

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 003**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/28** (2006.01)

**C07K 14/62** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2009 PCT/EP2009/064290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2010 WO10049488**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009 E 09744393 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2352513**

54 Título: **Tratamiento de diabetes mellitus utilizando inyecciones de insulina con una frecuencia de inyección inferior a la diaria**

30 Prioridad:

**30.10.2008 EP 08167990**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.03.2017**

73 Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)**

**Novo Allé**

**2880 Bagsværd, DK**

72 Inventor/es:

**JOHANSEN, THUE;**

**MICHELSSEN, BIRGITTE KOCH y**

**EDSBERG, BERIT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 607 003 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de diabetes mellitus utilizando inyecciones de insulina con una frecuencia de inyección inferior a la diaria

## CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un programa de administración de insulina novedoso, el cual es útil en el tratamiento, entre otros, de la diabetes mellitus y la hiperglucemia, en particular de la diabetes mellitus dependiente de la insulina. La administración de insulina e insulina implica el uso de análogos con un perfil prolongado de acción siguiendo una pauta posológica novedosa.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La diabetes mellitus suele requerir un tratamiento con insulina para establecer un control metabólico adecuado (que comprende principalmente el control glucémico, pero otros parámetros metabólicos también se benefician del tratamiento con insulina). La práctica establecida del tratamiento con insulina consiste en administrar el producto de insulina una vez al día o más a menudo, opcionalmente combinado con otras modalidades de tratamiento, según se describe en guías de tratamiento disponibles. En la práctica clínica también se utiliza la infusión de insulina intravenosa y subcutánea.

- 15 Una opción de tratamiento con insulina utilizada de forma generalizada consiste en administrar un producto de insulina de acción prolongada, que también se denomina insulina basal, para cubrir la necesidad de insulina del paciente de forma total o parcial. La insulina de acción prolongada se administra una vez al día o más a menudo y se utiliza tanto en la diabetes de tipo 1 como de tipo 2, así como también para otras formas de estados patológicos que requieren insulina (hiperglucemia de cualquier origen).

- 20 Actualmente, el tratamiento de la diabetes, tanto la diabetes de tipo 1 como la diabetes de tipo 2, se basa en gran medida en el denominado tratamiento intensivo de insulina. De acuerdo con este régimen, los pacientes se tratan con múltiples inyecciones de insulina al día que comprenden una o dos inyecciones al día de una insulina de acción prolongada para cubrir la necesidad de insulina basal, suplementadas con inyecciones en bolo de una insulina de acción rápida para cubrir la necesidad de insulina relacionada con las comidas.

- 25 La práctica actual de la gestión de la diabetes y la hiperglucemia se expone, p. ej., en:

- *IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Bruselas: Federación Internacional de la Diabetes, 2005, <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>,
- 30 - *IDF Clinical Guidelines Task Force. Guideline for Management of PostMeal Glucose*. Bruselas: Federación Internacional de la Diabetes, 2007, <http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline PMG final.pdf>,
- D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson, E. Ferrannini, R. R. Holman, R. Sherwin y B. Zinman. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes care* 31 (1):173-175, 2008.

- 35 Se pueden consultar artículos de revisión sobre análogos básicos de insulina y sus características, así como también su uso clínico actual, entre otros, en:

- T. Heise y T. R. Pieber. *Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies*. *Diabetes Obes Metab* 9 (5):648-659, 2007 y
- A. H. Barnett. *A review of basal insulins*. *Diabet Med* 20 (11):873-885, 2003.

- 40 El documento WO 2005/012347 describe una serie de derivados de insulina con un perfil prolongado de acción, incluido el derivado de insulina representado por la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30).

El documento WO 2007/128817 describe derivados de insulina humana que son solubles en valores de pH fisiológico y que tienen un perfil prolongado de acción.

- 45 El documento US 2004/138099 describe el tratamiento de sujetos con diabetes y, en particular, regímenes de administración de insulina que mejoran la calidad del control metabólico en sujetos con diabetes. Se describe un método para administrar una dosis diaria de insulina basal a un sujeto que necesite tal tratamiento, comprendiendo el método:

- a) administrar al sujeto una primera dosis de insulina basal en un primer punto temporal y
- b) administrar al sujeto una segunda dosis de insulina basal en un segundo punto temporal,

- 50 donde el segundo punto temporal se encuentra en un intervalo de tiempo fijo después del primer punto temporal.

El documento EP 1595544 describe una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la diabetes, una complicación diabética, hiperinsulinemia, trastornos del metabolismo de la glucosa u obesidad, que comprende una combinación de un compuesto de tres anillos fusionados, análogos o sales farmacéuticamente aceptables de este, con un agente hipoglucémico.

- 5 El documento WO 2007/135117 describe formulaciones farmacéuticas que comprenden insulina, un análogo de insulina, un derivado de insulina o una combinación de cualquiera de los anteriores, y una sal de péptidos con carga positiva. La solicitud se refiere además a métodos para incrementar la estabilidad y/o solubilidad de la insulina en formulaciones que contienen insulina a un pH inferior a 7.0 añadiendo una sal de una sal de péptidos con carga positiva a las formulaciones que contienen insulina.

## 10 DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la tasa de infusión de glucosa representada en función del tiempo desde la administración del fármaco de ensayo.

La Figura 2 muestra el nivel de glucosa en sangre representado en función del tiempo desde la administración del fármaco de ensayo.

## 15 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que es posible tratar la diabetes y la hiperglucemia mediante la administración de insulina en intervalos cada vez mayores. Por ejemplo, se ha verificado que unos intervalos mayores de 24 horas proporcionan regímenes de tratamiento satisfactorios para la diabetes. Se desprenden una serie de ventajas directamente de tales regímenes de tratamiento simplificados:

- 20 Conveniencia para los pacientes gracias a una necesidad de administración menos frecuente que la diaria.

Una administración menos frecuente que cada dos días durante parte de la semana mejora adicionalmente la conveniencia.

La conveniencia mejorada aumenta potencialmente el cumplimiento del paciente con el tratamiento, lo que mejora en última instancia el resultado a largo plazo para el paciente.

- 25 Si se utiliza un dispositivo de administración para administrar con una frecuencia inferior a la diaria, se puede conseguir un coste más bajo del tratamiento como resultado de un consumo más bajo de componentes auxiliares de los dispositivos o agujas.

En su aspecto más general, la invención se refiere, por lo tanto, a un derivado de insulina para su uso en un método de tratamiento de una afección o enfermedad donde la administración de insulina será beneficiosa, que comprende administrar, a un paciente que lo necesite, dosis eficaces del derivado de insulina, donde dicho derivado de insulina exhibe un perfil prolongado de acción, donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo constituido por diabetes mellitus u otras afecciones caracterizadas por hiperglucemia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, caquexia y muerte/pérdida de células beta *in vivo*, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 36 horas y donde dicho derivado de insulina es la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30).

La invención también se refiere al uso de tales derivados de insulina en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las enfermedades y afecciones discutidas en la presente.

Las enfermedades y afecciones que representan las dianas principales para este método son la diabetes mellitus (tipo 1 o 2) u otras afecciones caracterizadas por hiperglucemia, pero también son de interés las enfermedades y afecciones metabólicas en general donde los efectos metabólicos de la insulina tienen relevancia clínica, tales como prediabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, caquexia y muerte/pérdida de células beta *in vivo*. Se sabe o se cree que todos estos tipos de afecciones se benefician de un estado metabólico estable en el sujeto que padece la enfermedad/afección.

### *Regímenes de tratamiento de la invención*

- 45 El mejor modo de utilizar la invención es para la conveniencia del paciente. Por consiguiente, se explorarán los intervalos de administración específicos para la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) para implementar las pautas posológicas descritas en la presente, donde las dosis se administran con menos frecuencia que la diaria. Por lo tanto, el modo final de uso depende de la disposición y la preferencia del paciente. Esto se debe al hecho de que el efecto de cualquier insulina depende de la necesidad de insulina del paciente individual y la sensibilidad a las acciones farmacodinámicas de la insulina y, en última instancia, también de las preferencias del paciente en una situación determinada. Estas condiciones pueden cambiar con el tiempo, tanto en lo que se refiere a periodos más prolongados (años) como en el día a día.

A pesar de ello, la presente invención proporciona una serie de realizaciones de una pauta posológica general.

