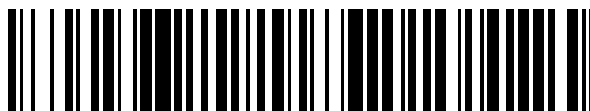


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 399**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2014 PCT/EP2014/055533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147141**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2014 E 14713072 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2976096**

54 Título: **RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN**

30 Prioridad:

20.03.2013 EP 13160194

22.03.2013 US 201361804363 P

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

09.08.2019

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

Novo Allé

2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

JOHANSEN, THUE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 722 399 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

Régimen de dosificación

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un uso novedoso de un régimen de dosificación para análogos de insulina de acción prolongada, que es útil en el tratamiento de la diabetes y la hiperglucemia. Además, se ha descubierto sorprendentemente que el régimen de dosificación de la presente invención conduce a reducciones en los niveles de glucosa en sangre mejoradas a la vez que reduce el riesgo de eventos hipoglucémicos, especialmente en pacientes que requieren dosis altas de insulina.

Antecedentes de la invención

15 Las insulinas basales son una opción de tratamiento importante en personas con diabetes tipo 2 (T2DM), con requerimiento de dosis de insulina progresivamente más altas en la duración de la enfermedad. Por otra parte, aproximadamente 90 % de las personas con T2DM en los EE.UU. tienen sobrepeso; lo que contribuye por lo tanto a un aumento de la necesidad de dosis de insulina más grandes que en un paciente de peso normal.¹ Actualmente las directrices de tratamiento proporcionan la insulina como una opción temprana en el enfoque centrado en el paciente para el tratamiento de T2DM.² Sin embargo, frecuentemente la iniciación de la insulina aún se retrasa debido a factores del médico (por ejemplo, inercia clínica) y factores del paciente (por ejemplo, temor a la hipoglucemia e ideas erróneas acerca de la insulina). La intensificación del tratamiento con insulina puede asociarse con un aumento en los eventos hipoglucémicos.

25 Frecuentemente los pacientes obesos son menos sensibles a la insulina exógena y, por lo tanto, requieren dosis más altas para mantener un buen control de la glucemia. Aproximadamente 30 % de los pacientes con T2DM que usan insulina basal requieren >60 unidades (U) al día. El uso de una formulación altamente concentrada de insulina humana regular, insulina humana regular U-500 (Humulin R® U-500, Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN), se desarrolló originalmente para abordar los requerimientos altos de insulina. La frecuencia de uso de la insulina humana regular U-500 aumentó drásticamente en más de 70 % en los EE.UU. entre 2005 y 2008³ principalmente en respuesta al aumento de la cantidad de personas con T2DM y obesidad.

35 Los dispositivos tipo lapicera de insulina comercializados actualmente solo permiten la administración de un máximo de 80 U por inyección y la administración de volúmenes más grandes de insulina ha requerido típicamente el uso de un frasco y una jeringa o la adición de una segunda inyección para administrar la dosis completa. Las dosis muy grandes de insulina suministradas como una sola inyección con una jeringa pueden ser dolorosas, provocar molestias en el sitio de la inyección, y el suministro suave de un volumen tan grande puede ser físicamente difícil.⁴

40 Hoevelmann y otros, *Diabetologia* (2012) 55:S374-S375 describen un producto de insulina degludec U200/ml y su uso para la reducción de la glucosa.

Wang y otros, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (2012)5:191-204 describen la insulina degludec como una insulina basal para la inyección una vez al día para tratar diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

45 Korsatko y otros, *Diabetologia* (2011)54:S427 describen el uso de formulaciones U100 y U200 de insulina degludec y concluyen que estas son bioequivalentes y tienen perfiles farmacodinámicos similares en estado de equilibrio.

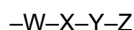
50 Existe una necesidad en la técnica de una nueva formulación de insulina para el tratamiento fácil de pacientes que requieren cantidades altas de insulina suministrada que aborde los problemas identificados anteriormente.

Breve descripción de la invención

55 La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que los análogos de insulina de acción prolongada cuando se administran a un paciente que requiere cantidades altas, tales como cantidades de más de 80 U/administración de insulina suministrada conducen a un efecto de reducción de la glucosa mejorado a la vez que reducen además el riesgo de eventos hipoglucémicos, en particular cuando se administran en alta concentración tal como una concentración de más de 200 U/ml. De hecho, como se ilustra a continuación, cuando se administran a pacientes que requieren cantidades altas de insulina, los análogos de insulina de acción prolongada de la invención a alta concentración se asocian con el beneficio de una tasa marcadamente menor tanto de hipoglucemia confirmada como nocturna a un control de la glucemia comparable o mejor en sujetos que necesitan dosis diarias altas de insulina, especialmente en comparación con otras insulinas de acción prolongada de la técnica.

65 En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona un análogo de insulina de acción prolongada para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se

administra una vez al día como una sola inyección a dicho paciente en una cantidad de más de 80 U/administración y en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml o más, y en donde el análogo de insulina de acción prolongada es una insulina de origen natural o un análogo de insulina que tiene una cadena lateral unida ya sea al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, la cadena lateral es de la fórmula general (I):



en donde W es:

- un residuo de α -aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral cuyo residuo forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces amida, cuya cadena – mediante un enlace amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, los residuos de aminoácidos de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácidos que tienen una cadena lateral neutra y residuos de aminoácidos que tienen un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral de manera que W tiene al menos un residuo de aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral; o
- un enlace covalente de X al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

en donde X es:

- $-\text{CO}-$;
- $-\text{COCH}(\text{COOH})\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CONHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$; o
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$.

que

a) cuando W es un residuo de aminoácido o una cadena de residuos de aminoácidos, *mediante* un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con un grupo amino en W, o

b) cuando W es un enlace covalente, *mediante* un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con el grupo α -amino N-terminal en la cadena B o con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

en donde Y es:

- $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 10 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente de la fórmula $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ en donde v y w son números enteros o uno de ellos es cero de manera que la suma de v y w está en el intervalo de 6 a 30; y

en donde Z es:

- $-\text{COOH}$;
- $-\text{CO}-\text{Asp}$;
- $-\text{CO}-\text{Glu}$;
- $-\text{CO}-\text{Gly}$;
- $-\text{CO}-\text{Sar}$;
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;

- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$; o
- $-\text{PO}_3\text{H}$;

5 y cualquiera de sus complejos de Zn^{2+} , siempre que cuando W es un enlace covalente y X es $-\text{CO}-$, entonces Z es diferente de $-\text{COOH}$.

10 El paciente puede administrarse el análogo de insulina de acción prolongada por sí mismo/misma – tal como mediante un dispositivo adecuado. Además, o alternativamente, en cada caso, otra persona puede administrar el análogo de insulina de acción prolongada al paciente – tal como mediante un dispositivo adecuado.

La administración puede ser mediante cualquier medio adecuado conocido para el experto, en particular por inyección. En consecuencia, los aspectos preferidos de la invención son los siguientes.

15 El análogo de insulina de acción prolongada puede tener una acción insulínica (por ejemplo, mantener los niveles de azúcar en sangre en un nivel equilibrado y estable) durante al menos hasta 24 horas. Como se usa en la presente descripción, “durante al menos hasta 24 horas” significa realmente “durante al menos 24 horas”, a partir de la administración.

20 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada puede tener una acción insulínica (por ejemplo, mantener los niveles de azúcar en sangre en un nivel equilibrado y estable) durante al menos hasta 30 horas. Como se usa en la presente descripción, “durante al menos hasta 30 horas” significa realmente “durante al menos 30 horas” a partir de la administración.

25 En otra modalidad el análogo de insulina de acción prolongada puede tener una acción insulínica, por ejemplo, mantener los niveles de azúcar en sangre en un nivel equilibrado y estable, durante al menos hasta 36 horas. Como se usa en la presente descripción, “durante al menos hasta 36 horas” significa realmente “durante al menos 36 horas” a partir de la administración.

30 En otra modalidad el análogo de insulina de acción prolongada puede tener una acción insulínica, por ejemplo, mantener los niveles de azúcar en sangre en un nivel equilibrado y estable, durante al menos hasta 42 horas. Como se usa en la presente descripción, “durante al menos hasta 42 horas” significa realmente “durante al menos 42 horas” a partir de la administración.

35 En otra modalidad el análogo de insulina de acción prolongada puede tener una acción insulínica, por ejemplo, mantener los niveles de azúcar en sangre en un nivel equilibrado y estable, durante al menos hasta 48 horas. Como se usa en la presente descripción, “durante al menos hasta 48 horas” significa realmente “durante al menos 48 horas” a partir de la administración.

40 Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el cambio en los niveles de HbA_{1c} en el tiempo respecto al valor inicial de acuerdo con la dosis después de la administración de IDeg U-200 e IGlAr U-100.

45 La Figura 2 muestra el cambio en los niveles de HbA_{1c} en el tiempo de acuerdo con la dosis después de la administración de IDeg U-200 e IGlAr U-100.

La Figura 3 muestra el cambio en los niveles de FPG en el tiempo después de la administración de IDeg U-200 e IGlAr U-100.

50 La Figura 4 muestra el cambio en los niveles de HbA_{1c} en el tiempo respecto al valor inicial de acuerdo con la dosis después de la administración de IDeg U-200 e IDeg U-100.

55 La Figura 5 muestra el cambio en los niveles de HbA_{1c} en el tiempo de acuerdo con la dosis después de la administración de IDeg U-200 e IDeg U-100.

Descripción detallada de la invención

60 Como se mencionó anteriormente la presente invención proporciona análogos de insulina de acción prolongada para el uso en uno o más de:

- tratar a un paciente que padece de diabetes en donde dicho paciente requiere cantidades altas de insulina suministrada;

- reducir el riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes en donde dicho paciente requiere cantidades altas de insulina suministrada.

Análogo de insulina

5 El término "insulina humana" como se usa en la presente descripción significa la hormona insulina humana cuya estructura y propiedades son bien conocidas. La insulina humana tiene dos cadenas polipeptídicas, denominadas la cadena A y la cadena B. La cadena A es un péptido de 21 aminoácidos y la cadena B es un péptido de 30 aminoácidos, las dos cadenas se conectan mediante puentes disulfuro: un primer puente entre la cisteína en la posición 7 de la cadena A y la cisteína en la posición 7 de la cadena B, y un segundo puente entre la cisteína en la posición 20 de la cadena A y la cisteína en la posición 19 de la cadena B. Un tercer puente está presente entre las cisteínas en la posición 6 y 11 de la cadena A.

15 El término "análogo de insulina" como se usa en la presente descripción significa una insulina humana modificada en donde uno o más residuos de aminoácidos de la insulina se han intercambiado por otro residuo de aminoácido y/o en donde uno o más residuos de aminoácidos se han eliminado de la insulina y/o en donde uno o más residuos de aminoácidos se han adicionado y/o insertado a la insulina.

20 En una modalidad un análogo de insulina comprende menos de 10 modificaciones de aminoácidos (sustituciones, deleciones, adiciones (que incluyen las inserciones) y cualquiera de sus combinaciones) respecto a la insulina humana, alternativamente menos de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 modificación respecto a la insulina humana.

Las modificaciones en la molécula de insulina se denotan por indicación de la cadena (A o B), la posición, y el código de una o tres letras para el residuo de aminoácido que sustituye al residuo de aminoácido nativo.

25 Por "desB30" o "B(1-29)" se entiende una cadena B de insulina natural o un análogo de esta que carece del aminoácido B30 y "A(1-21)" significa la cadena A de la insulina natural. Por lo tanto, por ejemplo, la insulina humana A21Gly,B28Asp,desB30 es un análogo de insulina humana donde el aminoácido en la posición 21 en la cadena A se sustituye con glicina, el aminoácido en la posición 28 en la cadena B se sustituye con ácido aspártico, y el aminoácido en la posición 30 en la cadena B se elimina.

30 Los términos en la presente descripción como "A1", "A2" y "A3" etc. indican el aminoácido en la posición 1, 2 y 3 etc., respectivamente, en la cadena A de la insulina (se cuenta a partir del extremo N-terminal). De manera similar, los términos como B1, B2 y B3 etc. indican el aminoácido en la posición 1, 2 y 3 etc., respectivamente, en la cadena B de la insulina (se cuenta a partir del extremo N-terminal). Con el uso de los códigos de una letra para los aminoácidos, los términos como A21A, A21G y A21Q indican que el aminoácido en la posición A21 es A, G y Q, respectivamente. Con el uso de los códigos de tres letras para los aminoácidos, las expresiones correspondientes son A21Ala, A21Gly y A21Gln, respectivamente.

40 En la presente descripción los términos "A(0)" o "B(0)" indican las posiciones de los aminoácidos N-terminales respecto a A1 o B1, respectivamente. Los términos A(-1) o B(-1) indican las posiciones de los primeros aminoácidos N-terminales respecto a A(0) o B(0), respectivamente. Por lo tanto A(-2) y B(-2) indican las posiciones de los aminoácidos N-terminales respecto a A(-1) y B(-1), respectivamente, A(-3) y B(-3) indican las posiciones de los aminoácidos N-terminales respecto a A(-2) y B(-2), respectivamente, y así sucesivamente. Los términos A22 o B31 indican las posiciones de los primeros aminoácidos C-terminales respecto a A21 o B30, respectivamente. Los términos A23 o B32 indican las posiciones de los primeros aminoácidos C-terminales respecto a A22 o B31, respectivamente. Por lo tanto A24 y B33 indican las posiciones de los aminoácidos C-terminales respecto a A23 y B32, respectivamente, y así sucesivamente.

50 En la presente descripción, el término "residuo de aminoácido" es un aminoácido del cual, formalmente, un grupo hidroxilo se ha eliminado de un grupo carboxi y/o del cual, formalmente, un átomo de hidrógeno se ha eliminado de un grupo amino.

Un ejemplo de análogos de insulina es la insulina humana desB30.

55 El término "análogo de insulina" se refiere además a la insulina humana modificada en donde además de, o en lugar de las modificaciones descritas anteriormente, puede haber un sustituyente, también llamado cadena lateral, enlazado (sinónimo de "unido"), en particular enlazado covalentemente, a un residuo de aminoácido, en particular a cualquier posición disponible en un residuo de aminoácido. En tal caso, la insulina humana a la que se une un sustituyente se llama "insulina parental".

60 Los sustituyentes adecuados son, por ejemplo, amidas, carbohidratos, grupos alquilo, grupos acilo, ésteres, PEGilaciones, y similares.

65 Por lo tanto otros ejemplos de análogos de insulina de acuerdo con la invención incluyen la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30).

Para efectuar la unión covalente de los sustituyentes a la insulina humana modificada opcionalmente, los grupos, por ejemplo los grupos terminales, de los sustituyentes se proporcionan en forma activada, es decir, con grupos funcionales reactivos.

5 Por lo tanto, el análogo de insulina de la presente invención puede incluir una insulina de origen natural o un análogo de insulina modificado como se describió anteriormente (por ejemplo, en donde uno o más residuos de aminoácidos de la insulina se han intercambiado por otro residuo de aminoácido y/o en donde uno o más residuos de aminoácidos se han eliminado de la insulina y/o en donde uno o más residuos de aminoácidos se han adicionado y/o insertado a la insulina) que opcionalmente tiene un sustituyente en una o más posiciones a lo largo de la cadena principal de la insulina.

10 En una modalidad preferida de la invención el análogo de insulina es un análogo de insulina de acción prolongada.

Análogo de insulina de acción prolongada

15 El término "análogo(s) de insulina de acción prolongada" significa que el(los) análogo(s) de insulina, como se describió anteriormente, tiene(n) una acción insulínica (por ejemplo, mantener los niveles de azúcar en sangre en un nivel equilibrado y estable) durante al menos hasta 24 horas, preferentemente hasta 30 horas, con mayor preferencia hasta 36 horas, con mayor preferencia aún hasta 42 horas, con mayor preferencia aún hasta 48 horas. La expresión "al menos hasta 24 horas" significa "al menos 24 horas" a partir de la administración, es decir, "24 horas o más de 24 horas después de la administración".

