

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391442 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.26

(22) Дата подачи заявки  
2021.12.14

(51) Int. Cl. *A61K 38/28* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61M 5/315* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)

---

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

---

(31) 63/125,165

(32) 2020.12.14

(33) US

(86) PCT/US2021/063235

(87) WO 2022/132712 2022.06.23

(71) Заявитель:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Карр Молли Корбетт, Чиэнь Юэх-  
Лин а/к/а Дженни Ю. Чиэнь, Чигутса  
Эммануэль, Гархян Параг, Хаупт  
Аксель Ричард Карл-Аугуст, Тан Чэн  
Цай (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Гизатуллин  
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

---

(57) В изобретении описаны фиксированные дозы и режимы дозирования агонистов инсулинового рецептора длительного действия, подходящих для дозирования один раз в неделю, таких как еженедельный базальный инсулин-Fc (BIF).

---

202391442

A1

A1

202391442

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

Настоящее изобретение относится к способам, применениям, режимам дозирования и продуктам для лечения диабета. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам лечения диабета при помощи композиций и продуктов, содержащих агонисты инсулинового рецептора длительного действия. Способы, описанные в настоящем документе, включают фиксированные дозы и режимы дозирования агонистов инсулинового рецептора длительного действия, подходящих для дозирования один раз в неделю, таких как еженедельный базальный инсулин-Fc (BIF), и формы представления продуктов для применения в таких режимах.

10            Диабет представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся гипергликемией, возникающей в результате дефектов секреции инсулина, действия инсулина или того и другого. Диабет 2 типа (СД2) характеризуется повышенным уровнем глюкозы в крови в результате нарушения секреции инсулина, резистентности к инсулину, избыточного высвобождения глюкозы из печени и/или вклада всех указанных выше факторов. Лечение пациентов с СД2 обычно начинают с предписанного снижения массы тела, физических упражнений и диабетической диеты, но когда указанные меры не позволяют контролировать повышенный уровень сахара в крови, могут потребоваться пероральные лекарственные средства и терапия на основе инкретинов. Когда и указанных лекарственных средств недостаточно, рассматривают возможность лечения инсулином.

15            Лечение пациентов с СД2, заболевание которых прогрессировало до такой степени, что требуется инсулинотерапия, обычно начинают с однократной ежедневной инъекции базального инсулина длительного действия.

              Аналоги базального инсулина, доступные в настоящее время, включают инсулин гларгин, продаваемый под торговыми наименованиями LANTUS®, TOUJEO®, 25 BASALGLAR® и SEMGLEE®, инсулин детемир, продаваемый под торговым наименованием LEVEMIR®, и инсулин деглудек, продаваемый под торговым наименованием TRESIBA®. Каждый из указанных инсулинов предназначен для введения один раз в день. Тем не менее, многие пациенты с СД2 не решаются начинать и/или соблюдать правила инсулинотерапии, отчасти из-за необходимости осуществлять 30 ежедневные инъекции и требований к дозам, которые требуют расчета переменных доз на регулярной основе. Таким образом, даже после начала инсулинотерапии многие пациенты с диабетом не желают или не могут соблюдать или не способны соблюсти правила инсулинотерапии, необходимой для поддержания строгого контроля уровня глюкозы в крови.

Проводят исследования для выявления инсулиновых продуктов с большей продолжительностью действия; таким образом, требующие меньшего количества инъекций по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами, в том числе столь редко, как один раз в неделю. Например, в документе № WO 2014/009316 описаны производные инсулина, которые, как утверждается, обладают достаточно длительным временем действия, чтобы их было достаточно вводить с частотой примерно один раз в неделю для обеспечения достаточного базального введения инсулина пациенту с диабетом. Режим лечения указанными производными предложен в документе № WO 2016/001185. В документе № US 2016/0324932 описаны гибридные белки, характеризующиеся пролонгированным действием на инсулиновый рецептор, достаточным для дозирования не чаще одного раза в неделю, включая BIF. Конкретный режим дозирования не описан.

Несмотря на указанные описания, сохраняется потребность в инсулинотерапии, требующей меньшего количества инъекций по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами, и которую можно осуществлять при помощи простых и удобных режимов дозирования, при этом обеспечивая достаточный гликемический контроль. Также сохраняется потребность в таких способах лечения, которые обеспечивают более простой, удобный и/или менее болезненный опыт пациента. Также сохраняется потребность в способах лечения с применением такой инсулинотерапии либо без увеличения, либо со снижением риска гипогликемии по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом пациента с диабетом 2 типа (СД2), включающий: введение указанному пациенту один раз в неделю фиксированной дозы BIF, выбранной из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U.

В настоящем изобретении также предложен способ обеспечения гликемического контроля у пациента с диабетом 2 типа (СД2), включающий:

- a) введение указанному пациенту начальной дозы базального инсулина-Fc (BIF) 100 U один раз в неделю;
- b) повышение дозы BIF до 150 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 100 U;
- c) повышение дозы BIF до 250 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 150 U; и
- d) повышение дозы BIF до 400 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 250 U.

В некоторых вариантах реализации стадии с b) по d) осуществляют, когда уровень глюкозы натощак (FG) пациента составляет  $> 130$  мг/дл.

В настоящем изобретении также предложена водная фармацевтическая композиция, содержащая:

- 5           а)       фиксированную дозу ВIF в количестве, выбранном из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U;
- b)       фосфат в концентрации примерно от 5 до 10 мМ; и
- c)       глицерин в концентрации примерно от 15 до 35 мМ;
- и имеющая рН примерно от 5,5 до 7,5.

10           В настоящем изобретении также предложен одноразовый автоинжектор для улучшения гликемического контроля у пациента с СД2, содержащий фиксированную дозу ВIF, выбранную из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

15           В настоящей заявке предложены многочисленные аспекты режимов дозирования, применений и способов лечения для агонистов инсулинового рецептора длительного действия, подходящих для дозирования один раз в неделю, таких как описанные в опубликованной заявке на патент США № 2016/0324932, включая ВIF. В некоторых аспектах режимы и способы, описанные в настоящем документе, включают введение фиксированной дозы ВIF. В других аспектах режимы и способы, описанные в настоящем

20           документе, включают определение необходимости изменения фиксированной дозы ВIF, применяемой для лечения пациента с СД2. В других аспектах режимы и способы, описанные в настоящем документе, включают идентификацию простого и удобного устройства для введения фиксированной дозы ВIF. В других аспектах в режимах и способах, описанных в настоящем документе, представлен состав без консервантов для

25           применения для обеспечения фиксированной дозы ВIF.

              ВIF, также известный как инсулин эфситора альфа, содержит димер агониста инсулинового рецептора, гибридизированный с Fc-областью IgG человека, где агонист инсулинового рецептора содержит аналог В-цепи инсулина, гибридизированный с аналогом А-цепи инсулина посредством использования первого пептидного линкера, и где

30           С-концевой остаток аналога А-цепи инсулина непосредственно гибридизирован с N-концевым остатком второго пептидного линкера, а С-концевой остаток второго пептидного линкера непосредственно гибридизирован с N-концевым остатком Fc-области IgG человека. ВIF имеет регистрационный номер CAS 2131038-11-2, который включает следующие химические названия: (1) инсулин [16-глутаминовая кислота, 25-гистидин, 27-

35           глицин, 28-глицин, 29-глицин, 30-глицин] (В-цепь человека) гибридный белок с пептидом

(синтетический 7-аминокислотный линкер) гибридный белок с инсулином [47-треонин, 51-аспарагиновая кислота, 58-глицин] (А-цепь человека) гибридный белок с пептидом (синтетический 20-аминокислотный линкер) гибридный белок с иммуноглобулином G2 (Fc-фрагмент человека), димер; и (2) гибридный белок В-цепи инсулина *Homo sapiens* [Y16>Y(16), F25>H(25), ТРКТ27-30>GGGG(27-30)] (1-30) с диглицилсерилтетраглицилом (31-37) А-цепь инсулина [I10>T(47), Y14>D(51), N21>G(58)] (38-58) гибридный белок с трис(тетраглицилглутаминил)пентаглицилом (59-78) константный домен тяжелой цепи гамма 2 иммуноглобулина *Homo sapiens* {отсут.-СН1, шарнир-(7-12), СН2, СН3[К<sup>107</sup>>отсут.(300)]} (79-299), димер (80-80':83-83')-бидисульфид, экспрессированный в клетках CHO, альфа-гликозилированный.