- En una realización del método de la invención, las dosis se administran en intervalos de al menos 42 horas. Los intervalos pueden ser más prolongados. De este modo, en algunas realizaciones dichas dosis se administran en intervalos de al menos 48 horas, en otras realizaciones dichas dosis se administran en intervalos de al menos 72 horas, en una realización adicional dichas dosis se administran en intervalos de al menos 96 horas y en otra realización adicional más dichas dosis se administran en intervalos de al menos 120 horas.
- En otra realización, dichas dosis se administran en intervalos de al menos 144 horas, pero se pueden emplear intervalos más prolongados de acuerdo con la invención, lo que significa que dichas dosis se pueden administrar en intervalos de al menos 168 horas e incluso intervalos tan prolongados como de un máximo de 336 horas constituyen una realización de la presente invención.
- En una realización, dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 312 horas.
- En otra realización, dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 288 horas.
- En otra realización más, dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 264 horas.
- En una realización adicional, dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 240 horas.
- En otra realización adicional más, dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 216 horas.
- Una realización implica que dichas dosis se administren en intervalos de un máximo de 192 horas y otra realización implica que dichas dosis se administren en intervalos de un máximo de 168 horas.
- En una línea de realizaciones de la invención, las dosis se administran en intervalos regulares. Por ejemplo, dichas dosis en una de estas realizaciones se administran cada dos días. En otra de estas realizaciones dichas dosis se administran cada tres días y en otra más de estas realizaciones dichas dosis se administran cada 4 días. Otras realizaciones incluyen aquellas donde dichas dosis se administran cada 5 días, donde dichas dosis se administran cada 6 días, donde dichas dosis se administran cada 7 días y aquellas donde dichas dosis se administran cada 14 días; a pesar de ello, la invención también incluye aquellas realizaciones donde dichas dosis se administran cada 8, 9, 10, 11, 12 o 13 días.
- Como alternativa a la administración en intervalos regulares, es una realización de la invención el hecho de que las dosis se administren en días fijos de la semana. Esto supone una ventaja vista desde la perspectiva del paciente por el simple motivo de que resulta más sencillo memorizar un esquema semanal fijo.
- Por lo tanto, en una realización las dosis se administran en 3 días fijos de la semana. En otra realización las dosis se administran en 2 días fijos de la semana.
- En una realización ninguno de dichos días fijos de la semana es adyacente a otro. Para un esquema de administración que incluya 3 días de la semana, esto significa que son posibles los siguientes esquemas: lunes-miércoles-viernes; lunes-miércoles-sábado; lunes-jueves-sábado; martes-jueves-sábado; martes-jueves-domingo y martes-viernes-domingo.
- En la realización que utiliza 2 días fijos de la semana, estos están de acuerdo con una realización más específica separados por 2 y 3 días diferentes de la semana, es decir, donde se permiten los siguientes esquemas: lunes-jueves; lunes-viernes; martes-viernes; martes-sábado; miércoles-sábado; miércoles-domingo y jueves-domingo.
- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones, donde no se administra sustancialmente ninguna otra insulina de origen natural, análogo de insulina ni derivado de insulina de origen natural ni de análogo de insulina a dicho paciente.
- Insulinas con acción prolongada útiles en la invención*
- En el documento WO 2005/012347 (Novo Nordisk) se describen derivados interesantes con perfiles prolongados de acción. Uno de ellos es la insulina humana  $N^{\text{E}B29}-(N^{\alpha}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-L-Glu}) \text{des(B30)}$ , que se considera especialmente útil para poner en práctica la presente invención.
- El método de la invención incluye realizaciones en las que se utiliza la insulina humana  $N^{\text{E}B29}-(N^{\alpha}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-L-Glu}) \text{des(B30)}$  y cualesquiera complejos de  $\text{Zn}^{2+}$ .
- La insulina humana  $N^{\text{E}B29}-(N^{\alpha}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-L-Glu}) \text{des(B30)}$  se puede proporcionar en forma de un compuesto esencialmente exento de zinc o en forma de complejos de zinc. Cuando se proporcionan complejos de zinc de la insulina humana  $N^{\text{E}B29}-(N^{\alpha}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-L-Glu}) \text{des(B30)}$ , se pueden unir dos iones de  $\text{Zn}^{2+}$ , tres iones de  $\text{Zn}^{2+}$  o cuatro iones de  $\text{Zn}^{2+}$  a cada hexámero de insulina. Las soluciones de complejos de zinc de la insulina humana  $N^{\text{E}B29}-(N^{\alpha}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-L-Glu}) \text{des(B30)}$  contendrán mezclas de tales especies.
- En el documento WO 2005/012347 se exponen detalles referentes a la preparación, formulación, farmacología y otras características de relevancia para la insulina humana  $N^{\text{E}B29}-(N^{\alpha}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-L-Glu}) \text{des(B30)}$ .

*Análogos de insulina de acción rápida*

5 Las realizaciones del método de la invención incluyen aquellas donde la administración de la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) que exhibe un perfil prolongado de acción se suplementa con administraciones más frecuentes de una insulina de origen natural, análogo o derivado de insulina de acción rápida y/o la administración de un fármaco antidiabético no insulínico.

10 De este modo, en una realización la invención proporciona un tratamiento combinado, donde la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) (Ejemplo 4 en el documento WO 2005/012347) y un análogo de insulina de acción rápida se utilizan de forma combinada, p. ej., en un producto combinado, pero también se administran por separado. De este modo, todas las descripciones específicas de la presente solicitud que proporcionan detalles referentes a que la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) es útil en la invención que se describe en la presente se refieren *mutatis mutandis* a la terapia combinada que implica el mismo compuesto junto con análogos de insulina de acción rápida. Habitualmente, la insulina de acción rápida se selecciona del grupo constituido por insulina humana Asp<sup>B28</sup>; insulina humana Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup> e insulina humana Lys<sup>B3</sup>Glu<sup>B29</sup>. El producto combinado no muestra ninguna atenuación. El derivado de insulina que se describe en el documento WO2005/012347 se puede formular con análogos de insulina de acción rápida como los que se describen en el documento WO2007/074133.

15 En una realización, la invención proporciona un tratamiento combinado con insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) e insulina humana AspB28 junto con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables.

20 La insulina humana N<sup>αB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) y el análogo de insulina de acción rápida se pueden mezclar, si es necesario, con una proporción de aproximadamente un 90/10%; aproximadamente un 80/20%, aproximadamente un 70/30%, aproximadamente un 60/40%, aproximadamente un 50/50%, aproximadamente un 40/60%, aproximadamente un 30/60%, aproximadamente un 20/80% o aproximadamente un 10/90%.

25 *Otras combinaciones*

En una realización del método de la invención, la administración de la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) se suplementa con la administración de un fármaco antidiabético no insulínico tal como la metformina.

La invención se resume en los siguientes párrafos:

30 1. Un derivado de insulina para su uso en un método de tratamiento de una afección o enfermedad donde la administración de insulina será beneficiosa, que comprende administrar, a un paciente que lo necesite, dosis eficaces del derivado de insulina, donde dicho derivado de insulina exhibe un perfil prolongado de acción, donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo constituido por diabetes mellitus u otras afecciones caracterizadas por hiperglucemia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, caquexia, muerte/pérdida de células beta *in vivo*, apetito excesivo e inflamación, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 36 horas y donde dicho derivado de insulina es la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30).

35 2. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 1, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 48 horas.

40 3. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 2, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 72 horas.

4. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 3, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 96 horas.

45 5. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 4, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 120 horas.

6. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 5, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 144 horas.

7. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 6, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 168 horas.

50 8. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 336 horas.

9. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 312 horas.

10. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 288 horas.
11. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 264 horas.
- 5 12. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 240 horas.
13. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 216 horas.
- 10 14. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 192 horas.
15. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde dichas dosis se administran en intervalos de un máximo de 168 horas.
16. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde las dosis se administran en intervalos regulares.
- 15 17. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 16, donde dichas dosis se administran cada dos días.
18. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 16, donde dichas dosis se administran cada tres días.
19. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 16, donde dichas dosis se administran cada 4 días.
20. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 16, donde dichas dosis se administran cada 5 días.
21. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 16, donde dichas dosis se administran cada 6 días.
- 20 22. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 16, donde dichas dosis se administran cada 7 días.
23. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 16, donde dichas dosis se administran cada 14 días.
24. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-15, donde las dosis se administran en días fijos de la semana.
- 25 25. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 24, donde las dosis se administran en 3 días fijos de la semana.
26. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 24, donde las dosis se administran en 2 días fijos de la semana.
27. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 25 o 26, donde ninguno de dichos días fijos de la semana es adyacente a otro.
- 30 28. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 26, donde dichos 2 días fijos de la semana están separados por 2 y 3 días diferentes de la semana.
29. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde la administración del derivado de insulina que exhibe un perfil prolongado de acción se suplementa con administraciones más frecuentes de una insulina de origen natural o análogo de insulina de acción rápida y/o la administración de un fármaco antidiabético no insulínico.
- 35 30. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-28, donde no se administra sustancialmente ninguna otra insulina de origen natural, análogo de insulina ni derivado de insulina de origen natural ni de análogo de insulina a dicho paciente.
31. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 30, donde la administración del derivado de insulina que exhibe un perfil prolongado de acción se suplementa con la administración de un fármaco antidiabético no insulínico.
- 40 32. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde el derivado de insulina adopta la forma de un complejo de zinc, donde cada hexámero de insulina se une a dos iones de zinc, tres iones de zinc, cuatro iones de zinc, cinco iones de zinc, seis iones de zinc, siete iones de zinc, ocho iones de zinc, nueve iones de zinc o diez iones de zinc.
- 45 33. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por diabetes mellitus u otras afecciones caracterizadas por hiperglucemia,

prediabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, caquexia, muerte/pérdida de células beta *in vivo*, apetito excesivo e inflamación.

34. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 33, donde la diabetes mellitus es diabetes de tipo 1 o 2.

5 35. El derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 33, donde la diabetes mellitus es diabetes de tipo 2, que no responde al tratamiento antidiabético oral.

36. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde el derivado de insulina que exhibe el perfil prolongado de acción se administra mediante inyección.

37. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes, donde el derivado de insulina se formula junto con un portador y/o vehículo y/o diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 38. El uso de un derivado de insulina en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus u otras afecciones caracterizadas por hiperglucemia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, caquexia, muerte/pérdida de células beta *in vivo*, apetito excesivo e inflamación, que se caracteriza por que las dosis de insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) se administran en intervalos de al menos 36 horas.

#### 15 *Formulación de insulina, análogos de insulina o sus derivados*

En la presente, una composición farmacéutica que contenga una insulina de origen natural, un análogo de insulina o un derivado de una insulina de origen natural o de un análogo de insulina se denomina "una composición de insulina". Con el fin de llevar a la práctica la presente invención, una composición de insulina se puede administrar por vía parenteral a pacientes que necesiten tal tratamiento. La administración parenteral se puede llevar a cabo mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa utilizando una jeringa, opcionalmente una jeringa en forma de bolígrafo. Como alternativa, la administración parenteral se puede llevar a cabo utilizando una bomba de infusión. Otras opciones consisten en administrar la composición de insulina por vía nasal o pulmonar, preferentemente en composiciones, polvos o líquidos, específicamente diseñados para este fin.

25 Se pueden preparar composiciones de insulina inyectables utilizando las técnicas convencionales de la industria farmacéutica, las cuales implican disolver y mezclar los ingredientes según proceda para obtener el producto final deseado. De este modo, de acuerdo con un procedimiento, una insulina natural, un análogo o derivado se disuelve en una cantidad de agua que sea, en cierto modo, inferior al volumen final de la composición que se ha de preparar. Se añade un agente isotónico, un conservante y un tampón según sea necesario y se ajusta el valor de pH de la solución - si procede - utilizando un ácido, p. ej., ácido clorhídrico, o una base, p. ej., hidróxido de sodio acuoso, según sea necesario. Finalmente, se ajusta el volumen de la solución con agua para obtener la concentración deseada de los ingredientes.

35 Normalmente, el tampón se selecciona del grupo constituido por acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de sodio y tris(hidroximetil)aminometano, bicina, tricina, ácido málico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico o mezclas de estos. Cada uno de estos tampones específicos constituye una alternativa útil en las realizaciones de la invención.

40 En una realización adicional de la invención, la formulación comprende además un conservante farmacéuticamente aceptable, el cual se puede seleccionar del grupo constituido por fenol, *o*-cresol, *m*-cresol, *p*-cresol, *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de propilo, 2-fenoxietanol, *p*-hidroxibenzoato de butilo, 2-feniletanol, alcohol bencílico, clorobutanol y tiomerosal, bronopol, ácido benzoico, imidurea, clorhexidina, deshidroacetato de sodio, clorocresol, *p*-hidroxibenzoato de etilo, cloruro de benzetonio, clorfenesina (3*p*-clorfenoxypropano-1,2-diol) o mezclas de estos. En una realización adicional de la invención, el conservante está presente con una concentración de 0.1 mg/ml a 20 mg/ml. En una realización adicional de la invención, el conservante está presente con una concentración de 0.1 mg/ml a 5 mg/ml. En una realización adicional de la invención, el conservante está presente con una concentración de 5 mg/ml a 10 mg/ml. En una realización adicional de la invención, el conservante está presente con una concentración de 10 mg/ml a 20 mg/ml. Cada uno de estos conservantes específicos constituye una realización alternativa de la invención. El experto estará familiarizado con el uso de un conservante en las composiciones farmacéuticas. Para su conveniencia, se hace referencia a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19.<sup>a</sup> edición, 1995.

50 En una realización adicional de la invención, la formulación comprende además un agente isotónico, el cual se puede seleccionar del grupo constituido por una sal (p. ej., cloruro de sodio), un azúcar o un alcohol de un azúcar, un aminoácido (p. ej., L-glicina, L-histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), un alditol (p. ej., glicerol (glicerina), 1,2-propanodiol (propilenglicol), 1,3-propanodiol, 1,3-butanodiol), polietilenglicol (p. ej., PEG400) o mezclas de estos. Se puede utilizar cualquier azúcar tal como mono-, di- o polisacáridos, o glucanos hidrosolubles, que incluyen, por ejemplo, fructosa, glucosa, manosa, sorbosa, xilosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, pululano, dextrina ciclodextrina, almidón soluble, almidón hidroxietílico y carboximetilcelulosa-Na. En una realización, el aditivo de azúcar es sacarosa. Un alcohol de un azúcar se define como un hidrocarburo

C4-C8 que contiene al menos un grupo –OH e incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol y arabitol. En una realización, el aditivo de azúcar es manitol. Los azúcares o alcoholes de azúcares mencionados anteriormente se pueden utilizar individualmente o combinados. No existe ningún límite establecido para la cantidad utilizada, siempre que el azúcar o alcohol de azúcar sea soluble en el preparado líquido y no afecte de forma negativa a los efectos estabilizantes conseguidos utilizando los métodos de la invención. En una realización, la concentración del azúcar o alcohol de azúcar está comprendida entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml. En una realización adicional de la invención, el agente isotónico está presente con una concentración de 1 mg/ml a 50 mg/ml. En una realización adicional de la invención, el agente isotónico está presente con una concentración de 1 mg/ml a 7 mg/ml. En una realización adicional de la invención, el agente isotónico está presente con una concentración de 8 mg/ml a 24 mg/ml. En una realización adicional de la invención, el agente isotónico está presente con una concentración de 25 mg/ml a 50 mg/ml. Cada uno de estos agentes isotónicos específicos constituye una realización alternativa de la invención. El experto estará familiarizado con el uso de un agente isotónico en las composiciones farmacéuticas. Para su conveniencia, se hace referencia a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19.<sup>a</sup> edición, 1995.

Los agentes isotónicos habituales son cloruro de sodio, manitol, sulfona dimetilica y glicerol, y los conservantes habituales son fenol, *m*-cresol, *p*-hidroxibenzoato de metilo y alcohol bencílico.

Algunos ejemplos de tampones adecuados son acetato de sodio, glicilglicina, HEPES (ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico), TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propandiol) y fosfato de sodio.

Una composición para administración nasal se puede preparar, por ejemplo, según se describe en la Patente europea N.º 272097 (de Novo Nordisk A/S).

Las composiciones de insulina que contienen se pueden utilizar en el tratamiento de estados que sean sensibles a la insulina. Por lo tanto, se pueden utilizar en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 e hiperglucemia, por ejemplo, como se observa en ocasiones en personas gravemente heridas y personas que se han sometido a una operación importante. El nivel óptimo de la dosis para cualquier paciente dependerá de una serie de factores, que incluyen la eficacia de la insulina, análogo o derivado específico utilizado, la edad, el peso corporal, la actividad física y la dieta del paciente, una combinación posible con otros fármacos y la gravedad del estado que se ha de tratar. Se recomienda que la pauta posológica sea determinada para cada paciente individual por los expertos en la técnica, de un modo similar al de las composiciones de insulina conocidas, pero teniendo en cuenta el contenido de la presente en cuanto a los intervalos de dosis.

Cuando sea conveniente, las composiciones de insulina se pueden utilizar combinadas con otros tipos de insulina, p. ej., análogos de insulina con un inicio de acción más rápido. En las solicitudes de patente europea con N.ºs de publicación EP 214826 (Novo Nordisk A/S), EP 375437 (Novo Nordisk A/S) y EP 383472 (Eli Lilly & Co.), p. ej., se describen algunos ejemplos de tales análogos de insulina.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

## 35 DEFINICIONES

La expresión "análogo de insulina", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un polipéptido que tiene una estructura molecular que puede derivar formalmente de la estructura de una insulina de origen natural, por ejemplo, de la insulina humana, mediante la delección y/o intercambio de al menos un residuo aminoacídico que se encuentre en la insulina de origen natural y/o mediante la adición de al menos un residuo aminoacídico. Los residuos aminoacídicos añadidos y/o intercambiados pueden ser o bien residuos aminoacídicos que se puedan codificar u otros residuos de origen natural o puramente residuos aminoacídicos sintéticos. Los análogos de insulina pueden ser aquellos en los que se pueda haber modificado la posición 28 de la cadena B partiendo del residuo de Pro natural para obtener uno de entre Asp, Lys o Ile. En otra realización, la Lys de la posición B29 se modifica para obtener Pro. En una realización, B30 puede ser Lys y entonces B29 puede ser cualquier aminoácido que se pueda codificar excepto Cys, Met, Arg y Lys.

Además, la Asn de la posición A21 se puede modificar para obtener Ala, Gin, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val, en particular para obtener Gly, Ala, Ser o Thr y preferentemente para obtener Gly. Además, la Asn de la posición B3 se puede modificar para obtener Lys o Asp. Otros ejemplos de análogos de insulina son la insulina humana des(B30); análogos de la insulina humana des(B30); análogos de insulina en los que PheB1 se ha suprimido; análogos de insulina en los que la cadena A y/o la cadena B tienen una extensión N-terminal y análogos de insulina en los que la cadena A y/o la cadena B tienen una extensión C-terminal. Por lo tanto, se pueden añadir una o dos Arg a la posición B1.