20 Un análogo de insulina "de acción prolongada" puede tener una acción insulínica que:

(a) exhibe en condiciones fisiológicas, al menos en parte, la unión al receptor de insulina de la insulina de origen natural, preferentemente, al menos 0,01 % de la unión al receptor de insulina de la insulina de origen natural, por ejemplo, al menos 0,1 %, al menos 1 %, al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 % al menos 50 %, al menos 65 %, al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 95 %, al menos 100 %, al menos 110 %, al menos 120 %, al menos 130 %, al menos 140 % o al menos 150 % de la unión al receptor de insulina de la insulina de origen natural, y/o, al menos en parte, la potencia de la insulina de origen natural, preferentemente, al menos 25 % de la potencia de la insulina de origen natural, por ejemplo, al menos 50 %, al menos 65 %, al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 95 %, al menos 100 %, al menos 110 %, al menos 120 %, al menos 130 %, al menos 140 % o al menos 150 % de la potencia de la insulina de origen natural;

(b) exhibe una semivida terminal media de al menos 18 h en condiciones fisiológicas cuando se inyecta por vía subcutánea, por ejemplo, más de 18 horas, al menos 20 horas, más de 20 horas, más de 22 horas, al menos 22,5 horas, o más de 24 horas, al menos 25 horas, al menos 27,5 horas, al menos 30 horas, al menos 32,5 horas, al menos 35 horas, al menos 37,5 horas, o al menos 40 horas, o entre 18 y 40 horas, entre 20 y 40 horas, entre 24 y 40 horas.

Preferentemente, el análogo de insulina "de acción prolongada" puede tener una acción insulínica que además:

(c) induce en un sujeto una desviación máxima de la concentración media de insulina (AUCF %) en un período de 24 horas de $\leq \pm 20$, por ejemplo, $\leq \pm 18$, $\leq \pm 17$, $\leq \pm 16$, $\leq \pm 15$, $\leq \pm 14$, $\leq \pm 13$, $\leq \pm 12$, $\leq \pm 11$, $\leq \pm 10$, $\leq \pm 9$, $\leq \pm 8$, $\leq \pm 7$, $\leq \pm 6$, $\leq \pm 5$, $\leq \pm 4$, $\leq \pm 3$, $\leq \pm 2$, $\leq \pm 1$, $\leq \pm 0,5$, $\leq \pm 0,1$.

45 La unión al receptor de insulina puede determinarse por cualquier medio adecuado conocido en la técnica. Sin embargo, preferentemente, la unión al receptor de insulina se determina con el uso del método proporcionado en los ejemplos precedentes (ensayo I) - Unión al receptor de insulina, como se define en el documento WO2005/012347).

50 La potencia de la insulina puede determinarse por cualquier medio adecuado conocido en la técnica. Sin embargo, preferentemente, la potencia de la insulina se determina con el uso del método proporcionado en los ejemplos precedentes (ensayo II) - Potencia, como se define en el documento WO2005/012347).

55 La semivida terminal media de la insulina puede determinarse por cualquier medio adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, ver Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H, 2012, 'Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes' *Diabetes Obes Metab.*, 14(10):944-50, las descripciones de las cuales se hace referencia en la presente descripción. La semivida terminal media de la insulina puede determinarse alternativamente con el uso del método proporcionado en el documento WO2005/012347 (ensayo III).

60 La desviación máxima de la concentración media de insulina (AUCF %) puede determinarse por cualquier medio adecuado conocido en la técnica (ver, por ejemplo, Heise y otros, Póster EASD 2011; o Heise y otros, Póster ADA 2011 titulado "Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine" *Diabetes* 2011: 60(Supl 1):LB11 (Resumen 37-LB); o Heise y otros, 2012, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(10):944-50).

65 El análogo de insulina de acción prolongada es cualquiera de uno o más de los compuestos descritos en el documento WO 2005/012347. En algunos casos, estos compuestos se denominan "los derivados del 347". Por lo tanto, preferentemente el análogo de insulina de acción prolongada es un derivado del 347, es decir, un derivado de una

ES 2 722 399 T3

insulina de origen natural o de un análogo de insulina que tiene una cadena lateral unida ya sea al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, la cadena lateral es de la fórmula general (I):

5 $-W-X-Y-Z$

en donde W es:

- un residuo de α -aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral cuyo residuo forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces amida, cuya cadena – mediante un enlace amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, los residuos de aminoácidos de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácidos que tienen una cadena lateral neutra y residuos de aminoácidos que tienen un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral de manera que W tiene al menos un residuo de aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral; o
- un enlace covalente de X al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

en donde X es:

- $-\text{CO}-$;
- $-\text{COCH}(\text{COOH})\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CONHCH}(\text{COOH})(\text{CH})_2\text{NH}\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$; o
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$.

35 que

a) cuando W es un residuo de aminoácido o una cadena de residuos de aminoácidos, *mediante* un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con un grupo amino en W, o

40 b) cuando W es un enlace covalente, *mediante* un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con el grupo α -amino N-terminal en la cadena B o con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

en donde Y es:

- $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 10 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente de la fórmula $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ en donde v y w son números enteros o uno de ellos es cero de manera que la suma de v y w está en el intervalo de 6 a 30; y

en donde Z es:

- $-\text{COOH}$;
- $-\text{CO}-\text{Asp}$;
- $-\text{CO}-\text{Glu}$;
- $-\text{CO}-\text{Gly}$;
- $-\text{CO}-\text{Sar}$;
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$; o
- $-\text{PO}_3\text{H}$;

y cualquiera de sus complejos de Zn^{2+} , siempre que cuando W es un enlace covalente y X es $-CO-$, entonces Z es diferente de $-COOH$.

5 En la expresión “el análogo de insulina de acción prolongada es una insulina de origen natural o un análogo de insulina que tiene una cadena lateral unida (...)”, se entiende que la cadena lateral se une ya sea a dicha “insulina de origen natural” o a dicho “análogo de insulina”. Se entiende además que dicha “insulina de origen natural” o dicho “análogo de insulina” es la “insulina parental” a la que se une la cadena lateral.

10 En una modalidad la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de la insulina parental.

En otra modalidad de la invención, la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ se une al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental.

15 En un aspecto más específico de esta modalidad, la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ se une al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la posición 28 de la cadena B.

20 En un aspecto más específico adicional de esta modalidad, la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ se une al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la posición 29 de la cadena B.

En un aspecto más específico adicional de esta modalidad, la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ se une al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la posición 30 de la cadena B.

25 La subestructura W de la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ puede ser un enlace covalente. Alternativamente, W puede ser un residuo de un α -aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral y que comprende un total de 4 a 10 átomos de carbono. Específicamente, W puede ser el residuo de un α -aminoácido, que puede codificarse por el código genético. Por lo tanto, W puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en α -Asp, β -Asp, α -Glu, y γ -Glu. Otras opciones para W son, por ejemplo, α -hGlu y δ -hGlu.

30 En una modalidad adicional, W es una cadena compuesta de dos residuos de α -aminoácidos de los cuales uno tiene de 4 a 10 átomos de carbono y un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral mientras que el otro tiene de 2 a 11 átomos de carbono pero sin grupo de ácido carboxílico libre. El residuo de α -aminoácido sin grupo de ácido carboxílico libre puede ser un residuo de α -aminoácido neutro, codificable. Los ejemplos de W de acuerdo con esta modalidad son: α -Asp-Gly; Gly- α -Asp; β -Asp-Gly; Gly- β -Asp; α -Glu-Gly; Gly- α -Glu; γ -Glu-Gly; Gly- γ -Glu; α -hGlu-Gly; Gly- α -hGlu; δ -hGlu-Gly; y Gly- δ -hGlu.

35 En una modalidad adicional, W es una cadena compuesta de dos residuos de α -aminoácidos, que tienen independientemente de 4 a 10 átomos de carbono, y ambos tienen un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral. Uno de estos residuos de α -aminoácidos o ambos pueden ser residuos de α -aminoácidos codificables. Los ejemplos de W de acuerdo con esta modalidad son: α -Asp- α -Asp; α -Asp- α -Glu; α -Asp- α -hGlu; α -Asp- β -Asp; α -Asp- γ -Glu; α -Asp- δ -hGlu; β -Asp- α -Asp; β -Asp- α -Glu; β -Asp- α -hGlu; β -Asp- β -Asp; β -Asp- γ -Glu; β -Asp- δ -hGlu; α -Glu- α -Asp; α -Glu- α -Glu; α -Glu- α -hGlu; α -Glu- β -Asp; α -Glu- γ -Glu; α -Glu- δ -hGlu; γ -Glu- α -Asp; γ -Glu- α -Glu; γ -Glu- α -hGlu; γ -Glu- β -Asp; γ -Glu- γ -Glu; γ -Glu- δ -hGlu; α -hGlu- α -Asp; α -hGlu- α -Glu; α -hGlu- α -hGlu; α -hGlu- β -Asp; α -hGlu- γ -Glu; α -hGlu- δ -hGlu; δ -hGlu- α -Asp; δ -hGlu- α -Glu; δ -hGlu- α -hGlu; δ -hGlu- β -Asp; δ -hGlu- γ -Glu; y δ -hGlu- δ -hGlu.

40 En una modalidad adicional, W es una cadena compuesta de tres residuos de α -aminoácidos, que tienen independientemente de 4 a 10 átomos de carbono, los residuos de aminoácidos de la cadena se seleccionan del grupo de residuos que tienen una cadena lateral neutra y residuos que tienen un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral de manera que la cadena tiene al menos un residuo que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral.

45 En una modalidad, los residuos de aminoácidos son residuos codificables.

50 En una modalidad adicional, W es una cadena compuesta de cuatro residuos de α -aminoácidos, que tienen independientemente de 4 a 10 átomos de carbono, los residuos de aminoácidos de la cadena se seleccionan del grupo que tiene una cadena lateral neutra y residuos que tienen un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral de manera que la cadena tiene al menos un residuo que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral. En una modalidad, los residuos de aminoácidos son residuos codificables.

55 En una modalidad W puede conectarse al grupo ϵ -amino del residuo de Lys en la cadena B mediante un derivado de urea.

60 La subestructura X de la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ puede ser un grupo de la fórmula $-CO-$ que, mediante un enlace del carbono carbonilo subrayado, forma un enlace amida con un grupo amino en W o, cuando W es un enlace covalente, con el grupo α -amino N-terminal en la cadena B o con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental.

65

La subestructura Y de la cadena lateral –W-X-Y-Z puede ser un grupo de la fórmula $-(CH_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32, de 8 a 20, de 12 a 20, o de 12-16.

5 En otra modalidad, Y es una cadena hidrocarbonada divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-CH=CH-$ y un número de grupos $-CH_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 6 a 32, de 10 a 32, de 12 a 20, o de 12-16.

10 En otra modalidad, Y es una cadena hidrocarbonada divalente de la fórmula $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$ en donde v y w son números enteros o uno de ellos es cero de manera que la suma de v y w está en el intervalo de 6 a 30, de 10 a 20, o de 12-16.

15 En una modalidad, la subestructura Z de la cadena lateral –W-X-Y-Z es $-COOH$ siempre que cuando W es un enlace covalente y X es $-CO-$, entonces Z es diferente de $-COOH$. En una modalidad Z es $-COOH$. En otra modalidad, Z es $-CO-Asp$. En otra modalidad, Z es $-CO-Glu$. En otra modalidad, Z es $-CO-Gly$. En otra modalidad, Z es $-CO-Sar$. En otra modalidad, Z es $-CH(COOH)_2$. En otra modalidad, Z es $-N(CH_2COOH)_2$. En otra modalidad, Z es $-SO_3H$. En otra modalidad, Z es $-PO_3H$.

20 En una modalidad adicional W se selecciona del grupo que consiste en $\alpha-Asp$, $\beta-Asp$, $\alpha-Glu$, y $\gamma-Glu$; X es $-CO-$ o $-COCH(COOH)CO-$; Y es $-(CH_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 12-18 y Z es $-COOH$ o $-CH(COOH)_2$.

25 La porción de insulina – también denominada la insulina parental en el presente texto - de un derivado del 347 puede ser una insulina de origen natural tal como insulina humana o insulina porcina. Alternativamente, la insulina parental puede ser un análogo de insulina.

En un grupo de análogos de insulina parental, el residuo de aminoácido en la posición A21 es Asn.

30 En otro grupo de análogos de insulina parental, el residuo de aminoácido en la posición A21 es Gly. Ejemplos específicos de este grupo de análogos son insulina humana Gly^{A21} , insulina humana $Gly^{A21} des(B30)$; e insulina humana $Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$.

En otro grupo de análogos de insulina parental, se ha eliminado el residuo de aminoácido en la posición B1. Un ejemplo específico de este grupo de análogos de insulina parental es la insulina humana $des(B1)$.

35 En otro grupo de análogos de insulina parental, se ha eliminado el residuo de aminoácido en la posición B30. Un ejemplo específico de este grupo de análogos de insulina parental es la insulina humana $des(B30)$.

40 En otro grupo de análogos de insulina parental, el residuo de aminoácido en la posición B28 es Asp. Un ejemplo específico de este grupo de análogos de insulina parental es la insulina humana Asp^{B28} o indicado de otra manera como $AspB28$.

45 En otro grupo de análogos de insulina parental, el residuo de aminoácido en la posición B28 es Lys y el residuo de aminoácido en la posición B29 es Pro. Un ejemplo específico de este grupo de análogos de insulina parental es la insulina humana $Lys^{B28}Pro^{B29}$.

50 En otro grupo de análogos de insulina parental el residuo de aminoácido en la posición B30 es Lys y el residuo de aminoácido en la posición B29 es cualquier aminoácido codificable excepto Cys, Met, Arg y Lys. Un ejemplo es un análogo de insulina donde el residuo de aminoácido en la posición B29 es Thr y el residuo de aminoácido en la posición B30 es Lys. Un ejemplo específico de este grupo de análogos de insulina parental es la insulina humana $Thr^{B29}Lys^{B30}$.

En otro grupo de análogos de insulina parental, el residuo de aminoácido en la posición B3 es Lys y el residuo de aminoácido en la posición B29 es Glu. Un ejemplo específico de este grupo de análogos de insulina parental es la insulina humana $Lys^{B3}Glu^{B29}$.

55 En una modalidad la insulina parental se selecciona del grupo que consiste en insulina humana; insulina humana $des(B1)$; insulina humana $des(B30)$; insulina humana $GlyA21$; insulina humana $GlyA21 des(B30)$; insulina humana $AspB28$; insulina porcina; insulina humana $LysB28ProB29$; insulina humana $GlyA21ArgB31ArgB32$; e insulina humana $LysB3GluB29$.

60 Ejemplos de derivados del 347, es decir, de insulina de la definición A, útiles en la invención son los siguientes compuestos:

65 insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$;
 insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$;
 insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$;
 insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{17}CO)-\gamma-Glu) des(B30)$;

- insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₈CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-γ-Glu-N-(γ-Glu)) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu) des(B30);
 5 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO-) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO-) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-α-Glu-N-(β-Asp)) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Gly-OC(CH)₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30);
 10 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Sar-OC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-γ-Glu) des(B30);
 insulina humana (N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-β-Asp) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-α-Glu) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-γ-D-Glu) des(B30);
 15 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₄CO)-β-D-Asp) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N-HOOC(CH)₂)₁₆CO-β-D-Asp) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N-HOOC(CH)₂)₁₄CO-IDA) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-[N-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-N-(carboxietil)-Gly] des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-[N-(HOOC(CH)₂)₁₄CO)-N-(carboxietil)-Gly] des(B30); e
 20 insulina humana N^{εB29}-[N-(HOOC(CH)₂)₁₄CO)-N-(carboximetil)-β-Ala] des(B30).
- En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₄CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- 25 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₅CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- 30 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₇CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₈CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- 35 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-
 γ-Glu-N-(γ-Glu)) des(B30).
- En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- 40 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-
 des(B30)).
- 45 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-
 des(B30)).
- 50 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-
 α-Glu-N-(β-Asp)) des(B30).
- En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Gly-OC(CH)₂)₁₃CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- 55 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Sar-OC(CH₂)₁₃CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- 60 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-
 γ-Glu) des(B30).
- En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana (N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-
 β-Asp) des(B30).
- 65

En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH)_2)_{13}CO)-\alpha-Glu$ des(B30).