Каждый мономер ВIF имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID № 1:

```
FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGEFHYGGGGGGSGGGGGIIVEQCCTSTCSL
DQLENYCGGGGQGGGGQGGGGQGGGGGECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPM
LDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
```

(SEQ ID № 1). Каждый мономер содержит внутрицепочечные дисульфидные связи между остатками цистеина в положениях 7 и 44, 19 и 57, 43 и 48, 114 и 174, 220 и 278. Два мономера связаны дисульфидными связями между остатками цистеина в положениях 80 и 83 с образованием димера. Структура, функции и производство ВIF более подробно описаны в опубликованной заявке на патент США № 2016/0324932.

При применении в настоящем документе термин «ВIF» относится к любому агонисту инсулинового рецептора, состоящему из двух мономеров, имеющих аминокислотную последовательность SEQ ID № 1, включая любой белок, который является предметом заявки в регулирующие органы на регистрацию продукта агониста инсулинового рецептора, который полностью или частично основан на данных, представленных в регулирующий орган компанией Eli Lilly and Company в отношении ВIF, независимо от того, действительно ли сторона, запрашивающая регистрацию указанного продукта, идентифицирует агонист инсулинового рецептора как ВIF или использует какой-либо другой термин.

ВIF представляет собой агонист инсулинового рецептора длительного действия с фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, который достаточно пролонгирован для контроля уровня глюкозы в крови между приемами пищи при введении не чаще одного раза в неделю. В отличие от существующих инсулинотерапий, которые требуют индивидуального и вариативного определения дозы для нужд пациента в данный

момент времени, относительно плоский фармакокинетический профиль ВІІ с отношением пика к минимуму, близким к 1, позволяет применять его в простых и удобных режимах дозирования, включающих введение дискретного количества фиксированных доз. Такой подход похож на терапию лекарственными средствами с фиксированными дозами тем, что  
5 применяют ограниченное количество дозировок, и максимальная доступная доза ограничена.

Ожидают, что указанное упрощенное количество предлагаемых доз облегчит переход на инсулинотерапию у пациентов с СД2, которые ранее не получали инсулинотерапию. Такие режимы могут помочь смягчить клиническую инерцию, которая  
10 ограничивает эффективный подбор дозы базальных инсулинов в реальной практике. Таким образом, хотя способы, применения и режимы согласно настоящему изобретению можно применять для обеспечения гликемического контроля у широкого круга пациентов с СД2, они особенно подходят для пациентов, которые в настоящее время не получают лечение базальным инсулином и которые начинают получать лечение агонистом инсулинового  
15 рецептора один раз в неделю, именуемых в настоящем документе пациентами, “ранее не получавшими инсулин”.

В некоторых вариантах реализации пациент имеет значение гликированного гемоглобина А1с (HbA1c) от 7,0% до 10,0%. В некоторых вариантах реализации пациент также получает лечение 0-3 дополнительными антигипергликемическими лекарственными  
20 средствами, выбранными из группы, состоящей из тиазолидиндионов (TZD), ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP4), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), бигуанидов (например, метформина), ингибиторов альфа-глюкозидазы или агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). В некоторых вариантах реализации пациент имеет индекс массы тела (ИМТ)  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах  
25 реализации пациенты, получающие лечение по такому режиму с фиксированными дозами, представляют собой пациентов, ранее не получавших инсулин, с СД2 с уровнем HbA1c от 7,5% до 10,0%, включительно, и получающих 2 или более пероральных антигипергликемических лекарственных средств, с RA GLP-1 или без них.

В некоторых вариантах реализации лечение пациентов начинают с начальной дозы  
30 и при необходимости повышают ее до следующей более высокой дозы после лечения начальной дозой в течение заданного периода времени. Например, пациентам можно вводить одну и ту же фиксированную дозу в течение нескольких недель, например, 4 недель, а затем его или ее дозу повышают до следующего уровня фиксированной дозы, если пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле. В некоторых вариантах  
35 реализации полагают, что пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле,

если его или ее FG находится выше определенного уровня, обычно в пределах примерно 120-140 мг/дл. В некоторых вариантах реализации полагают, что пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле, если его или ее FG составляет > 120 мг/дл. В некоторых вариантах реализации полагают, что пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле, если его или ее FG составляет > 140 мг/дл. В некоторых предпочтительных вариантах реализации полагают, что пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле, если его или ее FG составляет > 130 мг/дл. В некоторых вариантах реализации, если пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле после лечения наибольшей фиксированной дозой, пациента переводят на лечение с режимом с переменными дозами, выходящим за рамки настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации можно снижать дозу для пациентов до предыдущей более низкой дозы, если их FG находится ниже определенного уровня. В некоторых вариантах реализации можно снижать дозу для пациентов до предыдущей более низкой дозы, если их FG находится ниже определенного уровня, например, < 80 мг/дл. В некоторых вариантах реализации лечение пациентов можно прекращать, если у них происходит  $\geq 1$  эпизода ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов любой гипогликемии при приеме самой низкой дозы.

Дозы BIF для применения в способах, применениях и режимах согласно настоящему изобретению можно выражать либо в единицах инсулина (IU или U), либо в мг BIF. В некоторых вариантах реализации, в которых доза BIF выражена в U, доступные дозы составляют от примерно 50 до примерно 1050 U. В некоторых вариантах реализации дозы составляют примерно от 100 до 500 U. В некоторых вариантах реализации дозы выбраны из группы, состоящей из 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 и 500 U. В некоторых предпочтительных вариантах реализации доступные дозы составляют 100, 150, 250 и 400 U. Поскольку фиксированные дозы, описанные в настоящем документе, предназначены для введения один раз в неделю, единицы, указанные для данной дозы, указывают общее количество единиц активности инсулина, которое указанная доза должна обеспечивать в течение недели.

Предпочтительный режим дозирования, состоящий из таких доз, представлен ниже в таблице 1:

Начальная доза	100 U
Целевой FG	80-130 мг/дл
Доступные последующие дозы	150 U, 250 U, 400 U

Время изменения дозы	Лечение данной дозой в течение по меньшей мере 4 недель перед повышением
----------------------	--

Таблица 1.

Согласно режиму, представленному в таблице 1, лечение пациента следует начинать с начальной дозы 100 U, а затем следует повышать дозу до 150 U после лечения в течение по меньшей мере 4 недель, если его или ее FG превышает 130 мг/дл. Аналогично, дозу для 5 пациента, получающего лечение дозой 150 U, повышают до 250 U после лечения в течение по меньшей мере 4 недель дозой 150 U, если его или ее FG превышает 130 мг/дл. Аналогично, дозу для пациента, получающего лечение дозой 250 U, повышают до 400 U после лечения в течение по меньшей мере 4 недель дозой 250 U, если его или ее FG превышает 130 мг/дл. Наконец, можно в любое время снижать дозу для пациентов до 10 предыдущей, более низкой дозы, если их FG составляет менее 80 мг/дл. Кроме того, лечение пациентов можно прекращать, если у них происходит  $\geq 1$  эпизода ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов любой гипогликемии при приеме самой низкой дозы.

В некоторых вариантах реализации, в которых доза BIF выражена в мг, доступные дозы выбраны из группы, состоящей из 1, 1,5, 2, 2,5, 2,85, 3, 3,5, 4, 4,3, 4,5, 5, 5,5, 5,7, 6,5, 7, 15 7,15, 8, 8,6, 9, 10, 11, 11,45, 12, 12,85, 13, 14, 14,3, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 и 30 мг. В некоторых вариантах реализации доступные дозы выбраны из группы, состоящей из 1, 1,5, 2, 2,85, 3, 4,3, 4,5, 6, 7,15, 10, 11,45, 12, 12,85 и 14,3 мг. В некоторых вариантах реализации доступные дозы составляют 2,85, 4,3, 7,15 и 11,45 мг.

При применении в настоящем документе термин «фиксированная доза» относится к 20 конкретной дозе, которая является доступной и которую вводят в виде единичной лекарственной формы. Лекарственная форма для фиксированных доз BIF, описанная в настоящем документе, может представлять собой любую лекарственную форму, доступную для применения для подкожного введения водного раствора, такую как ампула, картридж, шприц-ручка или помпа, хотя в предпочтительных вариантах реализации фиксированная 25 доза представлена в одноразовом автоинжекторе, таком как описанный в патенте США № 8734394.

Термин «режим с фиксированными дозами», при применении в настоящем документе, относится к режиму лечения, который включает множество фиксированных доз и руководство по определению того, какую фиксированную дозу следует вводить в данный 30 момент времени. Например, режим с фиксированными дозами может включать набор нескольких фиксированных доз и руководства по определению того, какую из данных фиксированных доз следует вводить в течение любой данной недели.



