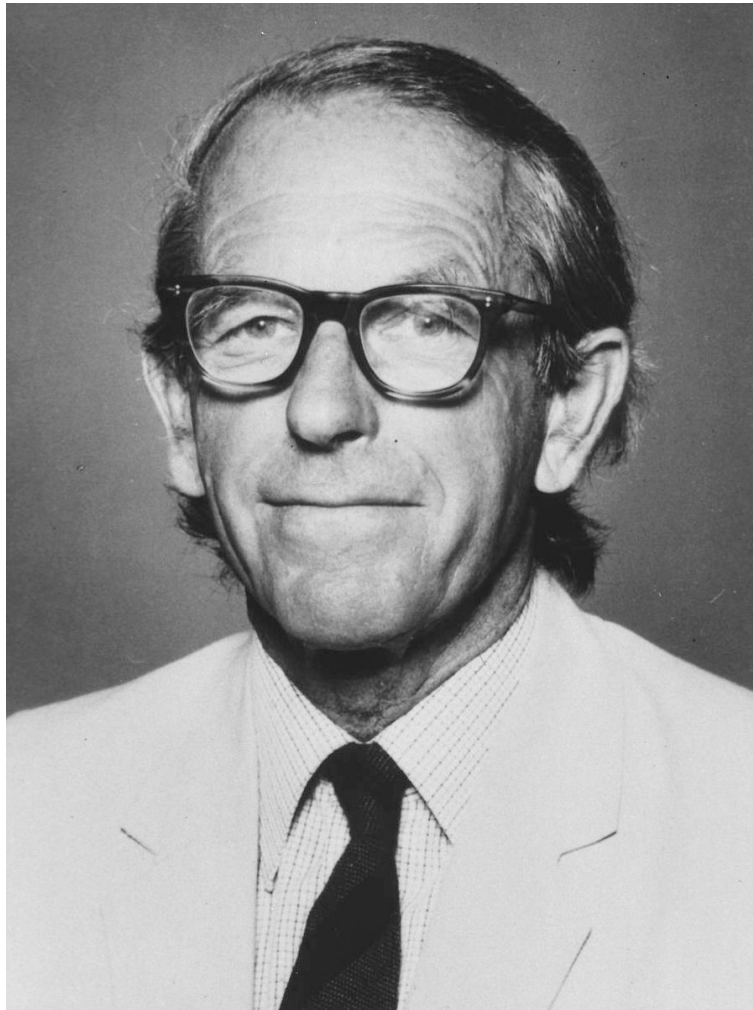


# Аналоги инсулина

Презентацию подготовила  
Студентка лечебного факультета 640 группы  
ПСПБГМУ имени академика И.П.Павлова  
Кольцова Евгения Романовна  
Преподаватель: к.м.н. Залевская Алсу Гафуровна

- 1921 г. - Фредерик Бантинг и Чарлз Герберт Бест получили инсулин
- 1922 г. - успешное применение инсулина у больного с СД
- 1923 г. - Бантинг получает Нобелевскую премию





**Фредерик  
Сенгер**



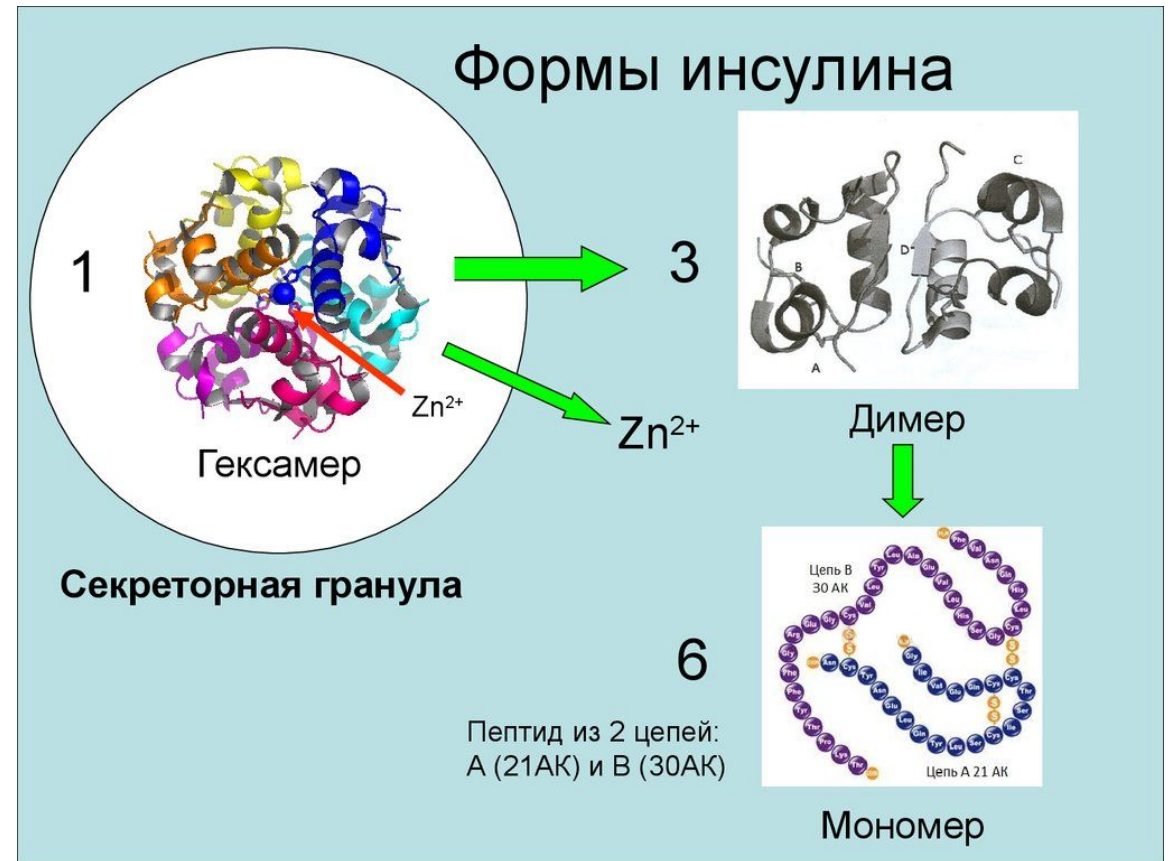
**Дороти Мэри Кроуфут-  
Ходжкин**

# Историческая справка

## Классификация препаратов инсулина по происхождению

- Инсулины животного происхождения (главным образом препараты свиного инсулина)
- Препараты инсулина человека полусинтетические
- Препараты инсулина человека генно-инженерные (ДНК-рекомбинантные, получаемые методом генной инженерии)

