

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041605**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.14

(51) Int. Cl. **A61K 38/26** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) Номер заявки
202090971

(22) Дата подачи заявки
2018.11.13

(54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ДУЛАГЛУТИД

(31) **62/589,244**

(32) **2017.11.21**

(33) **US**

(43) **2020.08.07**

(86) **PCT/US2018/060716**

(87) **WO 2019/103875 2019.05.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
**Кокс Дэвид Эндрю, Миличевич
Звонко, Там Лай Сан, Вернер Эндрю
Гордон, Вудворд Дэвид Брэдли (US)**

(74) Представитель:
**Парамонова К.В., Глухарёва
А.О., Лыгу Т.Н., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.
(RU)**

(56) P. BARRINGTON ET AL.: "A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes", DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, vol. 13, no. 5, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 426-433, XP055551380, ISSN: 1462-8902, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01364.x, abstract, page 426, left-hand column, paragraph 1 - page 432, left-hand column, paragraph 4

WO-A2-2016168388

WO-A2-2009009562

KRYSTAL EDWARDS ET AL.: "Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes", CORE EVIDENCE, vol. 10, 9 January 2015 (2015-01-09), pages 11-21, XP055551905, DOI: 10.2147/CE.S55944, abstract, page 11, last paragraph - page 20, left-hand column, paragraph 2

YU MARIA ET AL.: "Patient-reported Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9)", CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 39, no. 11, 27 October 2017 (2017-10-27), pages 2284-2295, XP085267800, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2017.10.002, abstract, page 2284, right-hand column, paragraph 1 - page 2293, right-hand column, paragraph 1

JUAN P. FRIAS ET AL.: "Efficacy and Safety of an Expanded Dulaglutide Dose Range-A Phase 2, Placebo-Controlled Trial in T2D Patients on Metformin", DIABETES, vol. 67, no. Supplement 1, 22 June 2018 (2018-06-22), pages 126-OR, XP055551370, US, ISSN: 0012-1797, DOI: 10.2337/db18-126-OR, abstract

(57) Изобретение относится к способам применения новых доз дулаглутида и композициям, содержащим такие более высокие дозы дулаглутида.

B1**041605****041605****B1**

Данное изобретение относится к области медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам применения новых доз дулаглутида и композициям, содержащим такие более высокие дозы дулаглутида.

Дулаглутид, активный ингредиент Trulicity®, является агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1 RA), который одобрен для применения в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом 2 типа (Д2Т). Две дозы дулаглутида в неделю, 0,75 и 1,5 мг, были изучены в рамках программы развития Фазы 3 и получили одобрение регулирующих органов в Соединенных Штатах Америки, Европейском союзе и других юрисдикциях в 2014 году. С момента их одобрения в 2014 году эти две дозы дулаглутида использовались для лечения множества пациентов с Д2Т, что привело к значительному снижению уровня HbA1c с низким риском гипогликемии и снижению массы тела.

В то время как терапия с утвержденными в настоящее время дозами дулаглутида позволила большинству пациентов, включенных в программу Фазы 3, достичь своих гликемических целей (с применением или без применения других сопутствующих препаратов для лечения Д2Т), значительное число пациентов, получающих одобренную терапию сегодня, включая дулаглутид, не достигают целей гликемического контроля (см., например, Stark Casagrande et al. The prevalence of meeting A1c, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. Diabetes Care. 2013; 36(8):2271-2279). Следовательно, сохраняется важная медицинская потребность в обеспечении повышенной эффективности фармацевтических агентов при сохранении общего приемлемого профиля польза/риск.

Дозы, способы и композиции настоящего изобретения стремятся удовлетворить эту потребность. Преимущества настоящего изобретения включают обеспечение дополнительного гликемического контроля, о чем свидетельствует, например, дальнейшее снижение уровня HbA1c и/или потеря веса по сравнению с утвержденными в настоящее время дозами дулаглутида. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает такие преимущества при сохранении приемлемого профиля угрозы безопасности и побочных эффектов.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), а также дополнительного гликемического контроля, включающий:

- а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;
- б) введение указанному субъекту первой дозы дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- в) увеличение дозы до второй дозы, причем первую дозу выбирают из группы, состоящей из 1,5 и 3,0 мг один раз в неделю, а вторую дозу выбирают из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), а также дополнительного гликемического контроля, включающий:

- а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;
- б) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- в) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- г) введение указанному субъекту 3,0 мг один раз в неделю.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает увеличение дозы с 3,0 до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекта лечили дозой 3,0 мг в течение как минимум четырех недель.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и получающего 1,5 мг дозу дулаглутида один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий увеличение дозы вводимого дулаглутида до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и получающего 3,0 мг дозу дулаглутида один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий увеличение дозы вводимого дулаглутида до 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ введения дулаглутида субъекту, имеющему Д2Т и нуждающемуся в дополнительном гликемическом контроле, где улучшение включает введение 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель, с последующим увеличением дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает улучшенный способ введения дулаглутида субъекту, имеющему Д2Т и нуждающемуся в дополнительном гликемическом контроле, где улучшение

включает введение 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель, с последующим увеличением дозы до 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель, с последующим увеличением дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает улучшенный способ введения дулаглутида субъекту, имеющему Д2Т и нуждающемуся в дополнительном гликемическом контроле, где улучшение включает:

- а) введение 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- б) увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- а) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- б) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- в) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- а) выявление субъекта, которого ранее лечили 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель; и
- б) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- а) выявление субъекта, которого ранее лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель; и
- б) увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает стабильную фармацевтическую композицию, содержащую:

- а) дулаглутид в концентрации, выбранной из группы, состоящей из 6,0 или 9,0 мг/мл;
- б) маннит в концентрации 46,4 мг/мл;
- в) тринатрия цитрат в концентрации 2,74 мг/мл;
- г) полисорбат 80 в концентрации 0,25 мг/мл.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает дулаглутид для применения при улучшении гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

- а) выявление субъекта, имеющего Д2Т, и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;
- б) введение указанному субъекту первой дозы дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- в) увеличение дозы до второй дозы, причем, первую дозу выбирают из группы, состоящей из 1,5 и 3,0 мг один раз в неделю, а вторую дозу выбирают из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает дулаглутид для применения при улучшении гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

- а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;
- б) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- в) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;
- г) введение указанному субъекту 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает дулаглутид для применения при улучшении гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), и получающего лечение дулаглутидом в дозе 1,5 мг один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий: увеличение дозы вводимого дулаглутида до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает дулаглутид для применения при улучшении гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), и получающего лечение дулаглутидом в дозе 3,0 мг один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий: увеличение дозы вводимого дулаглутида до 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает дулаглутид для применения в обеспечении длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- а) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум

четырёх недель;

б) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель;

в) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает дулаглутид для применения в длительном контроле веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель; и

б) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает дулаглутид для применения в длительном контроле веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель; и

б) увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее:

а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;

б) введение указанному субъекту первой дозы дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель;

в) увеличение дозы до второй дозы,

причем первую дозу выбирают из группы, состоящей из 1,5 и 3,0 мг один раз в неделю, а вторую дозу выбирают из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее:

а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;

б) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель;

в) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель;

г) введение указанному субъекту 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и получающего 1,5 мг дозу дулаглутида один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее увеличение дозы вводимого дулаглутида до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и получающего 3,0 мг дозу дулаглутида один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее увеличение дозы вводимого дулаглутида до 4,5 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающее:

а) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель;

б) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель;

в) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающее:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель; и

б) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающее:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырёх недель; и

б) увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю.

Дулаглутид является человеческим GLP-1 RA, который содержит димер аналога GLP-1, связанный

по его С-концу с помощью пептидного линкера с N-концом аналога Fc части иммуноглобулина и идентифицируемый по регистрационному номеру CAS 923950-08-7. Каждый мономер дулаглутида имеет аминокислотную последовательность, представленную на SEQ ID NO: 1:

```

10      20      30      40      50      60
HGE GTF TSDVSSYLEEQAAKEFI A WLVKGGGGGGSGGGGSAESKYGPCCPPCPA
70      80      90      100     110     120
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP
130     140     150     160     170     180
REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
190     200     210     220     230     240
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT
250     260     270
VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG

```

Два мономера связаны дисульфидными связями с образованием димера.