Преимущество фиксированных доз и режимов, описанных в настоящем документе, заключается в том, что их можно осуществлять с применением составов, не требующих применения консервантов. Тогда как существующие инсулинотерапии обычно проводят с применением режимов с переменными дозами с многоразовыми формами, требующими составов с консервантами, обладающих достаточной противомикробной эффективностью, чтобы соответствовать регуляторным требованиям, фиксированные дозы, описанные в настоящем документе, можно представлять в виде состава без консервантов, поскольку их предпочтительно вводят при помощи одноразового устройства. Применение такого состава без консервантов может являться предпочтительным по сравнению с традиционными инсулиновыми составами с консервантами с точки зрения стабильности, поскольку известно, что фенольные консерванты, применяемые в существующих инсулинотерапиях, такие как *мета*-крезол и фенол, приводят к проблемам со стабильностью белков и пептидов. Таким образом, такие составы обычно требуют включения дополнительных вспомогательных веществ для обеспечения достаточной стабильности.

Составы без консервантов для применения в режимах с фиксированными дозами согласно настоящему изобретению содержат фиксированную дозу ВІF, буфер и регулятор тоничности. В некоторых вариантах реализации концентрация ВІF составляет от примерно 5 до примерно 25 мг/мл. В некоторых вариантах реализации ВІF находится в концентрации, которая позволяет вводить фиксированную дозу, выбранную из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 единиц инсулина (IU или U). В некоторых вариантах реализации ВІF находится в количестве, выбранном из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 единиц инсулина (IU или U). В некоторых вариантах реализации ВІF находится в количестве, выбранном из группы, состоящей из 2,85, 4,3, 7,15 и 11,45 мг. В некоторых вариантах реализации фиксированная доза ВІF представлена в форме 0,5 мл раствора, имеющего концентрацию ВІF, выбранную из группы, состоящей из 5,7, 8,6, 14,3 и 22,9 мг/мл.

Примеры буферных агентов представляют собой фосфаты, такие как двухосновный фосфат натрия, цитрат, ацетат натрия и трис(гидроксиметил)аминометан или TRIS. В некоторых вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению содержат цитратный буфер в концентрации от примерно 5 до примерно 10 мМ. В некоторых вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению содержат фосфат в концентрации от примерно 5 до примерно 10 мМ. В некоторых предпочтительных вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению содержат фосфат в концентрации примерно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мМ. В некоторых вариантах реализации буфер присутствует в концентрации примерно 10 мМ.

Типичные регуляторы тоничности включают глицерин, маннит и хлорид натрия. Если требуется добавление регулятора тоничности, глицерин является предпочтительным. В некоторых вариантах реализации концентрация глицерина составляет от примерно 10 до примерно 50 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация глицерина составляет от примерно 15 до примерно 35 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация глицерина выбрана из группы, состоящей из примерно 15, 17, 20, 21 и 35 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах реализации концентрация глицерина составляет примерно 25 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации композиция имеет рН от примерно 5,5 до примерно 7,5, предпочтительно по меньшей мере примерно 6,1. В некоторых вариантах реализации рН находится в диапазоне от примерно 6,2 до примерно 7,4. В некоторых предпочтительных вариантах реализации рН находится в диапазоне от примерно 6,3 до примерно 6,9. В особенно предпочтительном варианте реализации рН составляет примерно 6,5.

Композиции также могут содержать другие вспомогательные вещества, включая стабилизирующие агенты, такие как поверхностно-активные вещества. Примеры поверхностно-активных веществ, описанных для применения в парентеральных фармацевтических композициях, включают полисорбаты, такие как полисорбат 20 (TWEEN® 20) и полисорбат 80 (TWEEN 80), полиэтиленгликоли, такие как PEG 400, PEG 3000, TRITON™ X-100, полиэтиленгликоли, такие как полиоксиэтилен (23) лауриловый эфир (номер CAS: 9002-92-0, продаваемый под торговым наименованием BRIJ®), алкоксилированные жирные кислоты, такие как MYRJ™, полипропиленгликоли, блок-сополимеры, такие как полуксамер 188 (номер CAS: 9003-11-6, продаваемый под торговым наименованием PLURONIC® F-68) и полуксамер 407 (PLURONIC® F127), сложные алкиловые эфиры сорбитана (например, SPAN®), полиэтоксифирированное касторовое масло (например, KOLLIPHOR®, CREMOPHOR®) и трегалоза и ее производные, такие как лауратный эфир трегалозы.

В некоторых вариантах реализации композиция содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 80 и полуксамера 188. Наиболее предпочтительным является полуксамер 188. В некоторых вариантах реализации концентрация поверхностно-активного вещества составляет от примерно 0,01 до примерно 10 мг/мл или от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/мл. В предпочтительных вариантах реализации, в которых поверхностно-активное вещество представляет собой полуксамер 188, концентрация полуксамера 188 составляет примерно 0,4 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации композиция содержит ВІF в концентрации от 2,5 до 25 мг/мл, буфер и регулятор тоничности и имеет рН от 5,5 до 7,5. В некоторых вариантах реализации композиция содержит ВІF в количестве 100-400 U. В некоторых вариантах реализации композиция содержит ВІF в количестве, выбранном из группы, состоящей из примерно 100, 150, 250 или 400 U. В некоторых вариантах реализации буфер представляет собой фосфатный буфер в концентрации 5-10 мМ, регулятор тоничности представляет собой глицерин в концентрации 15-35 мг/мл, и рН составляет 6,3-6,9. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 188 в концентрации от 0,01 до 10 мг/мл. В некоторых вариантах реализации композиция содержит ВІF в количестве, выбранном из группы, состоящей из примерно 100, 150, 250 или 400 U, фосфат в концентрации примерно 10 мМ, глицерин в концентрации примерно 25 мг/мл, полоксамер 188 в концентрации примерно 0,4 мг/мл и имеет рН примерно 6,5. В некоторых вариантах реализации композиция не содержит консерванта(ов). В некоторых вариантах реализации композиция не содержит цинка в качестве стабилизирующего агента.

Предпочтительные композиции обладают химической и физической стабильностью, достаточной для хранения в течение по меньшей мере 24 месяцев при 5°C и в течение по меньшей мере 2 недель при температуре вплоть до 30°C без потери стабильности. В некоторых вариантах реализации композиции достаточно стабильны для хранения в течение 8 недель при 25°C. В некоторых вариантах реализации композиции достаточно стабильны для хранения в течение 12 недель при 25°C. В некоторых вариантах реализации композиции достаточно стабильны для хранения в течение 8 недель при 30°C. В некоторых вариантах реализации композиции достаточно стабильны для хранения в течение 12 недель при 30°C.

При применении в настоящем документе термины «приблизительно» и «примерно» относятся к приемлемой степени погрешности для указанного количества с учетом характера или точности измерений. Например, степень погрешности можно указывать количеством значащих цифр при измерении, как это понимают в данной области техники, и она включает, но не ограничивается им, отклонение +/- 1 в наиболее точной значащей цифре, указанной для количества. Типичные примеры степеней погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. Численные количества, приводимые в настоящем документе, являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что термин «примерно» подразумевают, если он не указан явно.

При применении в настоящем документе термин «доза» или «дозы» относится к количеству агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, которое вводят индивидууму в дискретном количестве в конкретный момент времени.

5 При применении в настоящем документе термины «глюкоза натощак», «FG», «глюкоза в крови натощак», «FBG», «глюкоза в плазме натощак» или «FPG» относятся к уровню глюкозы в плазме, определяемому из взятого образца крови или получаемому при помощи непрерывного измерения уровня глюкозы (CGM) после голодания пациента в течение ночи. При применении в контексте определения вводимой пациенту дозы агониста  
10 инсулинового рецептора, подходящего для введения один раз в неделю, если иное не указано в настоящем документе, FG пациента определяют как медиану FG за несколько дней, обычно по меньшей мере за 3 дня, но не более 7 дней.

При применении в настоящем документе термины «лечение», «лечить», «излечение» и т.п. включают замедление или ослабление прогрессирования заболевания или  
15 расстройства. Указанные термины также включают облегчение, улучшение, ослабление, устранение или снижение одного или более симптомов расстройства или состояния, даже если расстройство или состояние фактически не устраняется, и даже если прогрессирование расстройства или состояния само по себе не замедляется или не обращается вспять.

«Гликемический контроль» относится к уровням сахара в крови субъекта,  
20 измеряемым, например, по уровням глюкозы в крови и/или уровням HbA1c; «обеспечение» гликемического контроля относится к поддержанию или улучшению гликемического контроля; «поддержание» гликемического контроля относится к поддержанию времени, в течение которого уровни глюкозы в крови находятся в пределах целевого диапазона, и/или поддержанию или снижению уровня HbA1c; «улучшение» гликемического контроля  
25 относится к увеличению времени, в течение которого уровни глюкозы в крови находятся в пределах целевого диапазона, и/или снижению уровня HbA1c; и «требуется дополнительный» гликемический контроль относится к необходимости увеличения времени, в течение которого уровни глюкозы в крови находятся в целевом диапазоне, и/или снижения уровня HbA1c.