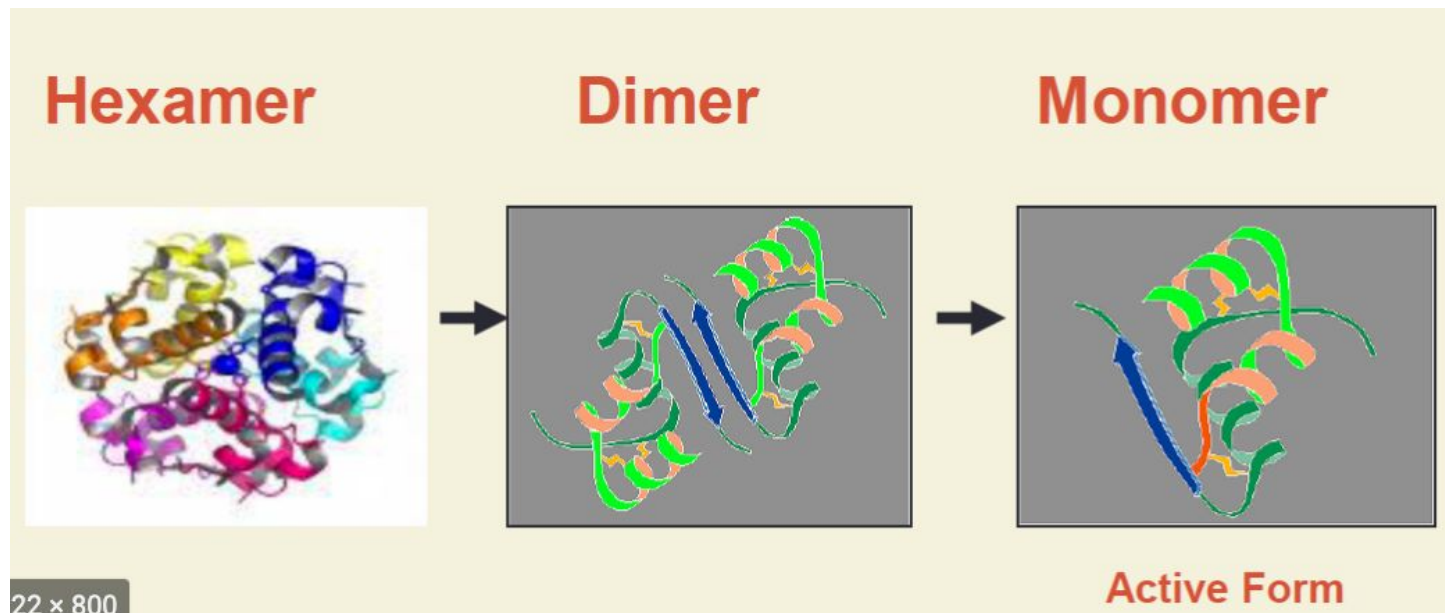
- Инсулин – это пептидный гормон (51 а.о.), образующийся в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы.
- Мономер инсулина состоит из двух полипептидных цепей – А (21 а.о.) и В (30 а.о.), которые соединены между собой через остатки цистеина 2-мя S–S СВЯЗЯМИ



Гексамер является формой хранения инсулина, тогда как мономер является активной формой гормона

---

- Как только гексамеры секретируются из  $\beta$ -клеток островков Лангерганса и диффундируют в кровь, комбинация электростатического отталкивания и градиента концентрации инсулина способствует диссоциации гексамера на димеры и мономеры, при этом именно последние проявляют биологическую активность.



- Изучение структуры инсулина и определение важных участков молекулы, ответственных за формирование димерных, гексамерных контактов способствовало разработке аналогов инсулина.
- Одним из последних достижений в оптимизации инсулинотерапии стала разработка **быстродействующих и базальных** инсулиновых аналогов.

