

İNSÜLİNİN YARINI

(daha da uzun etkililer,
daha da kısa etkililer ve
cilt altı dışında insülin kullanımları)

Dr. Serpil Salman

3 Haziran 2021



The poster features a scenic view of Bodrum, Turkey, with a windmill and a harbor filled with boats. The text is overlaid on a yellow and blue background. Logos for the Turkey Diabetes Association and the Turkish Diabetes Society are in the top left. The 'INSULIN 100' logo is in the top right. The main text reads: '57. ULUSAL DİYABET Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları KONGRESİ'. The dates and location are '01 - 04 HAZİRAN 2021 VOYAGE GÖLTÜRBÜKÜ HOTEL - BODRUM'. The website 'www.diyabetkongresi.org' is at the bottom.

TÜRKİYE DİYABET VAKFI TÜRK DİYABET CEMİYETİ

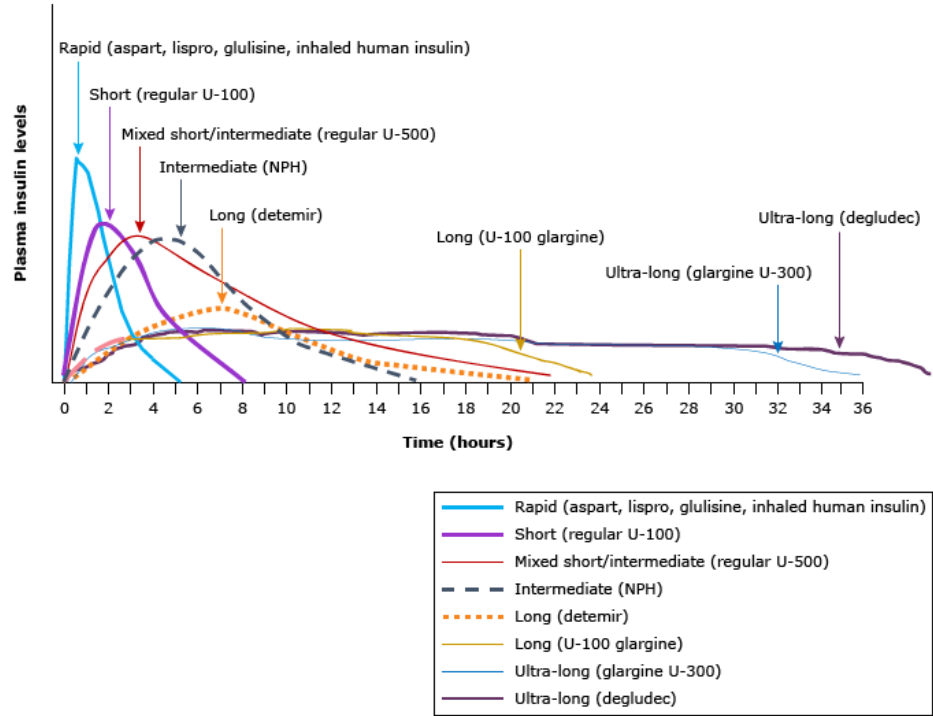
INSULIN 100

57.
ULUSAL DİYABET
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları
KONGRESİ

01 - 04 HAZİRAN 2021
VOYAGE GÖLTÜRBÜKÜ HOTEL - BODRUM

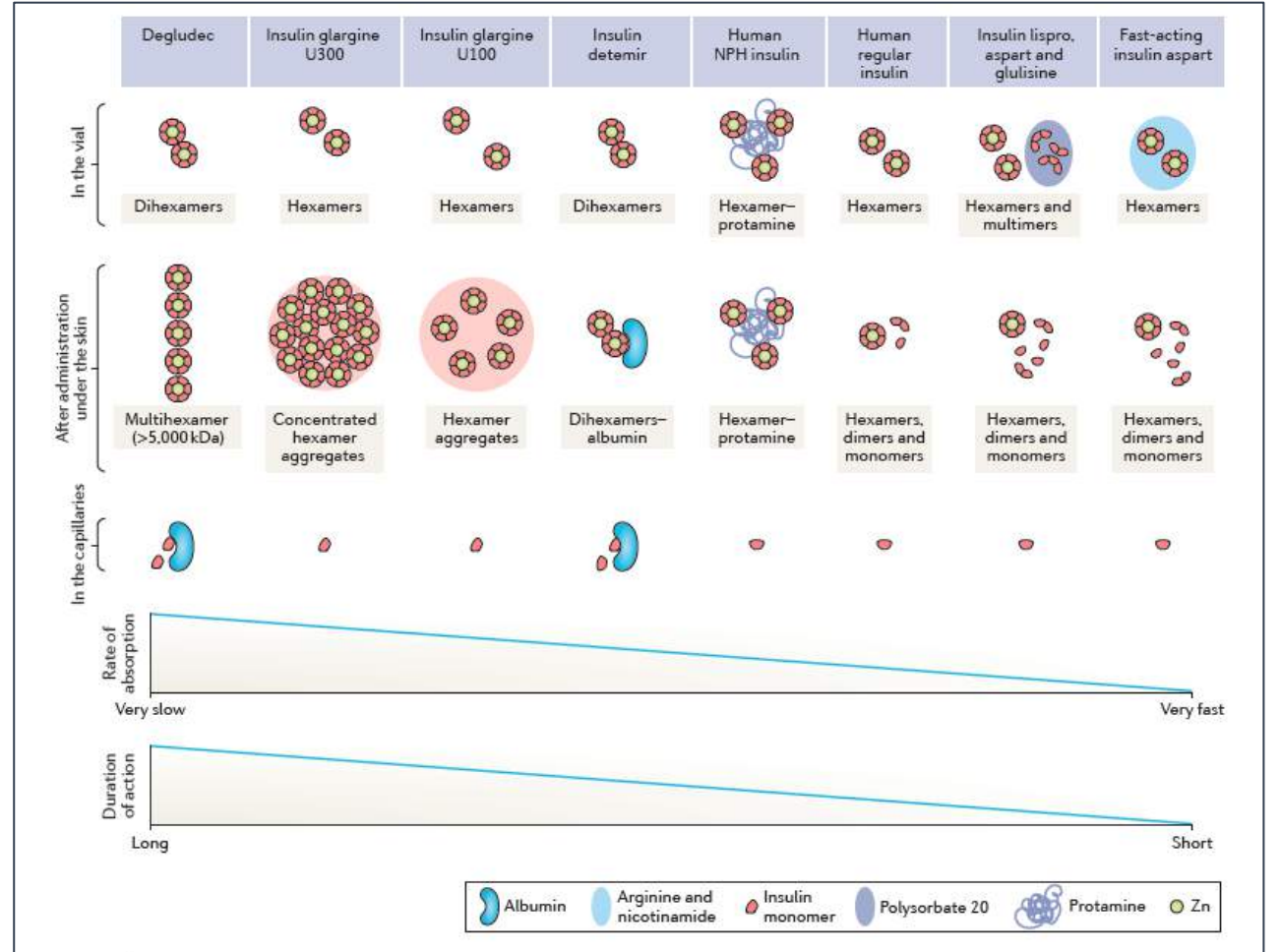
www.diyabetkongresi.org

Pharmacokinetic profile of currently available single insulin products



NPH: neutral protamine hagedorn.

Reprinted with permission from: Neumiller JJ. *Insulin Update: New and Emerging Insulins*. Available at: https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/1-neumiller-insulin_update_-_ada_clinical_conference_2018.pdf (Accessed on April 27, 2020). Copyright © 2018 American Diabetes Association.



Yeni insülinlere neden ihtiyaç var?

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Emilim sorunları
- Kan şekerinde değişkenlik (gün içinde / günler arasında)
- Antikor oluşumu
- Alerji
- İnjesiyon bölgesinde reaksiyon
- **Sosyal yaşamda enjesiyonun getirdiđi zorluklar**

Daha da uzun etkililer

Daha kısa etkililer

Cilt altı dışında insülin kullanımları

Smart (Akıllı) insülin veren teknolojiler
Smart insülinler

Daha da uzun etkililer

Haftalık insülinler

- Hedef: Açlık / Preprandiyal glisemik kontrol
- Hastanın
 - iğne korkusu /enjeksiyon ağrısını tolere edememesi,
 - toplum içinde enjeksiyon yapmak istememesi doz atlama ve glisemik kontrolde bozulma ile sonuçlanır

Ross SA. Am J Med, 2013;126(9 Suppl 1):S38–48.