30 «HbA1c» относится к уровням гликированного гемоглобина, которые развиваются, когда гемоглобин соединяется с глюкозой в крови. Уровни HbA1c являются широко применяемым показателем гликемического контроля у пациентов с диабетом.

«Гипогликемия» относится к низкому уровню сахара в крови, а «эпизод» гипогликемии относится к случаю низкого уровня сахара в крови, наблюдаемому,

например, при тесте на глюкозу в плазме или при показаниях персонального глюкометра (BGM) или устройства CGM, во многих случаях менее примерно 70 мг/дл.

Эпизод «тяжелой» гипогликемии представляет собой тяжелое событие, характеризующееся изменением ментального и/или физического состояния, требующее 5 посторонней помощи для лечения гипогликемии. Например, субъект с измененным ментальным статусом, который не в состоянии помочь себе самостоятельно, или находился в полусознательном или бессознательном состоянии, или находился в коме с судорогами или без них, и нуждался в помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или осуществления других реанимационных действий. Измерения уровня 10 глюкозы могут быть недоступны во время такого события, и неврологическое восстановление, связанное с восстановлением концентрации глюкозы до нормы, считают достаточным доказательством того, что событие было вызвано низкой концентрацией глюкозы.

Способы лечения, режимы и применения, описанные в настоящем документе, можно 15 осуществлять в виде одновременной или последовательной комбинации с другими видами лечения СД2, включая пероральные лекарственные средства для лечения СД2, такие как метформин, инкретины и/или другие инъекционные лекарственные средства. Примеры инкретинов включают агонистов рецептора GLP-1, таких как дулаглутид или семаглутид, коагонистов GIP/GLP-1, таких как тирзепатид, и тройных агонистов GIP/GLP-1/глюкагона. 20 В некоторых вариантах реализации способы лечения, режимы и применения, описанные в настоящем документе, можно осуществлять в виде одновременной или последовательной комбинации с другими базальными инсулинами и/или быстродействующими инсулинами.

Некоторые варианты реализации способов, применений и лечения, описанных в настоящем документе, являются следующими:

25 Вариант реализации 1. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта с диабетом, включающий:

- a) идентификацию субъекта с диабетом;
- b) введение указанному субъекту первой дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, в течение одной или более 30 недель;
- c) многократное измерение FG субъекта в течение недели после последнего введения первой дозы;
- d) определение того, составляла ли медиана FG субъекта по измерениям, описанным на стадии c), > 130 мг/дл;

е) выбор следующей дозы агониста инсулинового рецептора для введения в соответствии со следующими критериями: (i) если FG субъекта составлял  $> 130$  мг/дл, субъекта переводят на вторую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; или (ii) если FG субъекта составлял  $< 130$  мг/дл, субъекта оставляют на первой дозе агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; и

f) введение субъекту дозы, выбранной на стадии е).

Вариант реализации 2. Способ согласно варианту реализации 1, отличающийся тем, что указанная доза агониста инсулинового рецептора, вводимая на стадии f), представляет собой вторую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, при этом указанную вторую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, вводят в течение одной или более недель; и дополнительно включающий:

g) многократное измерение FG субъекта в течение недели после последнего введения второй дозы;

h) определение того, составляла ли медиана FG субъекта по измерениям, описанным на стадии g),  $> 130$  мг/дл; и

i) выбор следующей дозы агониста инсулинового рецептора для введения в соответствии со следующими критериями: (i) если FG субъекта составлял  $> 130$  мг/дл, субъекта переводят на третью дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; (ii) если FG субъекта составлял 81-130 мг/дл, субъекта оставляют на второй дозе агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; или (iii) если FG субъекта составлял  $< 81$  мг/дл, субъекта переводят на первую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; и

j) введение субъекту дозы, выбранной на стадии i).

Вариант реализации 3. Способ согласно варианту реализации 2, отличающийся тем, что указанная доза агониста инсулинового рецептора, вводимая на стадии j), представляет собой третью дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, при этом указанную третью дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, вводят в течение одной или более недель; и дополнительно включающий:

k) многократное измерение FG субъекта в течение недели после последнего введения третьей дозы;

l) определение того, составляла ли медиана FG субъекта по измерениям, описанным на стадии k),  $> 130$  мг/дл;

m) выбор следующей дозы агониста инсулинового рецептора для введения в соответствии со следующими критериями: (i) если FG субъекта составлял  $> 130$  мг/дл, субъекта переводят на четвертую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; (ii) если FG субъекта составлял 81-130 мг/дл, субъекта оставляют на третьей дозе агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; или (iii) если FG субъекта составлял  $< 81$  мг/дл, субъекта переводят на вторую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; и

n) введение субъекту дозы, выбранной на стадии m).

Вариант реализации 4. Способ согласно варианту реализации 3, отличающийся тем, что указанная доза агониста инсулинового рецептора, вводимая на стадии n), представляет собой четвертую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, при этом указанную четвертую дозу агониста инсулинового рецептора вводят в течение одной или более недель; и дополнительно включающий:

o) многократное измерение FG субъекта после последнего введения четвертой дозы;

p) определение того, составляла ли медиана FG субъекта по измерениям, описанным на стадии o),  $> 140$  мг/дл в течение по меньшей мере двух последовательных недель;

q) выбор следующей дозы агониста инсулинового рецептора для введения в соответствии со следующими критериями: (i) если FG субъекта составлял  $> 140$  мг/дл в течение двух последовательных недель, следующую дозу для введения определяют в соответствии с критериями по любому из пп. 11-17, 23-24, 30, 32 или 36; (ii) если FG субъекта составлял  $< 81$  мг/дл после введения последней дозы, субъекта переводят на третью дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; или (iii) если FG субъекта составлял  $> 81$  мг/дл после введения последней дозы и не составлял  $> 140$  мг/дл в течение двух последовательных недель, субъекта оставляют на четвертой дозе агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю; и

r) введение субъекту дозы, выбранной на стадии q).

Вариант реализации 5. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что лечение указанного пациента прекращают, если у пациента

происходит один или более эпизодов ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов гипогликемии при получении первой дозы.

Вариант реализации 6. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающийся тем, что указанный пациент имеет СД2.

5      Вариант реализации 7. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающийся тем, что указанный пациент ранее не получал инсулин.

Вариант реализации 8. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-7, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдают неконтролируемую гипергликемию.

10     Вариант реализации 9. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что указанный пациент имеет HbA1c от 7,5 до 10,0%.

Вариант реализации 10. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-9, отличающийся тем, что указанный пациент получает 2 или более пероральных антигипергликемических лекарственных средств.

15     Вариант реализации 11. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-10, отличающийся тем, что указанный пациент получает агонист рецептора GLP-1.

Вариант реализации 12. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-11, отличающийся тем, что указанный агонист инсулинового рецептора, подходящий для дозирования один раз в неделю, представляет собой VIF.

20     Вариант реализации 13. Способ согласно варианту реализации 12, отличающийся тем, что указанная первая доза VIF составляет 1,5 мг.

Вариант реализации 14. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-13, отличающийся тем, что указанная вторая доза VIF составляет 3,0 мг.

25     Вариант реализации 15. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающийся тем, что указанная третья доза VIF составляет 4,5 мг.

Вариант реализации 16. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-15, отличающийся тем, что указанная четвертая доза VIF составляет 6,0 мг.

30     Вариант реализации 17. Способ улучшения гликемического контроля у пациента с диабетом, включающий введение фиксированной дозы VIF, выбранной из группы, состоящей из 1,5, 3,0, 4,5 и 6,0 мг.

Вариант реализации 18. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанную дозу агониста инсулинового рецептора вводят в течение по меньшей мере 4 недель перед выбором следующей дозы агониста инсулинового рецептора для введения.



Вариант реализации 19. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта с диабетом, нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

a) идентификацию субъекта, нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;

5 b) введение указанному субъекту первой дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, в течение по меньшей мере четырех недель;

c) определение потребности субъекта в дополнительном гликемическом контроле; и если субъект нуждается в дополнительном гликемическом контроле, как  
10 определено на стадии c), введение указанному субъекту второй дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, в течение по меньшей мере четырех недель.