En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 17 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 15 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 10 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 8 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 7 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 6 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 5 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 4 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede



modificar un máximo de 3 aminoácidos. En aspectos de la invención, se puede modificar un máximo de 2 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado 1 aminoácido.

5 La expresión "derivado de insulina", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una insulina de origen natural o un análogo de insulina que se ha modificado químicamente, p. ej., introduciendo una cadena lateral en una o más posiciones del esqueleto de insulina u oxidando o reduciendo grupos de los residuos aminoácidos en la insulina o convirtiendo un grupo carboxílico libre en un grupo éster o acilando un grupo hidroxilo o un grupo amino libre.

10 La expresión "**insulina desB30**" o "**insulina humana desB30**" se refiere a una insulina natural o un análogo de esta que carece del residuo aminoácido B30. De forma similar, la expresión "**insulina desB29desB30**" o "**insulina humana desB29desB30**" se refiere a una insulina natural o un análogo de esta que carece de los residuos aminoácidos B29 y B30.

15 El término "**B1**", "**A1**" etc. se refiere al residuo aminoácido en la posición 1 de la cadena B de la insulina (contado a partir del extremo N-terminal) y al residuo aminoácido en la posición 1 de la cadena A de la insulina (contado a partir del extremo N-terminal), respectivamente. El residuo aminoácido en una posición específica también se puede denominar, p. ej., PheB1, lo que significa que el residuo aminoácido en la posición B1 es un residuo de fenilalanina.

El término "**insulina**", tal como se utiliza en la presente, se refiere a insulina humana, insulina porcina o insulina bovina con puentes de disulfuro entre CysA7 y CysB7 y entre CysA20 y CysB19 y un puente de disulfuro interno entre CysA6 y CysA11.

20 La expresión "**insulina progenitora**" se refiere a una insulina de origen natural tal como insulina humana o insulina porcina. Como alternativa, la insulina progenitora puede ser un análogo de insulina.

La expresión "**sin atenuación**", tal como se utiliza en la presente, se refiere a que, cuando se formulan en una formulación tanto la insulina de acción rápida como la insulina acetilada, esta tiene un perfil de acción que es idéntico o sustancialmente idéntico al perfil de acción obtenido cuando la insulina de acción rápida y la insulina acetilada se administran en formulaciones separadas.

25 La expresión "un aminoácido que se puede codificar" o "un residuo aminoácido que se puede codificar" se utiliza para indicar un aminoácido o residuo aminoácido que se puede codificar con un triplete ("codón") de nucleótidos.

hGlu es ácido homoglutámico.

$\alpha$ -Asp es la forma L de  $\text{-HNCH(CO-)}\text{CH}_2\text{COOH}$ .

$\beta$ -Asp es la forma L de  $\text{-HNCH(COOH)}\text{CH}_2\text{CO-}$ .

30  $\alpha$ -Glu es la forma L de  $\text{-HNCH(CO-)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ .

$\gamma$ -Glu es la forma L de  $\text{-HNCH(COOH)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ .

$\alpha$ -hGlu es la forma L de  $\text{-HNCH(CO-)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ .

$\delta$ -hGlu es la forma L de  $\text{-HNCH(COOH)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ .

$\beta$ -Ala es  $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ .

35 Sar es sarcosina (N-metilglicina).

La expresión "un residuo aminoácido que tiene un grupo ácido carboxílico en la cadena lateral" designa residuos aminoácidos como Asp, Glu y hGlu. Los aminoácidos pueden adoptar la configuración L o D. Si no se especifica nada, se sobreentiende que el residuo aminoácido adopta la configuración L.

40 La expresión "un residuo aminoácido que tiene una cadena lateral neutra" designa residuos aminoácidos como Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Pro, Ser, Thr, Cys, Met, Tyr, Asn y Gin.

45 Cuando se menciona que un derivado de insulina de acuerdo con la invención es "soluble en valores de pH fisiológicos", esto significa que el derivado de insulina se puede utilizar para preparar composiciones de insulina inyectables que se disuelven totalmente en valores de pH fisiológicos. Esta solubilidad favorable puede ser debida o bien a las propiedades inherentes del derivado de insulina solo o al resultado de una interacción favorable entre el derivado de insulina y uno o más ingredientes contenidos en el vehículo.

En la memoria descriptiva y los ejemplos, se han utilizado las siguientes abreviaturas:

IDA: ácido iminodiacético

Sar: Sarcosina (N-metilglicina)

Su: Succinimidilo = 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo

## EJEMPLOS

5 Para indicar el potencial de un producto de insulina que se ha de utilizar menos de una vez al día, la duración de la acción debe ser lo suficientemente prolongada en la mayoría de los sujetos que utilizan el producto. Se puede obtener una indicación de la duración de la acción en su uso clínico en condiciones experimentales de dosis única, siguiendo el procedimiento de clamp euglucémico para la glucosa (L. Heinemann y J. H. Anderson-Jr. *Measurement of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther* 6 (5):698-718, 2004), remítase al Ejemplo 1.

10 Para investigar el efecto clínico de un producto de insulina, se debe realizar un ensayo clínico en condiciones que representen el modo de uso de la invención. Los ensayos clínicos que investigan compuestos para el tratamiento de la diabetes con el fin de obtener su aprobación y registro están sometidos a las directrices proporcionadas por las autoridades regionales (las directrices europeas sirven de ejemplo: *Note for Guidance on Clinical Investigations of Medicinal Products in the Treatment of diabetes Mellitus*, EMEA, Londres, 2002).

15 A modo de ejemplo que representa cualquier análogo de insulina con una duración de acción lo suficientemente prolongada se investigó la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) correspondiente a la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) (Ejemplo 4 del documento WO 2005/012347; en lo sucesivo "insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30)") en relación al efecto clínico tras inyecciones con una frecuencia inferior a la diaria.

## EJEMPLO 1

20 *Investigación del perfil de actividad y la duración de acción de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30).*

### Metodología

25 La investigación se llevó a cabo como un ensayo aleatorizado, de doble enmascaramiento, centro único y cruce de seis puntos, para comparar los perfiles de actividad de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y la insulina glargina (IGlar) en sujetos con diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2, respectivamente.

Los sujetos se aleatorizaron para diferentes secuencias de administración de una única dosis subcutánea (s.c.) de 10.4 nmol/kg de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y 7.2 nmol/kg de IGlar en sujetos con diabetes de tipo 1 o 14.0 nmol/kg de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y 9.6 nmol/kg de IGlar en sujetos con diabetes de tipo 2, respectivamente.

30 En cada visita para la dosis, los sujetos recibieron una infusión intravenosa controlada de glucosa e insulina humana soluble (Actrapid<sup>®</sup>) durante 4-6 horas antes de la administración del fármaco del ensayo con el fin de mantener la concentración de glucosa en sangre estable en un nivel de 90 mg/dL (5.0 mmol/L), es decir, se inició un clamp euglucémico con un nivel de glucosa en sangre objetivo de 90 mg/dL (5.0 mmol/L). El clamp euglucémico se finalizó a las 24 horas después de la dosis, aunque antes si los niveles de glucosa en sangre se incrementaron hasta concentraciones superiores a 160 mg/dL (8.9 mmol/L) sin infusión de glucosa durante los últimos 30 min.

Durante el periodo de 24 a 30 horas después de la administración del fármaco del ensayo, los sujetos se mantuvieron en ayuno. Si la glucosa en sangre se redujo hasta un nivel inferior o cercano a 70 mg/dL (3.9 mmol/L) durante este periodo de 6 horas, el sujeto recibió una o más administraciones orales de 10 g de carbohidratos.

40 Se tomaron muestras de sangre para medir la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) en suero/IGlar en plasma, así como la glucosa en sangre, antes de la dosis y hasta un máximo de 96 horas después de la dosis.

Se realizaron las evaluaciones de seguridad estándar.

### Número de sujetos

Completaron el ensayo 20 sujetos con diabetes de tipo 1 y 18 sujetos con diabetes de tipo 2.

45 Diagnóstico y criterios principales para la inclusión

50 Hombres con diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2 (≥ 12 meses) de 18-69 años de edad (inclusive), con hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) ≤ 10% y tratados normalmente con insulina (≤ 1.2 U/kg/día). Los sujetos con diabetes de tipo 1 deben haber sido tratados con insulina durante un periodo ≥ 12 meses y tener un índice de masa corporal (BMI) de 18-27 kg/m<sup>2</sup> (inclusive) y un péptido C en ayuno < 0.3 nmol/L. Los sujetos con diabetes de tipo 2 deben haber sido tratados con insulina durante un periodo ≥ 3 meses y tener un BMI de 22-35 kg/m<sup>2</sup> (inclusive) y un péptido C en ayuno < 1.0 nmol/L.