- Haftalık insülinlerde beklenti; Farmakokinetik pik daha hafif-flüktüasyon daha az

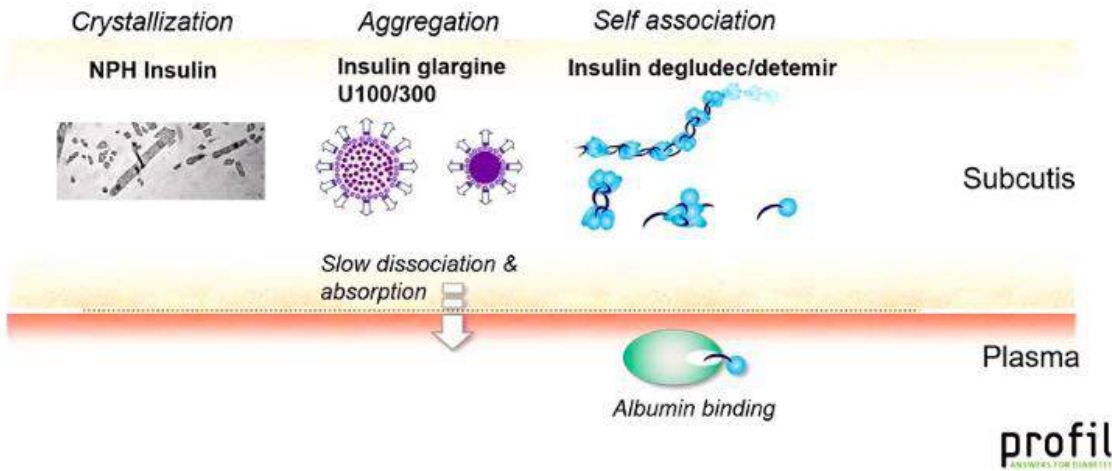
Sonuç: hipoglisemi daha az- glisemik kontrol daha iyi

Heise T. Endocr Pract, 2014;20(1):75–83.

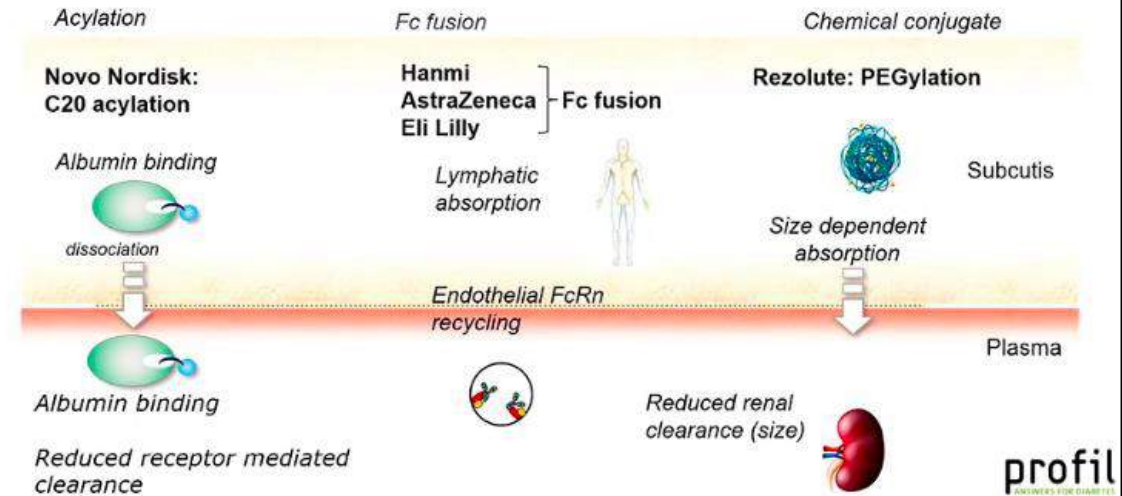
Mechanisms of Prolongation current intermediate/long-acting Insulins



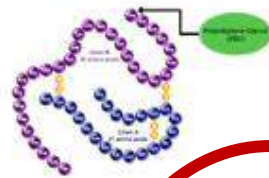
Depot Formation



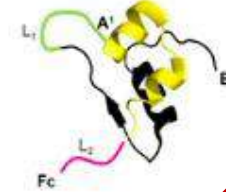
Mechanisms of Prolongation Once Weekly Insulins