Вариант реализации 20. Способ согласно варианту реализации 19, отличающийся тем, что указанному субъекту вводят вторую дозу агониста инсулинового рецептора,  
15 подходящего для введения один раз в неделю, в течение по меньшей мере четырех недель, и дополнительно включающий:

d) определение потребности указанного субъекта в дополнительном гликемическом контроле; и

e) если указанный субъект нуждается в дополнительном гликемическом  
20 контроле, введение указанному субъекту третьей дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, в течение по меньшей мере четырех недель.

Вариант реализации 21. Способ согласно варианту реализации 20, отличающийся тем, что указанному субъекту вводят третью дозу агониста инсулинового рецептора,  
25 подходящего для дозирования один раз в неделю, в течение по меньшей мере четырех недель, и дополнительно включающий:

f) определение потребности указанного субъекта в дополнительном гликемическом контроле; и

g) если указанный субъект нуждается в дополнительном гликемическом  
30 контроле, введение указанному субъекту четвертой дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере двух недель.

Вариант реализации 22. Способ согласно любому из вариантов реализации 19-21, отличающийся тем, что указанный агонист инсулинового рецептора представляет собой ВІІ.

Вариант реализации 23. Способ согласно варианту реализации 22, отличающийся тем, что указанная первая доза составляет 1,5 мг.

Вариант реализации 24. Способ согласно варианту реализации 23, отличающийся тем, что указанная вторая доза составляет 3,0 мг.

5       Вариант реализации 25. Способ согласно варианту реализации 24, отличающийся тем, что указанная третья доза составляет 4,5 мг.

Вариант реализации 26. Способ согласно варианту реализации 25, отличающийся тем, что указанная четвертая доза составляет 6,0 мг.

10       Вариант реализации 27. Способ согласно варианту реализации 26, отличающийся тем, что указанному субъекту вводят 6,0 мг ВIF один раз в неделю в течение по меньшей мере двух недель, и дополнительно включающий:

h) определение потребности указанного субъекта в дополнительном гликемическом контроле; и

15       i) если указанный субъект нуждается в дополнительном гликемическом контроле, введение указанному субъекту дозы ВIF, определенной в соответствии с критериями по любому из пп. 11-17, 23-24, 30, 32 или 36.

20       Вариант реализации 28. Способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом пациента с диабетом 2 типа (СД2), включающий: введение указанному пациенту один раз в неделю фиксированной дозы базального инсулина-Fc (ВIF), выбранной из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U.

Вариант реализации 29. Способ согласно варианту реализации 28, отличающийся тем, что указанная первая доза ВIF, вводимая пациенту, составляет 100 U.

25       Вариант реализации 30. Способ согласно любому из вариантов реализации 28 или 29, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят одну и ту же дозу в течение по меньшей мере 4 недель, и отличающийся тем, что дозу повышают, когда пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле.

30       Вариант реализации 31. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-30, отличающийся тем, что указанную дозу для пациента повышают, если FG пациента составляет > 130 мг/дл после лечения первой фиксированной дозой в течение по меньшей мере 4 недель.

Вариант реализации 32. Способ согласно любому из вариантов реализации 30 или 31, отличающийся тем, что указанную дозу для пациента повышают только, если у пациента наблюдают 0 эпизодов уровня глюкозы в крови < 70 мг/дл.

Вариант реализации 33. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-32, отличающийся тем, что указанную дозу для пациента снижают, если FG пациента составляет  $< 80$  мг/дл.

5 Вариант реализации 34. Способ улучшения гликемического контроля у нуждающегося в этом пациента с диабетом 2 типа (СД2), включающий:

- a) введение указанному пациенту начальной дозы базального инсулина-Fc (BIF) 100 U один раз в неделю;
- b) повышение дозы BIF до 150 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 100 U;
- 10 c) повышение дозы BIF до 250 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 150 U; и
- d) повышение дозы BIF до 400 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 250 U.

15 Вариант реализации 35. Способ согласно варианту реализации 34, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют для снижения уровня глюкозы натощак (FG) пациента.

Вариант реализации 36. Способ согласно варианту реализации 34, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют, когда FG пациента составляет  $> 130$  мг/дл.

20 Вариант реализации 37. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-36, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют только, когда у пациента наблюдают 0 эпизодов  $FG < 70$  мг/дл.

Вариант реализации 38. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-37, отличающийся тем, что указанную дозу для пациента снижают до предыдущей дозы, если FG пациента составляет  $< 80$  мг/дл.

25 Вариант реализации 39. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-38, отличающийся тем, что лечение указанного пациента прекращают, если у указанного пациента наблюдают один или более эпизодов ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов гипогликемии.

Вариант реализации 40. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-39, отличающийся тем, что указанный пациент ранее не получал инсулин.

30 Вариант реализации 41. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-40, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдают неконтролируемую гипергликемию.

Вариант реализации 42. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-41, отличающийся тем, что указанный пациент имеет HbA1c от 7 до 10%.

Вариант реализации 43. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-42, отличающийся тем, что указанный пациент получает 2 или более пероральных антигипергликемических лекарственных средств.

5 Вариант реализации 44. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-43, отличающийся тем, что указанный пациент получает агонист рецептора GLP-1.

Вариант реализации 45. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-44, отличающийся тем, что ВIF вводят в виде водной композиции, содержащей: фосфат в концентрации примерно от 5 до 10 мМ; и глицерин в концентрации примерно от 15 до 35 мМ; и имеющей рН примерно от 5,5 до 7,5.

10 Вариант реализации 46. Способ согласно варианту реализации 45, отличающийся тем, что указанная композиция дополнительно содержит полоксамер 188 в концентрации от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/мл.

15 Вариант реализации 47. Способ согласно варианту реализации 46, отличающийся тем, что указанный фосфат находится в концентрации примерно 10 мМ; глицерин находится в концентрации примерно 25 мМ; и полоксамер 188 находится в концентрации примерно 0,4 мг/мл; и отличающийся тем, что рН композиции составляет примерно 6,5.

Вариант реализации 48. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-47, отличающийся тем, что указанный способ включает улучшение гликемического контроля у пациента.

20 Вариант реализации 49. Водная фармацевтическая композиция, содержащая:

- a) фиксированную дозу ВIF в количестве, выбранном из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U;
  - b) фосфат в концентрации примерно от 5 до 10 мМ; и
  - c) глицерин в концентрации примерно от 15 до 35 мМ;
- 25 и имеющая рН примерно от 5,5 до 7,5.

Вариант реализации 50. Композиция согласно варианту реализации 49, дополнительно содержащая полоксамер 188 в концентрации от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/мл.

30 Вариант реализации 51. Композиция согласно варианту реализации 50, отличающаяся тем, что указанный фосфат находится в концентрации примерно 10 мМ; глицерин находится в концентрации примерно 25 мМ; и полоксамер 188 находится в концентрации примерно 0,4 мг/мл; и отличающаяся тем, что рН композиции составляет примерно 6,5.

Вариант реализации 52. Способ улучшения гликемического контроля у нуждающегося в этом пациента с СД2, включающий введение указанному субъекту указанной композиции согласно любому из вариантов реализации 49-51.

Вариант реализации 53. Способ согласно любому из вариантов реализации 28-48, отличающийся тем, что указанная фиксированная доза ВIF представлена в одноразовом автоинжекторе.

5 Вариант реализации 54. Одноразовый автоинжектор для применения в способе согласно любому из вариантов реализации 28-48.

Вариант реализации 55. Одноразовый автоинжектор, содержащий указанную композицию согласно любому из вариантов реализации 49-51.

Вариант реализации 56. ВIF для применения для лечения диабета в соответствии со способом согласно любому из указанных выше вариантов реализации.

10 Вариант реализации 57. Применение ВIF для получения лекарственного средства для применения для лечения диабета согласно любому из указанных выше вариантов реализации.

Вариант реализации 58. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51, отличающаяся тем, что указанная композиция не содержит консерванта.

15 Вариант реализации 59. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51 или 58, отличающаяся тем, что указанная композиция не содержит цинка.

Вариант реализации 60. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51 или 58-59, отличающаяся тем, что указанная композиция не содержит любых дополнительных стабилизирующих агентов.

20 Вариант реализации 61. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51 или 58-60, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет химическую и физическую стабильность, достаточную для хранения в течение по меньшей мере 24 месяцев при 5°C и в течение по меньшей мере 2 недель при температуре вплоть до 30°C без потери стабильности.

25 Вариант реализации 62. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51 или 58-61, отличающаяся тем, что указанная композиция является достаточно стабильной для хранения в течение 8 недель при 25°C.

30 Вариант реализации 63. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51 или 58-62, отличающаяся тем, что указанная композиция является достаточно стабильной для хранения в течение 12 недель при 25°C.