5 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH)_2)_{16}CO)-\gamma-D-Glu$ des(B30).

En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH)_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp$ des(B30).

10 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH)_2)_{14}CO)-\beta-D-Asp$ des(B30).

En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH)_2)_{16}CO-\beta-D-Asp$ des(B30).

15 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N-HOOC(CH)_2)_{14}CO-IDA$ des(B30).

20 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH)_2)_{16}CO]-N-(carboxietil)-Gly$ des(B30).

En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH)_2)_{14}CO]-N-(carboxietil)-Gly$ des(B30).

25 En una modalidad el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina humana $N^{\epsilon B29}-[N-(HOOC(CH)_2)_{14}CO]-N-(carboximetil)-\beta-Ala$ des(B30).

30 Cuando se proporcionan complejos de zinc de un derivado del 347, por encima de cuatro iones Zn^{2+} , cinco iones Zn^{2+} seis iones Zn^{2+} o hasta 12 iones Zn^{2+} estarán presentes por 6 moléculas del derivado del 347. En una modalidad el derivado de insulina está en forma de un complejo de zinc, en donde 6 moléculas del derivado del 347 se unen 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. Las soluciones de complejos de zinc de los derivados de insulina contendrán mezclas de tales especies.

35 Los detalles relativos a la preparación, formulación, farmacología y otras características de relevancia para los derivados del 347 se exponen en el documento WO 2005/012347.

La presente invención puede comprender uno o más análogos de insulina de acción prolongada.

40 El uno o más análogos de insulina de acción prolongada pueden ser cualquiera de uno o más de los análogos de insulina de acción prolongada presentados anteriormente.

45 En una modalidad preferida el análogo de insulina de acción prolongada se selecciona de insulina degludec, (también conocida como insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH)_2)_{14}CO)-\gamma-Glu$)des(B30), o insulina humana $N^{\epsilon B29}-\omega$ -carboxipentadecanoil- γ -L-glutamilamida desB30, o IDeg).

50 En una modalidad particularmente preferida la insulina de acción prolongada de la presente invención es la insulina degludec (IDeg). La insulina degludec (IDeg) es una insulina basal de acción prolongada de nueva generación en desarrollo clínico con una duración de la acción de más de 42 horas.

En consecuencia, los aspectos preferidos de la invención son los siguientes.

55 En un aspecto, la presente invención proporciona un análogo de insulina de acción prolongada para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente por inyección en una cantidad de más de 80 U/inyección y en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml o más, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec (IDeg). En una modalidad preferida, el análogo de insulina de acción prolongada se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml.

60 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un análogo de insulina de acción prolongada para el uso en proporcionar un control beneficioso de la glucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente por inyección en una cantidad de más de 80 U/inyección y en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml o más, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec (IDeg). En una modalidad preferida, el análogo de insulina

65

de acción prolongada se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un análogo de insulina de acción prolongada para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente una vez al día mediante una sola inyección y en una cantidad de más de 80 U/inyección, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec (IDeg) y en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml o más.

Régimen de dosificación

Los análogos de insulina de acción prolongada de la presente invención son para el uso en la administración a un paciente que requiere dosis altas de insulina en una cantidad de más de 80 U/administración.

Como se usa en la presente descripción el término "U" se refiere a una unidad de insulina o de un análogo o derivado de insulina. La designación "U" con un número a continuación indica la concentración medida por el número de unidades por ml de volumen de fluido (Joslin's Diabetes Deskbook, 2da edición, Capítulo 9 Using insulin to treat diabetes – general principles, página 268). Información adicional acerca del significado de "U" puede encontrarse en un documento de la EMA (referencia EMEA/CHMP/BWP/124446/2005) titulado "Directrices sobre etiquetado de potencia para productos que contienen análogos de insulina con referencia particular al uso de "Unidades internacionales" o "Unidades"". Una unidad de análogo de insulina es equivalente a una IU de insulina humana. "IU" se refiere a una unidad internacional de insulina humana como se define de acuerdo con el Comité de expertos en estandarización biológica de la OMS. IU es un parámetro estandarizado. Para las insulinas comerciales, las etiquetas indican el contenido de 1 U (unidad) del análogo de insulina particular. Una U del análogo de insulina se calibra contra una IU de insulina humana de manera que exista una relación de dosificación de 1:1.

Como se usa en la presente descripción el término "U/administración" significa unidades de análogo de insulina por administración.

Como se usa en la presente descripción el término "administración" se refiere a la acción de suministrar una dosis del análogo de insulina de acción prolongada a dicho paciente. Preferentemente la administración es por inyección. Con mayor preferencia, la administración es por inyección subcutánea.

En consecuencia, en una modalidad los análogos de insulina de acción prolongada de la presente invención son para el uso en la administración una vez al día mediante una sola inyección a un paciente que requiere dosis altas de insulina en una cantidad de más de 80 U/inyección en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml o más.

En una modalidad los análogos de insulina de acción prolongada de la presente invención se administran una vez al día mediante una sola inyección, en una cantidad de entre 80 U/administración y 160 U/administración, por ejemplo, >80 U y ≤160 U/administración.

Preferentemente los análogos de insulina de acción prolongada de la presente invención se administran con el uso de dispositivos de inyección tipo lapicera.

Los dispositivos de inyección tipo lapicera son más cómodos y fáciles de transportar que los dispositivos de frasco y jeringa tradicionales. Además, son más fáciles de usar y proporcionan una dosificación más exacta.

En una modalidad preferida el dispositivo de inyección tipo lapicera es un dispositivo tipo lapicera FlexTouch™ comercializado por el presente solicitante.

Los análogos de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención se administran a pacientes que requieren dosis altas de insulina suministrada. En una modalidad el paciente de la presente invención requiere dosis altas de insulina basal.

Un paciente que requiere "cantidades altas" de insulina suministrada o "dosis altas" de insulina como se usa en la presente descripción se refiere a un paciente que requiere más de 80 U de insulina por administración. En una modalidad, se refiere a un paciente entre 80 U y 160 U por administración.

En una modalidad las cantidades altas son cantidades mayores que 80 U/día de insulina suministrada.

En una modalidad los análogos de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención se administran a un paciente que requiere más de 80 U/día de insulina suministrada en una cantidad de más de 80 U/administración.

En una modalidad el paciente de la presente invención es obeso. En otra modalidad el paciente de la presente invención tiene un índice de masa corporal (BMI) de 30 o más. En otra modalidad el paciente de la presente invención tiene un índice de masa corporal (BMI) de entre 30 y 45 kg/m².

5 El índice de masa corporal (BMI) es un índice simple de peso por altura que se usa comúnmente para clasificar el peso bajo, el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (kg/m²). El BMI es un parámetro bien conocido.

10 En consecuencia, en una modalidad de la invención los análogos de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención se administran al paciente con un BMI de entre 30 y 45 kg/m² y en una cantidad de más de 80 U/administración.

15 En una modalidad de la presente invención el paciente de la presente invención es virgen para la insulina, es decir, no se ha tratado previamente con insulina suministrada.

En otra modalidad de la presente invención el paciente de la presente invención se ha tratado previamente con insulina solo basal.

20 En otra modalidad el paciente de la presente invención se ha tratado previamente con fármacos antidiabéticos orales (OAD).

En otra modalidad, el paciente de la presente invención se somete a una terapia concomitante con fármacos antidiabéticos orales (OAD).

25 En una modalidad preferida los OAD se seleccionan de metformina, inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV, sulfonilurea, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, tiazoledinedionas, inhibidores del receptor cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) y sus combinaciones.

30 En una modalidad los OAD se seleccionan de metformina, inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV y sus combinaciones.

Los inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV preferidos se seleccionan de sitagliptina (tal como Januvia™ comercializado por Merck & Co), vildagliptina (tal como Galvus™ comercializado en la UE por Novartis), tal como saxagliptina (tal como Onglyza™ comercializado por BMS y AstraZeneca) y linagliptina (tal como Trajenta™ comercializado por Eli Lilly Co y Boehringer Ingelheim).

35 Aplicaciones terapéuticas

40 En una modalidad los análogos de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención son para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de diabetes.

45 El término "diabetes" o "diabetes mellitus" incluye diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional (durante el embarazo) y otros estados que provocan hiperglucemia. El término se usa para un trastorno metabólico en el que el páncreas produce cantidades insuficientes de insulina, o en el que las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina lo que impide por lo tanto que las células absorban glucosa. Como resultado, la glucosa se acumula en la sangre.

La diabetes tipo 1, también llamada diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) y diabetes juvenil, es provocada por la destrucción de las células B, lo que conduce usualmente a una deficiencia absoluta de insulina.

50 La diabetes tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) y diabetes del adulto, se asocia con la resistencia predominante a la insulina y por lo tanto con la deficiencia relativa de insulina y/o con un defecto predominantemente en la secreción de insulina con resistencia a la insulina.

55 Preferentemente los análogos de insulina de acción prolongada para el uso en la presente invención son para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Frecuentemente la diabetes requiere tratamiento con insulina para establecer un control metabólico adecuado, que comprende principalmente el control de la glucemia.

60 En una modalidad los análogos de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención son para el uso en proporcionar un control beneficioso de la glucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades altas de insulina suministrada.

65 En una modalidad el control beneficioso de la glucemia puede determinarse mediante la medición de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). En una modalidad el control beneficioso de la glucemia se define como una reducción de al menos 0,5 % de HbA_{1c} respecto a la HbA_{1c} inicial; preferentemente una reducción de al menos 0,7 %

respecto a la HbA_{1c} inicial; con mayor preferencia una reducción de al menos 0,9 % respecto a la HbA_{1c} inicial; con mayor preferencia una reducción de al menos 1 % respecto a la HbA_{1c} inicial; con mayor preferencia una reducción de al menos 1,2 % respecto a la HbA_{1c} inicial; con la máxima preferencia una reducción de 1,3 % respecto a la HbA_{1c} inicial.

5 La HbA_{1c} inicial se define como el nivel de HbA_{1c} antes del tratamiento de acuerdo con la presente invención.

En otra modalidad, el control beneficioso de la glucemia puede determinarse por una disminución de los niveles de HbA_{1c} a, en una modalidad, aproximadamente 7 % o menos; en otra modalidad a aproximadamente 6,5 % o menos.

10 Los niveles de HbA_{1c} son un parámetro usado comúnmente en la técnica. Los niveles de HbA_{1c} pueden determinarse como se proporciona en J. O. Jeppsson, U. Kobold, J. Barr, A. Finke, W. Hoelzel, T. Hoshino, K. Miedema, A. Mosca, P. Mauri, R. Paroni, L. Thienpont, M. Umemoto, y C. Weykamp; Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood; Clin. Chem. Lab. Med. 40 (1):78-89, 2002, cuyo contenido se incorpora en la presente descripción como referencia.

15 En una modalidad el control beneficioso de la glucemia puede determinarse mediante la medición de los niveles de glucosa plasmática en ayunas (FPG). En una modalidad el control beneficioso de la glucemia se define como una reducción de FPG a un nivel de 7 mmol/L, con mayor preferencia 6 mmol/L, con mayor preferencia 5 mmol/L.

20 En una modalidad los análogos de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención son para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades altas de insulina suministrada.

25 La hipoglucemia es una afección en donde un paciente diabético experimenta una concentración de glucosa plasmática baja que conduce a síntomas tales como sudoración, palpitaciones, hambre, intranquilidad, ansiedad, fatiga, irritabilidad, dolor de cabeza, pérdida de concentración, somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones, y coma por ejemplo.

30 Como se usa en la presente descripción, "hipoglucemia" puede definirse como la situación cuando un paciente diabético tiene una concentración de glucosa plasmática por debajo de 3,9 mmol/L, o por debajo de 3,5 mmol/L, o 3,3 mmol/L, o por debajo de 3,1 mmol/L, o por debajo de 2,3 mmol/L; preferentemente por debajo de 3,1 mmol/L.

35 En una modalidad, el riesgo de hipoglucemia como resultado de la terapia con insulina puede determinarse mediante el cálculo de una tasa estimada de episodios hipoglucémicos por año de exposición.

40 Una tasa de episodios hipoglucémicos por año de exposición puede determinarse al dividir el número de episodios por el tiempo de exposición a la insulina en años. La tasa estimada de episodios hipoglucémicos por año de exposición puede determinarse mediante modelado de regresión e inclusión de cualquier covariable según sea adecuado de acuerdo con procesos estadísticos estándar. Tal enfoque puede usarse para analizar el número de episodios hipoglucémicos confirmados emergentes del tratamiento con el uso de un modelo de regresión binomial negativa que incluye tratamiento, terapia antidiabética en el momento del cribado, sexo y región como factores fijos, y edad como covariable.

45 En una modalidad el riesgo de hipoglucemia se reduce a una tasa de episodios hipoglucémicos de menos de 2 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 1,5 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 1,0 episodios/año de exposición; preferentemente menos de 0,5 episodios/exposición en un año.

50 En una modalidad los análogos de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención son para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna. Como se usa en la presente descripción la "hipoglucemia nocturna" se define como episodios hipoglucémicos que se producen entre 00:01 h y 05:59 h (incluidas).

55 En una modalidad el riesgo de hipoglucemia nocturna se reduce a una tasa de episodios hipoglucémicos de menos de 1,0 episodios/año de exposición; preferentemente menos de 0,7 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 0,5 episodios/año de exposición; preferentemente menos de 0,3 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 0,1 episodios/exposición en un año.

Composiciones farmacéuticas

60 En un aspecto de la presente invención el análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la presente invención se proporciona como una composición farmacéutica que comprende además al menos un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

65 La administración de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser a través de varias rutas de administración, por ejemplo, la administración parenteral a pacientes que necesitan dicho tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente que necesita dicho tratamiento en varios sitios,

por ejemplo, administración en la piel, debajo de la piel, en un músculo o en el abdomen. Se prefiere la administración subcutánea.

5 Los portadores, diluyentes y excipientes pueden seleccionarse de uno o más de un sistema tampón, conservante(s), agente(s) de tonicidad, agente(s) quelante(s), estabilizantes y tensioactivos. En una modalidad de la invención la formulación farmacéutica es una formulación acuosa, es decir, una formulación que comprende agua. Tal formulación es típicamente una solución o una suspensión. En una modalidad adicional de la invención la formulación farmacéutica es una solución acuosa. El término "formulación acuosa" se define como una formulación que comprende al menos 50 % p/p de agua. Igualmente, el término "solución acuosa" se define como una solución que comprende al menos 50 % p/p de agua, y el término "suspensión acuosa" se define como una suspensión que comprende al menos 50 % p/p de agua.

15 En una modalidad las composiciones de la presente invención comprenden un alto contenido de átomos de zinc tal como se describe en el documento WO2007/074133. En una modalidad las composiciones de la presente invención comprenden más de 4 átomos de zinc por 6 moléculas de análogo de insulina de acción prolongada, más de 4 y hasta 12 átomos de zinc por 6 moléculas de análogo de insulina de acción prolongada o entre 4,3 y 12 átomos de zinc por 6 moléculas de análogo de insulina de acción prolongada.