Структура, функция, получение и применение дулаглутида при лечении Д2Т более подробно описаны в US 7452966 и публикации заявки на патент США № US20100196405.

При использовании в настоящем документе термин "дулаглутид" относится к любому димеру белка GLP-1 RA из двух мономеров, имеющему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, включая любой белок, который является предметом регистрационного досье, требующего регистрации продукта GLP-1 RA, который полностью или частично опирается на данные, представленные регулирующему органу Eli Lilly and Company в отношении дулаглутида, независимо от того, идентифицирует ли сторона, запрашивающая регистрацию указанного белка, белок как дулаглутид или использует какой-либо другой термин.

Дулаглутид стимулирует синтез и секрецию инсулина и, как было показано, обеспечивает улучшенный гликемический контроль у пациентов с Д2Т по сравнению с плацебо, оба при введении в комбинации с метформином. Как отмечалось выше, дозы 0,75 и 1,5 мг дулаглутида были отобраны для регистрационных исследований Фазы 3, были представлены для одобрения регулирующими органами и были одобрены в 2014 году и с тех пор использовались для обеспечения гликемического контроля у тысяч пациентов с Д2Т. Однако, как также отмечалось выше, многие пациенты с Д2Т во всем мире по-прежнему не могут достичь своих целей относительно HbA1c и не могут контролировать вес, поэтому необходимы новые способы лечения, способные обеспечить дополнительный гликемический контроль и/или потерю веса.

Хотя увеличение дозы лекарственного средства в некоторых случаях может привести к повышению эффективности, увеличение дозы лекарственного средства также несет в себе риск усиления побочных эффектов. Например, известно, что введение GLP-1 RA приводит к риску тошноты, диареи и рвоты (см., например, Инструкция по применению препарата TRULICITY®), и у 33 пациентов, получавших 3,0 мг или более высокие дозы дулаглутида в Фазе 1 исследования дозы и в части определения дозы в Фазе 2/3, частота возникновения побочных эффектов (ПЭ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ тракта), которые обычно связаны с лечением GLP-1 RA, например тошнота (17 пациентов, 52%) и рвота (9 пациентов, 27%), была выше, чем частота, сообщаемая с одобренными в настоящее время дозами в регистрационных испытаниях Фазы 3 (см., например, Barrington et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(5):426-433; Skrivane et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16(8):748-756; Jendle et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32(8):776-790). 5 из 33 пациентов (15%) фактически прекратили лечение на ранних стадиях из-за ПЭ ЖК тракта. В дополнение к проблемам переносимости желудочно-кишечным трактом в более ранних исследованиях более высоких доз также предполагалось, что увеличение дозы также может нести риск неприемлемого увеличения частоты сердечных сокращений (см., например, Skrivane, 2014). Действительно, после ряда открытых промежуточных обзоров данных в одном из исследований, упомянутых выше, которое первоначально включало семь доз в диапазоне от 0,25 до 3,0 мг, комитет по мониторингу данных (КМД) рекомендовал прекратить рандомизацию пациентов к дозе дулаглутида 3,0 мг из-за более высокой частоты появления ферментов поджелудочной железы выше верхней границы нормы (ВГН), увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и более высокой частоты побочных эффектов со стороны ЖК тракта (см., например, Skrivane, 2014). Таким образом, любое увеличение дозы должно обеспечивать баланс между достаточно высокой эффективностью, не приводя при этом к неприемлемым проблемам безопасности или переносимости.

Было обнаружено, что повышенные дозы 3,0 или 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю способны обеспечить повышенную эффективность по сравнению с доступными в настоящее время дозами 0,75 и 1,5 мг и могут вводиться с приемлемыми профилями безопасности и переносимости, если до их назначения используется схема подбора увеличивающейся дозы. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает введение дулаглутида в дозах 3,0 и 4,5 мг один раз в неделю, а также схему подбора доз, что при-

водит к приемлемым профилям безопасности и переносимости при введении 3,0 и 4,5 мг доз. У субъектов, для которых лечение дулаглутидом впервые начинается, схема подбора дозы включает начальное лечения дозой 0,75 мг один раз в неделю, последующее повышение дозы до 1,5 мг один раз в неделю, последующее повышение дозы до 3,0 мг один раз в неделю, последующее, при необходимости, повышение дозы до 4,5 мг один раз в неделю. Однако у субъектов, которым дулаглутид уже вводят, но которые нуждаются в дополнительном гликемическом контроле, схема подбора дозы не требует уменьшения текущей дозы у субъекта. Например, у субъекта, который получал 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю, но нуждается в дополнительном гликемическом контроле, схема не требует снижения дозы до 0,75 мг, но вместо этого предусматривает увеличение дозы до 3,0 мг, а затем, при необходимости, до 4,5 мг. Аналогичным образом, у субъекта, который получал 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю, но нуждается в дополнительном гликемическом контроле, схема не требует уменьшения дозы до 0,75 или 1,5 мг один раз в неделю, а вместо этого предусматривает увеличение дозы до 4,5 мг. Однако для любого из вышеописанных вариантов реализации схемы подбора дозы, доза предпочтительно не увеличивается до следующей очередной дозы в прогрессии до тех пор, пока текущая доза не будет введена в течение по меньшей мере четырех недель.

Однако было также обнаружено, что увеличение концентрации дулаглутида также требует других модификаций существующих коммерческих композиций, поэтому настоящее изобретение также обеспечивает новые композиции, которые гарантируют, что композиции, содержащие повышенные дозы дулаглутида, будут оставаться химически и физически стабильными и соответствовать текущим характеристикам продукта в течение 2 лет хранения в холодильнике и 14 дней использования.

Одобрённые в настоящее время продукты, содержащие дулаглутид, представлены в форме 0,5 мл водных растворов, содержащих 0,75 или 1,5 мг дулаглутида, а также следующие вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная (0,07 мг), маннит (23,2 мг), полисорбат 80 (ПС80) (0,10 мг) и тринатрий цитрата дигидрат (1,37 мг) (Инструкция по применению препарата TRULICITY®). ПС80 вводят в состав композиции, для того чтобы помочь обеспечить защиту от физического стресса и гарантировать, что белок дулаглутид останется физически стабильным в течение срока годности продукта, 2 года в условиях хранения в холодильнике, и максимально в период использования, до 14 дней при комнатной температуре. Таким образом, описание продукта на основе дулаглутида включает нижний предел концентрации ПС80, выше которого концентрация ПС80 должна сохраняться в течение всего срока годности и периода использования. Для того чтобы гарантировать, что концентрация ПС80 останется выше этого нижнего предела описания, для продления срока годности и периода использования, одобренные в настоящее время продукты дулаглутида при изготовлении содержат концентрацию ПС80 0,1 мг/0,5 мл (0,02% мас./об.).

Когда концентрация дулаглутида увеличивается до более высоких доз, предусмотренных в способах настоящего изобретения, концентрация ПС80 снижается дальше, чем в одобренных в настоящее время композициях, из-за усиленного гидролиза, и для обеспечения наличия достаточного количества ПС80 необходимы изменения в составе, чтобы соответствовать описанию продукта и обеспечить физическую стабильность. Как более подробно описано в приведенных ниже примерах, было определено, что увеличение концентрации ПС80 до 0,025% обеспечит соблюдение предела описания ПС80 в течение всего срока годности и использования при более высоких дозах дулаглутида, предусмотренных в способах настоящего изобретения, но они не должны быть настолько высокими, чтобы приводить к образованию неприемлемых видимых частиц в результате гидролиза ПС80 или иным образом оказывать какое-либо нежелательное влияние на химическую или физическую стабильность композиций. Таким образом, в определенных вариантах реализации способы настоящего изобретения осуществляют путем введения повышенных доз дулаглутида в 0,5 мл водные растворы, содержащие 3,0 или 4,5 мг дулаглутида, лимонную кислоту безводную (0,07 мг), маннит (23,2 мг), тринатрия цитрата дигидрат (1,37 мг) и полисорбат 80 (ПС80) (0,125 мг). В некоторых вариантах реализации способы настоящего изобретения осуществляют путем введения увеличенных доз дулаглутида в растворы любого объема, содержащие 6,0 или 9,0 мг/мл дулаглутида, 0,14 мг/мл лимонной кислоты безводной, 46,4 мг/мл маннита, 2,74 мг/мл тринатрия цитрата дигидрата и 0,25 мг/мл полисорбата 80 (ПС80).