Вариант реализации 64. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51 или 58-63, отличающаяся тем, что указанная композиция является достаточно стабильной для хранения в течение 8 недель при 30°C.

Вариант реализации 65. Композиция согласно любому из вариантов реализации 49-51 или 58-64, отличающаяся тем, что указанная композиция является достаточно стабильной для хранения в течение 12 недель при 30°C.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие.

## **ПРИМЕРЫ**

### Клинические исследования

Подходы к моделированию и симуляции с использованием клинических данных фаз 1 и 2 применяли для разработки режимов фиксированного дозирования в виде фиксированных доз в автоинжекторах для осуществления клинических оценок фазы 3.

Открытое, рандомизированное, контролируемое исследование фазы 3 с параллельными группами предназначалось для оценки эффективности и безопасности ВIF с применением режима с фиксированными дозами по сравнению с гларгином у пациентов с СД2, получавших пероральные антигипергликемические лекарственные средства в качестве фоновой терапии, с GLP-1 RA или без них, до включения в исследование. Во время исследования участники продолжали получать предшествующую стабильную терапию с использованием вплоть до 3 разрешенных неинсулиновых лекарственных средств от диабета.

Участников рандомизировали в отношении 1:1 в группы лечения, которые либо получали ВIF один раз в неделю путем подкожного введения при помощи предварительно заполненных инсулином автоинжекторных ручек, либо получали гларгин один раз в день, вводимый при помощи устройств KwikPen. Автоинжекторы были доступны в виде однократных устройств на 100 U, 150 U, 250 U и 400 U. В обеих группах лечения участникам предоставляли глюкометры для самоконтроля уровня глюкозы в крови, их инструктировали о распознавании и лечении гипогликемии и обучали выполнять задачи, связанные с протоколом. Лечение участников, рандомизированных в группу ВIF, начинали с начальной дозы 100 единиц/неделя в течение 4 недель и участников последовательно переводили на следующую дозу каждые 4 недели, если при каждой дозе не достигали целевого уровня глюкозы натощак 80-130 мг/дл. Если через 4 недели применения последней автоинжекторной ручки-дозатора (400 единиц/неделя) не достигали целевого уровня глюкозы, пациентов переводили на устройство KwikPen, содержащее ВIF (которое можно применять для введения более высоких и гибких доз).

Исследователи определяли ежедневную дозу инсулина гларгина для участника в соответствии с протоколом и контролировали корректировки дозы для достижения

аналогичного целевого уровня глюкозы в крови (80-130 мг/дл), при этом избегая гипогликемии. Участники исследования продолжали получать назначенное протоколом лечение в течение 52 недель, и анализ первичной конечной точки проводили через 52 недели.

5 Ключевые отличительные признаки дизайна исследования представлены ниже в таблице 2.

	Дизайн и отличительные признаки	Обоснование
Продолжительность исследования	52 недели	Указанная продолжительность обеспечивает достаточное время для стабилизации уровня глюкозы для исследуемого инсулина, а также позволяет оценить эффективность и безопасность при длительном применении.
Препарат сравнения	Гларгин	Это хорошо зарекомендовавший себя базальный инсулин, вводимый в виде инъекции один раз в день.
Популяция пациентов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с СД2 <math>\geq</math> 18 лет на момент скрининга.</li> <li>• Пациенты, получающие не более 3 антигипергликемических лекарственных средств (ОАМ) +/- GLP-1 RA (пациенты должны получать стабильные дозы по меньшей мере за 3 месяца до скрининга и быть готовыми продолжать прием стабильных доз на протяжении всего исследования).</li> <li>• Индекс массы тела (ИМТ) <math>\leq</math> 45 кг/м<sup>2</sup>, без значительного набора или потери массы тела за последние 3 месяца (<math>&gt;</math> 5%).</li> <li>• HbA1c 7,0%-10%, включительно.</li> </ul>	Критерии позволяют оценить ВIF (по сравнению с гларгином) у взрослых пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, с гликемическим контролем, который варьируется от довольно хорошего до плохого на исходном уровне.
Количество пациентов	N = 670 ВIF = 335, гларгин = 335	Примерно 670 участников рандомизируют в группы, получающие ВIF и гларгин, в отношении 1:1. При допущении снижения

		<p>количества на 15% к неделе 52, примерно по 285 участников завершат 52-недельные курсы лечения ВІІ и гларгином. Основная цель состоит в демонстрации не меньшей эффективности при пределе 0,4% в отношении НbА1с. Тем не менее, исследование рассчитано на предел NI 0,3%, чтобы соответствовать глобальным регуляторным требованиям. С учетом применения 2-стороннего уровня значимости 0,05 и предположения о 1,1% СКО, 0,3% пределе NI и отсутствии разницы между способами лечения в изменении НbА1с от исходного уровня, указанный размер выборки обеспечивает по меньшей мере 90% статистическую мощность для демонстрации не меньшей эффективности ВІІ по сравнению с гларгином.</p>
<p>Способ доставки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В случае ВІІ еженедельную фиксированную дозу доставляют при помощи автоинжектора. При помощи автоинжектора вводят четыре фиксированные дозы. Если конечная доза ВІІ не приводит к целевому диапазону уровня глюкозы натощак участника 80-130 мг/дл, участника переводят на KwikPen для дозирования ВІІ.</li> <li>• Устройство для доставки инсулина KwikPen для гларгина.</li> </ul>	<p>Автоинжекторы ВІІ аналогичны автоинжекторам, применяемым для TRULICITY. Устройство KwikPen ВІІ аналогично устройству KwikPen BASAGLAR, которое адаптировано для доставки еженедельной дозы ВІІ с шагом в 5 единиц. Гларгин вводят с применением</p>



		коммерчески доступного устройства BASAGLAR KwikPen.
Необходимые специальные процедуры или диагностика	6-точечные профили SMBG собирают в определенные моменты времени на протяжении всего исследования.	6-точечные профили дают представление о ежедневном гликемическом контроле в подходящие моменты времени исследования.
Режим дозирования	<p>Лечение участников в группе лечения ВІF начинают с начальной дозы 100 единиц/неделя в течение 4 недель и участников последовательно переводят на следующую дозу каждые 4 недели, если при каждой дозе не достигают целевого уровня глюкозы натощак 80-130 мг/дл. Если через 4 недели применения последней автоинжекторной ручки-дозатора (400 единиц/неделя) не достигают целевого уровня глюкозы, пациентов переводят на устройство KwikPen (которое можно применять для введения более высоких и гибких доз ВІF).</p> <p>Инструкции по началу лечения и подбору дозы гларгина следуют инструкциям по применению и стандартному лечению инсулином гларгином, вводимым один раз в день.</p> <p>Дозу для участников можно снижать до предыдущей, более низкой дозы, если их FG составляет менее 80 мг/дл, и можно прекращать лечение участников, если у них происходит <math>\geq 1</math> эпизода ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов любой гипогликемии при приеме самой низкой дозы.</p>	Новые данные с моделированием ВІF и ФК/ФД помогают выбирать дозу ВІF, вводимую при помощи автоинжектора, и осуществлять подбор дозы выше 400 единиц/неделя (при необходимости).

Таблица 2. Ключевые отличительные признаки дизайна исследования. Сокращения: BG = уровень глюкозы в крови; FBG = уровень глюкозы в крови натощак; FDA = Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств; GLP-1 RA = агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; HbA1c = гликированный гемоглобин A1c; NI = не меньшая эффективность; OAM = пероральное антигипергликемическое лекарственное средство; ФД = фармакодинамика; ФК = фармакокинетика; PwT2D = люди с сахарным диабетом 2 типа; СКО = стандартное отклонение; SMBG = самоконтроль уровня глюкозы в крови.

Критерии включения участников включали следующие критерии: 1. Имели возраст по меньшей мере 18 лет на момент скрининга (или старше в соответствии с местным законодательством); 2. Имели диагноз сахарный диабет 2 типа (СД2) в соответствии с критериями ВОЗ и не получали лечение инсулином; 3. Имели исходное значение гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) от 7,0% до 10%, включительно, при скрининге; 4. Приемлемые неинсулиновые способы лечения диабета могли включать 0-3 из следующих: тиазолидиндионы (TZD); ингибиторы дипептидилпептидазы IV; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; бигуаниды (например, метформин); ингибиторы альфа-глюкозидазы или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (Примечание: все неинсулиновые способы лечения диабета следует применять в соответствии с соответствующей информацией на этикетке местного продукта во время скрининга, и участники должны быть готовы продолжать прием стабильных доз на протяжении всего исследования в соответствии с протоколом. Пациенты должны получать стабильные дозы по меньшей мере за 3 месяца до скрининга и быть готовыми продолжать прием стабильных доз на протяжении всего исследования); 5. Ранее не получали инсулин или получали краткосрочное лечение инсулином в течение не более 14 дней до дня скрининга и/или предшествующее лечение инсулином гестационного диабета; и 6. Имели ИМТ  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup> при скрининге без значительного набора или потери массы тела за последние 3 месяца ( $\geq 5\%$ ).