Antria/Rezolute



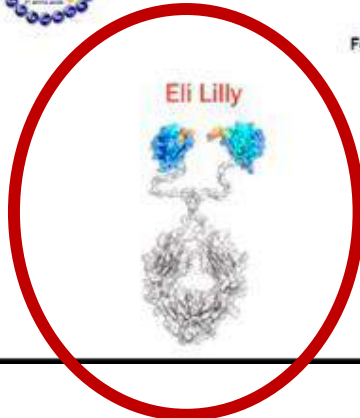
AstraZeneca



Sanofi (Hanmi)



Eli Lilly



Novo Nordisk

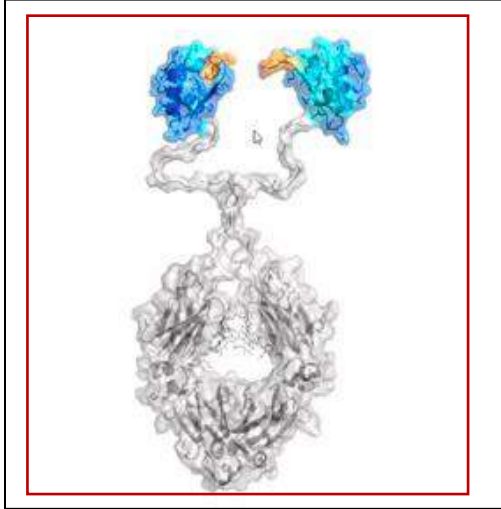


Insulin icodec



- Yapı:
 - 3 aa de deęişiklik (A14E, B16H ve B25H)
 - B29K'ya hidrofilik bir bağlayıcı ile eklenen C20 "fatty diacid" yan zincir
- Albümine güçlü bağlanma, enzimatik degradasyonda yavaşlama, insülin reseptör bağlanmasında ve klirensinde azalma
- In vitro mitojenik etkisi insan insülininden daha düşük

Bazal İnsülin Fc (BIF)



- İnsülinin insan IgG2Fc domain'ine bağlanmasıyla oluşan bir füzyon proteini
- İncretinler gibi başka haftalık bileşiklerle ko-formülasyon mümkün
- Selektif insülin reseptör agonisti
 - IGF-1 reseptörüne kıyasla x1000 kat selektivite
 - Düşük mitojenik potansiyel
- İmmünojenite riski düşük

Clinical Studies – BIF

Study Title	Condition	Development Phase	Study description	Study Status	Interventions
A Study of LY3209590 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes	Healthy and T2DM	Phase 1	SAD Study	Complete	Drug: BIF Drug: Placebo Drug: Insulin Glargine
A Study of LY3209590 in Participants With Type 2 Diabetes	T2DM	Phase1	MAD Study	Complete	Drug: BIF Drug: Insulin Glargine
A Study of LY3209590 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes	T2DM	Phase1	SAD study	Complete	Drug: BIF Drug: Placebo
A Study of LY3209590 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	T2DM	Phase 1	Japan MAD study	Recruiting	Drug: BIF Drug: Insulin Degludec
A Study of LY3209590 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	T2DM	Phase 2	Basal switch T2DM patient population	Complete	Drug: BIF Drug: Insulin Degludec
A Study of LY3209590 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	T2DM	Phase 2	Injection naïve patient population	Planned	Drug: BIF Drug: Insulin Degludec
A Study of LY3209590 in Participants With Type 1 Diabetes Mellitus	T1DM	Phase 2	T1DM patient population	Planned	Drug: BIF Drug: Insulin Degludec
A Study of LY3209590 in Participants With Type 2 Diabetes	T2DM	Clinical Pharmacology	Hypoglycemia Study	Planned	Drug: BIF Drug: Insulin glargine
A Study of LY3209590 in Healthy Participants With Type 2 Diabetes	Healthy subjects	Clinical Pharmacology	Relative Bioavailability Study	Planned	Drug: BIF

Abbreviations: BIF, weekly basal insulin Fc; MAD, multiple ascending dose; SAD, single ascending dose; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus.