Producto, dosis y modo de administración de la prueba

- 5 Dosis únicas de 10.4 nmol/kg en sujetos con diabetes de tipo 1 y de 14.0 nmol/kg en sujetos con diabetes de tipo 2 de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30), 1200 nmol/mL de 6 Zn<sup>2+</sup>/6 insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30), suministradas en cartuchos de 1.5 mL e inyectadas por vía s.c. en el muslo utilizando jeringas Becton-Dickinson MicroFine™ (1000 µL) con agujas incorporadas (29G x 12.7 mm).

Duración del tratamiento

Se administró una dosis única de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de IGlár en dos ocasiones diferentes con intervalos de 7-21 días.

Terapia, dosis y modo de administración de referencia

- 10 Dosis únicas (7.2 nmol/kg en sujetos con diabetes de tipo 1 y 9.6 nmol/kg en sujetos con diabetes de tipo 2) de IGlár (Lantus®), 100 IU/mL, 600 nmol/mL suministradas en cartuchos de 3.0 mL e inyectadas por vía s.c. en el muslo utilizando jeringas Becton-Dickinson MicroFine™ (1000 µL) con agujas incorporadas (29G x 12.7 mm).

Criterios de evaluación - eficacia

Farmacodinámica:

- 15 - Tasa de infusión de glucosa (GIR) durante un clamp euglicémico de 24 horas tras la administración del fármaco del ensayo.  
 - Concentraciones de glucosa en sangre.  
 - Número de administraciones orales de carbohidratos suministradas de 24 a 30 horas tras la dosis para evitar la hipoglucemia.

20 Farmacocinética:

- Concentraciones de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) en suero/IGlár en plasma durante 96 horas tras una dosis única de o bien insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) o IGlár.

Criterio de evaluación principal:

- 25 - AUCGIR(0-24h), el área bajo la curva de la concentración frente al tiempo (AUC) para la curva de GIR de 0 a 24 horas

Criterios de evaluación secundarios clave:

- Administración oral de carbohidratos: número de administraciones orales de carbohidratos para evitar la hipoglucemia durante el periodo de 24 a 30 horas tras la dosis  
 - Farmacocinética (t<sub>máx</sub> (tiempo necesario para obtener la concentración máxima), semivida terminal)

30 Demografía de la población del ensayo

Los 20 sujetos masculinos con diabetes de tipo 1 y los 20 sujetos masculinos con diabetes de tipo 2 tenían una edad media de 37 y 56 años, respectivamente, un peso medio de 74 y 93 kg, un valor medio de HbA1c de un 7.9 y un 7.7% y una duración media de la diabetes de 21 y 14 años.

Resultados clave

- 35 - El AUCGIR(0-24h) para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) no capturó la acción de insulina total, ya que al finalizar el clamp seguía habiendo unos niveles pronunciados de GIR. Los niveles de GIR a las 24 horas fueron de aproximadamente 3.5 y 2.5 mg/kg/min para ambos tratamientos en el tipo 1 y el tipo 2, respectivamente.  
 40 - La GIR<sub>máx</sub> media fue más elevada para IGlár (5.6 y 4.2 mg/kg/min) que para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (4.1 y 3.1 mg/kg/min), en el tipo 1 y el tipo 2, respectivamente.  
 - El tiempo GIR medio para llegar a la GIR<sub>máx</sub> fue más prolongado para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (de 13 a 20 horas) que para IGlár (de 11 a 13 horas) sin ninguna diferencia aparente entre las poblaciones de tipo 1 y de tipo 2.  
 45 - El número medio de administraciones orales de carbohidratos necesarias para mantener la glucosa en sangre por encima de 70 mg/dL (3.9 mmol/L) durante las primeras 6 horas tras la finalización del clamp euglicémico

pareció ser más elevado para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (7.6 y 8.3) que para IGLar (6.8 y 4.2) en el tipo 1 y el tipo 2, respectivamente.

- El  $t_{m\acute{a}x}$  medio fue significativamente más prolongado para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (de 19 a 26 horas) que para IGLar (11-13 horas).

- 5 - La semivida terminal media fue de 18 a 19 horas para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de 13 a 25 horas para IGLar y no difirió entre la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) e IGLar en sujetos con diabetes de tipo 1 y en sujetos con diabetes de tipo 2.

#### Resultados de seguridad clave

- 10 En general, la administración de una dosis única de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de IGLar, respectivamente, fue bien tolerada en sujetos con diabetes de tipo 1 y en sujetos con diabetes de tipo 2.

#### Conclusiones clave

- 15 Al parecer, la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tiene un perfil de acción más prolongado y una duración mayor de la acción en comparación con IGLar, según ponen de manifiesto las características del perfil de GIR (GIR $_{m\acute{a}x}$  más tardía e inferior y una actividad sustancial presente al finalizar el clamp) y el número de administraciones de carbohidratos necesarias para mantener la glucosa en sangre por encima de 70 mg/dL (3.9 mmol/L) durante las primeras 6 horas tras la finalización del clamp euglucémico de 24 horas. Las conclusiones basadas en los datos de actividad (farmacodinámica) concuerdan con los datos farmacocinéticos.

### **EJEMPLO 2**

- 20 *Investigación del efecto clínico de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) administrada el lunes, miércoles y viernes.*

#### Elementos metodológicos y resultados clave

- 25 El ensayo se diseñó para evaluar la viabilidad, eficacia, seguridad y tolerabilidad de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) para el tratamiento de sujetos con diabetes de tipo 2 tres veces a la semana (lunes, miércoles, viernes), en todos los casos combinada con metformina, en sujetos con diabetes de tipo 2 que no respondieron al tratamiento antidiabético oral (OAD). Se investigó la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (concentración de 900 nmol/L). Debido a la duración prolongada de la acción de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (> 24 horas), se formuló la hipótesis de que los sujetos podrían regularse de forma suficiente con tres inyecciones a la semana combinadas con metformina.

#### Objetivo principal

- 30 Evaluar el control de la glucosa respecto a HbA<sub>1c</sub> después de 16 semanas de tratamiento con la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tres veces a la semana (lunes, miércoles, viernes) o con insulina glargina una vez al día, en todos los casos combinada con metformina en sujetos con diabetes de tipo 2 sin tratamiento previo de insulina que no respondían al tratamiento OAD.

#### Materiales y métodos

- 35 El ensayo se llevó a cabo en sujetos con diabetes de tipo 2 sin tratamiento previo de insulina, que se habían tratado previamente con uno o dos agentes antidiabéticos orales: metformina, SU (u otro secretagogo de insulina, p. ej., repaglinida, nateglinida) e inhibidores de alfa-glucosidasas. Al empezar un periodo de preinclusión, todos los sujetos interrumpieron el tratamiento para la diabetes que seguían en ese momento e iniciaron un periodo de ajuste ascendente de la dosis de metformina, seguido por un periodo de mantenimiento de una semana. En el momento de la aleatorización, los sujetos siguieron tomando la metformina y a la vez añadieron sobre la insulina basal la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) 3 veces a la semana o insulina glargina una vez al día.

- 40 Se aleatorizó (1:1) un total de 124 sujetos que padecían diabetes de tipo 2, con una edad media de 54 años, una duración media de la diabetes de 6.9 años, un valor medio de BMI de 29.5 kg/m<sup>2</sup>, un valor medio de FPG de 10.2 mmol/L y un valor medio de HbA<sub>1c</sub> de un 8.7% para recibir una vez al día insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (900 nmol/mL) (62 sujetos) o para recibir una vez al día insulina glargina (62 sujetos), ambas combinadas con metformina, durante un periodo de tratamiento de 16 semanas.

### RESULTADOS DE EFICACIA

#### **HbA<sub>1c</sub>**

- 50 Los grupos de tratamiento se comportaron de un modo similar en cuanto a los cambios medios en HbA<sub>1c</sub> desde la línea de base hasta el final del tratamiento (Tabla 1 y Tabla 2).

Tabla 1

Valor medio de HbA<sub>1c</sub> después de 16 semanas de tratamiento

	Insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30)	Insulina glargina
	<b>3 veces a la semana</b>	<b>Una vez al día</b>
HbA <sub>1c</sub> (%) después de 16 semanas de tratamiento <sup>1</sup>	7.3	7.2
Cambio medio desde la línea de base (% de puntos) <sup>1</sup>	-1.45	-1.50

<sup>1</sup>Medias aritméticas

Tabla 2 ANOVA de HbA<sub>1c</sub> después de 16 semanas de tratamiento

	Insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30)	Insulina glargina
	<b>3 veces a la semana</b>	<b>Una vez al día</b>
Diferencias del tratamiento respecto a la insulina glargina (% de puntos)	0.10 [-0.22 ; 0.41]	0

- 5 Resultados del modelo de ANOVA con el tratamiento, país, sexo y tratamiento OAD en el cribado (3 niveles de acuerdo con la estratificación) como factores fijos, y la edad y el valor de HbA<sub>1c</sub> de la línea de base como covariantes.

#### Hipoglucemia

- 10 Para ambos grupos de tratamiento, más de un 50% de los sujetos no manifestaron ningún episodio hipoglucémico; remítase a la Tabla 3. Solo se registró un evento hipoglucémico destacado durante el ensayo.