Критерии исключения участников включали следующие критерии: 1. Имели диагноз сахарный диабет 1 типа, или латентный аутоиммунный диабет, или определенный тип диабета, отличный от СД2 (например, моногенный диабет, болезни экзокринной части поджелудочной железы, диабет, индуцированный лекарственными средствами или химическими веществами); 2. Получали любое из следующих неразрешенных лекарственных средств от диабета в течение 30 дней до скрининга, включая глиниды, прамлинтид, сульфонилмочевины, инсулин; 3. Имели диагноз сахарный диабет 1 типа, или латентный аутоиммунный диабет, или определенный тип диабета, отличный от СД2 (например, моногенный диабет, болезни экзокринной части поджелудочной железы, диабет, индуцированный лекарственными средствами или химическими веществами); 4. Получали любое из следующих неразрешенных лекарственных средств от диабета в течение 30 дней до скрининга, включая глиниды, прамлинтид, сульфонилмочевины, инсулин; 5. Имели любое другое серьезное заболевание или состояние (например, известное злоупотребление наркотиками или алкоголем или психическое расстройство), которое, по мнению исследователя, могло представлять значительный риск для участника исследования, мешать участнику исследования следовать протоколу и завершать его; 6.

Гематологический: проходили переливание крови или имели тяжелую потерю крови в течение 3 месяцев до посещения 1 или имели известную гемоглобинопатию, гемолитическую анемию, серповидно-клеточную болезнь или любые другие признаки аномалий гемоглобина, которые, как известно, мешают измерению уровня HbA1c, по мнению исследователя; 7. Получали хроническую (> 14 дней) системную глюкокортикоидную терапию (за исключением местных, внутриглазных, интраназальных или ингаляционных лекарственных средств) или получали такую терапию в течение > 14 дней в течение месяца, предшествующего скринингу.

Цели эффективности и безопасности, оценки и критерии оценки приведены ниже в таблице 3.

Цели	<p>Первичная:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продемонстрировать не меньшую эффективность по сравнению с гларгином в изменении уровня HbA1c от исходного уровня за 52 недели с пределом не меньшей эффективности 0,4%.</li> </ul> <p>Ключевые вторичные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменить уровень HbA1c от исходного уровня на неделе 52</li> <li>• Определить частоту событий клинически значимой ночной гипогликемии (&lt; 54 мг/дл или тяжелой) по сообщениям участников от исходного уровня до недели 52</li> </ul>
Ключевые оценки безопасности	<p>Нежелательные явления</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипогликемия</li> <li>• Аллергические реакции/реакции гиперчувствительности</li> <li>• Иммуногенность</li> </ul>

Таблица 3.

Как видно из таблицы 3, первичным показателем эффективности являлся HbA1c, широко используемый показатель гликемического контроля, который отражает кумулятивную историю уровней глюкозы за предшествующие 2-3 месяца. Было обнаружено, что он хорошо коррелирует с риском долгосрочных осложнений диабета. Он является общепринятой мерой для оценки сахароснижающей эффективности лекарственного средства. Другие вторичные цели предоставляли дополнительную информацию о гликемическом контроле. Для определения безопасности оценивали гипогликемию, нежелательные явления и иммуногенность.

Исследование, аналогичное описанному выше, предназначалось для изучения другого приведенного в качестве примера режима, включающего 4 фиксированные дозы в мг (например, 1,5, 3,0, 4,5, 6,0 мг). Такое исследование предназначалось для пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, которые получают лечение пероральными или инъекционными противодиабетическими лекарственными средствами. Исследование фазы 3 предназначалось для оценки указанных фиксированных доз. Исследуемая популяция

включала пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, с неконтролируемой гипергликемией (например, HbA1c от 7,5% до 10,0%, включительно), которые получают 2 или более пероральных антигипергликемических лекарственных средств, с инъекционными GLP-1 RA или без них.

5           Первичная цель состояла в демонстрации не меньшей эффективности фиксированной дозы ВIF в отношении гликемического контроля по сравнению с инсулином гларгином у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, которые получают пероральные антигипергликемические лекарственные средства, с инъекционными агонистами рецептора GLP-1 или без них.

10           Пациентов рандомизировали для получения фиксированной дозы ВIF или индивидуально подобранных доз инсулина гларгина. Лечение пациентов, рандомизированных для получения фиксированной дозы ВIF, начинали с самой низкой дозы (например, 1,5 мг в неделю) и при необходимости повышали ее до более высоких доз каждые 4 недели. Текущие результаты моделирования показывали, что дозы можно было  
15           повышать, когда медиана FG составляла > 130 мг/дл. Пациентов можно было переводить на предыдущую более низкую дозу, если медиана FPG составляла < 80 мг/дл. Лечение пациентов прекращали, если у них происходило  $\geq$  1 эпизода ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов любой гипогликемии при приеме самой низкой дозы.

            Пациентов, которые продолжали нуждаться в дополнительном гликемическом  
20           контроле при получении максимальной фиксированной дозы (например, 6 мг/неделя), можно было переводить на проектный алгоритм с переменными дозами. Например, участников, у которых FG составлял > 140 мг/дл в течение 2 последовательных недель при получении самой высокой фиксированной дозы, можно было переводить на алгоритм с переменными дозами, как описано выше. Меры безопасности являлись аналогичными  
25           мерам безопасности, которые описаны в исследованиях на основе алгоритма с переменными дозами, описанных выше.

            Результаты для указанного режима лечения сравнивали с лечением инсулином гларгином на основе стандартного лечения, алгоритма “лечения до достижения цели”, применяемого с указанным продуктом. Указанный дизайн исследования позволял оценить  
30           упрощенный вариант еженедельной фиксированной дозы для пациентов с СД2, которым необходимо было начинать введение базального инсулина, при этом ограничивая сложность, связанную с ежедневным подбором доз инсулина. Указанный дизайн исследования также позволял оценить переход от самой высокой фиксированной дозы к проектному алгоритму для тех пациентов, которые нуждались в дополнительном  
35           гликемическом контроле.

Результаты моделирования подтверждали, что у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, ВІF при применении 3-4-кратных дозировок может обеспечивать сопоставимый профиль отношения польза/риск по сравнению с базальным инсулином, вводимым один раз в день, скорректированный в соответствии со стандартными, неограниченными режимами подбора дозы. Ожидали, что в качестве простого начального еженедельного базального инсулина ВІF обеспечит не меньшую эффективность и не худшую частоту гипогликемии по сравнению с инсулином гларгином. Четыре выбранных уровня доз для подхода с фиксированными дозами примерно соответствовали дозам гларгина, применяемым большинством пациентов в указанной популяции.

#### 10 Исследование состава

Исследование предназначалось для испытания стабильности лекарственного продукта на основе ВІF без консервантов в диапазоне доз, описанных в настоящем документе. Готовили композиции, содержащие ВІF в концентрациях 2,5 мг/мл и 25 мг/мл, фосфатный буфер в концентрации 10 мМ, глицерин в концентрации 25 мг/мл и полоксамер 188 в концентрации 0,4 мг/мл и имеющие рН 6,5 +/- 0,2. Образцы готовили путем внесения 0,5 мл композиций в не полностью собранные шприцы и хранили в одном из четырех режимов хранения вплоть до 24 месяцев: 5°C; 25°C/60% относительная влажность (RH); 0,5°C; 30°C/65% RH.

Образцы отбирали в моменты времени, соответствующие 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцам, и анализировали при помощи различных анализов, свидетельствующих о стабильности, включая: активность *in vitro*, эксклюзионную хроматографию (SEC) (чистота, агрегаты, фрагменты), ОФ-ВЭЖХ (чистота основного пика, родственные вещества), анионообменную хроматографию (АЕХ) (гетерогенность заряда, основной пик, общее количество кислотных вариантов, общее количество основных вариантов), капиллярный электрофорез в невозстанавливающих условиях в присутствии додецилсульфата натрия (CE-SDS), содержание полоксамера, рН, микропотоковую визуализацию (MFI), высокоточный подсчет частиц в жидкостях (НІАС) и функциональное тестирование.

Результаты демонстрировали, что химическая и физическая стабильности являлись достаточными для хранения в течение по меньшей мере 24 месяцев при 5°C и в течение по меньшей мере 2 недель при температуре вплоть до 30°C без потери стабильности.