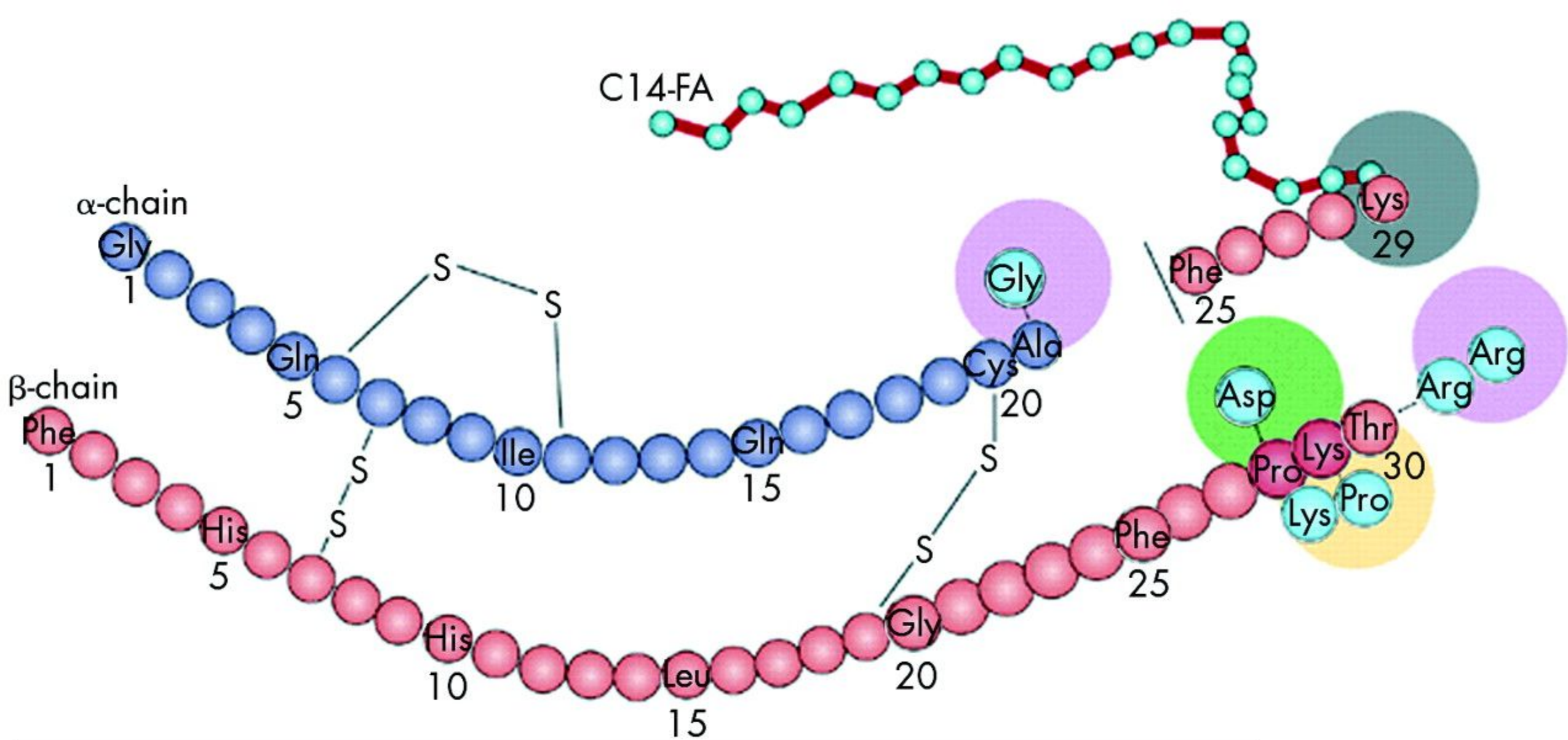
# Аналоги инсулина

- **это** модифицированные молекулы **инсулина** для создания оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей базальное беспиковое действие пролонгированных препаратов или более быстрое начало действия **инсулина** ультракороткого действия для обеспечения постпрандиального пика.



# АНАЛОГИ ИНСУЛИНА

- Аналоги инсулина ультракороткого действия (Rapid-Acting Insulins)
  - инсулин лизпро (Хумалог)
  - инсулин аспарт (НовоРапид Пенфил, НовоРапид ФлексПен)
  - инсулин глулизин
- Аналоги инсулина длительного действия (Long-Acting Insulins, Basal analogs)
  - инсулин гларгин (Лантус)
  - инсулин детемир (Левемир Пенфилл)
  - инсулин деглудек (Тресиба Пенфилл) - сверхдлительного действия