20 La administración parenteral puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa por medio de una jeringa, opcionalmente una jeringa similar a una lapicera. Alternativamente, la administración parenteral puede realizarse por medio de una bomba de infusión.

25 Estas formulaciones pueden prepararse con el uso de las técnicas convencionales de la industria farmacéutica. Por ejemplo, una formulación parenteral puede prepararse mediante un proceso que implica disolver y mezclar los ingredientes según sea adecuado para proporcionar el producto final deseado. Por lo tanto, de acuerdo con un procedimiento, un análogo de insulina de acción prolongada se disuelve en una cantidad de agua que es algo menor que el volumen final de la composición a preparar. Se añade un sistema tampón, conservante(s), agente(s) de tonicidad, agente(s) quelante(s), estabilizantes y/o tensioactivos según se requiera y el valor de pH de la solución se ajusta - si es necesario - con el uso de un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, o una base, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso según sea necesario. Por último, el volumen de la solución se ajusta con agua para proporcionar la concentración deseada de los ingredientes.

35 La concentración de la composición farmacéutica es mayor que o igual a 200 U/ml con respecto al análogo de insulina de acción prolongada. En una modalidad preferida de la presente invención la concentración de la composición farmacéutica es aproximadamente 200 U/ml con respecto al análogo de insulina de acción prolongada.

40 En una modalidad de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo de insulina de acción prolongada y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra una vez al día como una sola inyección a dicho paciente en una cantidad de más de 80 U/administración, y en donde la composición se proporciona a una concentración de 200 U/ml con respecto al análogo de insulina de acción prolongada.

45 En una modalidad de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo de insulina de acción prolongada y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente una vez al día como una sola inyección y en una cantidad de más de 80 U/inyección, y la composición se proporciona a una concentración de 200 U/ml con respecto al análogo de insulina de acción prolongada.

50 En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo de insulina de acción prolongada y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración y en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente por inyección una vez al día como una sola inyección en una cantidad de más de 80 U/inyección, en donde la composición se proporciona a una concentración de 200 U/ml o más con respecto al análogo de insulina de acción prolongada, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec (IDeg).

60 En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo de insulina de acción prolongada y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración y en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente una vez al día como una sola inyección y en una cantidad de más de 80 U/inyección, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es degludec (IDeg), y en donde el análogo de insulina de acción prolongada reduce el riesgo de hipoglucemia.

65

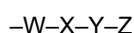
En una modalidad de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo de insulina de acción prolongada y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración y en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra una vez al día como una sola inyección a dicho paciente por inyección y en una cantidad de más de 80 U/ inyección, y la composición se proporciona a una concentración de aproximadamente 200 U/ml con respecto al análogo de insulina de acción prolongada, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es degludec (IDeg), y en donde el análogo de insulina de acción prolongada reduce el riesgo de hipoglucemia.

En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo de insulina de acción prolongada y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra una vez al día como una sola inyección a dicho paciente por inyección en una cantidad de más de 80 U/inyección, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es degludec (IDeg) y en donde la composición se proporciona a una concentración de 200 U/ml o más con respecto a dicho análogo de insulina de acción prolongada.

La invención se describirá ahora adicionalmente en los siguientes párrafos numerados:

1. Un análogo de insulina de acción prolongada para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra una vez al día como una sola inyección a dicho paciente en una cantidad de más de 80 U/administración y en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml o más,

y en donde el análogo de insulina de acción prolongada es una insulina de origen natural o un análogo de insulina que tiene una cadena lateral unida ya sea al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, la cadena lateral es de la fórmula general (I):



en donde W es:

- un residuo de α -aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral cuyo residuo forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces amida, cuya cadena – mediante un enlace amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, los residuos de aminoácidos de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácidos que tienen una cadena lateral neutra y residuos de aminoácidos que tienen un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral de manera que W tiene al menos un residuo de aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral; o

- un enlace covalente de X al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

en donde X es:

- $-\text{CO}-$;
- $-\text{COCH}(\text{COOH})\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CONHCH}(\text{COOH})(\text{CH})_2\text{NH}\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$; o
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$.

que

a) cuando W es un residuo de aminoácido o una cadena de residuos de aminoácidos, mediante un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con un grupo amino en W, o

b) cuando W es un enlace covalente, *mediante* un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con el grupo α -amino N-terminal en la cadena B o con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

5 en donde Y es:

- $-(CH_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-CH=CH-$ y un número de grupos $-CH_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 10 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente de la fórmula $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$ en donde v y w son números enteros o uno de ellos es cero de manera que la suma de v y w está en el intervalo de 6 a 30; y

15 en donde Z es:

- $-COOH$;
- $-CO-Asp$;
- $-CO-Glu$;
- 20 • $-CO-Gly$;
- $-CO-Sar$;
- $-CH(COOH)_2$;
- $-N(CH_2COOH)_2$;
- $-SO_3H$; o
- 25 • $-PO_3H$;

y cualquiera de sus complejos de Zn^{2+} , siempre que cuando W es un enlace covalente y X es $-CO-$, entonces Z es diferente de $-COOH$.

30 2. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con el párrafo 1 en donde la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ se une al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental.

35 3. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 y 2 en donde la cadena lateral $-W-X-Y-Z$ se une al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la posición 29 de la cadena B.

40 4. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 y 3 en donde W se selecciona del grupo que consiste en α -Asp, β -Asp, α -Glu, γ -Glu, α -hGlu y δ -hGlu; preferentemente γ -Glu.

5. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 y 4 en donde X es $-\underline{CO}-$.

45 6. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 y 5 en donde Y es un grupo de la fórmula $-(CH_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32, de 8 a 20, de 12 a 20, o de 12-16.

50 7. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 y 6 en donde Z es $-COOH$.

8. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 y 7 en donde el residuo de aminoácido en la posición B30 se ha eliminado del análogo de insulina.

55 9. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 y 8 en donde el análogo de insulina es la insulina humana des(30).

60 10. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada se selecciona de la lista que consiste en:

insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30) (insulina degludec);

insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{15}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30);

65 insulina humana $N^{\epsilon B29}-(N^{\alpha}-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-\gamma-Glu)$ des(B30);

- insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₇CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₈CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-γ-Glu-N-(γ-Glu) des(B30);
 5 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Glu-OC(CH₂)₁₄CO-) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Asp-OC(CH₂)₁₆CO-) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-α-Glu-N-(β-Asp) des(B30);
 10 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Gly-OC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(Sar-OC(CH₂)₁₃CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-γ-Glu des(B30);
 insulina humana (N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-β-Asp) des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₃CO)-α-Glu des(B30);
 15 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₆CO)-γ-D-Glu des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH)₂)₁₄CO)-β-D-Asp des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N-HOOC(CH)₂)₁₆CO-β-D-Asp des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-(N-HOOC(CH)₂)₁₄CO-IDA des(B30);
 insulina humana N^{εB29}-[N-(HOOC(CH)₂)₁₆CO]-N-(carboxietil)-Gly] des(B30);
 20 insulina humana N^{εB29}-[N-(HOOC(CH)₂)₁₄CO]-N-(carboxietil)-Gly] des(B30); e
 insulina humana N^{εB29}-[N-(HOOC(CH)₂)₁₄CO]-N-(carboximetil)-β-Ala] des(B30).
11. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada es degludec.
- 25 12. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra en una cantidad de aproximadamente 80 U/administración a aproximadamente 160 U/administración.
- 30 13. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra por inyección, preferentemente inyección subcutánea.
- 35 14. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra mediante un dispositivo de inyección tipo lapicera.
15. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente padece de diabetes tipo-2.
- 40 16. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente es virgen para la insulina.
- 45 17. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente se ha tratado previamente con OAD.
- 50 18. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente se somete a una terapia concomitante con fármacos antidiabéticos orales, preferentemente seleccionados de metformina, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y sus combinaciones.
- 55 19. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente requiere más de 80 U/administración de insulina suministrada.
20. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente requiere más de 80 U/día de insulina suministrada.
- 60 21. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente requiere entre 80 y 160 U/día de insulina suministrada.
22. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente tiene un índice de masa corporal (BMI) de 30 kg/m² o más.
23. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el paciente tiene un índice de masa corporal (BMI) de entre 30 y 45 kg/m².
- 65 24. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde un efecto beneficioso sobre la glucemia se determina por una reducción de 0,5 %

en HbA_{1c} en comparación con la HbA_{1c} inicial; preferentemente una reducción de 0,7 %, con mayor preferencia una reducción de 0,9 %, con mayor preferencia una reducción de 1,0 %, con mayor preferencia una reducción de 1,2 %, con mayor preferencia una reducción de 1,3 %.

- 5 25. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde un efecto beneficioso sobre la glucemia se determina por una disminución del nivel de HbA_{1c} a aproximadamente 7 % o menos, preferentemente a aproximadamente 6,5 % o menos.
- 10 26. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior para el uso en donde la hipoglucemia es hipoglucemia nocturna.
- 15 27. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el riesgo de hipoglucemia se reduce a una tasa de episodios hipoglucémicos de menos de 2 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 1,5 episodios/exposición en un año; con mayor preferencia menos de 1 episodios/año de exposición; con mayor preferencia menos de 0,5 episodios/exposición en un año.
- 20 28. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el riesgo de hipoglucemia se reduce a una tasa de episodios hipoglucémicos de menos de 1,0 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 0,7 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 0,5 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 0,3 episodios/exposición en un año; preferentemente menos de 0,1 episodios/exposición en un año.
- 25 29. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde dicho análogo de insulina de acción prolongada está en forma de una composición farmacéutica en donde dicha composición farmacéutica comprende además al menos un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 30. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada se proporciona a una concentración de aproximadamente 200 U/ml.
- 35 31. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada se proporciona en una composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 200 U/ml.
- 40 32. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquier párrafo anterior en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec y en donde la insulina degludec se proporciona en una composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 200 U/ml.
- 45 33. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquier párrafo anterior para el uso en un paciente que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración.
- 50 34. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquier párrafo anterior para el uso en un paciente que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración y en donde la administración es una administración una vez al día.
- 55 35. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquier párrafo anterior para el uso en un paciente que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde la administración es por inyección y en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente en una cantidad de más de 80 U/inyección.
- 60 36. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 11, y el párrafo 31 y cualquiera de los párrafos 33 a 35 en donde el análogo de insulina de acción prolongada tiene una acción insulínica de al menos hasta 24 h, es decir, de al menos 24 h.
- 65 37. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 11, y el párrafo 31 y cualquiera de los párrafos 33 a 35 en donde el análogo de insulina de acción prolongada tiene una acción insulínica de al menos hasta 30 h o 36 h, es decir, de al menos 30 h o 36 h.
38. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 11, y el párrafo 31 y cualquiera de los párrafos 30 a 35 en donde el análogo de insulina de acción prolongada tiene una acción insulínica de al menos hasta 42 h, es decir, de al menos 42 h.
39. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los párrafos 33 a 35 en donde el análogo de insulina de acción prolongada es como se definió en el párrafo 1.

40. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 1, el párrafo 31 y cualquiera de los párrafos 33 a 35.

41. El análogo de insulina de acción prolongada o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con el párrafo 1 en combinación con cualquiera de los párrafos 32 a 35.

42. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 32 en combinación con cualquiera de los párrafos 33 a 35.

43. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde dicho análogo de insulina de acción prolongada está en forma de una composición farmacéutica en donde dicha composición farmacéutica comprende dicho análogo de insulina de acción prolongada y al menos un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

44. El uso de un análogo de insulina de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U de insulina suministrada por administración, o para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia o para el uso en proporcionar un control beneficioso de la glucemia a dicho paciente.

45. Un método de tratamiento de un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades altas de insulina suministrada, o un método para reducir el riesgo de hipoglucemia o para proporcionar un control beneficioso de la glucemia a un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U de insulina suministrada por administración, que comprende la administración de un análogo de insulina de acción prolongada de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores.

46. Un método para reducir el riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades altas de insulina suministrada que comprende administrar a dicho paciente por inyección un análogo de insulina de acción prolongada y en una cantidad de más de 80 U/inyección, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec (IDeg).

47. El uso de un análogo de insulina de acción prolongada en la preparación de un medicamento para reducir el riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades altas de insulina suministrada, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra a dicho paciente por inyección y en una cantidad de más de 80 U/inyección, en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec (IDeg).

48. Un análogo de insulina de acción prolongada o un método de acuerdo con cualquiera de los párrafos previos en donde la acción insulínica es mantener los niveles de azúcar en sangre en un nivel equilibrado y estable, durante al menos hasta cualquiera de al menos 24 horas, al menos 30 horas, al menos 36 horas, al menos 42 horas, al menos 48 horas.

49. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos previos y que proporciona un control beneficioso de la glucemia a dicho paciente.

50. Un análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con el párrafo 1 en el tratamiento de dicho paciente y la reducción del riesgo de hipoglucemia de dicho paciente.

51. Un análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con el párrafo 1 en proporcionar un control beneficioso de la glucemia y reducir el riesgo de hipoglucemia de dicho paciente.

La presente invención se ilustra, además, mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Síntesis de insulina humana N^εB29-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu) des(B30)

El Ejemplo 1 del documento WO 2005/012347 se hace referencia.

Ensayo clínico 1

Diseño del ensayo

Este ensayo de no inferioridad, con tratamiento hasta un objetivo, multinacional, abierto, controlado, aleatorizado, de 26 semanas y de fase 3a, comparó la eficacia y la seguridad de IDeg U-200 (es decir, 200 U/ml) e IGlar (100 U/ml), ambas administradas OD en combinación con metformina (met) ± inhibidor de DPP-4 en participantes vírgenes para la insulina con T2DM tratados previamente con fármacos antidiabéticos orales OAD, que calificaron para la

intensificación del tratamiento. El ensayo fue abierto porque los dispositivos tipo lapicera usados para administrar las insulinas basales eran claramente diferentes y el enmascaramiento era, por lo tanto, imposible.

5 El estudio se completó de conformidad con la Declaración de Helsinki y las Directrices para las buenas prácticas clínicas de la Conferencia internacional de armonización (ICH); las juntas de revisión institucional revisaron y aprobaron el protocolo para cada centro del estudio; y todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado por escrito antes de participar en el ensayo.^{5,6} El ensayo se encuentra registrado en Clinicaltrials.gov como NCT01068665.

10 Participantes

15 Los participantes que eran adultos vírgenes para la insulina con T2DM durante al menos 6 meses, 7-10 % de HbA_{1c} (incluidos), BMI ≤ 45 kg/m², y tratados previamente con metformina con o sin OAD adicionales durante al menos 3 meses fueron elegibles para participar en el estudio. Los criterios de exclusión principales incluyeron el uso de tiazolidinediona (TZD), exenatida o liraglutida dentro de los 3 meses de participación en el ensayo, enfermedad cardiovascular (por ejemplo, ictus, infarto del miocardio, angina de pecho inestable) dentro de 6 meses del ensayo, hipertensión incontrolada (presión arterial sistólica [BP] ≥180 mm Hg y/o BP diastólica ≥100 mm Hg), afectación de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALAT] ≥2,5 veces el límite superior de lo normal), afectación de la función renal (creatinina sérica ≥125 μmol/L o ≥1,4 mg/dl para los hombres y ≥110 μmol/L o ≥1,3 mg/dl para las mujeres), hipoglucemia severa recurrente (más de un episodio que requiere asistencia en los 12 meses previos) o inconsciencia hipoglucémica, hospitalización por cetoacidosis diabética dentro de 6 meses del ensayo, y retinopatía o maculopatía proliferativa.