Tabla 3

Visión general de la hipoglucemia

	Insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30)	Insulina glargina
	<b>3 veces a la semana</b>	<b>Una vez al día</b>
Número de sujetos	62	62
Exposición total (años)	18.1	17.7
Importante	1 (2%)	0 (0%)
Menor	13 (21%)	14 (23%)
Solo síntomas	20 (32%)	15 (24%)

- 15 Episodios hipoglucémicos definidos como: importante = episodio hipoglucémico en el que otra persona tuvo que administrar comida, glucagón o glucosa i.v. al sujeto debido a una disfunción grave del sistema nervioso central asociada con el episodio hipoglucémico, menor = episodio no importante y valor de glucosa en plasma inferior a 3.1 mmol/L, solo síntomas = episodio no importante y valor de glucosa en plasma superior o igual a 3.1 mmol/L o sin valor registrado. N: número de sujetos, %: porcentaje de sujetos, E: número de eventos

#### Dosis de insulina

Tabla 4

Dosis media de insulina después de 16 semanas de tratamiento

Insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30)	Insulina glargina
--	-------------------

	3 veces a la semana	Una vez al día
Dosis total (nmol/kg por inyección)	6.83	2.86
Dosis total (nmol/kg/semana)	20.5	20

### Conclusiones

- 5 En sujetos con diabetes de tipo 2 sin tratamiento previo de insulina que no respondían al tratamiento OAD, el tratamiento de 16 semanas con insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tres veces a la semana (lunes, miércoles, viernes) combinada con metformina dio como resultado un control glucémico comparable al observado para la insulina glargina suministrada una vez al día combinada con metformina.

### **EJEMPLO 3**

*Clamp en estado estacionario - Investigación del perfil de actividad y la duración de acción de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30).*

#### 10 Metodología

La investigación se llevó a cabo como un ensayo aleatorizado, de doble enmascaramiento, centro único y cruce de dos puntos, para comparar los perfiles de actividad de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y la insulina glargina (IGlar) en sujetos con diabetes de tipo 1.

- 15 Los sujetos se aleatorizaron para diferentes secuencias de administración subcutánea (s.c.) de múltiples dosis una vez al día de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de IGlar. Las dosis fueron o bien de 0.57 U/kg o 0.85 U/kg de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de 0.4 U/kg o 0.6 U/kg de IGlar. Los sujetos se trataron durante 8 días para cada periodo de dosificación. Se dejó un periodo de lavado que duró 10-20 días entre los dos periodos de dosificación.

- 20 El último día de cada periodo de dosificación, los sujetos recibieron una infusión intravenosa controlada de glucosa e insulina humana soluble (Actrapid®) durante 8-4 horas antes de la administración del fármaco del ensayo con el fin de mantener la concentración de glucosa en sangre estable en un nivel de 100 mg/dL (5.5 mmol/L), es decir, se inició un clamp euglucémico con un nivel de glucosa en sangre objetivo de 100 mg/dL (5.5 mmol/L). El clamp euglucémico se finalizó a las 42 horas después de la dosis, aunque antes si los niveles de glucosa en sangre se incrementaron hasta concentraciones superiores a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) sin infusión de glucosa durante los últimos 30 min.

25 Se tomaron muestras de sangre para medir la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) en suero/IGlar en plasma, así como la glucosa en sangre, antes de la dosis y hasta un máximo de 146 horas después de la dosis.

Se realizaron las evaluaciones de seguridad estándar.

#### 30 Número de sujetos

Completaron el ensayo 21 sujetos.

#### Diagnóstico y criterios principales para la inclusión

- 35 Sujetos masculinos o femeninos con diabetes de tipo 1 (≥ 12 meses) de 18-69 años de edad (inclusive), con hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) ≤ 10% y tratados normalmente con insulina (≤ 1.2 U/kg/día). Los sujetos deben haber sido tratados con insulina durante un periodo ≥ 12 meses y tener un índice de masa corporal (BMI) de 18-28 kg/m<sup>2</sup> (inclusive) y un péptido C en ayuno < 0.3 nmol/L.

#### Producto, dosis y modo de administración de la prueba

- 40 Múltiples dosis de 0.57 U/kg o 0.85 U/kg de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30), 600 nmol/ml de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30), suministradas en un cartucho FlexPen® (100 DU/ml) de 3 ml utilizando agujas NovoFine® 30G de 8 mm.

#### Duración del tratamiento

Se administraron múltiples dosis de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de IGlar durante dos periodos de dosificación diferentes que duraron 8 días (opcionalmente +1-5 días) en intervalos de 10-20 días.

#### Terapia, dosis y modo de administración de referencia

Múltiples dosis (0.4 U/lg o 0.6 U/kg) de IGlár (Lantus®), 100 IU/mL, 600 nmol/mL, suministradas en cartuchos Optiset® de 3 mL e inyectadas por vía s.c. en el muslo utilizando PenFine® 31 G de 8mm.

Criterios de evaluación - eficacia

Farmacodinámica:

- 5 - Tasa de infusión de glucosa (GIR) durante un clamp euglicémico de 42 horas en el 8.º y el último día de dosificación.
- Concentraciones de glucosa en sangre.

Farmacocinética:

- 10 - Concentraciones de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) en suero/IGlár en plasma durante 144 horas tras una dosis única de o bien insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) o IGlár.

Criterio de evaluación principal:

- AUCGIR(0-24h), el área bajo la curva (AUC) de la curva de GIR de 0 a 24 horas

Criterios de evaluación secundarios clave:

- 15 - Nivel de glucosa en sangre durante el periodo de clamp euglicémico
- Farmacocinética (tmáx, semivida terminal)

Demografía de la población del ensayo

- 20 Los 35 sujetos masculinos y los 7 sujetos femeninos con diabetes de tipo 1 tenían una edad media de 40 años, respectivamente, un peso medio de 75 kg, un valor medio de HbA1c de un 7.8% y una duración media de la diabetes de 21 años.

Resultados clave

- 25 - El AUCGIR(0-24h) para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) no capturó la acción de insulina total, ya que en el punto de evaluación de 24 horas seguía habiendo unos niveles pronunciados de GIR. Los niveles de GIR a las 24 horas fueron de aproximadamente 2.0 y 3.0 mg/kg/min para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) después de la dosis baja o alta, respectivamente. Los valores correspondientes para la insulina glargina fueron de aproximadamente 0.8 y 1.8 mg/kg/min.
- La GIRmáx media fue más elevada para IGlár (5.6 y 4.2 mg/kg/min) que para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (4.68 y 4.02 mg/kg/min, respectivamente), después de la dosis más elevada pero la GIRmáx fue la misma después de las dosis más bajas (3.07 mg/kg/min).
- 30 - El tiempo GIR medio para llegar a la GIRmáx fue más prolongado para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (13.2 horas y 6.1 para la dosis baja y alta, respectivamente) que para IGlár (5.0 y 4.1 horas para la dosis baja y alta, respectivamente).
- Los intervalos medios desde el máximo hasta el mínimo fueron menores para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) que después de la insulina glargina. Los valores fueron de 1.0 y 0.7 mg/kg/min después de la dosis baja y alta, respectivamente. Para la insulina glargina, los valores correspondientes fueron de 1.6 y 1.1 mg/kg/min.
- 35 - El tiempo medio transcurrido hasta la pérdida de control de la glucosa fue más prolongado para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) que para la glargina en los dos niveles de dosis. Esto se produjo después de aproximadamente 40 horas tras la dosis baja de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-ε-Glu) des(B30) y no se observó ninguna pérdida significativa de control de la glucosa (que se define como un incremento de glucosa en sangre superior a 10 mg/dl) en el punto de evaluación de las 42 horas después de la dosis alta de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30). Después de la dosis de insulina glargina, la pérdida de control de la glucosa se produjo después de aproximadamente 24 horas y 26 horas cuando se administró la dosis baja y alta, respectivamente.
- 40 - El tiempo medio transcurrido hasta obtener la concentración máxima (Cmáx) fue más corto para la insulina glargina que para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30). Para la insulina glargina, los valores fueron de 7.2 y 6.4 horas, mientras que los valores para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) fueron de 9.2 y 10.1 horas después de la dosis media y alta, respectivamente.
- 45 - El tiempo medio transcurrido hasta obtener la concentración máxima (Cmáx) fue más corto para la insulina glargina que para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30). Para la insulina glargina, los valores fueron de 7.2 y 6.4 horas, mientras que los valores para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) fueron de 9.2 y 10.1 horas después de la dosis media y alta, respectivamente.

- La semivida terminal media fue de 25.2 horas (IC de un 95%, de 23 a 28 horas) para la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de 13.9 horas (IC de un 95%, de 13 a 15 horas) para IGLar.

#### Resultados de seguridad clave

5 En general, la administración de dosis múltiples de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) y de IGLar, respectivamente, fue bien tolerada en sujetos con diabetes de tipo 1.