Термины "лечение", "лечить", "лечащий" и т.п. включают замедление или реверсирование развития заболевания или расстройства. Указанные термины включают также облегчение, улучшение, снижение, исключение или ослабление одного или более симптомов расстройства или патологического состояния, даже если указанное расстройство или патологическое состояние фактически не исключено и даже если прогрессирование расстройства или патологического состояния само по себе не замедлено или не реверсировано.

"Субъект" относится к млекопитающему, предпочтительно человеку с заболеванием, расстройством или состоянием, которое выиграло бы от лечения увеличенной дозой дулаглутида.

"Гликемический контроль" относится к поддержанию или снижению уровня HbA1c у субъекта; "улучшающий" гликемический контроль относится к снижению HbA1c; и "нуждающегося в дополнительном" гликемическом контроле относится к необходимости снижения уровня HbA1c.

"Длительный контроль веса" относится к снижению массы тела.

"HbA1c" относится к уровням гликированного гемоглобина, которые развиваются, когда гемоглобин соединяется с глюкозой в крови. Уровни HbA1c являются обычно используемой мерой гликемического контроля у пациентов с диабетом, причем снижение уровня HbA1c обычно указывает на улучшение гликемического контроля. В контексте способов настоящего изобретения способы настоящего изобретения приводят к снижению HbA1c. В некоторых вариантах реализации при снижении HbA1c снижаются относительные уровни HbA1c, полученные в результате лечения одобренными в настоящее время дозами 0,75 и 1,5 мг дулаглутида.

В определенных вариантах реализации настоящего изобретения дозы и схемы дозирования дулаглутида, описанные в настоящем документе, предназначены для лечения ожирения, длительного контроля веса и/или нетерапевтической потери веса у субъектов, нуждающихся в этом. В определенных вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) более чем около 25 кг/м². В определенных вариантах реализации субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) более чем около 26 кг/м². В определенных вариантах реализации субъекты имеют индекс массы тела (ИМТ) более чем около 27 кг/м². В определенных вариантах реализации у субъекта также имеется одно или несколько связанных с весом сопутствующих состояний, таких как Д2Т, гипертония и/или дислипидемия.

В определенных вариантах реализации дозы и схемы дозирования, описанные в настоящем документе, предоставлены для лечения других заболеваний или состояний, таких как жировая болезнь печени (ЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или хроническое заболевание почек (ХЗП).

В некоторых вариантах реализации дозы дулаглутида и схемы введения, описанные в данном документе, предназначены для профилактики и/или лечения когнитивных расстройств, и/или нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, и/или рассеянного склероза.

Способы лечения и применения, описанные в данном документе, могут быть обеспечены в одновременной или последовательной комбинации с другими видами лечения Д2Т, включая пероральные препараты для лечения Д2Т, такие как метформин, и/или другие инъекционные лекарственные средства, включая быстродействующие или базальные инсулины.

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения включают варианты реализации, описанные ниже.

1. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), включающий введение указанному субъекту увеличенной дозы дулаглутида один раз в неделю, причем увеличенную дозу выбирают из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

2. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

а) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю;

б) введение указанному субъекту увеличенной дозы дулаглутида один раз в неделю, причем увеличенную дозу выбирают из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

3. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), включающий:

а) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим

б) введением указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим

в) введением указанному субъекту увеличенной дозы дулаглутида один раз в неделю.

4. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

а) выявление субъекта, ранее получавшего 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим

б) введением увеличенной дозы дулаглутида один раз в неделю.

5. Способ по любому из вариантов реализации 1-4, где 1,5 мг дулаглутида вводят один раз в неделю в течение двух или более недель перед введением увеличенной дозы дулаглутида.

6. Способ по любому из вариантов реализации 1-5, где 1,5 мг дулаглутида вводят один раз в неделю в течение как минимум четырех недель перед введением увеличенной дозы дулаглутида.

7. Улучшенный способ введения дулаглутида субъекту, имеющему (Д2Т), нуждающемуся в дополнительном гликемическом контроле, где улучшение включает введение увеличенной дозы дулаглутида, выбранной из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг, один раз в неделю.

8. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

а) введение указанному субъекту 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим

б) введением указанному субъекту 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

9. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), включающий:

а) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим

б) введением указанному субъекту 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим

в) введением указанному субъекту 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

10. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

- а) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим
- б) введением указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим
- в) введением указанному субъекту 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим
- г) введением указанному субъекту 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

11. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

- а) выявление субъекта, которого ранее лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю; с последующим
- б) введением 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

12. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где каждую дозу дулаглутида один раз в неделю вводят в течение двух или более недель перед введением увеличенной дозы дулаглутида.

13. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где каждую идентифицированную дозу дулаглутида вводят в течение как минимум четырех недель перед введением последующей увеличенной дозы дулаглутида.

14. Улучшенный способ введения дулаглутида субъекту, имеющему (Д2Т), которому вводят первую дозу дулаглутида, но который нуждается в дополнительном гликемическом контроле, где улучшение включает введение увеличенной дозы дулаглутида.

15. Улучшенный способ по варианту реализации 14, где первая доза дулаглутида составляет 1,5 мг и вторая доза дулаглутида составляет 3,0 мг.

16. Улучшенный способ по любому из вариантов реализации 14, 15, где первую дозу дулаглутида вводят в течение двух или более недель перед введением второй дозы дулаглутида.

17. Улучшенный способ по любому из вариантов реализации 14, 15, где первую дозу дулаглутида вводят в течение как минимум четырех недель перед введением второй дозы дулаглутида.

18. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где способ приводит к снижению HbA1c.

19. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где способ приводит к снижению HbA1c более чем на около 0,1% по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

20. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где способ приводит к снижению HbA1c более чем на около 0,2% по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

21. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где способ приводит к снижению HbA1c более чем на около 0,3% по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

22. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где способ приводит к снижению HbA1c более чем на около 0,5% по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

23. Способ длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дулаглутида в количествах согласно любому из приведенных выше вариантов реализации.

24. Способ по любому из указанных выше вариантов реализации, где способ приводит к снижению массы тела.

25. Способ по любому из указанных выше вариантов реализации, где способ приводит к снижению массы тела по меньшей мере на около 1 кг по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

26. Способ по любому из указанных выше вариантов реализации, где способ приводит к снижению массы тела по меньшей мере, на около 1,3 кг по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

27. Способ по любому из указанных выше вариантов реализации, где способ приводит к снижению массы тела, по меньшей мере, на около 1,5 кг по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

28. Способ по любому из указанных выше вариантов реализации, где способ приводит к снижению массы тела, по меньшей мере, на около 2 кг по сравнению с лечением 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

29. Способ лечения НАСГ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дулаглутида в количествах в соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации.

30. Способ лечения метаболического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дулаглутида в количествах в соответствии с любым из указанных выше вариантов реализации.

31. Способ лечения ХЗП у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дулаглутида в количествах в соответствии с любым из указанных выше вариантов реализации.

32. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дулаглутида в количествах в соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации.

33. Способ лечения болезни Паркинсона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дулаглутида в количествах в соответствии с любым из указанных выше вариантов реализации.

34. Способ лечения рассеянного склероза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дулаглутида в количествах в соответствии с любым из указанных выше вариантов реализации.

35. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где введение дулаглутида не приводит к неприемлемой переносимости ЖК трактом.

36. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, в котором введение дулаглутида не приводит к неприемлемому увеличению частоты пульса.

37. Способ по любому из вышеуказанных вариантов реализации, где увеличенную дозу дулаглутида вводят в 0,5 мл водной композиции, содержащей:

- а) 0,07 мг лимонной кислоты;
- б) 23,2 мг маннита;
- в) 1,37 мг тринатрий цитрата;
- г) от около 0,125 до около 0,25 мг полисорбата 80.

38. Способ согласно варианту реализации 37, где количество полисорбата 80 в композиции составляет около 0,125 мг.

39. Способ по любому из вариантов реализации 37, 38, где композиция остается химически и физически стабильной в течение 2 лет при 2-8°C.

40. Способ по любому из вариантов реализации 37-39, где композиция остается химически и физически стабильной в течение 14 дней при 30°C.

41. Стабильная фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) дулаглутид в концентрации, выбранной из группы, состоящей из 6,0 или 9,0 мг/мл;
- б) маннит в концентрации 46,4 мг/мл;
- в) тринатрий цитрат в концентрации 2,74 мг/мл;
- г) полисорбат 80 в концентрации от около 0,25 до 0,5 мг/мл.