25 Tratamientos

30 Con el uso del sistema de respuesta de voz/web interactiva, los participantes elegibles se aleatorizaron 1:1 a IDeg U-200 una vez al día (IDeg 200 U/ml, 3 ml FlexTouch®, Novo Nordisk, Bagsværd, Dinamarca) o IGlár una vez al día (Lantus® 100 U/ml, 3 ml SoloStar® Sanofi Aventis U.S. LLC) y se continuó el tratamiento con metformina ± inhibidor de DPP-4. Se indicó a los participantes del ensayo que continuaran con la misma dosis diaria total del tratamiento con metformina e inhibidor de DPP-4 que antes del inicio del ensayo.

35 La insulina degludec se administró una vez al día con la comida principal en la noche y, consistente con su etiquetado del producto, IGlár se administró una vez al día (OD) a la misma hora cada día. El tratamiento se inyectó por vía subcutánea en el muslo, la parte superior del brazo o el abdomen. La dosis inicial para cada una fue 10 U, y durante el período de tratamiento, la dosis de insulina se ajustó sistemáticamente con el uso de un enfoque de tratamiento hasta un objetivo que busca alcanzar un nivel de glucosa plasmática automedido (SMPG) antes del desayuno de 4,0–4,9 mmol/L (71–89 mg/dl). Las dosis de IDeg e IGlár se ajustaron de manera similar una vez por semana en incrementos de 2 U. El período de tratamiento fue de 26 semanas y las dosis se ajustaron individualmente en un esfuerzo para lograr los mismos objetivos de glucosa con ambos tratamientos.

40 Criterios de valoración principales y secundarios

45 El criterio de valoración principal para este estudio fue el cambio en la HbA_{1c} (%) respecto al valor inicial después de 26 semanas de tratamiento. Los criterios de valoración secundarios de confirmación probados fueron el número de episodios hipoglucémicos confirmados emergentes del tratamiento, el cambio respecto al valor inicial en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) medida en el laboratorio central, la variabilidad en el sujeto medida por el coeficiente de variación (%), y la frecuencia de participantes que logran <7 % de HbA_{1c} sin episodios hipoglucémicos. Los criterios de valoración secundarios de apoyo incluyeron perfiles de SMPG de 9 puntos, la frecuencia de participantes que logran <7 % de HbA_{1c}, y puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL; cuestionario de Formulario corto 36 [SF-36 v.2]). Las evaluaciones de seguridad fueron eventos adversos, episodios hipoglucémicos, dosis de insulina, peso corporal, examen físico, signos vitales, fundoscopia, electrocardiograma (ECG) y pruebas de laboratorio (que incluyen anticuerpos). Los episodios hipoglucémicos confirmados se definieron como episodios con un valor de PG de <3,1 mmol/L (56 mg/dl) y episodios severos que requieren asistencia.⁷ Los episodios hipoglucémicos que se producen entre 00:01 h y 05:59 h (incluidas) se clasificaron como nocturnos.

55 Análisis estadístico

60 Los análisis de todos los criterios de valoración de eficacia se basaron en el grupo completo de análisis (FAS) que incluyó a todos los participantes aleatorizados. El grupo de análisis de seguridad incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis del producto en investigación o del comparador. Los valores perdidos se imputaron con el uso del método de extrapolación de la última observación (LOCF).

65 El objetivo principal de este ensayo fue confirmar la no inferioridad de IDeg U-200 OD respecto a IGlár OD como se evaluó por el cambio en la HbA_{1c} respecto al valor inicial después de 26 semanas de tratamiento. La no inferioridad se confirmó si el límite superior del intervalo de confianza (CI) de 95 % para la diferencia entre tratamientos era ≤0,4 %.

La diferencia entre tratamientos en el cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial después de 26 semanas se analizó con el uso de un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con tratamiento, tratamiento antidiabético en el momento del cribado, sexo y región (Europa, América del Norte, o Sudáfrica) como factores fijos, y edad y HbA_{1c} inicial como covariables. El análisis de los respondedores (HbA_{1c}) se basó en un modelo de regresión logística que usa tratamiento, terapia antidiabética en el momento del cribado, sexo y región como factores fijos, y edad y HbA_{1c} inicial como covariables. El número de episodios hipoglucémicos confirmados emergentes del tratamiento se analizó con el uso de un modelo de regresión binomial negativa que incluye tratamiento, terapia antidiabética en el momento del cribado, sexo y región como factores fijos, y edad como covariables. Se usó un modelo similar para el análisis de los episodios hipoglucémicos confirmados emergentes del tratamiento en participantes que requieren ≥ 80 U de insulina al final del ensayo. Sin embargo, los episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados para los participantes que requieren ≥ 80 U al final del ensayo se analizaron con el uso de un modelo de Poisson solamente con el tratamiento como factor fijo.

Resultados

15 Características de los participantes

Un total de 697 personas se cribaron para este estudio, de las cuales 237 no cumplieron los criterios de cribado, y los 460 participantes restantes se asignaron aleatoriamente (1:1) a los grupos de tratamiento con IDeg U-200 e IGlár. Tres de los 460 participantes se aleatorizaron por error y se retiraron del ensayo sin ningún tratamiento del ensayo. En consecuencia, 457 (IDeg: 228 e IGlár: 229) y 456 (IDeg: 228 e IGlár: 228) participantes se expusieron al tratamiento y constituyeron las poblaciones de análisis por intención de tratar y de seguridad. Un sujeto aleatorizado en el grupo con IGlár retiró el consentimiento antes de que se le proporcionara el fármaco del ensayo. Ambos grupos de tratamiento tenían características iniciales y datos demográficos similares (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos y características iniciales

Característica	IDeg U-200 OD	IGlár OD
Participantes en el grupo completo de análisis, N	228	229
Participantes en el grupo de análisis de seguridad, N	228	228*
Mujer, n (%)	109 (47,8 %)	105 (45,9 %)
Raza, n (%)		
Blanca	180 (78,9 %)	178 (77,7 %)
Negra	31 (13,6 %)	32 (14,0 %)
Asiática (Indio o no indio)	8 (3,5 %)	9 (3,9 %)
Otra	24 (10,5 %)	25 (10,8 %)
Origen étnico: Hispano o latinoamericano, n (%)	20 (8,8 %)	16 (7,0 %)
Edad, años	57,8 ($\pm 9,0$)	57,3 ($\pm 9,4$)
Peso corporal, kg	92,2 ($\pm 18,5$)	92,7 ($\pm 18,4$)
BMI, kg/m ²	32,2 ($\pm 5,4$)	32,7 ($\pm 5,3$)
Duración de la diabetes, años	8,4 ($\pm 6,7$)	8,0 ($\pm 5,6$)
HbA _{1c} , %	8,3 ($\pm 1,0$)	8,2 ($\pm 0,9$)
FPG, mg/dl	172,8 ($\pm 52,2$)	174,6 ($\pm 46,8$)
Presión arterial sistólica, mmHg	131,2 ($\pm 13,9$)	131,0 ($\pm 13,6$)
Presión arterial diastólica, mmHg	78,1 ($\pm 8,3$)	79,2 ($\pm 8,4$)
Colesterol HDL, mg/dl	43,3 ($\pm 11,6$)	42,9 ($\pm 11,2$)
Colesterol LDL, mg/dl	92,8 ($\pm 38,3$)	94,4 ($\pm 39,8$)
Colesterol total, mg/dl	170,5 ($\pm 43,7$)	172,9 ($\pm 52,6$)
Triglicéridos, mg/dl	184,07 ($\pm 215,93$)	184,96 ($\pm 221,24$)

5	<i>OAD en el momento del cribado</i>			
	Metformina	228 (100,0 %)	229 (100,0 %)	
	SU	149 (65,3 %)	151 (65,9 %)	
	Inhibidor de DPP-4†	39 (17,1 %)	34 (14,8 %)	
	Glinida	0 (0,0 %)	4 (1,7 %)	
10	Inhibidor de alfa-glucosidasa	4 (1,8 %)	1 (0,4 %)	
	<i>Tratamiento antidiabético en el momento del cribado</i>			
	1 OAD	62 (27,2 %)	70 (30,6 %)	
	2 OAD	141 (61,8 %)	133 (58,1 %)	
	>2 OAD	25 (11,0 %)	26 (11,4 %)	

*Un participante aleatorizado retiró el consentimiento y nunca se le administró ningún producto farmacéutico.

†En los países donde el tratamiento con inhibidor de DPP-4 no tuvo una indicación de combinación con el tratamiento con insulina, 17 participantes en cada brazo de tratamiento interrumpieron su tratamiento con inhibidor de DPP-4 en el momento de la aleatorización. Los datos se presentan como número (%) o media (SD).

Eficacia

Al considerar la población completa de pacientes en el ensayo, el control de la glucemia, en términos de cambio en la HbA_{1c} respecto al valor inicial, mejoró tanto con IDeg U-200 como con IGlar después de 26 semanas de tratamiento. La HbA_{1c} media disminuyó en 1,3 % ± 1,01 (media ± SD) para ambos grupos de tratamiento con una diferencia entre tratamientos estimada (ETD) IDeg-IGlar: 0,04 [IC de 95 %: -0,11; 0,19], lo que confirmó la no inferioridad de IDeg respecto a IGlar.

Al observar los subgrupos de pacientes que recibieron hasta 80 unidades o más de 80 unidades de insulina suministrada, las reducciones de HbA_{1c} para los sujetos que recibieron más de 80 unidades fueron similares o tendían a ser mayores para los sujetos tratados con IDeg U-200 U/ml que para el comparador IGlar como se muestra en la Tabla 2 y la Tabla 3 a continuación y los gráficos correspondientes en la Figura 1 y la Figura 2.

En la población completa de pacientes, la insulina degludec dio como resultado una reducción de FPG estadísticamente significativa mayor que IGlar después de 26 semanas de tratamiento (**Figura 3**). La FPG medida en el laboratorio central disminuyó en 4,0 mmol/L a 5,7 mmol/L con IDeg, y en 3,6 mmol/L a 6,0 mmol/L con IGlar (ETD: -0,42 [IC de 95 %: -0,78; -0,06]).

Tabla 2. Cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial de acuerdo con la dosis - Grupo completo de análisis

	Semana	IDeg U-200 OD		IGlar OD	
		N	Media	N	Media
Dosis al final del ensayo 0-80 U	0	179	0,00	178	0,00
	12	179	-0,85	178	-0,91
	16	179	-1,07	178	-1,18
	26	179	-1,25	178	-1,36
Dosis al final del ensayo > 80 U	0	48	0,00	47	0,00
	12	48	-0,68	47	-0,43
	16	48	-1,12	47	-0,83
	26	48	-1,51	47	-1,26

N: Número de sujetos en FAS

Tabla 3. HbA_{1c} de acuerdo con la dosis - resumen - Grupo completo de análisis

	Semana	IDeg U-200 OD		IGlar OD	
		N	Media	N	Media
Dosis al final del ensayo 0-80 U	-1	179	8,22	178	8,17
	0	179	8,17	178	8,15
	12	179	7,32	178	7,25
	16	179	7,10	178	6,97
	26	179	6,92	178	6,79
Dosis al final del ensayo > 80 U	-1	48	8,67	47	8,57
	0	48	8,75	47	8,64
	12	48	8,06	47	8,21
	16	48	7,63	47	7,81
	26	48	7,24	47	7,38

N: Número de sujetos en FAS

Dosificación

Después de 26 semanas de tratamiento, las dosis medias diarias de insulina fueron similares entre los grupos con IDeg U-200 e IGlár (59 U [0,62 U/kg] y 63 U [0,66 U/kg], respectivamente); relación media IDeg/IGlár: 0,95 [0,94]). Para ambos grupos de tratamiento, el mayor aumento en la dosis de insulina se observó durante las primeras semanas del ensayo, pero continuó aumentando gradualmente durante todo el ensayo. El porcentaje de participantes que requirieron más de 80 U de insulina fue 21,2 % y 20,9 %, y más de 160 U de insulina al día fue 0,9 % y 0,9 % en los grupos con IDeg e IGlár al final del ensayo, respectivamente. El algoritmo de ajuste de la dosis se adhirió muy bien como se indica por la media cercana a 0 U y las diferencias medias entre la dosis del algoritmo de ajuste de la dosis y la dosis prescrita.

Seguridad

Ningún participante en ninguno de los grupos de tratamiento informó episodios de hipoglucemia severa.

El porcentaje total de participantes que experimentaron uno o más episodios hipoglucémicos confirmados durante el período de tratamiento fue 28,5 % con IDeg U-200 y 30,7 % con IGlár (Tabla 4). Las tasas de eventos totales de hipoglucemia confirmada con IDeg U-200 e IGlár fueron 1,22 y 1,42 episodios/paciente-año, respectivamente; (relación de tasas estimadas (ERR) IDeg/IGlár: 0,86 [IC de 95 %: 0,58; 1,28], $p=0,46$).

Analizados por grupo de dosificación, los resultados muestran que el porcentaje de participantes que experimentaron uno o más episodios hipoglucémicos confirmados durante el período de tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron >80 U al día de un análogo de insulina de acción prolongada al final del ensayo que en los pacientes que requirieron hasta 80 U al día. Además, la tasa de episodios hipoglucémicos confirmados fue mucho menor en los grupos que recibieron >80 U al día de un análogo de insulina de acción prolongada al final del ensayo que en los pacientes a los que se administró hasta 80 U al día al final del ensayo. (Tabla 4)

En particular, cuando se administró IDeg U-200, en los pacientes que recibieron >80 U al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos confirmados en 14,6 % de los pacientes en comparación con 32,4 % de los pacientes que recibieron 0-80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 0,38 en el grupo de pacientes con >80 U, menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 1,46 episodios por año de exposición. (Tabla 4)

De manera similar, cuando se administró IGlár U-100, en los pacientes que recibieron >80 U al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos confirmados en 17,0 % de los pacientes en comparación con 34,8 % de los pacientes que recibieron 0-80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 0,74 en el grupo de pacientes con >80 U, menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 1,61 episodios por año de exposición. (Tabla 4)

Un total de 6,1 % y 8,8 % de los participantes en los grupos de tratamiento con IDeg e IGlár, respectivamente, experimentaron episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados con tasas de 0,18 y 0,28 episodios/paciente-año, respectivamente; (ERR IDeg/IGlár: 0,64 [IC de 95 %: 0,30; 1,37], $p=0,25$).