#### Conclusiones clave

10 Al parecer la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tiene un perfil de acción más plano y más prolongado y una duración mayor de la acción en comparación con IGLar, según ponen de manifiesto las características del perfil de GIR que se muestran en la Figura 1. La figura muestra que la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) presenta una GIR<sub>máx</sub> inferior para una dosis comparable, un tiempo más prolongado hasta obtener la GIR<sub>máx</sub> para ambos niveles de dosis y un intervalo menor desde el máximo hasta el mínimo. La duración de la acción de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) en las presentes circunstancias fue de aproximadamente 40 horas o más, según se observa en la Figura 2, lo cual indica que la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tiene la capacidad de controlar la glucosa en sangre durante un periodo más prolongado. Las conclusiones basadas en los datos de actividad (farmacodinámica) concuerdan con los datos farmacocinéticos (un tiempo más prolongado hasta obtener la C<sub>máx</sub> y una semivida terminal más prolongada).

#### **EJEMPLO 4**

20 *Investigación del efecto clínico de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) administrada tres veces a la semana. Ensayo para evaluar el número de episodios hipoglucémicos y la variabilidad glucémica durante dos regímenes diferentes (una vez al día y tres veces a la semana) de 200 U/ml de insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) en sujetos con diabetes de tipo 1.*

#### Elementos metodológicos y resultados clave

25 El ensayo se diseñó para evaluar la viabilidad, seguridad y tolerabilidad de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) para el tratamiento de sujetos con diabetes de tipo 1 tres veces a la semana.

30 El ensayo fue un ensayo de un único centro, doble enmascaramiento y cruce con dos periodos de tratamiento interno, constando cada uno de ellos de 9 días. Se investigó la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (1200 nmol/L, concentración = 200 U/mL). Debido a la duración prolongada de la acción de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) (> 24 horas), se formuló la hipótesis de que los sujetos podrían regularse de forma suficiente con tres inyecciones a la semana.

#### Objetivo principal

Evaluar la aplicabilidad de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tres veces a la semana, en cuanto a la variabilidad glucémica, en sujetos con diabetes de tipo 1.

35 Esto se lleva a cabo comparando el número de intervenciones hipoglucémicas durante una semana de tratamiento con insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) una vez al día y tres veces a la semana.

#### Materiales y métodos

40 El ensayo se llevó a cabo en sujetos tratados con insulina (>12 meses antes del ensayo) que padecían diabetes de tipo 1, la cual se les diagnosticó con una anterioridad ≥12 meses. Los sujetos se aleatorizaron para una de entre dos posibles secuencias de tratamiento con insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) inyectada tres veces a la semana y una vez al día. Los dos periodos de tratamiento interno se separaron por un periodo de lavado de 5-9 días. La dosis de una vez al día de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) se fijó durante el ensayo, determinándose según la dosis individual utilizada al entrar en el ensayo. Cuando se utilizó la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tres veces a la semana, la dosis por inyección fue un tercio de la dosis semanal obtenida durante el uso una vez al día. El tratamiento con la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) se suplementó con insulina Aspart (Novorapid®) para cubrir la insulina prandial.

Se midieron los niveles de glucosa en sangre de los participantes regularmente mediante procedimientos de automonitorización. Si se detectaba hipoglucemia (glucosa en plasma ≤ 71 mg/dl), el personal del ensayo debía garantizar la intervención con la ingesta de carbohidratos hasta que la glucosa en plasma se estabilizara de nuevo por encima de 71 mg/dl. El flujo del ensayo se muestra en la Figura 3.

50 Para cada secuencia de tratamiento, se aleatorizó (1:1) un total de 18 sujetos masculinos con diabetes de tipo 1, con una edad media de 43 años, una duración media de la diabetes de 18 años, un valor medio de BMI de 26 kg/m<sup>2</sup> y un valor medio de HbA<sub>1c</sub> de un 8.3%.



RESULTADOS CLAVE**Eventos hipoglucémicos**

Tabla 3

Visión general de los eventos hipoglucémicos								
	Tres veces a la semana				Una vez al día			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Todos los episodios	17	(94)	156	1.2	17	(94)	165	1.3
Grave	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0
Sintomático registrado	9	(50)	26	0.2	11	(61)	35	0.3
Asintomático	17	(94)	129	1.0	17	(94)	130	1.0
Relativo	1	(6)	1	0.0	0	(0)	0	0
Probable	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0

5

N: número de sujetos, E: número de eventos, R: número de eventos al día. Clasificación de los eventos - Grave = requirió la asistencia de un 3.º, sintomático documentado = síntomas + glucosa en plasma < 71 mg/dl, asintomático = sin síntomas + glucosa en plasma < 71 mg/dl, relativo = síntomas + glucosa en plasma  $\geq$  71 mg/dl, probable = síntomas + sin valor de glucosa en plasma.

10 Glucosa en plasma

La glucosa en plasma en ayuno fue similar después del tratamiento de tres veces a la semana y el de una vez al día, 8.05 y 7.33 mM, respectivamente.

Dosis de insulina

15 Las dosis de insulina en bolo diarias totales fueron similares después del tratamiento de tres veces a la semana y el de una vez al día, 27.4 y 26.3 U, respectivamente. La variación media de la dosis en bolo diaria total de un día para el otro durante el tratamiento de tres veces a la semana fue superior a la observada durante el periodo de una vez al día, un 41.8 y un 30.3 %, respectivamente.

Conclusiones

20 En los sujetos con diabetes de tipo 1, el tratamiento de dosis fijas cada 7 días con la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) como insulina basal tres veces a la semana no dio como resultado ninguna diferencia significativa respecto al número total de eventos hipoglucémicos en comparación con un régimen de inyección de una dosis fija una vez al día. Las dosis de insulina prandial y glucosa en plasma en ayuno (dosis en bolo) fueron similares en los dos periodos de tratamiento, aunque se observó una variación mayor de un 11.5% en la dosis en bolo diaria total en el periodo de tratamiento de tres veces a la semana. Probablemente, esta mayor  
25 variación fue provocada por la necesidad compensatoria de insulina debida a la diferencia en el cubrimiento de insulina basal entre los dos regímenes de tratamiento. En conjunto, este ensayo ha demostrado que el uso de la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30) tres veces a la semana es viable en sujetos con diabetes de tipo 1.

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un derivado de insulina para su uso en un método de tratamiento de una afección o enfermedad donde la administración de insulina será beneficiosa, que comprende administrar, a un paciente que lo necesite, dosis eficaces del derivado de insulina, donde dicho derivado de insulina exhibe un perfil prolongado de acción, donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo constituido por diabetes mellitus u otras afecciones **caracterizadas por** hiperglucemia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, caquexia y muerte/pérdida de células beta *in vivo*, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 36 horas y donde dicho derivado de insulina es la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30).
- 10 **2.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dichas dosis se administran en intervalos de al menos 48 horas, 72 horas o 96 horas.
- 3.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las dosis se administran en intervalos regulares.
- 4.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde las dosis se administran en días fijos de la semana.
- 15 **5.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde las dosis se administran en 3 días fijos de la semana.
- 6.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde las dosis se administran en 2 días fijos de la semana.
- 20 **7.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la administración del derivado de insulina que exhibe un perfil prolongado de acción se suplementa con administraciones más frecuentes de una insulina de origen natural o análogo de insulina de acción rápida y/o la administración de un fármaco antidiabético no insulínico.
- 8.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde no se administra sustancialmente ninguna otra insulina de origen natural, análogo de insulina ni derivado de insulina de origen natural ni de análogo de insulina a dicho paciente.
- 25 **9.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la diabetes mellitus es diabetes de tipo 1 o 2.
- 10.** El derivado de insulina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el derivado de insulina se formula junto con un portador y/o vehículo y/o diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 **11.** El uso de la insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus u otras afecciones **caracterizadas por** hiperglucemia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, caquexia y muerte/pérdida de células beta *in vivo*, **que se caracteriza por que** las dosis de insulina humana N<sup>εB29</sup>-(N<sup>α</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-γ-L-Glu) des(B30) se administran en intervalos de al menos 36 horas.
- 35