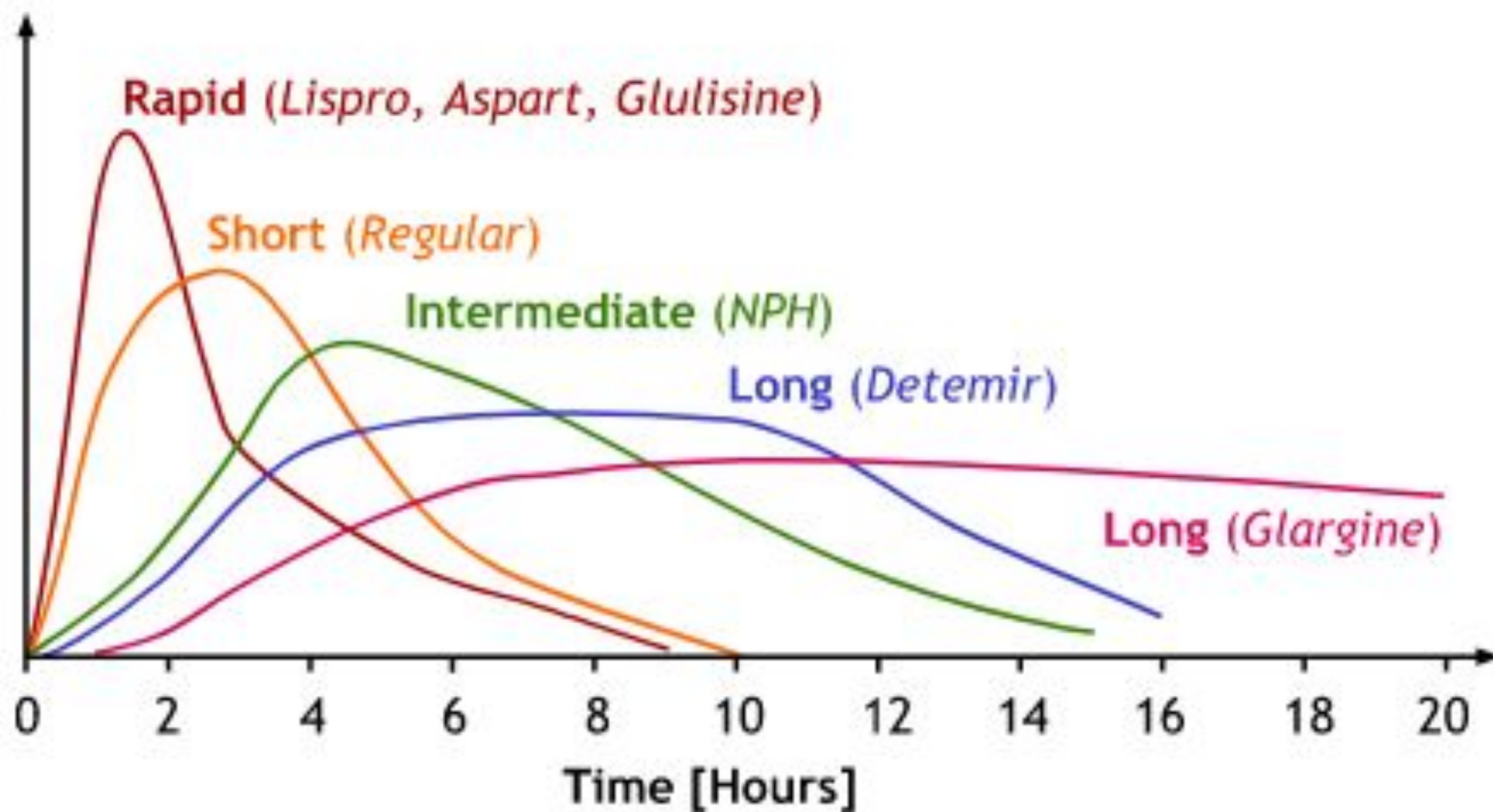
### Fast-acting analogues

● Insulin lispro
 ● Insulin aspart

### Long-acting analogues

● Insulin glargine
 ● Determir insulin

Relative Insulin Effect



# Аналоги инсулина ультракороткого действия

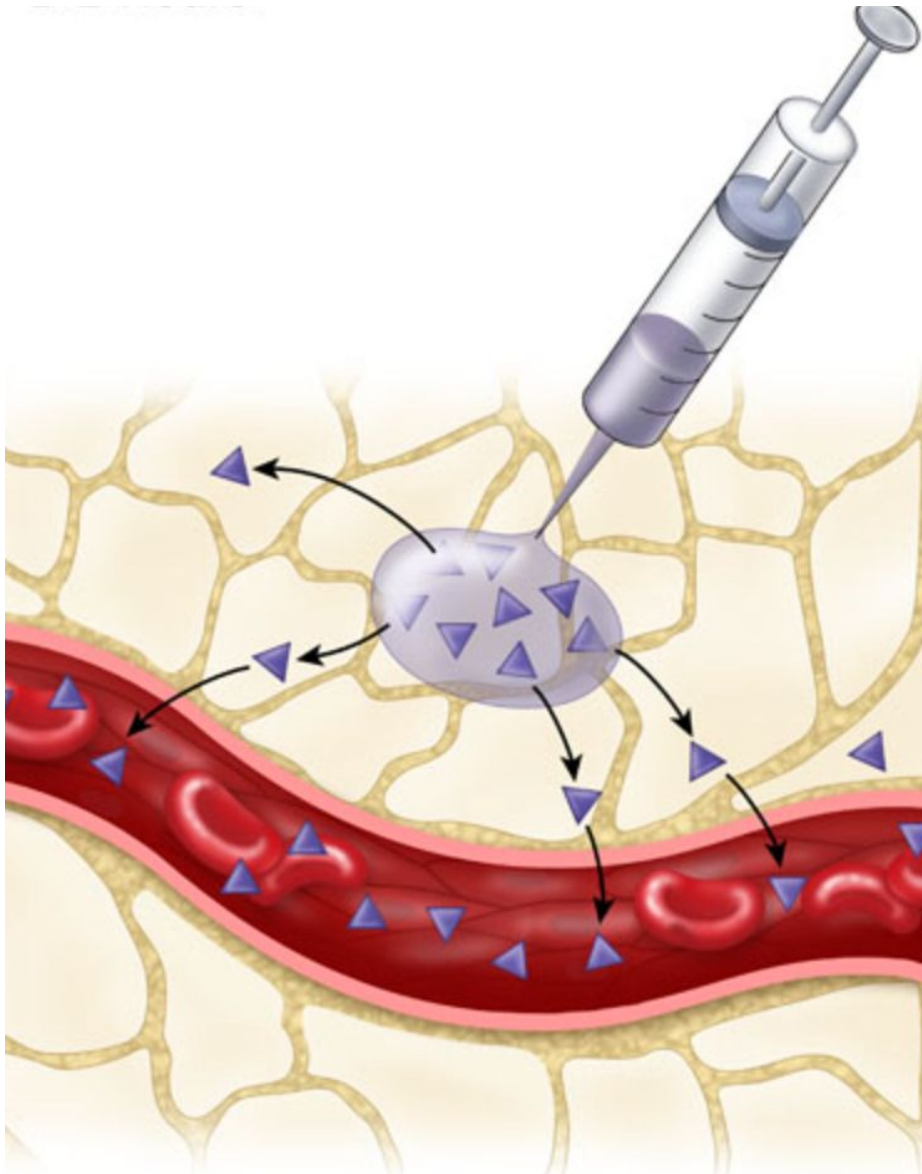
- - в растворе плохо гексамеризуются
- - при попадании в ткань происходит ускоренная диссоциация на ди- и мономеры
- - быстрое поступление инсулина в кровь