Faz 2

IMPROVING DIABETES CARE: HOSPITAL DISCHARGE, COMPLICATIONS, AND NOVEL INSULIN THERAPY

Once Weekly Basal Insulin Fc (BIF) is Safe and Efficacious in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Previously Treated With Basal Insulin

Juan Pablo Frias, MD¹, Jenny Chien, PhD², Qianyi Zhang, PhD², Emmanuel Chigutsa, PhD², William Landschulz, MD, PhD², Paula Wullenweber, BS², Axel Haupt, MD², Christof Kazda, MD, PhD, MscPM².

¹National Research Institute, San Diego, CA, USA, ²Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.

OAD ve bazal insülinle tedavi edilmekte olan tip 2 diyabetli hastalarda BIF x Degludec

- 32 hafta, n= 399, yaş 60.2, DM süresi 14.7 yıl, HbA1c %8.1
- BIF gurupları
 - Hedef AKŞ 120 mg/dl ve AKŞ 140 mg/dl olan iki ayrı protokol
- Degludec ile hedef AKŞ 100 mg/dl

Degludec'e kıyasla BIF'le;

- Her iki kolda HbA1c kontrolü benzer (BIF kollarında - %0.6±0.1, Degludec'e -%0.7±0.1)
- AKŞ düşürme daha az (çalışma protokolü ile ilişkili)
- Hipoglisemi
 - Dökümanente edilmiş hipoglisemi (≤70 mg/dl) daha az
 - <54 mg/dl hipoglisemi benzer
- Kilo artışı daha az

Sonuç

BIF kan şekeri regülasyonu bakımından Degludec'e kıyaslanabilir etkiye sahip, hipoglisemi ve kilo alma daha az

Bundan sonraki çalışmalarda daha sıkı glisemik kontrol hedeflenebilir

Insulin Icodec Phase I and Phase II Trials

Phase	Trial design	Duration	Population (n)	Comparator	Primary endpoint
Phase 1	Randomised, double-blind, parallel	37 days	T1D (70)	Glargine U100	Number of AEs
Phase 1	Randomised, open label, crossover	16-28 weeks	T1D (24)	Glargine U100	Concentration-time AUCSS
Phase 1	Randomised, open label, crossover	16-24 weeks	T1D (66)	Glargine U100	Concentration-time AUCSS
Phase 1	Randomised, double-blind, parallel	13 days	T2D (84)	Glargine U100	Number of TEAEs
Phase 1	Randomised, double-blind, parallel	35 days	T2D (49)	Degludec	Number of TEAEs
Phase 1	Randomised, double-blind, parallel	Up to 80 days	T2D (50)	Degludec	Number of TEAEs
Phase 1	Non-randomised, open label, parallel	35 days	T2D (58)	N/A	Concentration-time AUC _{0-840h}
Phase 1	Randomised, open label, crossover	Up to ~6 months	T2D (43)	Glargine U100	Hypoglycaemia (<3.0 mmol/L)
Phase 2	Randomised, double-blind, parallel	26 weeks	T2D (247)	Glargine U100	Change in HbA1c
Phase 2	Randomised, open label, parallel	16 weeks	T2D (205)	Glargine U100	TIR measured with CGM
Phase 2	Randomised, open label, parallel	16 weeks	T2D (154)	Glargine U100	TIR measured with CGM

AE, adverse event; AUC_{ss}, area under curve at steady state; AUC_{0-840h}, area under curve after a single dose; N/A, not applicable; U, unit; TIR, time in range; TEAE, treatment emergent adverse events; CGM, continuous glucose monitoring. Information from clinicaltrials.gov

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 26, 2020

VOL. 383 NO. 22

Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment

Julio Rosenstock, M.D., Harpreet S. Bajaj, M.D., M.P.H., Andrej Janež, M.D., Ph.D., Robert Silver, M.D.,
Kamilla Begtrup, M.Sc., Melissa V. Hansen, M.D., Ph.D., Ting Jia, M.D., Ph.D., and Ronald Goldenberg, M.D.,
for the NN1436-4383 Investigators*