42. Стабильная фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 41, где концентрация полисорбата 80 составляет около 0,25 мг/мл.

43. Стабильная фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 41 или 42, где концентрация дулаглутида составляет 6,0 мг/мл.

44. Стабильная фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 41 или 42, где концентрация дулаглутида составляет 9,0 мг/мл.

45. Стабильная фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 41 или 42, где композиция остается химически и физически стабильной в течение 2 лет при 2-8°C.

46. Стабильная фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 41, 42 или 45, где композиция остается химически и физически стабильной в течение 14 дней при 30°C.

47. Автоинжектор, содержащий стабильную фармацевтическую композицию по любому из вариантов реализации 41-46.

48. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т), включающий введение указанному субъекту 0,5 мл стабильной фармацевтической композиции по любому из вариантов реализации 41-44.

49. Дулаглутид для применения для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;

б) введение указанному субъекту первой дозы дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

в) увеличение дозы до второй дозы, где первая доза выбрана из группы, состоящей из 1,5 и 3,0 мг один раз в неделю, а вторая доза выбрана из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг один раз в неделю.

50. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 49, где первая доза составляет 1,5 мг, а вторая доза составляет 3,0 мг.

51. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 49, где субъекту вводили 0,75 мг дозу дулаглутида в течение как минимум четырех недель перед введением дозы 1,5 мг.

52. Дулаглутид для применения по любому из вариантов реализации 50 или 51, дополнительно включающий увеличение дозы 3,0 мг до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекта лечили дозой 3,0 мг в течение как минимум четырех недель.

53. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 49, где первая доза составляет 3,0 мг, а вторая доза составляет 4,5 мг.

54. Применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле.

ческом контроле, включающее:

а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;

б) введение указанному субъекту первой дозы дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

в) увеличение дозы до второй дозы,

где первая доза выбрана из группы, состоящей из 1,5 и 3,0 мг один раз в неделю, а вторая доза выбрана из группы, состоящей из 3,0 и 4,5 мг один раз в неделю.

55. Применение по варианту реализации 54, где первая доза составляет 1,5 мг, а вторая доза составляет 3,0 мг.

56. Применение по варианту реализации 55, где субъекта лечили дулаглутидом в дозе 0,75 мг в течение как минимум четырех недель перед введением дозы 1,5 мг.

57. Применение по любому из вариантов реализации 54-56, дополнительно включающее увеличение дозы 3,0 мг до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекта лечили дозой 3,0 мг в течение как минимум четырех недель.

58. Применение по варианту реализации 54, где первая доза составляет 3,0 мг, а вторая доза составляет 4,5 мг.

59. Дулаглутид для применения для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий:

а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;

б) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

в) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

г) введение указанному субъекту 3,0 мг один раз в неделю.

60. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 59, дополнительно включающий увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекту вводили дозу 3,0 мг один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

61. Применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее:

а) выявление субъекта, имеющего Д2Т и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле;

б) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

в) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

г) введение указанному субъекту 3,0 мг один раз в неделю.

62. Применение по варианту реализации 61, дополнительно включающее увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекту вводили дозу 3,0 мг один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

63. Дулаглутид для применения в улучшении контроля гликемии у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и которого лечат дулаглутидом в дозе 1,5 мг один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающий увеличение дозы вводимого дулаглутида до 3,0 мг один раз в неделю.

64. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 61, дополнительно включающий увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекту вводили дозу 3,0 мг один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

65. Применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и получающего 1,5 мг дозы дулаглутида один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее увеличение дозы вводимого дулаглутида до 3,0 мг один раз в неделю.

66. Применение по варианту реализации 65, дополнительно включающее увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекта лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

67. Дулаглутид для применения для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и которого лечат дулаглутидом в дозе 3,0 мг один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее увеличение дозы вводимого дулаглутида до 4,5 мг один раз в неделю.

68. Дулаглутид для применения при обеспечении длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающее:

а) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

б) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

в) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

69. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 68, дополнительно включающий увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекту вводили дозу 3,0 мг один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

70. Дулаглутид для применения при обеспечении длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающего:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель; и

б) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

71. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 70, дополнительно включающий увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекту вводили дозу 3,0 мг один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

72. Дулаглутид для применения для длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающего:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель; и

б) увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю.

73. Применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет 2 типа (Д2Т) и получающего 3,0 мг дозу дулаглутида один раз в неделю, но нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, включающее увеличение дозы вводимого дулаглутида до 4,5 мг один раз в неделю.

74. Применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающее:

а) введение указанному субъекту 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

б) введение указанному субъекту 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель;

в) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

75. Применение по варианту реализации 74, дополнительно включающее увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекта лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

76. Применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающее:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель; и

б) увеличение дозы до 3,0 мг один раз в неделю.

77. Применение по варианту реализации 76, дополнительно включающее увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю после того, как субъекта лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель.

78. Применение дулаглутида для изготовления лекарственного средства для длительного контроля веса у субъекта, нуждающегося в этом, включающее:

а) выявление субъекта, которого ранее лечили 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю в течение как минимум четырех недель; и

б) увеличение дозы до 4,5 мг один раз в неделю.

79. Дулаглутид для применения в соответствии с любым из указанных выше вариантов реализации, где дозу дулаглутида 3,0 или 4,5 мг вводят в 0,5 мл водной композиции, содержащей:

а) 0,07 мг лимонной кислоты;

б) 23,2 мг маннита;

в) 1,37 мг тринатрий цитрата;

г) полисорбат 80, в количестве от 0,125 до 0,25 мг.

80. Дулаглутид для применения в соответствии с вариантом реализации 79, где количество полисорбата составляет 0,125 мг.

81. Дулаглутид для применения по любому из вариантов реализации 79, 80, где композиция остается химически и физически стабильной в течение 24 месяцев при 2-8°C.

82. Дулаглутид для применения по любому из вариантов реализации 79-81, где композиция остается химически и физически стабильной в течение 14 дней при 30°C.

83. Дулаглутид для применения по любому из указанных выше вариантов реализации, где введение увеличенной дозы дулаглутида не приводит к неприемлемой переносимости.

84. Дулаглутид для применения в любом из указанных выше вариантов реализации, где уровень HbA1c субъекта снижается.

85. Дулаглутид для применения в любом из указанных выше вариантов реализации, где масса тела субъекта снижается.

Изобретение далее иллюстрируется следующими примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие.

Примеры

Клиническое исследование Фазы 2.

Клиническое исследование Фазы 2 предназначено для оценки безопасности и эффективности разового приема дулаглутида 3,0 и 4,5 мг один раз в неделю, вводимого по одному из двух алгоритмов подбора дозы, по сравнению с плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Д2Т), получавших лечение с монотерапией метформином. Исследование также предназначено для включения диагностических сравнений доз 3,0 и 4,5 мг с дулаглутидом 1,5 мг (самая высокая доза, одобренная регулирующими органами). Исследование предназначено для прогнозирования того, будут ли увеличенные дозы обеспечивать улучшенные клинические преимущества, включая большее снижение уровня HbA1c и большее снижение массы тела, с приемлемым профилем безопасности и переносимости.

Исследование выполнено в виде многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с параллельным контролем и плацебо-контролем с тремя периодами исследования (вводный курс, лечение и контроль безопасности) у пациентов с Д2Т с неадекватным гликемическим контролем только с метформином.

После скрининга и начального периода пациенты рандомизируются в соотношении 1:1:1:1 к еженедельным инъекциям дулаглутида 4,5, 3,0 или 1,5 мг или плацебо в комбинации со стабильными дозами метформина. В каждой из исследуемых групп по дозе дулаглутида (3,0 и 4,5 мг) пациенты случайным образом распределяются в соотношении 1:1 на один из двух алгоритмов подбора дозы дулаглутида, и участники получают лечение в течение 18 недель после рандомизации двойным слепым способом, включающим 6 недель фазы подбора и 12 недель фазы поддерживающей терапии используя конечную дозу. Во время фазы подбора доз 3,0 и 4,5 мг дозу дулаглутида увеличивают в течение 6 недель в соответствии с одним из двух алгоритмов: (1) пациенты получают дозу 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю в течение первых 4 недель (недели 1-4) с последующей дозой дулаглутида 3,0 мг один раз в неделю в течение следующих 2 недель (недели 5-6) (далее "Алгоритм 1" или "A1"); или (2) пациенты получали дулаглутид в дозе 0,75 мг один раз в неделю в течение первых 2 недель (недели 1-2), а затем дулаглутид в дозе 1,5 мг один раз в неделю в течение следующих 4 недель (недели 3-6) (далее "Алгоритм 2" или "A2"). Два алгоритма подбора выбираются на основе моделирования и симуляции, включая данные нескольких исследований Фаза 2 и Фаза 3, для оценки потенциального смягчающего эффекта от удвоенного увеличения подбираемых доз (т.е. Алгоритм 1) по сравнению с более длительным воздействием при более низких подбираемых дозах (т.е. Алгоритм 2).