# Аналоги инсулина ультракороткого действия

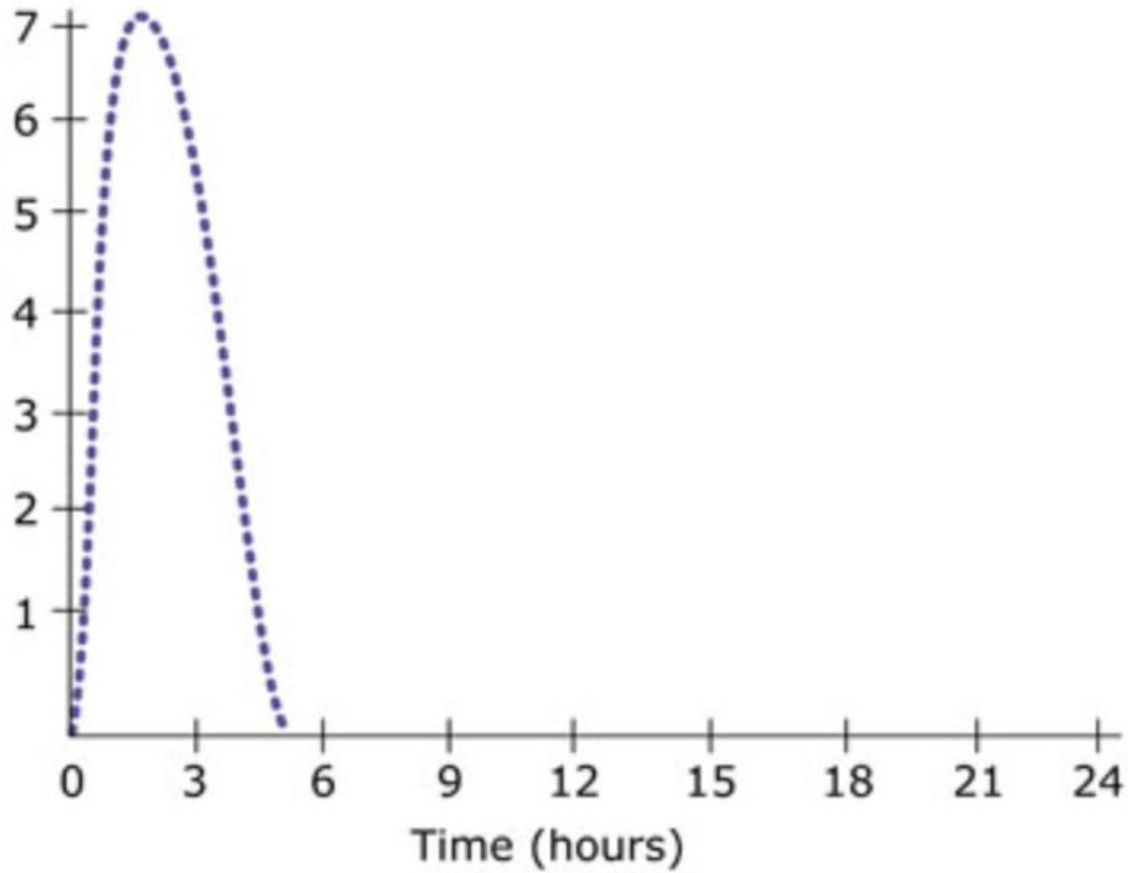


- Ослабление димерных контактов мономеров инсулина привело к получению аналогов короткого/быстрого действия (болюсные инсулины).
- Начинают действовать через 5–15 мин после их подкожного введения
- пик действия наступает через 1–2 часа
- общая длительность действия не превышает 4-х часов.
- Таким образом, эти инсулины предназначены для эффективного контроля гипергликемии перед/сразу после приема пищи.

QUESTION



Glucose infusion rate (mg/kg/min)



ANSWER

# Аналоги инсулина длительного действия

- Инсулин гларгин - в ПЖК образует микропреципитаты, из которых постепенно высвобождается гларгин и его активные метаболиты
- Инсулин детемир - в ПЖК самоассоциируется с образованием дигексамеров и связывается с альбуминами посредством боковой жирнокислотной цепи. Медленно высвобождается в кровоток, где частично связывается с альбуминами плазмы ("кровяное депо")
- Инсулин деглудек - в ПЖК образует растворимые стабильные мультигексамеры --> постепенная равномерная диссоциация с высвобождением мономеров инсулина деглудек в кровь

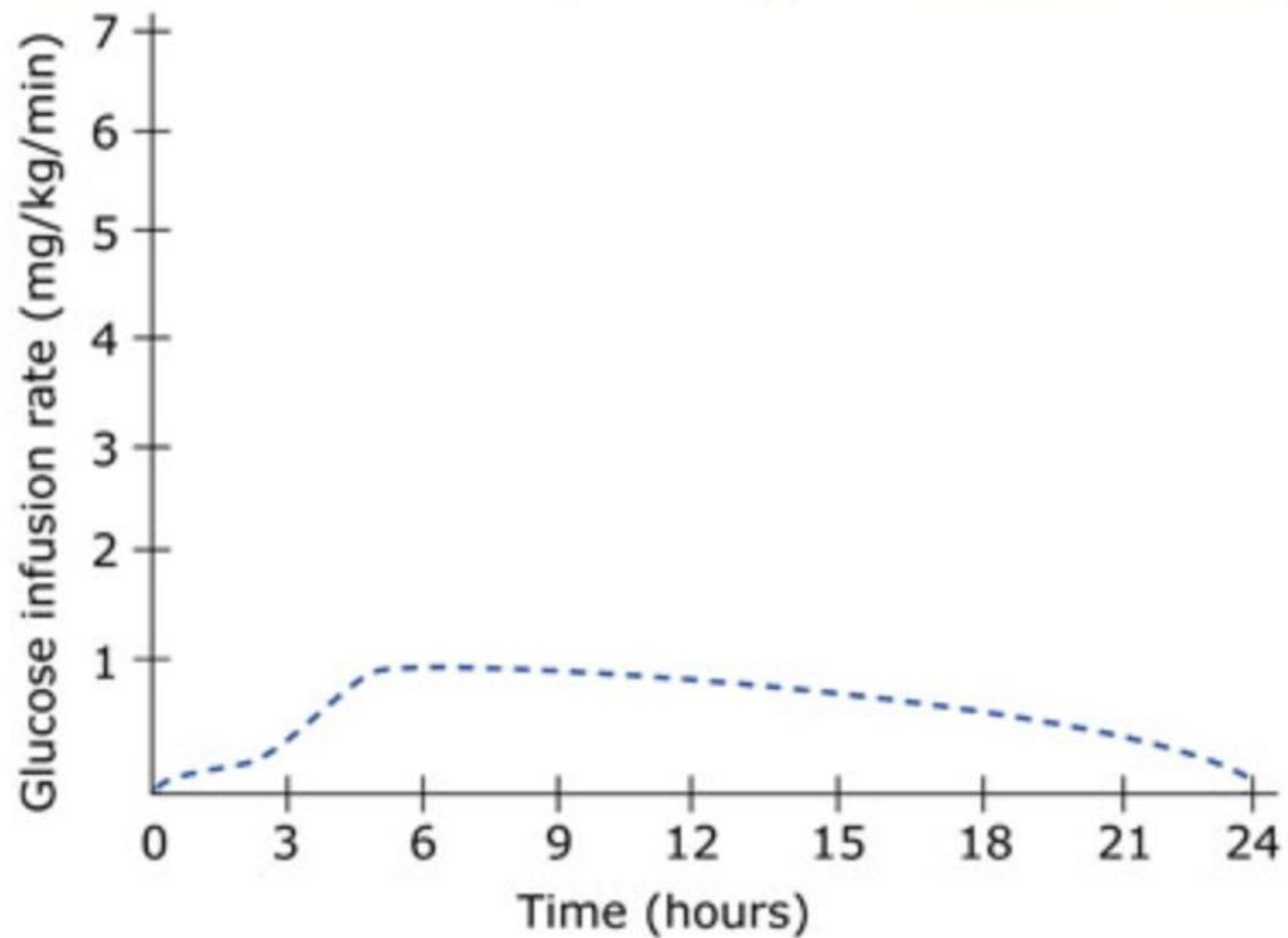
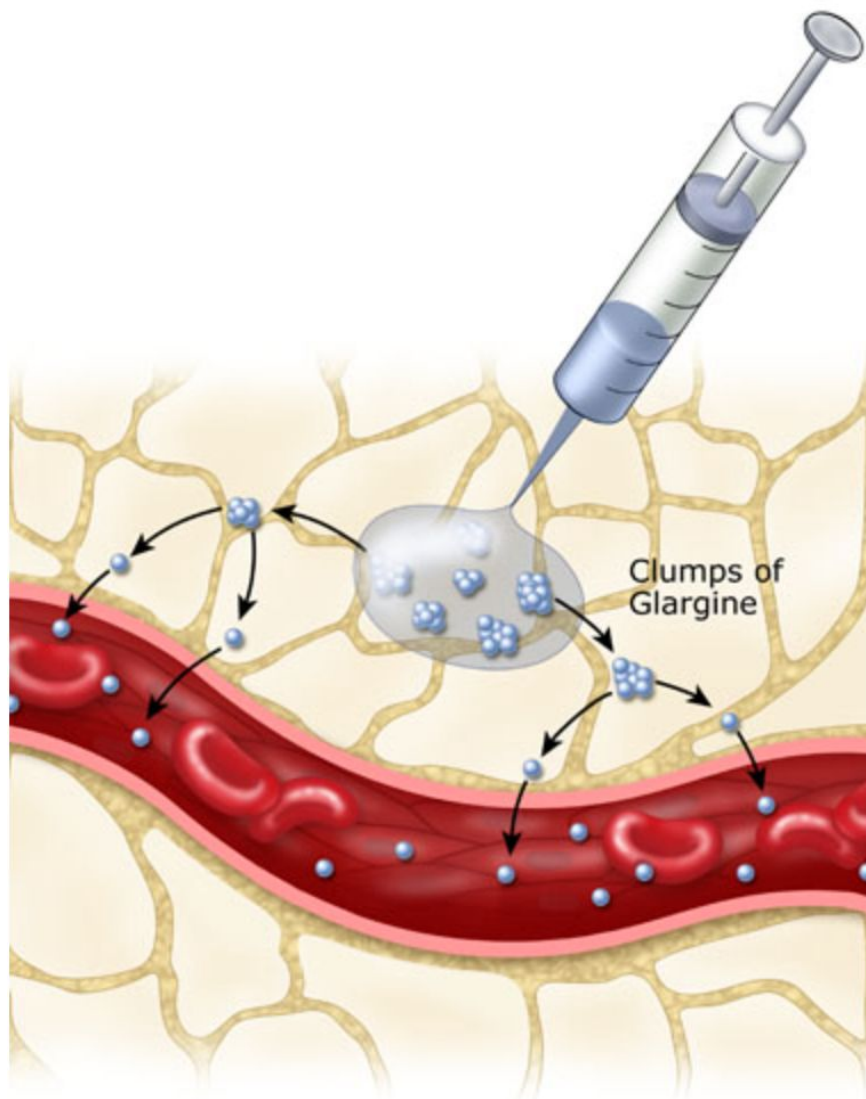