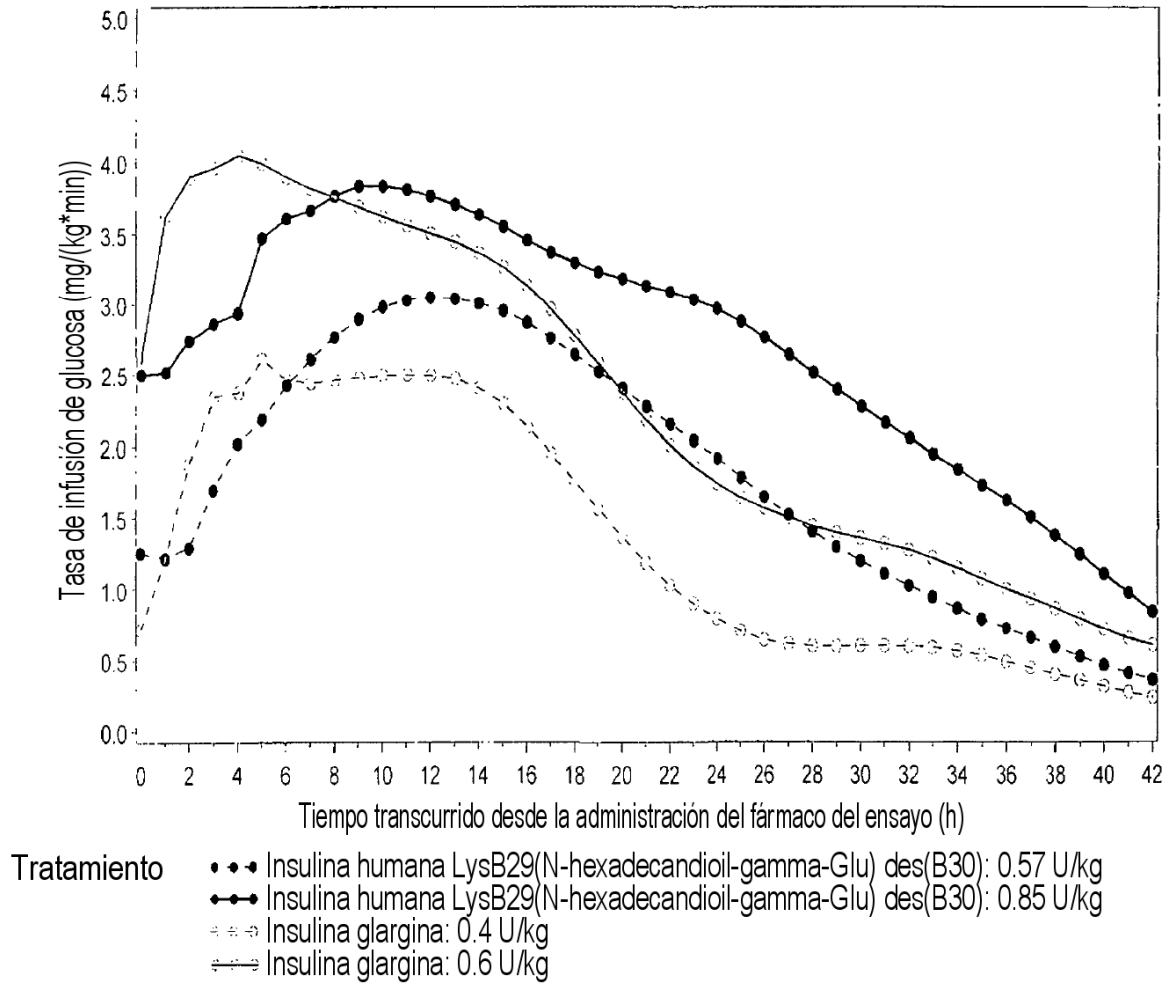


Fig. 1/3

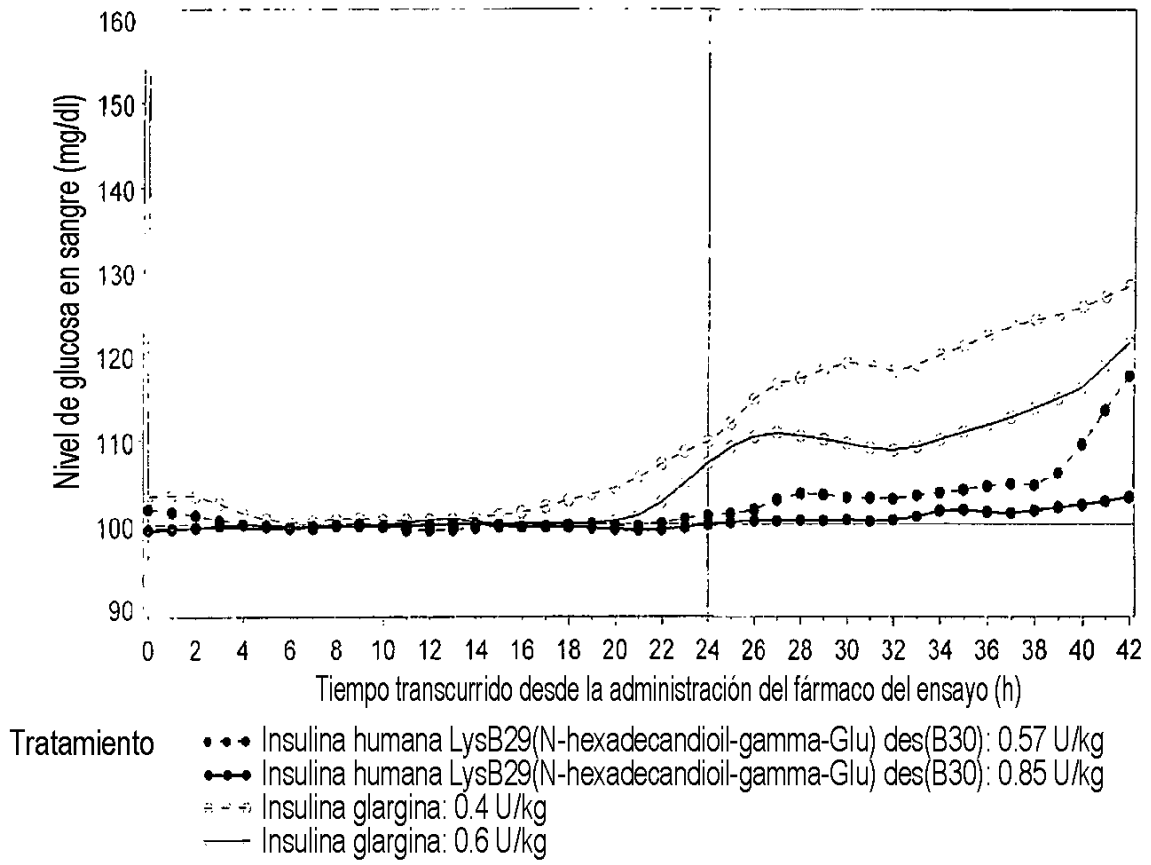


Fig. 2/3

## Flujo del ensayo

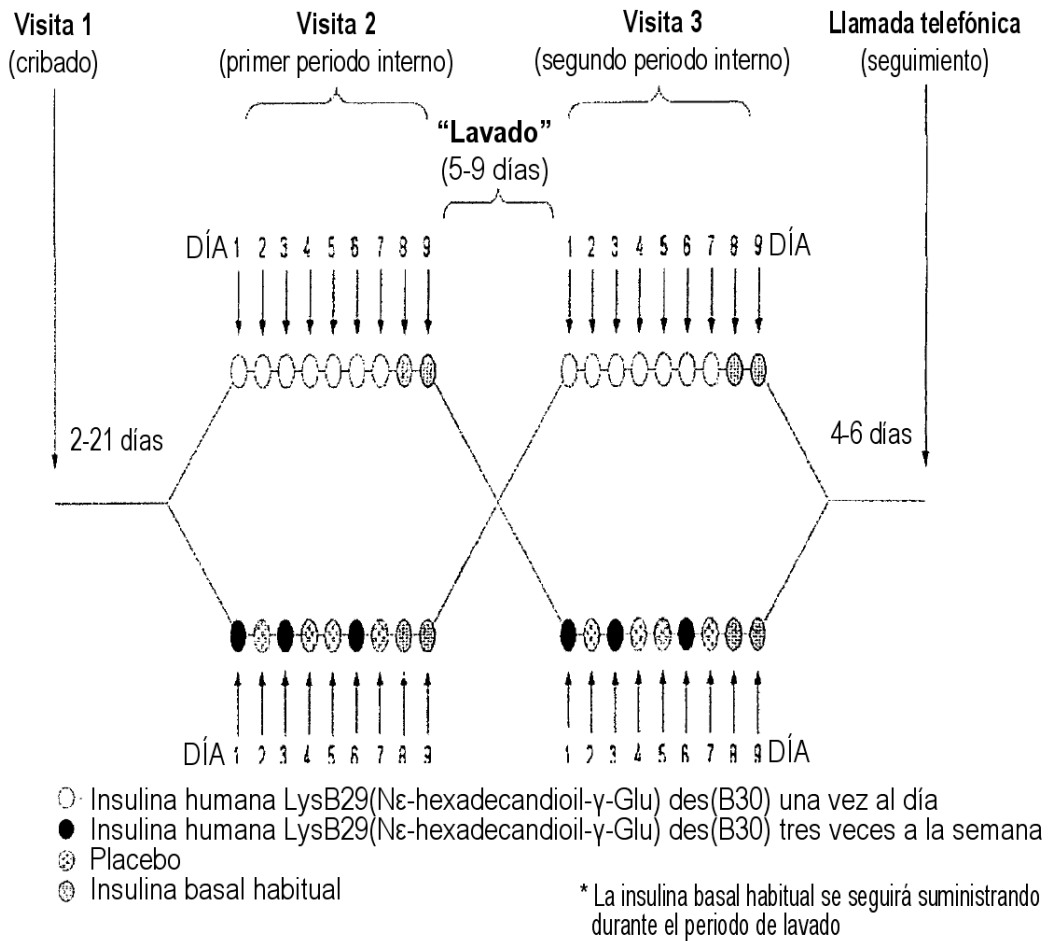


Fig. 3/3