В общей сложности скрининг прошли 505 пациентов и 318 пациентов были рандомизированы для лечения: плацебо, 82; дулаглутид 1,5 мг, 81; дулаглутид 3,0 мг, 79; дулаглутид 4,5 мг, 76. Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, отозвал свое согласие на участие в исследовании при посещении 4 и не получил никаких доз исследуемого препарата, поэтому 317 пациентов получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата и включали целевое лечение (ИТТ): плацебо, 81; дулаглутид 1,5 мг, 81; дулаглутид 3,0 мг, 79; дулаглутид 4,5 мг, 76.

Сводка изменений по сравнению с исходным уровнем в отношении HbA1c (%) и массы тела (кг) на 18 неделе в популяции ИТТ, исключая данные, собранные после выздоровления (пациенты, у которых было высокое содержание глюкозы в крови, нуждающихся в спасении с помощью другой терапии), и прекращение приема препарата после исследования приведены в табл. 1. Данные HbA1c также исключают результаты для пациентов, демонстрирующие большие необъяснимые колебания уровня HbA1c, которые считаются физиологически неправдоподобными и не согласуются с другой доступной клинической информацией.

Таблица 1

Изменение HbA1c (%) и массы тела (кг) на 18 неделе популяции ИТТ, за исключением данных о прекращении приема препаратов или прекращении приема исследуемых препаратов

Параметр	Изменение среднего НК от базового значения (СП) [n]				Разница среднего НК (95% ДИ)		
	ПБО	Дула 1,5	Дула 3,0	Дула 4,5	Дула 1,5 - ПБО	Дула 3,0 - Дула 1,5	Дула 4,5 - Дула 1,5
Изменение HbA1c (%)	-0,42 (0,097) [66]	-1,24** (0,094) [72]	-1,47** (0,097) [67]	-1,50** (0,101)[58]	-0,82** (-1,08, -0,56)	-0,22 (-0,48, 0,03)	-0,26 (-0,52, 0,00)
Изменение массы тела (кг)	-1,6 (0,41) [66]	-2,9* (0,40) [71]	-4,2**† (0,41) [68]	-4,4**† (0,43) [59]	-1,3* (-2,4, -0,2)	-1,3† (-2,4, -0,2)	-1,5† (-2,6, -0,3)

Сокращения:

ДИ = доверительный интервал;

среднее НК = среднее значение, определенное методом наименьших квадратов;

ПБО = плацебо;

*Р-значение для сравнения дулаглутида относительно плацебо <0,05;

**Р-значение для сравнения дулаглутида относительно плацебо <0,001;

†Р-значение для сравнения дулаглутида относительно дулаглутида 1,5 мг <0,05.

Примечания: Дула XX представляет собой XX миллиграммов дулаглутида, вводимых один раз в неделю.

На 18 неделе все три дозы дулаглутида значительно снижали HbA1c от исходного уровня по сравнению с плацебо и значительно снижали массу тела от исходного уровня по сравнению с плацебо. HbA1c снизился в среднем на -1,24% в группе с 1,5 мг дулаглутида по сравнению с -1,47% в группе с 3,0 мг дулаглутида (среднее НК разница лечения -0,22%; 95% ДИ -0,48%, 0,03%) и -1,50% в группе, получавшей дулаглутид 4,5 мг (среднее НК разница лечения -0,26%; 95% ДИ -0,52%, 0,00%). Масса тела снизилась в среднем на -2,9 кг в группе, получавшей дулаглутид 1,5 мг, по сравнению с -4,2 кг в группе, получавшей дулаглутид 3,0 мг (среднее НК разницы лечения -1,3 кг; 95% ДИ -2,4, 0,2), и -4,4 кг в группе, получавшей дулаглутид 4,5 мг (среднее НК разницы лечения -1,5 кг; 95% ДИ -2,6, -0,3). Инкрементная эффективность снижения HbA1c в обеих более высоких дозах по сравнению с 1,5 мг дулаглутида была выше в подгруппах пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c.

В табл. 2 приведены данные частоты тошноты, рвоты и диареи в зависимости от лечения, измеренную по распространенности (у любого пациента, у которого было новое или продолжающееся осложнение в течение интервала), частоте (у любого пациента, у которого осложнение началось в течение интервала), и первого появления (любой пациент, у которого было первое осложнение этого типа во время интервала) осложнений в течение 3 периодов времени (недели 0-6 [период подбора], недели 6-10 [первые 4 недели после завершения подбора для пациентов в группах с 3,0 мг дулаглутида и 4,5 мг дулаглутида] и недели 0-18 (период лечения)).

Таблица 2

Сводная информация о распространенности, заболеваемости и первом появлении тошноты, рвоты и диареи в зависимости от периода лечения и периода времени, а также у пациентов с намерениями лечиться

Осложнение/ Параметр/ Временной период	Плацебо (N=81) м/М (%)	Дула 1,5 (N=81) м/М (%)	Дула 3,0 (N=79) м/М (%)	Дула 4,5 (N=76) м/М (%)
Тошнота				
Распространенность				
Недели 0-6	3/81 (3,7)	16/81 (19,8)	16/79 (20,3)	17/76 (22,4)
Недели 6-10	1/81 (1,2)	9/81 (11,1)	8/78 (10,3)	14/75 (18,7)
Недели 0-18	4/81 (4,9)	18/81 (22,2)	19/79 (24,1)	23/76 (30,3)
Заболеваемость				
Недели 0-6	3/81 (3,7)	16/81 (19,8)	16/79 (20,3)	17/76 (22,4)
Недели 6-10	1/81 (1,2)	6/81 (7,4)	5/78 (6,4)	10/75 (13,3)
Недели 0-18	4/81 (4,9)	18/81 (22,2)	19/79 (24,1)	23/76 (30,3)
Появление				
Недели 0-6	3/81 (3,7)	16/81 (19,8)	16/79 (20,3)	17/76 (22,4)
Недели 6-10	1/81 (1,2)	2/81 (2,5)	3/78 (3,8)	5/75 (6,7)
Недели 0-18	4/81 (4,9)	18/81 (22,2)	19/79 (24,1)	23/76 (30,3)
Рвота				
Распространенность				
Недели 0-6	2/81 (2,5)	7/81 (8,6)	7/79 (8,9)	5/76 (6,6)
Недели 6-10	3/81 (3,7)	2/81 (2,5)	2/78 (2,6)	4/75 (5,3)
Недели 0-18	4/81 (4,9)	9/81 (11,1)	8/79 (10,1)	10/76 (13,2)
Заболеваемость				
Недели 0-6	2/81 (2,5)	7/81 (8,6)	7/79 (8,9)	5/76 (6,6)
Недели 6-10	2/81 (2,5)	2/81 (2,5)	2/78 (2,6)	3/75 (4,0)
Недели 0-18	4/81 (4,9)	9/81 (11,1)	8/79 (10,1)	10/76 (13,2)
Появление				
Недели 0-6	2/81 (2,5)	7/81 (8,6)	7/79 (8,9)	5/76 (6,6)
Недели 6-10	2/81 (2,5)	2/81 (2,5)	1/78 (1,3)	3/75 (4,0)
Недели 0-18	4/81 (4,9)	9/81 (11,1)	8/79 (10,1)	10/76 (13,2)
Понос				
Распространенность				
Недели 0-6	5/81 (6,2)	6/81 (7,4)	11/79 (13,9)	9/76 (11,8)
Недели 6-10	2/81 (2,5)	4/81 (4,9)	10/78 (12,8)	9/75 (12,0)
Недели 0-18	9/81 (11,1)	9/81 (11,1)	19/79 (24,1)	15/76 (19,7)
Заболеваемость				
Недели 0-6	5/81 (6,2)	6/81 (7,4)	11/79 (13,9)	9/76 (11,8)
Недели 6-10	1/81 (1,2)	3/81 (3,7)	5/78 (6,4)	7/75 (9,3)
Недели 0-18	9/81 (11,1)	9/81 (11,1)	19/79 (24,1)	15/76 (19,7)
Появление				
Недели 0-6	5/81 (6,2)	6/81 (7,4)	11/79 (13,9)	9/76 (11,8)
Недели 6-10	1/81 (1,2)	2/81 (2,5)	5/78 (6,4)	5/75 (6,7)
Недели 0-18	9/81 (11,1)	9/81 (11,1)	19/79 (24,1)	15/76 (19,7)

Сокращения:

м = количество пациентов с осложнениями в течение интервала;

М = количество пациентов с данными за интервал;

N = количество рандомизированных и пролеченных пациентов;

Недели = недели.