# Аналоги инсулина длительного действия

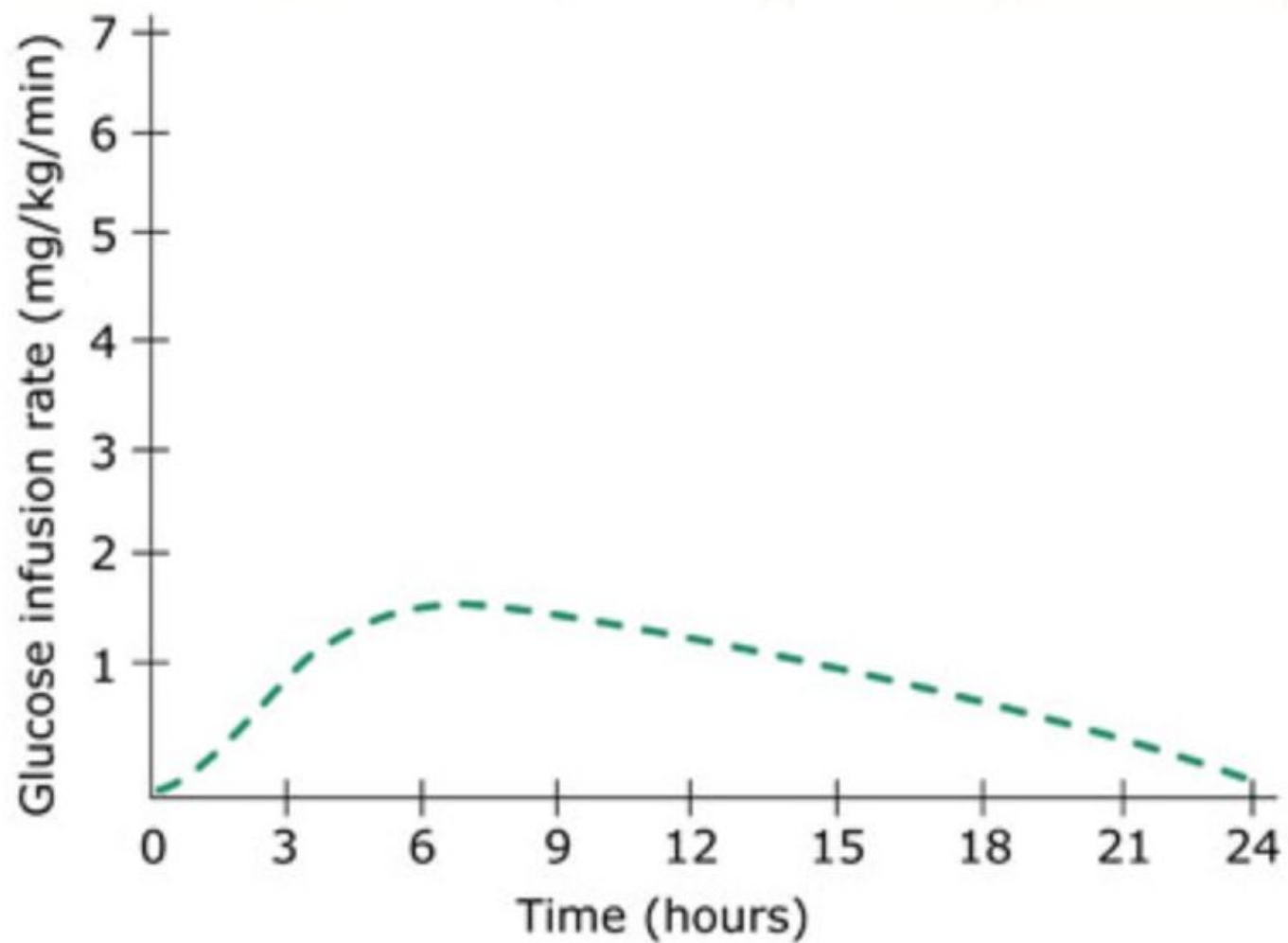
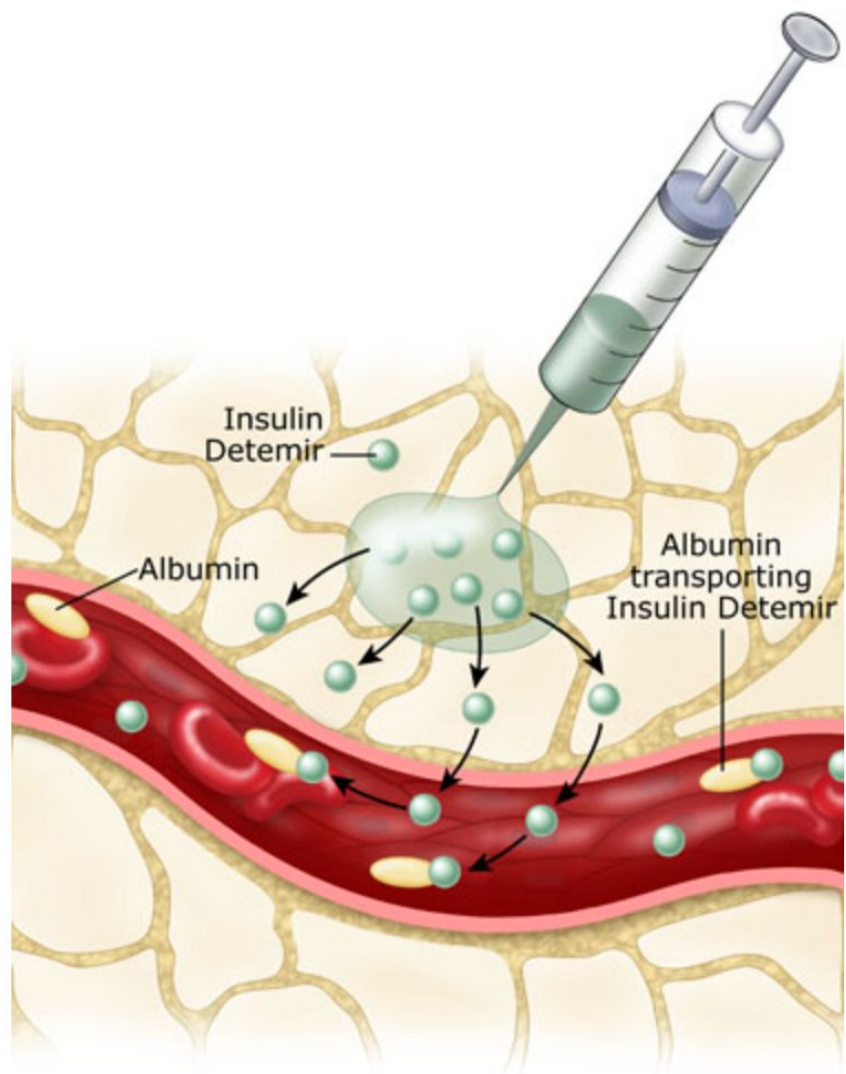