Analizados por grupo de dosificación, los resultados muestran que el porcentaje de participantes que experimentaron uno o más episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados durante el período de tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron >80 U al día de un análogo de insulina de acción prolongada al final del ensayo que en los pacientes que recibieron hasta 80 U al día. La tasa de episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados fue mucho menor en los grupos que requirieron >80 U al día de un análogo de insulina de acción prolongada que en los pacientes a los que se administró hasta 80 U al día. (Tabla 4)

En particular, cuando se administró IDeg U-200, en los pacientes que recibieron >80 U al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados en 2,1 % de los pacientes en comparación con 7,3 % de los pacientes que recibieron 0-80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 0,04 en el grupo de pacientes con >80 U, menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 0,22 episodios por año de exposición. (Tabla 4)

De manera similar, cuando se administró IGlár U-100, en los pacientes que recibieron >80 IU al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos confirmados en 2,1 % de los pacientes en comparación con 10,7 % de los pacientes que recibieron 0-80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 0,13 en el grupo de pacientes con >80 U, menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 0,32 episodios por año de exposición. (Tabla 4)

Tabla 4. Episodios de hipoglucemia observados por año de exposición

Episodios hipoglucémicos confirmados	Análogo de insulina	SAS	N	%	E	R
Todos	IDeg 200 U/ml	228	65	28,51	129	1,22
	IGlar 100 U/ml	228	70	30,70	152	1,42
	Total	456	135	29,61	281	1,32
Dosis al final del ensayo 0-80 U	IDeg 200 U/ml	179	58	32,40	120	1,46
	IGlar 100 U/ml	178	62	34,83	135	1,61
	Total	357	120	33,61	255	1,53
Dosis al final del ensayo >80 U	IDeg 200 U/ml	48	7	14,58	9	0,38
	IGlar 100 U/ml	47	8	17,02	17	0,74
	Total	95	15	15,79	26	0,56
Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados						
Todos	IDeg 200 U/ml	228	14	6,14	19	0,18
	IGlar 100 U/ml	228	20	8,77	30	0,28
	Total	456	34	7,46	49	0,23
Dosis al final del ensayo 0-80 U	IDeg 200 U/ml	179	13	7,26	18	0,22
	IGlar 100 U/ml	178	19	10,67	27	0,32
	Total	357	32	8,96	45	0,27
Dosis al final del ensayo >80 U	IDeg 200 U/ml	48	1	2,08	1	0,04
	IGlar 100 U/ml	47	1	2,13	3	0,13
	Total	95	2	2,11	4	0,09

SAS: Número de sujetos en el grupo de análisis de seguridad
 N: número de sujetos que experimentan al menos un episodio
 %: Porcentaje de sujetos que experimentan al menos un episodio
 E: Número de episodios
 R: Tasa de episodios por año de exposición

Como se muestra en la Tabla 5, la tasa estimada de episodios hipoglucémicos por 100 años es menor en el grupo de pacientes que recibieron una dosis al final del ensayo de más de 80 U. Además, como puede observarse a partir de la relación de tasas estimadas, IDeg U-200 fue más eficaz en la reducción del riesgo de hipoglucemia que IGLar, particularmente la hipoglucemia nocturna.

Tabla 5. Tasas estimadas de episodios hipoglucémicos por 100 años de exposición

Dosis al final del ensayo	Subgrupo de hipoglucemia	Tasa estimada de episodios por 100 años		Relación de tasas estimadas IDeg 200 U/ml / IGLar 100 U/ml	
		IDeg 200 U/ml	IGlar 100 U/ml	RR	IC de 95 %
0-80 U	Hipoglucemia confirmada	134,7	148,6	0,907	[0,602; 1,364]
	Hipoglucemia nocturna confirmada	14,5	21,9	0,660	[0,305; 1,430]
>80 U	Hipoglucemia confirmada	32,3	41,8	0,775	[0,192; 3,128]
	Hipoglucemia nocturna confirmada	4,1	12,6	0,324	[0,034; 3,114]

El número de episodios se analiza con el uso de un modelo de regresión binomial negativa que usa un vínculo logarítmico y el logaritmo del tiempo de exposición como variable de exposición. El modelo incluye tratamiento, sexo, región y tratamiento antidiabético en el momento del cribado como efectos fijos y edad como covariable.

Para las hipoglucemias nocturnas y la dosis >80 U se usó un modelo de Poisson con tratamiento como efecto fijo debido a la escasez de datos.

Discusión

Los resultados de este estudio de 26 semanas de tratamiento hasta un objetivo, demuestran que IDeg U-200 mejora el control de la glucemia, como se mide por HbA_{1c}, y no es inferior a IGLar en pacientes vírgenes para la insulina con T2DM que requieren intensificación del tratamiento más allá de la terapia oral. Debido al uso del bajo volumen de IDeg U-200, los participantes en el grupo de tratamiento con IDeg recibieron su dosis de insulina requerida con volúmenes de inyección menores y los participantes que requirieron más de 80 U de insulina basal por día (aproximadamente 20 % en ambos grupos) fueron capaces de administrarse la dosis completa en una sola inyección para aquellos en el grupo tratado con IDeg en lugar de dos inyecciones consecutivas para los participantes tratados con IGLar.

Los niveles similares de HbA_{1c} logrados en este estudio, que reflejan el diseño del estudio de tratamiento hasta un objetivo, permiten una comparación de las diferencias potenciales en el perfil de seguridad de estas dos insulinas basales. Ambas insulinas demostraron una ausencia total de episodios hipoglucémicos severos y un número particularmente bajo de episodios hipoglucémicos confirmados y nocturnos confirmados cuando se usaron en un ajuste de la dosis estructurado, de tratamiento hasta un objetivo, diseñado para alcanzar un objetivo de glucosa en ayunas de <90 mg/dl. Históricamente, la hipoglucemia ha sido una barrera para el buen control de la glucemia en T1DM; sin embargo, frecuentemente no se enfatiza en la población con T2DM, posiblemente debido al menor riesgo de ocurrencia en esta población en comparación con los pacientes con T1DM.⁸ Dadas las consecuencias como resultado de la ocurrencia de episodios hipoglucémicos, que incluyen, pero no se limitan a, el deterioro de la salud de los pacientes, el impacto económico en los pacientes y el sistema de salud, y la disminución de la adhesión de los pacientes a los regímenes de tratamiento, cualquier reducción de la hipoglucemia podría tener repercusiones beneficiosas.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que los análogos de insulina de acción prolongada muestran una reducción del riesgo de hipoglucemia, en los pacientes a los que se administró más de 80 U al día al final del ensayo. El tratamiento con IDeg U-200 tiende a producir una mayor reducción en el riesgo de hipoglucemia en estos pacientes que IGlár. En particular, se descubrió sorprendentemente que IDeg U-200 reduce el riesgo de hipoglucemia confirmada y nocturna confirmada en comparación con IGlár a un control de la glucemia comparable o mejor en sujetos que necesitan dosis diarias altas de insulina de >80 U. Por lo tanto, la IDeg U-200 es particularmente beneficiosa para los pacientes que necesitan dosis altas debido a que en comparación con el tratamiento con IGlár, el tratamiento con IDeg U-200 proporciona a este grupo de pacientes la mejora óptima del control de la glucemia (el mayor cambio respecto al valor inicial y la menor HbA_{1c} al final del ensayo) y el menor riesgo de episodios hipoglucémicos.

Ensayo clínico 2

Diseño del ensayo

Este fue un ensayo confirmatorio, aleatorizado (1:1), abierto, estratificado, multicéntrico, de grupo en paralelo con dos brazos, de tratamiento hasta un objetivo, controlado, de 22 semanas, que compara la eficacia y la seguridad de IDeg 200 U/ml con IDeg 100 U/ml, ambas en combinación con el tratamiento con OAD previo al ensayo, en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

Participantes

Los participantes fueron elegibles para participar en el estudio si tenían diabetes tipo 2 (diagnosticados clínicamente durante las 24 semanas antes de la aleatorización); tenían un nivel de 7-10 % de HbA_{1c} (incluidos), BMI ≤ 45 kg/m²; y se trataban actualmente con insulina solo basal (sin insulina prandial) que consistía en insulina detemir OD, insulina glargina OD o insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) OD o dos veces al día (BID) durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización, en combinación con dosis estables de OAD (metformina, secretagogo de insulina [sulfonilurea o glinida], inhibidor de alfa-glucosidasa, pioglitazona o inhibidor de DPP-IV) en cualquier dosis o combinación aprobada (de acuerdo con la etiqueta). Las dosis estables de OAD se definieron como dosis sin cambios durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización.

Los criterios de exclusión principales incluyeron el uso de rosiglitazona o agonista del receptor de GLP-1 dentro de las 12 semanas antes de la participación en el ensayo; enfermedad cardiovascular (por ejemplo, ictus, infarto del miocardio, angina de pecho inestable) dentro de 24 semanas del ensayo, hipertensión incontrolada (presión arterial sistólica [BP] ≥180 mm Hg y/o diastólica BP ≥100 mm Hg), afectación de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALAT] ≥2,5 veces el límite superior de lo normal), afectación de la función renal (creatinina sérica ≥125 μmol/L o ≥1,4 mg/dl para los hombres y ≥110 μmol/L o ≥1,3 mg/dl para las mujeres), hipoglucemia severa recurrente (más de un episodio que requiere asistencia en los 12 meses previos), inconsciencia hipoglucémica, y retinopatía o maculopatía proliferativa que requiere tratamiento.

Tratamientos

Los sujetos que fueron elegibles para el ensayo se aleatorizaron en una manera 1:1 en uno de los dos brazos de tratamiento:

- IDeg 200 U/ml OD en combinación con tratamiento con OAD previo al ensayo sin cambios
- IDeg 100 U/ml OD en combinación con tratamiento con OAD previo al ensayo sin cambios

El período de tratamiento total con los productos del ensayo fue de 22 semanas. IDeg 200 U/ml e IDeg 100 U/ml se proporcionaron por Novo Nordisk A/S. Durante el cribado y el período de tratamiento del ensayo no se permitió iniciar ningún otro tratamiento antidiabético, cambiar las dosis de OAD previas al ensayo o iniciar un tratamiento con cualquier medicamento conocido por interferir significativamente con el metabolismo de la glucosa, a menos que fuera por razones de seguridad a criterio del investigador.

IDeg 100 U/ml e IDeg 200 U/ml se inyectaron por vía subcutánea en el muslo, la parte superior del brazo (región deltoide) o el abdomen OD en cualquier momento del día según la preferencia del sujeto. El tiempo de inyección fue el mismo a lo largo del período de tratamiento del ensayo.

5 Durante el período de tratamiento del ensayo la dosis de insulina se ajustó una vez por semana por el investigador en base a los niveles de SMPG del sujeto y las Directrices de ajuste de la dosis de insulina. Los ajustes de la dosis de insulina tenían como objetivo un valor de SMPG antes del desayuno entre 4,0 y 5,0 mmol/L (71 y 90 mg/dl).

10 La dosis inicial de insulina del ensayo se basó en una transferencia 1:1 de la dosis diaria total de la terapia con insulina previa a la aleatorización. No se especificó la dosis máxima de insulina.

15 Todos los sujetos continuaron el tratamiento con OAD al nivel de dosis y la frecuencia de dosificación previos al ensayo. La dosis y la frecuencia de dosificación de los OAD no se cambiaron en ningún momento durante el cribado y el período de tratamiento del ensayo, a menos que fuera por razones de seguridad.

15 Criterios de valoración principales y secundarios

20 El objetivo principal de este ensayo fue confirmar la eficacia de IDeg 200 U/ml en el control de la glucemia mediante la comparación de la diferencia en el cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial entre IDeg 200 U/ml e IDeg 100 U/ml (ambas en combinación con OAD) después de 22 semanas de tratamiento a un límite de no inferioridad de 0,4 %. El criterio de valoración principal fue el cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial (%-puntos) después de 22 semanas de tratamiento.

25 Los criterios de valoración secundarios de apoyo incluyeron perfiles de SMPG de 9 puntos, la frecuencia de participantes que logran <7 % de HbA_{1c}, y puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL; cuestionario de Formulario corto 36 [SF-36 v.2]). Las evaluaciones de seguridad fueron eventos adversos, episodios hipoglucémicos, dosis de insulina, peso corporal, examen físico, signos vitales, fundoscopia, electrocardiograma (ECG) y pruebas de laboratorio (que incluyen anticuerpos). Los episodios hipoglucémicos confirmados se definieron como episodios con un valor de glucosa plasmática (PG) de <3,1 mmol/L (56 mg/dl) y episodios severos que requieren asistencia. Los episodios hipoglucémicos que se producen entre 00:01 h y 05:59 h (incluidas) se clasificaron como nocturnos.

30 Análisis estadístico

35 Los análisis de todos los criterios de valoración de eficacia se basaron en el grupo completo de análisis (FAS) que incluyó a todos los participantes aleatorizados. El grupo de análisis de seguridad incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis del producto en investigación o del comparador. Los valores perdidos se imputaron con el uso del método de extrapolación de la última observación (LOCF).

40 El objetivo principal de este ensayo fue confirmar la eficacia de IDeg 200 U/ml en términos de control de la glucemia como se evalúa por HbA_{1c}. Esto se evaluó mediante la comparación de la diferencia en el cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial entre IDeg 200 U/ml e IDeg 100 U/ml, ambas en combinación con OAD, después de 22 semanas de tratamiento a un límite de no inferioridad de 0,4 %.

45 La diferencia entre tratamientos en el cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial después de 22 semanas se analizó con el uso de un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con tratamiento, tratamiento antidiabético en el momento del cribado, sexo y región (Europa, América del Norte, o Sudáfrica) como factores fijos, y edad y HbA_{1c} inicial como covariables. El análisis de los respondedores (HbA_{1c}) se basó en un modelo de regresión logística que usa tratamiento, terapia antidiabética en el momento del cribado, sexo y región como factores fijos, y edad y HbA_{1c} inicial como covariables. El número de episodios hipoglucémicos confirmados emergentes del tratamiento se analizó con el uso de un modelo de regresión binomial negativa que incluye tratamiento, terapia antidiabética en el momento del cribado, sexo y región como factores fijos, y edad como covariables. Se usó un modelo similar para el análisis de los episodios hipoglucémicos confirmados emergentes del tratamiento en participantes que requieren ≥60 U y ≥80 U de insulina al final del ensayo. Sin embargo, los episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados para los participantes que requieren ≥80 U al final del ensayo se analizaron con el uso de un modelo de Poisson solamente con el tratamiento como factor fijo.

55 Resultados – Eficacia

60 Al considerar la población completa de pacientes en el ensayo, después de 22 semanas de tratamiento, IDeg U-200 e IDeg U-100 mejoraron eficazmente el control de la glucemia a largo plazo como se mide por HbA_{1c}, e IDeg U-200 no fue inferior a IDeg U-100.

65 La media observada (SD) de HbA_{1c} fue 7,3 % (1,0) con IDeg U-200 y 7,5 % (0,9) con IDeg U-100. La media observada (SD) del cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial al final del ensayo fue -0,79 (0,89) %-puntos con IDeg U-200 y -0,70 (0,90) %-puntos con IDeg U-100.

Tanto IDeg U-200 como IDeg U-100 mejoraron eficazmente el control de la glucemia. IDeg U-200 no fue inferior a IDeg U-100 en términos de reducción de HbA_{1c}, dado que el límite superior del intervalo de confianza de 95 % para la diferencia entre tratamientos media estimada fue 0,05 %, que es menor que el límite de no inferioridad predefinido de 0,4 %.

Al observar los subgrupos de pacientes que recibieron hasta 80 unidades o más de 80 unidades de insulina suministrada, las reducciones de HbA_{1c} para los sujetos que recibieron más de 80 unidades fueron similares o tendían a ser mayores para los sujetos tratados con IDeg U-200 que con el comparador IDeg U-100 como se muestra en la Tabla 6 y la Tabla 7 a continuación y los gráficos correspondientes en la Figura 4 y la Figura 5.

Tabla 6. Cambio en HbA_{1c} respecto al valor inicial de acuerdo con la dosis - Grupo completo de análisis

	Semana	IDeg 200 U/ml OD		IDeg 100 U/ml OD	
		N	Media	N	Media
Dosis al final del ensayo 0-80 U	0	113	0,00	115	0,00
	10	113	-0,71	115	-0,71
	14	113	-0,77	115	-0,81
	22	113	-0,75	115	-0,67
Dosis al final del ensayo > 80 U	0	71	0,00	70	0,00
	10	71	-0,57	70	-0,61
	14	71	-0,79	70	-0,71
	22	71	-0,87	70	-0,78

N: Número de sujetos en FAS

Tabla 7. HbA_{1c} de acuerdo con la dosis - resumen - Grupo completo de análisis

	Semana	IDeg 200 U/ml OD		IDeg 100 U/ml OD	
		N	Media	N	Media
Dosis al final del ensayo 0-80 U	-1	113	7,99	115	8,07
	0	113	7,97	115	8,07
	10	113	7,26	115	7,36
	14	113	7,21	115	7,26
	22	113	7,22	70	7,41
Dosis al final del ensayo > 80 U	-1	71	8,40	70	8,58
	0	71	8,40	70	8,51
	10	71	7,83	70	7,90
	14	71	7,61	115	7,80
	22	71	7,53	115	7,73

N: Número de sujetos en FAS

Resultados – Seguridad

Proporciones similares (aproximadamente la mitad) de los sujetos en los grupos de tratamiento no tuvieron episodios hipoglucémicos confirmados durante el ensayo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las tasas de episodios hipoglucémicos confirmados y episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados. Solo 2 sujetos (1 en cada grupo de tratamiento) tuvieron un episodio hipoglucémico severo durante el ensayo; ninguno de estos fue nocturno. La tasa de episodios hipoglucémicos confirmados y episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados fue constante a lo largo del ensayo.