Частота тошноты и рвоты была выше во всех трех группах дулаглутид по сравнению с плацебо в течение всех трех временных интервалов. Наблюдалась реакция доза-ответ относительно частоты тошноты в целом (недели 0-18) в группах с дулаглутидом, с наибольшей частотой в группе с 4,5 мг дулаглутид (30,3%). В каждой группе лечения дулаглутидом тошнота была наиболее частой в течение периода подбора (0-6 неделя) и уменьшалась с 6-10 недель и выше. Распространенность рвоты варьировала от 6,6 до 8,9% в группах дулаглутид в течение периода подбора и снижалась в течение недели 6-10. В течение всех трех временных интервалов частота диареи была в основном одинаковой в группах плацебо и дулаглутид 1,5 мг и выше в группах с более высокой дозой. Более частые сообщения о диарее в группах, получавших дулаглутид 3,0 и 4,5 мг в течение первых 6 недель, продолжались в течение периода 6-10 недель и затем снижались. Заболеваемость диареей была выше в группах с более высокими дозами по сравнению с группой 1,5 мг в течение периода подбора до того, как пациенты получали дозы 3,0 или 4,5 мг; следовательно, похоже, что различия не были полностью связаны с дозой. С точки зрения частоты

тяжелой тошноты, поноса и рвоты, некоторые пациенты имели какие-либо серьезные осложнения, и частота была в целом аналогична во всех четырех группах.

Несмотря на то, что частота тошноты, рвоты и диареи увеличивалась у пациентов, получавших лечение дулаглутидом в зависимости от дозы, и доля пациентов, прекративших лечение из-за неблагоприятных осложнений, была выше по сравнению с группой дулаглутид 1,5 мг, разница частоты осложнений между группами с высокой дозой и 1,5 мг была небольшой, а частота соответствующих осложнений со стороны ЖК тракта и прекращения лечения была ниже, чем частота, наблюдаемая у завершивших исследование дулаглутид с более короткой продолжительностью, которые включали пациентов, получавших нетитрованные дозы $\geq 3,0$ мг, что указывало на то, что алгоритмы титрования A1 и A2 оказали благотворное влияние.

Число пациентов, рандомизированных по алгоритму подбора, в группах с дулаглутидом 3,0 и 4,5 мг было следующим: дулаглутид 3,0 мг A1, 41; дулаглутид 3,0 мг A2, 38; дулаглутид 4,5 мг A1, 39; дулаглутид 4,5 мг A2, 37. В табл. 3 приведены данные о частоте тошноты, рвоты и диареи в зависимости от дозы и алгоритма подбора для двух групп с более высокими дозами, которые измеряются по распространенности, частоте и первому появлению в течение трех ключевых периодов времени (недели 0-6 [период подбора]), недели 6-10 и недели 0-18 [период лечения]).

Таблица 3

Сведенные данные распространенности, заболеваемости и первого появления тошноты, рвоты и диареи с помощью алгоритма дозы и подбора (Дулаглутид 3,0 мг и Дулаглутид 4,5 мг) и периода времени, популяция больных включенных в лечение

Осложнение/ Параметр/ Временной период	Группы лечение/алгоритм				Группы алгоритмов	
	3,0 A1 (N=41) м/М (%)	3,0 A2 (N=38) м/М (%)	4,5 A1 (N=39) м/М (%)	4,5 A2 (N=37) м/М (%)	A1 (N=80) м/М (%)	A2 (N=75) м/М (%)
Тошнота						
Распространенность						
Недели 0-6	11/41 (26,8)	5/38 (13,2)	7/39 (17,9)	10/37 (27,0)	18/80 (22,5)	15/75 (20,0)
Недели 6-10	5/40 (12,5)	3/38 (7,9)	6/38 (15,8)	8/37 (21,6)	11/78 (14,1)	11/75 (14,7)
Недели 0-18	12/41 (29,3)	7/38 (18,4)	11/39 (28,2)	12/37 (32,4)	23/80 (28,8)	19/75 (25,3)
Заболеваемость						
Недели 0-6	11/41 (26,8)	5/38 (13,2)	7/39 (17,9)	10/37 (27,0)	18/80 (22,5)	15/75 (20,0)
Недели 6-10	2/40 (5,0)	3/38 (7,9)	6/38 (15,8)	4/37 (10,8)	8/78 (10,3)	7/75 (9,3)
Недели 0-18	12/41 (29,3)	7/38 (18,4)	11/39 (28,2)	12/37 (32,4)	23/80 (28,8)	19/75 (25,3)
Появление						
Недели 0-6	11/41 (26,8)	5/38 (13,2)	7/39 (17,9)	10/37 (27,0)	18/80 (22,5)	15/75 (20,0)
Недели 6-10	1/40 (2,5)	2/38 (5,3)	3/38 (7,9)	2/37 (5,4)	4/78 (5,1)	4/75 (5,3)
Недели 0-18	12/41 (29,3)	7/38 (18,4)	11/39 (28,2)	12/37 (32,4)	23/80 (28,8)	19/75 (25,3)
Рвота						
Распространенность						
Недели 0-6	6/41 (14,6)	1/38 (2,6)	3/39 (7,7)	2/37 (5,4)	9/80 (11,3)	3/75 (4,0)
Недели 6-10	1/40 (2,5)	1/38 (2,6)	0/38	4/37 (10,8)	1/78 (1,3)	5/75 (6,7)
Недели 0-18	6/41 (14,6)	2/38 (5,3)	4/39 (10,3)	6/37 (16,2)	10/80 (12,5)	8/75 (10,7)
Заболеваемость						
Недели 0-6	6/41 (14,6)	1/38 (2,6)	3/39 (7,7)	2/37 (5,4)	9/80 (11,3)	3/75 (4,0)
Недели 6-10	1/40 (2,5)	1/38 (2,6)	0/38	3/37 (8,1)	1/78 (1,3)	4/75 (5,3)
Недели 0-18	6/41 (14,6)	2/38 (5,3)	4/39 (10,3)	6/37 (16,2)	10/80 (12,5)	8/75 (10,7)
Появление						
Недели 0-6	6/41 (14,6)	1/38 (2,6)	3/39 (7,7)	2/37 (5,4)	9/80 (11,3)	3/75 (4,0)
Недели 6-10	0/40	1/38 (2,6)	0/38	3/37 (8,1)	0/78	4/75 (5,3)
Недели 0-18	6/41 (14,6)	2/38 (5,3)	4/39 (10,3)	6/37 (16,2)	10/80 (12,5)	8/75 (10,7)
Понос						
Распространенность						
Недели 0-6	7/41 (17,1)	4/38 (10,5)	6/39 (15,4)	3/37 (8,1)	13/80 (16,3)	7/75 (9,3)
Недели 6-10	4/40 (10,0)	6/38 (15,8)	5/38 (13,2)	4/37 (10,8)	9/78 (11,5)	10/75 (13,3)
Недели 0-18	8/41 (19,5)	11/38 (28,9)	9/39 (23,1)	6/37 (16,2)	17/80 (21,3)	17/75 (22,7)
Заболеваемость						
Недели 0-6	7/41 (17,1)	4/38 (10,5)	6/39 (15,4)	3/37 (8,1)	13/80 (16,3)	7/75 (9,3)
Недели 6-10	0/40	5/38 (13,2)	5/38 (13,2)	2/37 (5,4)	5/78 (6,4)	7/75 (9,3)
Недели 0-18	8/41 (19,5)	11/38 (28,9)	9/39 (23,1)	6/37 (16,2)	17/80 (21,3)	17/75 (22,7)
Появление						
Недели 0-6	7/41 (17,1)	4/38 (10,5)	6/39 (15,4)	3/37 (8,1)	13/80 (16,3)	7/75 (9,3)
Недели 6-10	0/40	5/38 (13,2)	3/38 (7,9)	2/37 (5,4)	3/78 (3,8)	7/75 (9,3)
Недели 0-18	8/41 (19,5)	11/38 (28,9)	9/39 (23,1)	6/37 (16,2)	17/80 (21,3)	17/75 (22,7)

Сокращения:

A1 = алгоритм 1;

A2 = алгоритм 2;

м = количество пациентов с осложнением в течение интервала;

M = количество пациентов с данными за интервал;

N = количество рандомизированных и пролеченных пациентов;

Недели = недели;

Распространенность = учитывается любой пациент, у которого было новое или продолжающееся осложнение в течение интервала;

Заболеваемость = учитывается любой пациент, у которого было осложнение, начавшееся в течение интервала;

Появление = учитывается любой пациент, у которого было первое появление такого типа в течение интервала.