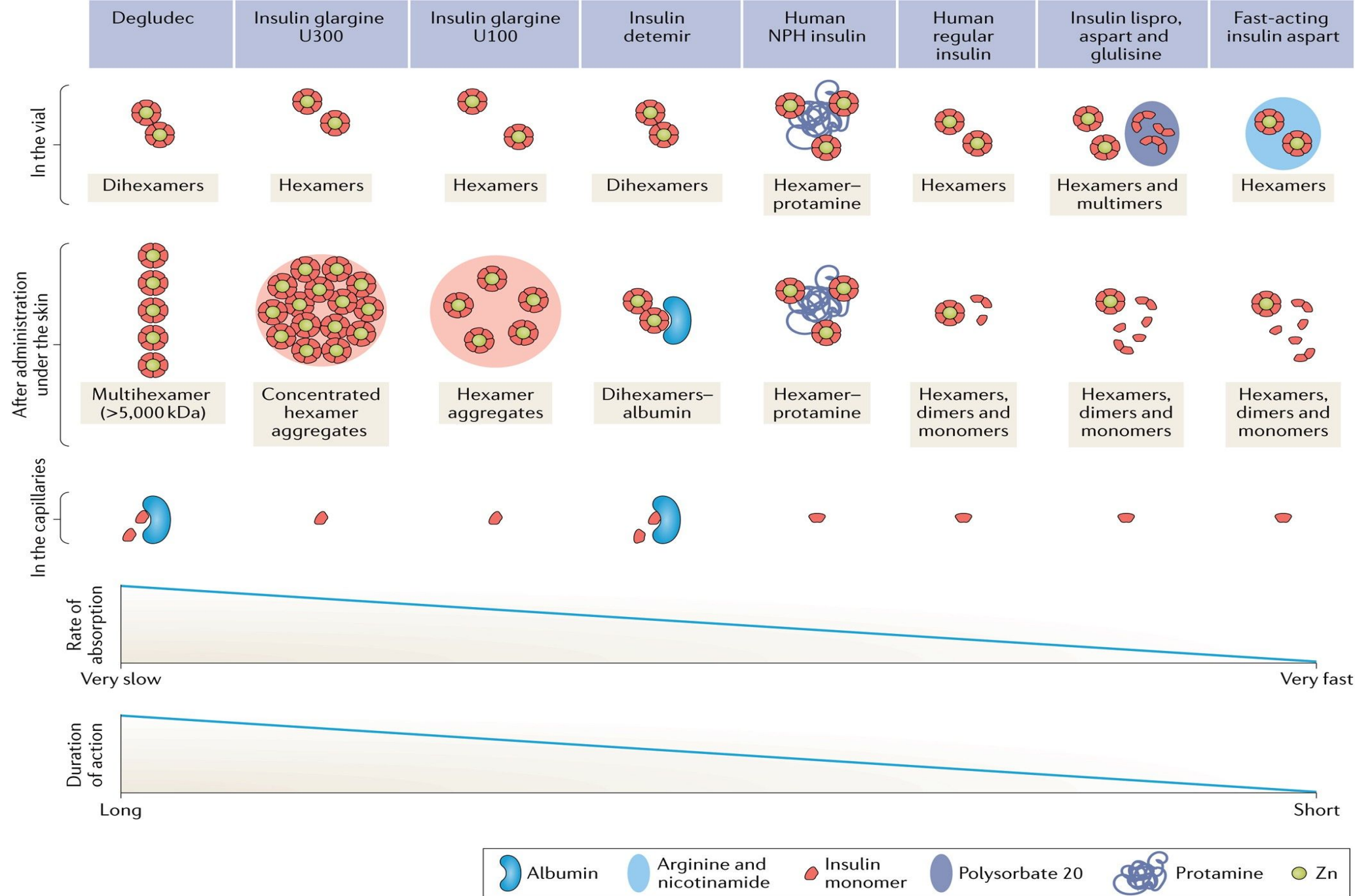
- Замедление диссоциации гексамерного инсулина на мономеры привело к получению инсулина длительного/ультрадлительного действия
- отсутствие пикового повышения концентрации инсулина в крови и поддержания его стабильной концентрации в течение 24 часов
- практически полностью восполняют базальную секрецию инсулина
- Низкая скорость абсорбции инсулиновых аналогов длительного действия позволяет применять препараты один раз в сутки.
- После подкожного введения начало их действия наступает через 1 час, а продолжительность действия может достигать до 24 часов