**Последовательности**

**SEQ ID № 1**

10 20 30 40 50 60  
FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENYCGGG  
70 80 90 100 110 120  
GGQGGGGQGGGGQGGGGGECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS  
130 140 150 160 170 180  
HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKG  
190 200 210 220 230 240  
LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
250 260 270 280 290  
ENNYKTTTPMLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом пациента с диабетом 2 типа (СД2), включающий: введение указанному пациенту один раз в неделю фиксированной дозы базального инсулина-Fc (BIF), выбранной из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U.  
5
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная первая доза BIF, вводимая пациенту, составляет 100 U.
3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят одну и ту же дозу в течение по меньшей мере 4 недель, и при этом дозу  
10 повышают, когда пациент нуждается в дополнительном гликемическом контроле.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанную дозу для пациента повышают, если уровень глюкозы натощак (FG) пациента составляет  $> 130$  мг/дл после лечения первой фиксированной дозой в течение по меньшей мере 4 недель.
5. Способ по любому из п. 3 или п. 4, отличающийся тем, что указанную дозу для  
15 пациента повышают только, если у пациента наблюдают 0 эпизодов уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что указанную дозу для пациента снижают, если FG пациента составляет  $< 80$  мг/дл.
7. Способ улучшения гликемического контроля у нуждающегося в этом пациента с  
20 диабетом 2 типа (СД2), включающий:
  - a) введение указанному пациенту 100 U BIF один раз в неделю;
  - b) повышение дозы BIF до 150 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 100 U;
  - c) повышение дозы BIF до 250 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель  
25 приема дозы 150 U; и
  - d) повышение дозы BIF до 400 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 250 U.
8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют для снижения FG пациента.
- 30 9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют, когда FG пациента составляет  $> 130$  мг/дл.
10. Способ по любому из пп. 7-9, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют только, когда у пациента наблюдают 0 эпизодов уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.

11. Способ по любому из пп. 7-10, отличающийся тем, что указанную дозу для пациента снижают до предыдущей более низкой дозы, если FG пациента составляет  $< 80$  мг/дл.
12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что лечение указанного пациента прекращают, если у указанного пациента наблюдают один или более эпизодов ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов гипогликемии.
13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанный пациент ранее не получал инсулин.
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдают неконтролируемую гипергликемию.
15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанный пациент имеет HbA1c от 7 до 10%.
16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что указанный пациент получает 2 или более пероральных антигипергликемических лекарственных средств.
17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что указанный пациент получает агонист рецептора GLP-1.
18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что ВIF вводят в виде водной композиции, содержащей: фосфат в концентрации примерно от 5 до 10 мМ; и глицерин в концентрации примерно от 15 до 35 мМ; и имеющей рН примерно от 5,5 до 7,5.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанная композиция дополнительно содержит полоксамер 188 в концентрации от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/мл.
20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанный фосфат находится в концентрации примерно 10 мМ; глицерин находится в концентрации примерно 25 мМ; и полоксамер 188 находится в концентрации примерно 0,4 мг/мл; и при этом рН композиции составляет примерно 6,5.
21. Водная фармацевтическая композиция, содержащая:
  - а) фиксированную дозу ВIF в количестве, выбранном из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U;
  - б) фосфат в концентрации примерно от 5 до 10 мМ; и
  - в) глицерин в концентрации примерно от 15 до 35 мМ; и имеющая рН примерно от 5,5 до 7,5.
22. Композиция по п. 21, дополнительно содержащая полоксамер 188 в концентрации от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/мл.



23. Композиция по п. 22, отличающаяся тем, что указанный фосфат находится в концентрации примерно 10 мМ; глицерин находится в концентрации примерно 25 мМ; и полоксамер 188 находится в концентрации примерно 0,4 мг/мл; и при этом рН композиции составляет примерно 6,5.
- 5 24. Способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом пациента с СД2, включающий введение указанному субъекту композиции по любому из пп. 21-23.
25. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что указанная фиксированная доза ВIF представлена в одноразовом автоинжекторе.
- 10 26. Одноразовый автоинжектор для применения в способе по любому из пп. 1-25.
27. Одноразовый автоинжектор, содержащий указанную композицию по любому из пп. 21-23.
28. Способ по любому из пп. 1-20 или пп. 24-25, отличающийся тем, что указанный способ включает улучшение гликемического контроля у пациента.
- 15 29. ВIF для применения для лечения СД2, отличающийся тем, что указанное лечение включает улучшение гликемического контроля путем введения один раз в неделю фиксированной дозы ВIF, выбранной из группы, состоящей из 100, 150, 250 и 400 U.
30. ВIF для применения по п. 29, отличающийся тем, что указанная первая фиксированная доза ВIF составляет 100 U.
- 20 31. ВIF для применения по п. 29 или п. 30, отличающийся тем, что указанную одну и ту же дозу вводят в течение по меньшей мере 4 недель, и при этом указанную дозу повышают, когда требуется дополнительный гликемический контроль.
32. ВIF для применения по любому из пп. 29-31, отличающийся тем, что указанную дозу повышают, если FG пациента составляет  $> 130$  мг/дл после лечения первой фиксированной дозой в течение по меньшей мере 4 недель.
- 25 33. ВIF для применения по п. 29 или п. 30, отличающийся тем, что указанную дозу повышают только, если у пациента не наблюдают (наблюдают 0) эпизодов  $FG < 70$  мг/дл.
34. ВIF для применения по любому из пп. 29-33, отличающийся тем, что указанную дозу снижают, если FG пациента составляет  $< 80$  мг/дл.
- 30 35. ВIF для применения для лечения СД2, причем указанное лечение включает улучшение гликемического контроля путем:
- а) введения начальной дозы ВIF 100 U один раз в неделю;
- б) повышения дозы ВIF до 150 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 100 U;
- 35

- c) повышения дозы ВIF до 250 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 150 U; и
- d) повышения дозы ВIF до 400 U один раз в неделю после по меньшей мере 4 недель приема дозы 250 U.

- 5 36. ВIF для применения по п. 35, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют для снижения FG пациента.
37. ВIF для применения по п. 35, отличающийся тем, что стадии с b) по d) осуществляют, когда FG пациента составляет  $> 130$  мг/дл.
38. ВIF для применения по любому из пп. 35-37, отличающийся тем, что стадии с b) по 10 d) осуществляют только, когда у пациента не наблюдают (наблюдают 0) эпизодов уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.
39. ВIF для применения по любому из пп. 35-38, отличающийся тем, что указанную дозу снижают до предыдущей дозы, если FG пациента составляет  $< 80$  мг/дл.
40. ВIF для применения по любому из пп. 28-33, отличающийся тем, что указанное 15 лечение прекращают, если у указанного пациента наблюдают один или более эпизодов ночной гипогликемии или 2 или более эпизодов гипогликемии.
41. ВIF для применения по любому из пп. 28-40, отличающийся тем, что указанный пациент ранее не получал инсулин.
42. ВIF для применения по любому из пп. 28-41, отличающийся тем, что у указанного 20 пациента наблюдают неконтролируемую гипергликемию.
43. ВIF для применения по любому из пп. 28-42, отличающийся тем, что указанный пациент имеет HbA1c от 7 до 10%.
44. ВIF для применения по любому из пп. 28-43, отличающийся тем, что указанный 25 пациент получает 2 или более пероральных антигипергликемических лекарственных средств.
45. ВIF для применения по любому из пп. 28-44, отличающийся тем, что указанный пациент получает агонист рецептора GLP-1.
46. ВIF для применения по любому из пп. 28-45, отличающийся тем, что ВIF вводят в 30 виде водной композиции, содержащей: фосфат в концентрации примерно от 5 до 10 мМ; и глицерин в концентрации примерно от 15 до 35 мМ; и имеющий рН примерно от 5,5 до 7,5.
47. ВIF для применения по п. 46, отличающийся тем, что указанная композиция дополнительно содержит полоксамер 188 в концентрации от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/мл.

48. ВІФ для применения по п. 47, отличающийся тем, что указанный фосфат находится в концентрации примерно 10 мМ; глицерин находится в концентрации примерно 25 мМ; и полоксамер 188 находится в концентрации примерно 0,4 мг/мл; и отличающийся тем, что рН композиции составляет примерно 6,5.
- 5 49. ВІФ для применения по любому из пп. 29-48, отличающийся тем, что указанную дозу ВІФ вводят при помощи одноразового автоинжектора.
50. ВІФ для применения для лечения СД2, отличающийся тем, что указанное лечение включает улучшение гликемического контроля путем введения композиции по любому из пп. 21-23.
- 10 51. Применение ВІФ для получения лекарственного средства для применения в лечении диабета по любому из пп. 29-50.