En general, el perfil de seguridad de IDeg U-200 fue comparable al de IDeg U-100.

El porcentaje total de participantes que experimentaron uno o más episodios hipoglucémicos confirmados durante el período de tratamiento fue 54,9 % con IDeg U-200 y 52,4 % con IDeg U-100 (Tabla 8). Las tasas de eventos totales de hipoglucemia confirmada con IDeg U-200 e IDeg U-100 fueron 5,17 y 5,66 episodios/paciente-año, respectivamente.

Analizados por grupo de dosificación, los resultados muestran que el porcentaje de participantes que experimentaron uno o más episodios hipoglucémicos confirmados durante el período de tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron >80 U al día de un análogo de insulina de acción prolongada al final del ensayo que en los pacientes que recibieron hasta 80 U al día. Además, la tasa de episodios hipoglucémicos confirmados fue mucho menor en los grupos que recibieron >80 U al día de un análogo de insulina de acción prolongada al final del ensayo que en los pacientes a los que se administró hasta 80 U al día.

En particular, cuando se administró IDeg U-00, en los pacientes que recibieron >80 U al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos confirmados en 33,8 % de los pacientes en comparación con 68,1 % de los pacientes que recibieron 0-80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 1,43 en el grupo de pacientes con >80 U la cual fue menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 7,54 episodios por año de exposición (Tabla 8).

De manera similar, cuando se administró IDeg U-100, en los pacientes que recibieron >80 U al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos confirmados en 37,1 % de los pacientes en comparación con 62,6 % de los pacientes que recibieron 0-80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 3,40 en el grupo de pacientes con >80 U, menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 7,06 episodios por año de exposición. (Tabla 8)

Un total de 26,1 % y 27,3 % de los participantes en los grupos de tratamiento con IDeg U-200 e IDeg U-100, respectivamente, experimentaron episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados con tasas de 1,27 y 1,70 episodios/paciente-año, respectivamente.

Analizados por grupo de dosificación, los resultados muestran que el porcentaje de participantes que experimentaron uno o más episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados durante el período de tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron >80 U al día del análogo de insulina de acción prolongada al final del ensayo que en los pacientes que recibieron hasta 80 U al día. Además, la tasa de episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados fue mucho menor en los grupos que recibieron >80 U al día de un análogo de insulina de acción prologada que en los pacientes a los que se administró hasta 80 U al día.

En particular, cuando se administró IDeg U-200, en los pacientes que recibieron >80 U al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados en 11,3 % de los pacientes en comparación con 35,4 % de los pacientes que recibieron 0-80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 0,31 en el grupo de pacientes con >80 U y menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 1,88 episodios por año de exposición. (Tabla 8)

De manera similar, cuando se administró IDeg U-100, en los pacientes que recibieron >80 U al día al final del ensayo, se experimentaron episodios hipoglucémicos confirmados en 15,7 % de los pacientes en comparación con 34,8 % de los pacientes que recibieron ≤80 U al día. Además, la tasa de episodios por año de exposición fue 1,00 en el grupo de pacientes con >80 U y menor que la del grupo de pacientes con 0-80 U que mostró una tasa de 2,13 episodios por año de exposición. (Tabla 8)

Tabla 8. Episodios de hipoglucemia observados por año de exposición

Episodios hipoglucémicos confirmados	Análogo de insulina	SAS	N	%	E	R
Todos	IDeg 200 U/ml	184	101	54,89	382	5,17
	IDeg 100 U/ml	187	98	52,41	430	5,66
	Total	371	199	53,64	812	5,42
Dosis al final del ensayo 0-80 U	IDeg 200 U/ml	113	77	68,14	341	7,54
	IDeg 100 U/ml	115	72	62,61	331	7,06
	Total	228	149	65,35	672	7,29
Dosis al final del ensayo >80 U	IDeg 200 U/ml	71	24	33,80	41	1,43
	IDeg 100 U/ml	70	26	37,14	99	3,40
	Total	141	50	35,46	140	2,43
Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados						
Todos	IDeg 200 U/ml	184	48	26,09	94	1,27
	IDeg 100 U/ml	187	51	27,27	129	1,70
	Total	371	99	26,68	223	1,49
Dosis al final del ensayo 0-80 U	IDeg 200 U/ml	113	40	35,40	85	1,88
	IDeg 100 U/ml	115	40	34,78	100	2,13
	Total	228	80	35,09	185	2,01
Dosis al final del ensayo >80 U	IDeg 200 U/ml	71	8	11,27	9	0,31
	IDeg 100 U/ml	70	11	15,71	29	1,00
	Total	141	19	13,48	38	0,66

SAS: Número de sujetos en el grupo de análisis de seguridad
 N: número de sujetos que experimentan al menos un episodio
 %: Porcentaje de sujetos que experimentan al menos un episodio
 E: Número de episodios
 R: Tasa de episodios por año de exposición

Como se muestra en la Tabla 9, la tasa estimada de episodios hipoglucémicos nocturnos por 100 años es menor en el grupo de pacientes que recibieron una dosis al final del ensayo mayor que 80 U. Además, como puede observarse

a partir de la relación de tasas estimadas, sorprendentemente IDeg U-200 fue particularmente eficaz en la reducción de eventos hipoglucémicos confirmados en comparación con IDeg U-100.

Tabla 9. Tasas estimadas de episodios hipoglucémicos por 100 años de exposición

Dosis al final del ensayo	Subgrupo de hipoglucemia	Tasa estimada de episodios por 100 años		Relación de tasas estimadas IDeg 200 U/ml / IDeg 100 U/ml	
		IDeg 200 U/ml	IDeg 100 U/ml	RR	IC de 95 %
0-80 U	Hipoglucemia confirmada	672,5	575,0	1,170	[0,791; 1,729]
	Hipoglucemia nocturna confirmada	190,0	176,6	1,076	[0,611; 1,893]
>80 U	Hipoglucemia confirmada	85,5	181,2	0,472	[0,236; 0,943]
	Hipoglucemia nocturna confirmada	30,1	71,7	0,420	[0,134; 1,316]

El número de episodios se analiza con el uso de un modelo de regresión binomial negativa que usa un vínculo logarítmico y el logaritmo del tiempo de exposición como variable de exposición. El modelo incluye tratamiento, sexo, región y tratamiento antidiabético en el momento del cribado como efectos fijos y edad como covariables.

Para las hipoglucemias nocturnas y la dosis >80 U se usó un modelo de Poisson con tratamiento como efecto fijo debido a la escasez de datos.

Se descubrió sorprendentemente que el tratamiento con IDeg U-200 reduce el riesgo de hipoglucemia confirmada en comparación con IDeg U-100 a un control de la glucemia comparable o mejor en sujetos que necesitan dosis diarias altas de insulina de >80 U.

Por lo tanto, la IDeg U-200 es particularmente beneficiosa para los pacientes que necesitan dosis altas debido a que en comparación con el tratamiento con IDeg U-100, el tratamiento con IDeg U-200 proporciona a este grupo de pacientes la mejora óptima del control de la glucemia (el mayor cambio respecto al valor inicial y la menor HbA_{1c} al final del ensayo) y el menor riesgo de episodios hipoglucémicos.

Resultados – Dosificación

Al final del ensayo, aproximadamente 38 % de todos los sujetos requirieron una dosis diaria de IDeg de >80 U y aproximadamente 6 % de todos los sujetos requirieron >160 U. Con los sistemas de suministro de insulina usados en este ensayo, las dosis máximas con una sola inyección de IDeg 100 U/ml e IDeg 200 U/ml fueron 80 U y 160 U, respectivamente. Esto significa que un tercio de los sujetos en este ensayo (aquellos que requieren >80 U pero ≤160 U) se beneficiarían potencialmente de la conveniencia de una sola inyección diaria de IDeg 200 U/ml.

Conclusión

El tratamiento con insulina degludec U-200 da como resultado reducciones de HbA_{1c} respecto al valor inicial similares a IGLar e IDeg U100, con reducciones significativamente mejores de FPG y sin aumento en la hipoglucemia.

Se ha descubierto que los análogos de insulina de acción prolongada de la invención conducen a una reducción del riesgo de eventos hipoglucémicos en los pacientes cuando se administran a más de 80 U. Además, se ha demostrado que la IDeg U-200 es particularmente ventajosa, especialmente con respecto a la reducción del riesgo de eventos hipoglucémicos.

El desarrollo de una formulación concentrada (U-200) de IDeg tiene el beneficio adicional de la capacidad de administrar dosis más grandes de insulina en una sola inyección a partir de un dispositivo tipo lapicera precargado, por lo tanto aborda una necesidad no satisfecha de la población en crecimiento de pacientes con sobrepeso, obesos, o severamente resistentes a la insulina con T2DM que requieren dosis más grandes de insulina.

Los resultados observados con los sujetos que usan una dosis > 80 unidades al final del ensayo confirman que a diferencia del tratamiento con otros análogos de insulina de acción prolongada el tratamiento con IDeg U-200 puede asociarse con el beneficio de un menor riesgo de hipoglucemia confirmada a un control de la glucemia comparable o mejor en sujetos que necesitan dosis diarias altas de insulina.

Métodos farmacológicos

Ensayo (I): unión al receptor de insulina

La sección Estudios farmacológicos, Ensayo (I) del documento WO2005/012347 se hace referencia.

Ensayo (II): Potencia

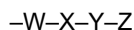
La sección Estudios farmacológicos, Ensayo (II) del documento WO2005/012347 se hace referencia.

5 Referencias

1. Obesity Society: Your weight and diabetes. <http://www.obesity.org/resources-for/your-weight-and-diabetes.htm> (consultado el 9 de febrero de 2012)
- 10 2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. junio de 2012;55(6):1577-96
- 15 3. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, Scism-Bacon JL, Corey IB, Hirsch IB, Skyler JS. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract*. ene-feb de 2009;15(1):71-9.
4. Crasto W, Jarvis J, Hackett E, Nayyar V, McNally PG, Davies MJ, Lawrence IG. Insulin U-500 in severe insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. abril de 2009;85(1002):219-22.
- 20 5. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Indian Med Assoc* 2009; 107(6):403-405.
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice. *J Postgrad Med* 2001; 47(3):199-203.
- 25 7. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1245-49.
- 30 8. Cryer PE: Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention. American Diabetes Association, Alexandria, VA 2009
9. Marcus A. Diabetes care - insulin delivery in a changing world. *Medscape J Med* 2008 10(5): 120.

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de insulina de acción prolongada para el uso en la reducción del riesgo de hipoglucemia en un paciente que padece de diabetes y que requiere cantidades de insulina suministrada de más de 80 U/administración, en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra una vez al día como una sola inyección a dicho paciente en una cantidad de más de 80 U/administración y en forma de una composición farmacéutica que comprende dicha insulina a una concentración de 200 U/ml o más, y en donde el análogo de insulina de acción prolongada es una insulina de origen natural o un análogo de insulina que tiene una cadena lateral unida ya sea al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, la cadena lateral es de la fórmula general (I):



en donde W es:

- un residuo de α -aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral cuyo residuo forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces amida, cuya cadena – mediante un enlace amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental, los residuos de aminoácidos de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácidos que tienen una cadena lateral neutra y residuos de aminoácidos que tienen un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral de manera que W tiene al menos un residuo de aminoácido que tiene un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral; o
- un enlace covalente de X al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

en donde X es:

- $-\text{CO}-$;
- $-\text{COCH}(\text{COOH})\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CONHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\text{NH}\underline{\text{C}}\text{O}-$;
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$; o
- $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{O}-$.

que

- a) cuando W es un residuo de aminoácido o una cadena de residuos de aminoácidos, *mediante* un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con un grupo amino en W, o
- b) cuando W es un enlace covalente, *mediante* un enlace del carbono carbonilo subrayado forma un enlace amida con el grupo α -amino N-terminal en la cadena B o con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina parental;

en donde Y es:

- $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 10 a 32;
- - una cadena hidrocarbonada divalente de la fórmula $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ en donde v y w son números enteros o uno de ellos es cero de manera que la suma de v y w está en el intervalo de 6 a 30; y

en donde Z es:

- $-\text{COOH}$;
- $-\text{CO}-\text{Asp}$;
- $-\text{CO}-\text{Glu}$;
- $-\text{CO}-\text{Gly}$;
- $-\text{CO}-\text{Sar}$;

- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$; o
- $-\text{PO}_3\text{H}$;

5

y cualquiera de sus complejos de Zn^{2+} , siempre que cuando W es un enlace covalente y X es $-\text{CO}-$, entonces Z es diferente de $-\text{COOH}$.

2. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cadena lateral $-\text{W-X-Y-Z}$ se une al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la posición 29 de la cadena B, W se selecciona del grupo que consiste en α -Asp, β -Asp, α -Glu, γ -Glu, α -hGlu y δ -hGlu; preferentemente γ -Glu,

10

X es $-\text{CO}$

15

Y es un grupo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32, de 8 a 20, de 12 a 20, o de 12-16 y/o

Z es $-\text{COOH}$.

3. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Z es $-\text{COOH}$.

20

4. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el residuo de aminoácido en la posición B30 se ha eliminado del análogo de insulina parental o en donde la insulina parental es la insulina humana des(30).

5. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el análogo de insulina de acción prolongada se selecciona de la lista que consiste en:

25

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30) (insulina degludec);

30

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{17}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma\text{-Glu-N}-(\gamma\text{-Glu}))$ des(B30);

35

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{Asp-OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{Glu-OC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{Glu-OC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO-}))$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{Asp-OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO-}))$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\alpha\text{-Glu-N}-(\beta\text{-Asp}))$ des(B30);

40

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{Gly-OC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{Sar-OC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\gamma\text{-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\beta\text{-Asp})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO})-\alpha\text{-Glu})$ des(B30);

45

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\gamma\text{-D-Glu})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N}^\alpha-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\beta\text{-D-Asp})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N-HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-\beta\text{-D-Asp})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-(\text{N-HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO-IDA})$ des(B30);

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-[\text{N}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO})-\text{N}-(\text{carboxietil})-\text{Gly}]$ des(B30);

50

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-[\text{N}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\text{N}-(\text{carboxietil})-\text{Gly}]$ des(B30); e

insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B}29}-[\text{N}-(\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO})-\text{N}-(\text{carboximetil})-\beta\text{-Ala}]$ des(B30).

6. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el análogo de insulina de acción prolongada es la insulina degludec.

7. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el análogo de insulina de acción prolongada se administra en una cantidad de 80 U/administración a 160 U/administración.

55

8. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el paciente padece de diabetes tipo-2.

60

9. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el paciente tiene un índice de masa corporal (BMI) de 30 kg/m^2 o más.

10. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la hipoglucemia es hipoglucemia nocturna.