# Insulin Glargine



## Insulin Detemir





# Insulin Icodec – the once a week long acting insulin

---

## Summary of the key features of insulin icodec

Molecular modifications underlying longer half-life:



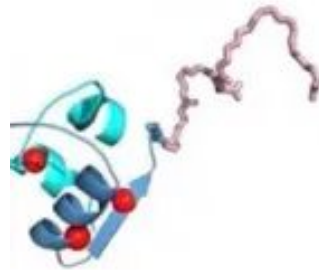
- 3 amino acid substitutions prevent enzymatic degradation, ensure stability & solubility
- Addition of a C20 fatty diacid imparts strong and reversible albumin binding
- All modifications contribute to slow receptor mediated clearance



Icodec interacts with insulin receptors to activate the same signalling pathways to give the same full metabolic effects as human insulin



Icodec does not demonstrate increased binding to the IGF-receptor and has low mitogenic potency



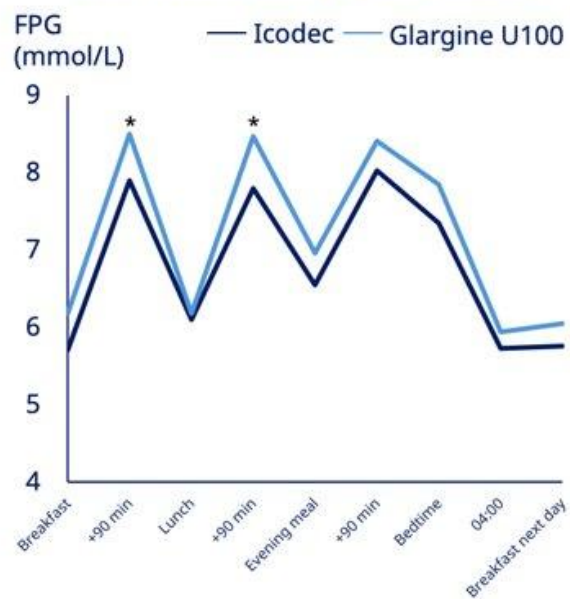
Gradual, continuous release of icodec from the albumin-bound depot leads to prolonged action and it is expected that steady state will occur after 3-4 weekly doses at which time the full glucose-lowering effect of the given icodec dose will be achieved



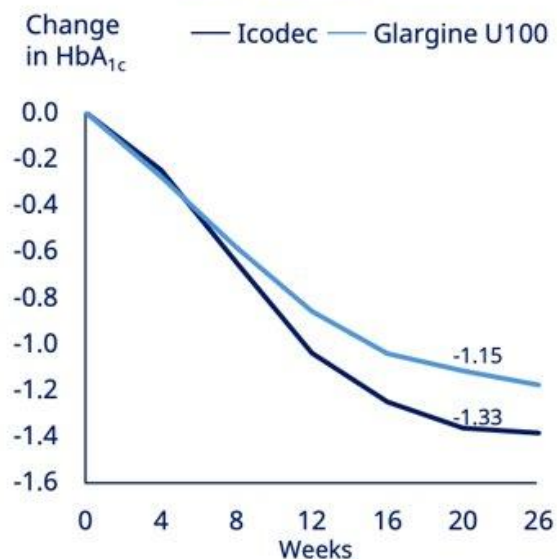
Slow release of albumin-bound icodec, combined with slow receptor activation, is expected to buffer against dosing variations

## Icodec, a once-weekly insulin, improved PPG control, HbA<sub>1c</sub>, and increased the number of patients reaching target in a phase 2 trial

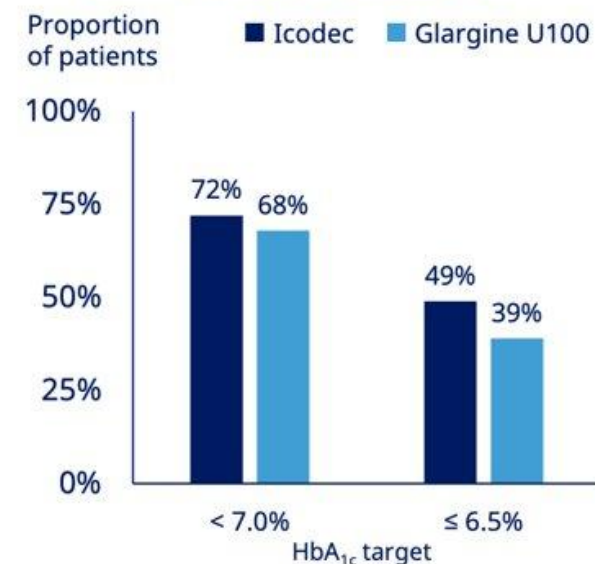
**Icodec showed statistically significant post prandial blood glucose control**



**Numerical improvement in HbA<sub>1c</sub> over 26 weeks**



**The proportion of patients on icodec reaching HbA<sub>1c</sub> targets was higher**



\*Statistically significant at week 26  
PPG: Post-prandial control; FPG: Fasting plasma glucose