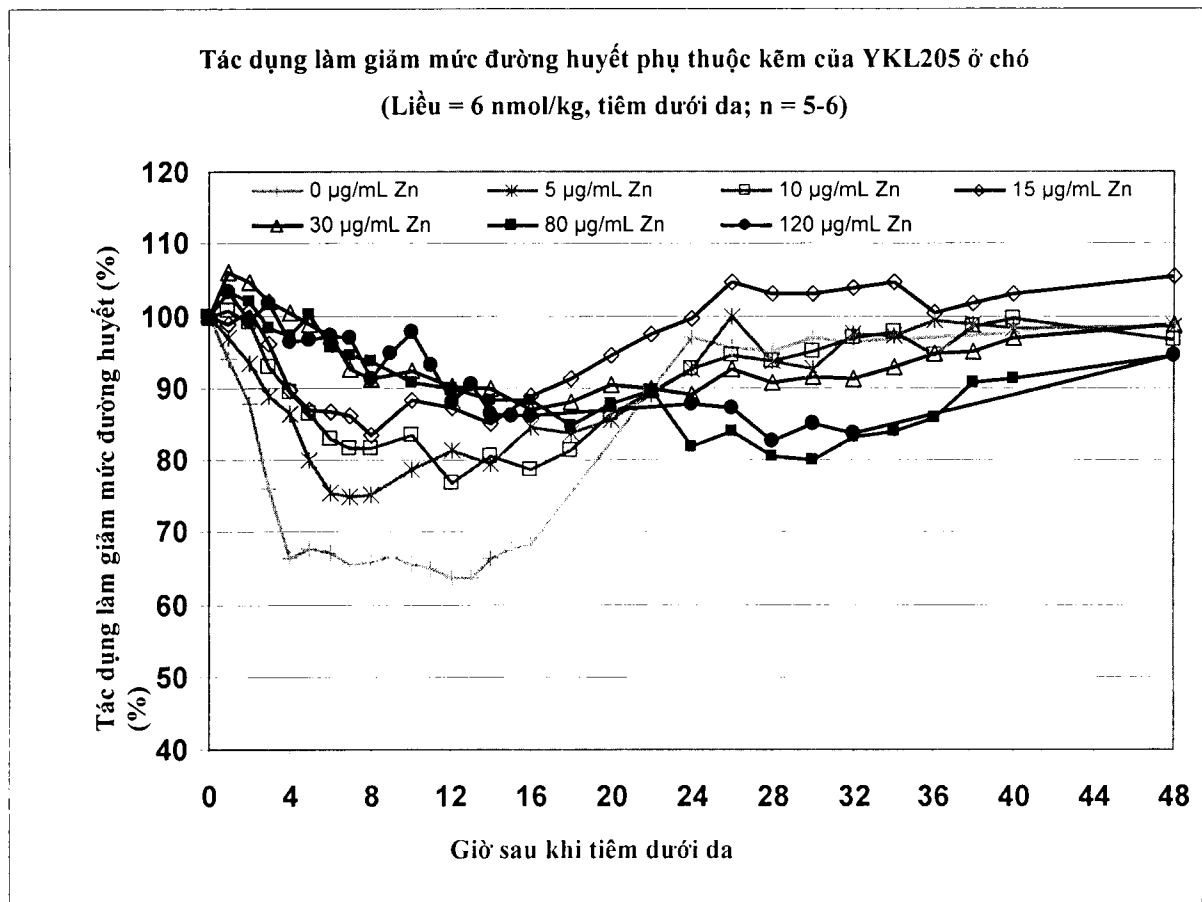


Fig.5

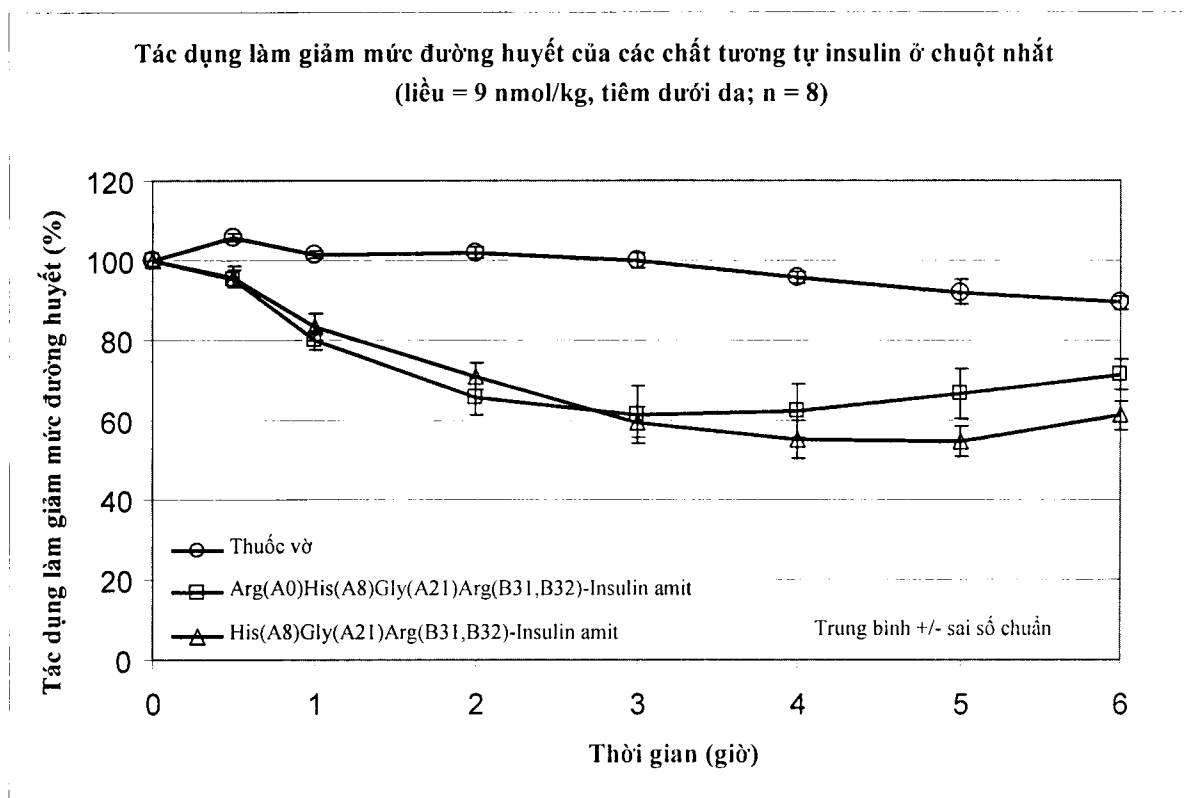


Fig.6