Частота тошноты схожа с A1 и A2 в целом; есть различие в группе 3,0 мг с более низкой частотой в подгруппе A2 по сравнению с подгруппой A1, но считается, что это различие вряд ли связано с алгоритмами подбора, как предполагается аналогичными частотами в группе 4,5 мг A1 и A2 подгруппы. Большинство случаев тошноты происходит в течение периода подбора, при этом приходит мало сообщений о новых осложнениях при повышении дозы до конечных доз (недели 6-10).

Частота рвоты схожа с A1 и A2 в целом; больше пациентов в подгруппе A1, чем в подгруппе A2, имели случаи в группе, получавшей дулаглутид 3,0 мг, и больше пациентов имели случаи в подгруппе A2, чем в подгруппе A1, в группе, получавшей дулаглутид 4,5 мг, но, как и в случае тошноты, как описано выше, эти различия считаются не связанными с алгоритмами подбора, поскольку различия между подгруппами A1 и A2 в группах 3,0 и 4,5 мг были противоположными. Большинство случаев рвоты с A1 происходит в течение периода подбора и о нескольких новых случаях сообщалось после повышения до конечных доз (недели 6-10). При использовании A2 частота рвоты была ниже в течение периода подбора, оставалась на том же уровне в течение периода 6-10 недель и начала снижаться после 10 недели и оставалась ниже до 18 недели.

Распространенность и частота возникновения диареи в течение периода подбора (недели 0-6) были выше в подгруппах дулаглутид 3,0 мг A1 и дулаглутид 4,5 мг A1 и ниже в подгруппах дулаглутид 3,0 мг A2 и 4,5 мг A2. В течение недель 6-10 распространенность и заболеваемость были ниже в подгруппах дулаглутид 3,0 мг A1 и 4,5 мг дулаглутид A2 и выше в подгруппах дулаглутид 3,0 мг A2 и 4,5 мг дулаглутид A1.

Наблюдаемая закономерность возникновения этих случаев в A1 по сравнению с A2 позволяет предположить, что, начиная с более низкой дозы дулаглутид (0,75 мг дулаглутид [используется в A2] по сравнению с 1,5 мг дулаглутид [используется в A1]), можно снизить осложнение переносимости ЖК трактом в течение периода подбора. Более медленное снижение частоты этих случаев в группе A2 по сравнению с группой A1 во время финальной фазы аптитрации (недели 6-10) позволяет предположить, что может потребоваться более длительный период подбора, чтобы учесть развитие тахифилаксии в отношении побочных эффектов со стороны ЖК тракта от дулаглутид.

Как отмечалось выше, более ранние исследования доз в 3,0 мг и более привели к увеличению частоты пульса, что отчасти способствовало прекращению приема 3,0 мг в более раннем исследовании. Таким образом, изменения в частоте пульса были также измерены в настоящем исследовании и собранные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Изменение базовой частоты ударов сердца при лечении популяции ИТТ

Время (недели)	Изменения среднего НК ЧП (уд/мин) (95% ДИ) [n]			
	Плацебо	Дула 1,5	Дула 3,0	Дула 4,5
2	0,22 (-1,50, 1,95) [80]	1,77 (0,03, 3,50) [80]	1,87 (0,12, 3,62) [79]	1,91 (0,12, 3,70) [76]
4	-0,98 (-2,62, 0,66) [79]	1,09 (-0,57, 2,75) [78]	1,38 (-0,28, 3,05) [79]	1,97 (0,25, 3,69) [74]
6	-1,97 (-3,71, -0,23) [76]	0,52 (-1,22, 2,27) [77]	1,72 (-0,04, 3,47) [77]	2,07 (0,27, 3,87) [74]
7	-0,85 (-2,45, 0,75) [77]	2,13 (0,50, 3,75) [76]	2,37 (0,75, 4,00) [77]	3,94 (2,27, 5,61) [74]
8	-0,06 (-1,90, 1,79) [76]	1,83 (-0,03, 3,68) [76]	1,86 (-0,00, 3,73) [76]	4,70 (2,78, 6,62) [72]
9	0,04 (-1,86, 1,77) [76]	0,79 (-1,04, 2,62) [75]	2,28 (0,44, 4,11) [76]	3,85 (1,96, 5,75) [71]
10	-1,80 (-3,53, -0,08) [77]	0,78 (-0,97, 2,52) [76]	2,18 (0,43, 3,93) [77]	2,65 (0,84, 4,46) [71]
14	0,28 (-1,44, 2,00) [76]	-0,22 (-1,97, 1,53) [73]	0,58 (-1,15, 2,31) [78]	2,11 (0,29, 3,92) [69]
18	-1,40 (-3,20, 0,41) [75]	-0,71 (-2,55, 1,12) [72]	-0,04 (-1,86, 1,78) [75]	0,70 (-1,18, 2,58) [70]

Сокращения:

НК = наименьшие квадраты;

ЧП = частота пульса;

Недели = недели;

ДИ = доверительный интервал;

n = размер выборки.

Как указано в табл. 4, средние изменения частоты пульса в группах дулаглутида были одинаковыми в течение всего периода лечения, а в конце исследования были сходными.

С точки зрения определения оптимальной стратегии подбора дозы, пациенты, начавшие лечение с дулаглутида 0,75 мг (в течение 2 недель, A1), имели первоначально меньше проблем с желудочно-кишечным трактом, чем пациенты, которые начали с дулаглутида 1,5 мг (в течение 4 недель, A2), но эти различия не сохранялись при дальнейшем повышении дозы до 1,5 мг с использованием A1. Различия были также отмечены между A1 и A2 в группе, получавшей дулаглутид 4,5 мг, после того, как пациенты были повышены до конечных доз (в группе A1 с 3,0 до 4,5 мг; в группе A2 с 1,5 до 4,5 мг), с переносимостью немного ниже у пациентов в группе A2. Эти результаты свидетельствуют о том, что дальнейшие корректировки в алгоритмах могут быть способны оптимизировать подбор дулаглутида при более высоких дозах в отношении продолжительности подбора и уровней доз, необходимых для дальнейшей минимизации риска возникновения проблем переносимости.

Исследование Фазы 3.

Фаза 3, многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование на параллельной основе разработано с тремя периодами исследования (вводный, лечение и наблюдение за безопасностью) у пациентов с Д2Т с неадекватным гликемическим контролем только метформином; исследование длится 52 недели, с первичной конечной точкой на 36 неделе. Исследование предназначено для оценки эффективности и безопасности разового еженедельного введения дулаглутида 3,0 и 4,5 мг по сравнению с однократным введением дулаглутида 1,5 мг.

Минимальный размер выборки составляет приблизительно 1800 пациентов, предполагающих зарегистрированный (рандомизированный) 15%-ный коэффициент отсева, чтобы получить приблизительно 510 завершивших лечение в группе в течение 36 недель. На третьем посещении пациенты рандомизированы в соотношении 1:1:1 к еженедельным инъекциям дулаглутида 4,5, 3,0 или 1,5 мг в комбинации со стабильными дозами метформина.