65

11. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el riesgo de hipoglucemia se reduce a una tasa de episodios hipoglucémicos de menos de 2 episodios/exposición en un año, de menos de 1,5 episodios/exposición en un año, de menos de 1 episodios/exposición en un año o de menos de 0,5 episodios/exposición en un año.
- 5
12. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el análogo de insulina de acción prolongada tiene una acción insulínica durante al menos 24 horas.
- 10
13. El análogo de insulina de acción prolongada para el uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el análogo de insulina de acción prolongada tiene una acción insulínica durante al menos 30 horas, al menos 36 horas, al menos 42 horas, al menos 48 horas, entre 24 y 48 horas después de la administración, entre 30 y 48 horas después de la administración, entre 36 y 48 horas después de la administración, entre 24 y 42 horas después de la administración, entre 24 y 36 horas después de la administración, entre 30 y 42 horas después de la administración, o entre 30 y 36 horas después de la administración.
- 15

Figura 1
 Cambio en HbA1c respecto al valor inicial de acuerdo con la dosis – NN1250-3672
 Gráfico de medias – Grupo completo de análisis

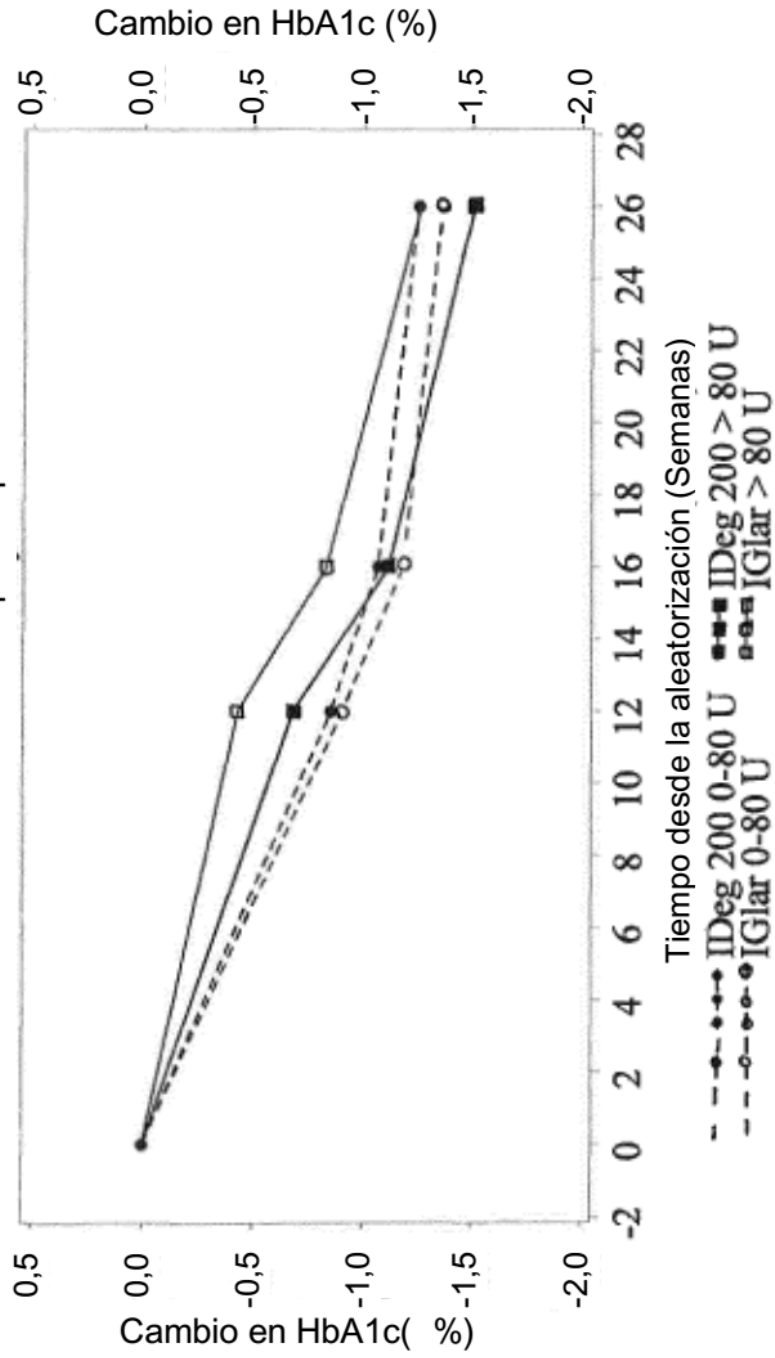


Figura 2

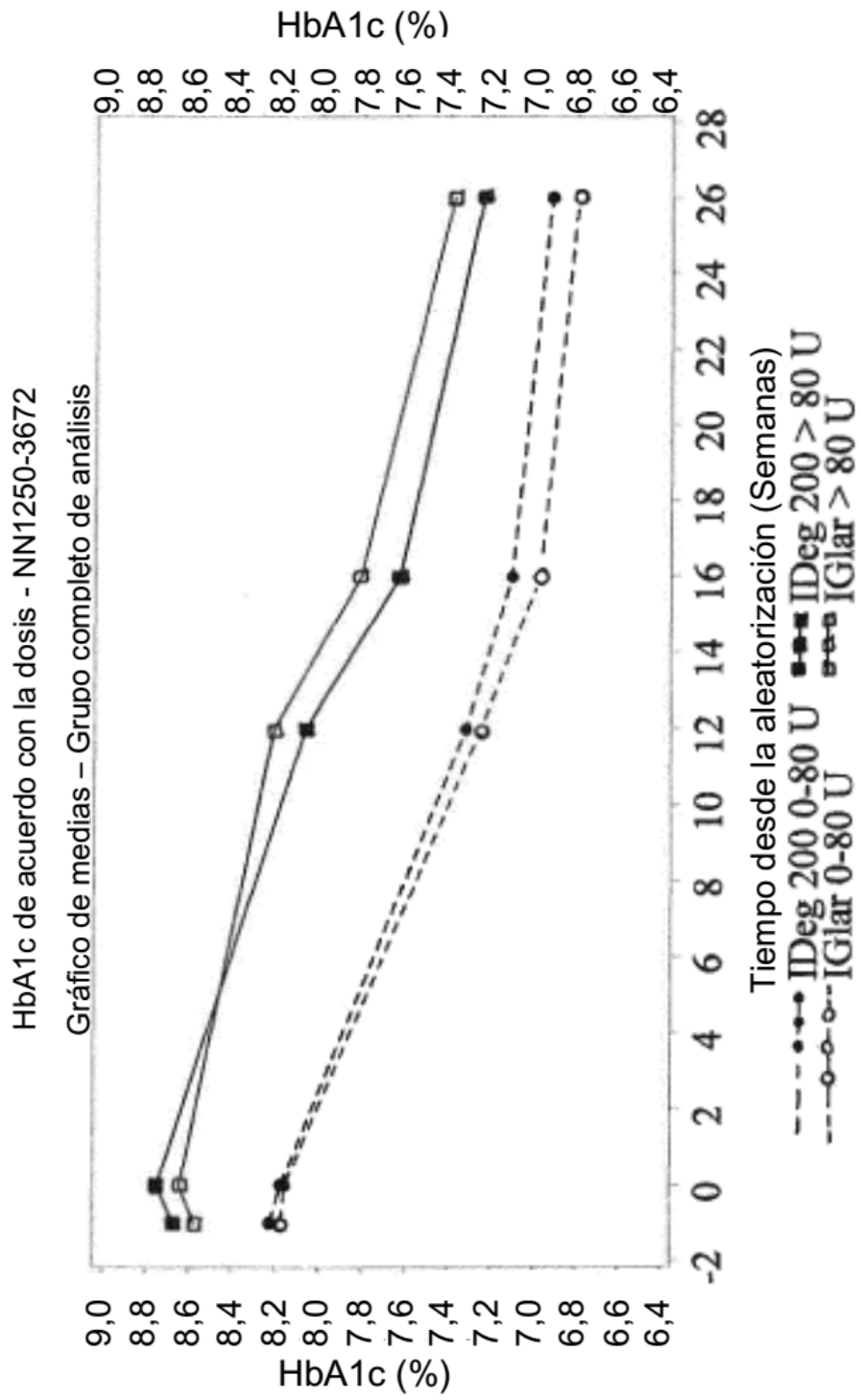


Figura 3

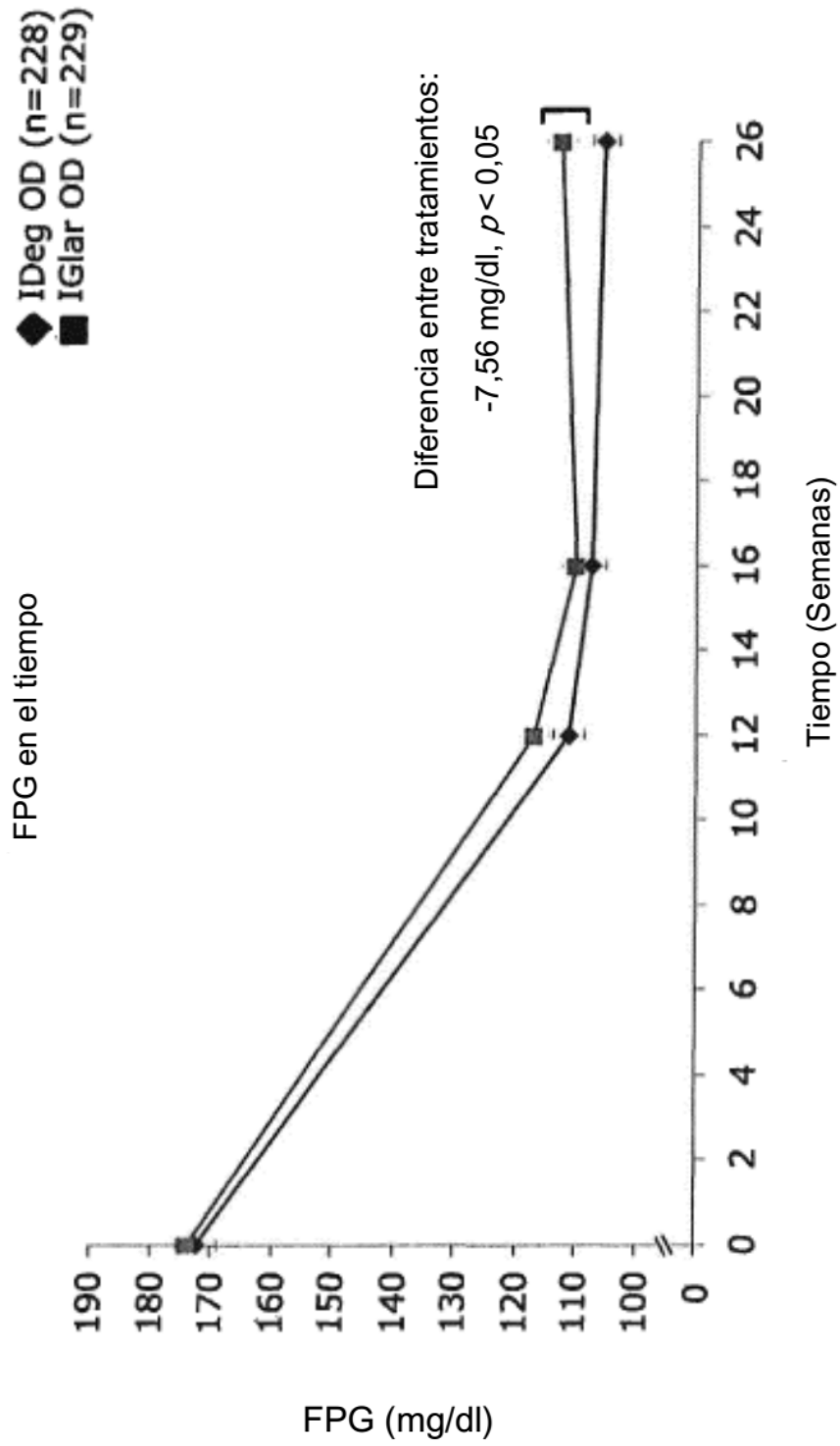


Figura 4
 Cambio en HbA1c respecto al valor inicial de acuerdo con la dosis – NN1250-3923
 Gráfico de medias – Grupo completo de análisis

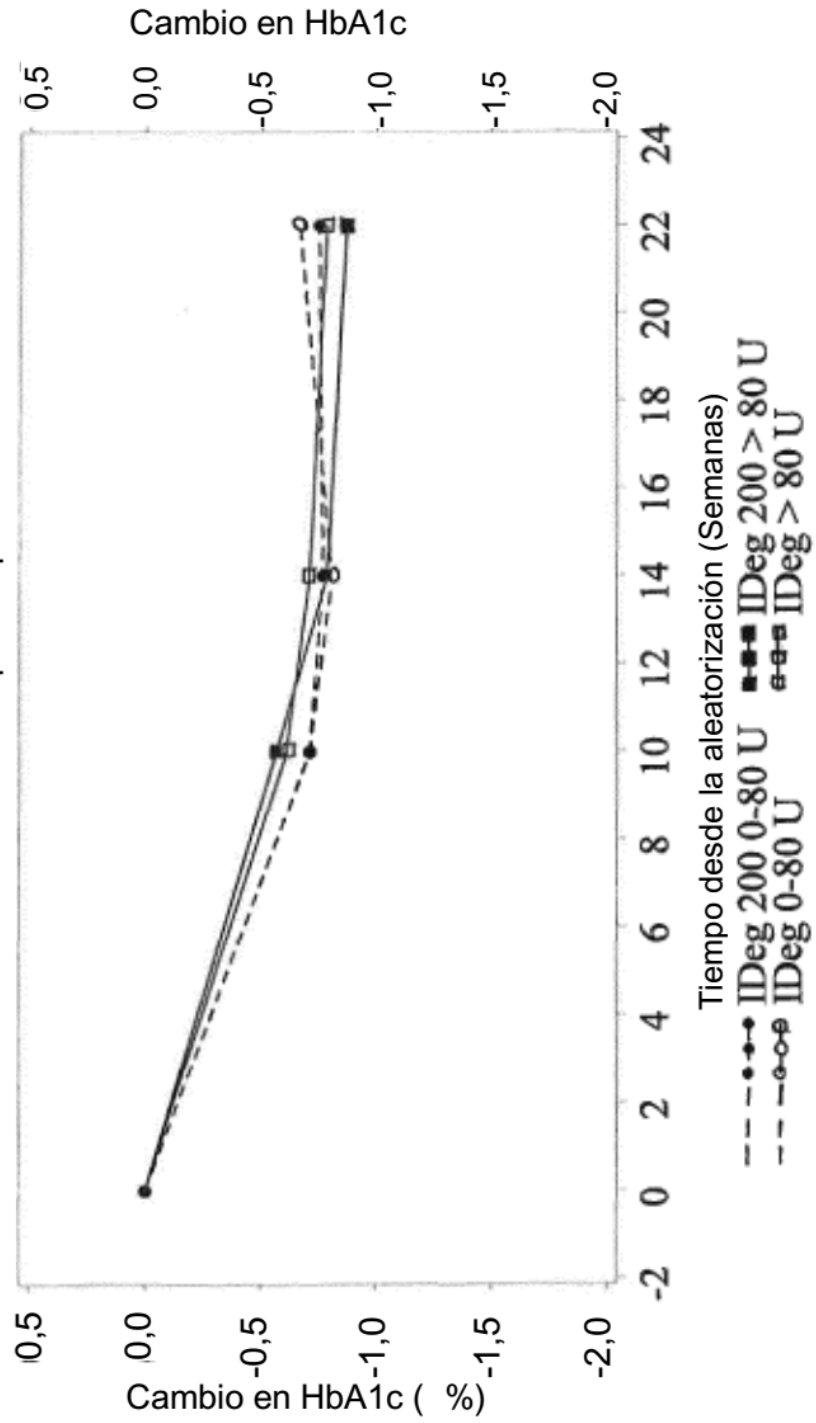


Figura 5
 HbA1c de acuerdo con la dosis – NN1250-3923
 Gráfico de medias – Grupo de análisis completo