Исследуемые дозы 4,5 и 3,0 мг вводят в соответствии с алгоритмом подбора, разработанным на основе ФК/ФД-моделирования осложнений в форме тошноты и рвоты из исследования Фазы 2, описанного выше, с целью дальнейшего облегчения нежелательных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Моделирование воздействия отклика ФК/ФД данных исследования Фазы 2 также предсказывает, что ежедневная частота тошноты и рвоты при более высоких дозах дулаглутида будет самой низкой в алгоритмах, начиная с дозы 0,75 мг с более медленным увеличением дозы в течение 8-недельного периода, обеспечивая достаточно времени для развития толерантности. Основываясь на этих результатах, па-

циентов в настоящем исследовании подбирают через последовательные 4-недельные сегменты лечения, начиная с 0,75 мг один раз в неделю, а затем 1,5 мг один раз в неделю. На 8-й неделе пациенты, рандомизированные в группу 1,5 мг дулаглутида, продолжают прием этой дозы до конца периода лечения. Пациентам, рандомизированным в группу 3,0 мг дулаглутида, увеличивают до 3,0 мг один раз в неделю на 8-й неделе, и они будут продолжать принимать эту дозу до конца периода лечения. Пациентов, отнесенных к группе с 4,5 мг дулаглутида, увеличивают до 3,0 мг один раз в неделю на 8 неделе в течение 4 недель с последующим увеличением до конечной дозы 4,5 мг один раз в неделю на 12 неделе. Участники исследования проходят лечение в течение 52 недель, причем основные цели оцениваются на 36 неделе. Эта стратегия постепенного поэтапного подбора дозы предназначена для дальнейшего улучшения переносимости ЖК трактом доз 3,0 и 4,5 мг относительно дозы, наблюдаемой в исследовании Фазы 2, описанном выше.

Исследования стабильности композиции.

Получают демонстрационную серию, содержащую различные концентрации дулаглутида в композиции, используемую для утвержденных в настоящее время доз дулаглутида, и образцы помещают в коммерческую первичную упаковку для дулаглутида, как указано в табл. 5.

Таблица 5

Композиция демонстрационной серии

Концентрация дулаглутида	3,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг/мл
Цитрат натрия	2,74 мг/мл
Лимонная кислота безводная	0,13 мг/мл
Маннит	46,4 мг/мл
Полисорбат-80	0,02%
Первичная упаковка	BD Gen 2 1 мл длинной, плунжер без покрытия, West

Образцы помещают на стабильность на срок до 24 месяцев. Однако через 3 месяца исследование было прекращено из-за наблюдаемого снижения уровня ПС80. Данные, полученные по концентрациям ПС80, анализируются в программном обеспечении JMP 12.1.0 для прогнозирования содержания ПС80 в условиях длительного хранения в течение 24 месяцев. Рассчитывается энергия активации (E_a) деградации ПС80 и используется для прогнозирования содержания ПС80 в течение длительного хранения. На основе полиномиальной модели второй степени точечная оценка для энергии активации E_a составляет 15,24 ккал/моль, а нижний 95% доверительный предел был 12,85 ккал/моль. Основываясь на этом анализе, с начальным уровнем ПС80 в 0,02% (мас./об.), прогнозируемый на 24 месяца прогноз ПС80 для композиции с 12 мг/мл дулаглутида, как ожидается, будет ниже предела спецификации для текущего коммерческого дулаглутида. 24-месячный прогноз ПС80 для композиции 9 мг/мл дулаглутида также будет близок к пределу спецификации.

Чтобы оценить риск несоответствия спецификации содержания ПС80 (НСС) в течение 24 месяцев длительного хранения, выполняется моделирование по методу Монте-Карло в программном обеспечении R 3.4.0 с использованием исторических данных по дулаглутиду. Риски НСС, связанные с каждым уровнем высокой концентрации, приведены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты моделирования методом Монте-Карло за 24-месяца риска НСС ПС80

Концентрация дулаглутида	Вероятность ПС80% (мас./об.) НСС после 24 месяцев хранения при 2-8 °C	
	$E_a = 15,24$	$E_a = 12,85$
6 мг/мл	5×10^{-5}	0,06692
9 мг/мл	0,10279	0,96191
12 мг/мл	0,89239	1

Результаты моделирования Монте-Карло показали чрезмерную деградацию с использованием асимптотического нижнего доверительного предела энергии активации и, таким образом, уровней высокого риска для срока годности при хранении. ПС80 присутствует в композиции дулаглутида для обеспечения защиты от физических нагрузок, и нижний предел спецификации ПС80 был установлен для обеспечения достаточного присутствия ПС80 в течение максимально возможного срока годности и периодов использования для обеспечения такой физической защиты.

Принимая во внимание предварительный анализ данных исследования стабильности разработки, свидетельствующий о том, что гидролиз полисорбата-80 был повышен в композициях с более высокой концентрацией дулаглутида, было решено изучить модификации композиции. Повышение уровня полисорбата-80 в композиции может привести к адекватному интактному полисорбату-80 в конце срока годности, но гидролиз более высоких количеств полисорбата-80 может привести к появлению видимых частиц. Таким образом, было начато исследование диапазона поверхностно-активных веществ, чтобы оценить влияние различных уровней поверхностно-активных веществ на стабильность.

Получали образцы, содержащие дулаглутид в концентрациях 3, 6, 9 и 12 мг/мл, 10 mM цитратный

буфер, 46,4 мг/мл маннита и ПС80 в диапазоне от 0,002 до 0,05%, наполняли бутылочки и помещали на стабильность при 30°C. Образцы отбирают через 0, 12, 25, 35, 46 и 74 дня и тестируют на наличие свободной олеиновой кислоты (СОК) - продукта гидролиза ПС80 - и твердых частиц. Данные показывают увеличение СОК с увеличением концентрации для композиций с более высоким содержанием дулаглутида. При той же концентрации дулаглутида повышенные концентрации СОК одинаковы для композиций, имеющих 0,02 и 0,05% исходного уровня полисорбата-80. Твердые частицы, измеренные с помощью визуализации микропотока (ВМП), являются эквивалентными для всех композиций, независимо от уровня дулаглутида или полисорбата-80. Результаты подтверждают пригодность увеличения начальных уровней полисорбата-80 до 0,05% без ущерба для стабильности дулаглутида.

На основании результатов исследования стабильности разработки и исследования поверхностно-активного вещества проводится подробный статистический анализ всех доступных данных. Анализ приводит к выводу, что уровень исходного полисорбата-80 в композиции для концентраций 6,0 и 9,0 мг/мл должен быть увеличен с 0,02 до 0,025% (мас./об.). Этот повышенный уровень выбран для обеспечения высокой вероятности того, что даже в конце срока годности будет достаточно полисорбата-80, соответствующего действующим утвержденным спецификациям для коммерческого продукта.

Получают вторую демонстрационную серию, содержащую те же концентрации, что и в первой демонстрационной серии, описанной выше, за исключением увеличения концентрации ПС80, как указано в табл. 7.

Таблица 7

Параметры второй демонстрационной серии

Концентрация дулаглутида	3,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг/мл
Цитрат натрия	2,74 мг/мл
Лимонная кислота безводная	0,13 мг/мл
Маннит	46,4 мг/мл
Полисорбат-80	0,025%
Первичная упаковка	BD Gen 2 1 мл длинный шприц, плунжер без покрытия West

Образцы помещают на стабильность при 5, 25 и 30°C. Результаты образцов, выдерживаемых до шести месяцев при 5 и 25°C и один месяц при 30°C, показывают, что концентрированные композиции являются химически и физически стабильными и что концентрация ПС80 будет оставаться выше нижнего предела спецификации в течение срока годности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ улучшения гликемического контроля у нуждающегося в этом субъекта с диабетом 2 типа (Д2Т), включающий:

- а) введение указанному субъекту первоначальной дозы 0,75 мг дулаглутида один раз в неделю;
- б) увеличение дозы до 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю;
- в) увеличение дозы до 3,0 мг дулаглутида один раз в неделю после четырех недель на дозе 1,5 мг;
- г) увеличение дозы до 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю после четырех недель на дозе 3,0 мг.

2. Способ по п.1, в котором увеличение дозы на каждом из этапов от б) до г) проводится, когда существует необходимость в снижении уровня HbA1c у субъекта.

3. Способ по п.2, в котором введение 4,5 мг дулаглутида не приводит к неприемлемой желудочно-кишечной непереносимости в сравнении с введением дозы 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.

4. Способ по п.3, в котором введение 4,5 мг дулаглутида один раз в неделю приводит к большему снижению массы тела, чем введение дозы 1,5 мг дулаглутида один раз в неделю.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2