Daha önce insülin kullanmamış HbA1c %7.0-9.0 hastalar

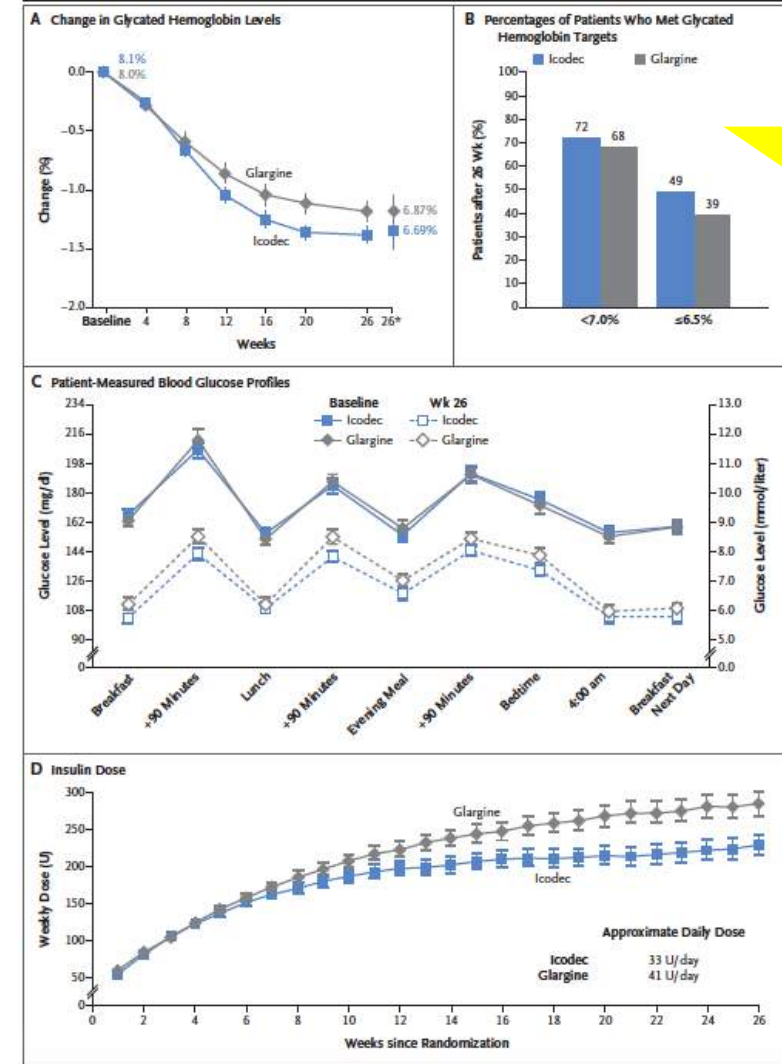
Çalışma süresi: 26 hafta

Haftada 70 ü Icodec x Günde 10 ü Glarjin U-100

Hedef kahvaltı öncesi KŞ 70-108 mg/dl olacak şekilde doz ayarı

- HbA1c, AKŞ ve vücut ağırlığı bakımından fark yok
- Icodec'le 9 nokta KŞ daha iyi
- Level 2 ve 3 hipoglisemi bakımından fark yok
- Güvenli

Çalışmanın son 2 haftasında Icodec doz ihtiyacı Glarjin grubundan %19 az (Bu bulgu diğer çalışmalarda saptanmamış)



Faz 2

Sonuç

Etki ve yan etki bakımından kıyaslanabilir

Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial

Harpreet S. Bajaj, Richard M. Bergenstal, Andreas Christoffersen, Melanie J. Davies, Amoolya Gowda, Joakim Isendahl, Ildiko Lingvay, Peter A. Senior, Robert J. Silver, Roberto Trevisan, Julio Rosenstock

Diabetes Care 2021 Apr; dc202877.

<https://doi.org/10.2337/dc20-2877>



Bazal insülin + ≥ 1 OAD kullanan hastalar, HbA1c %7.0-10.0, N=154, 16 hafta

Icodec kollarından birine %100 yükleme dozu verilmiş (icodec LD) – verilmeyene (icodec NLD) kıyasla sonuçlar daha iyi

Son 2 hafta CGM: TIR icodec LD kolunda

- Glarjin U-100 e kıyasla yüksek (%72.9 ve %65.0, $p = 0.01$)
- icodec NLD'e kıyasla numerik olarak daha iyi-istatistiksel anlamlı değil (66.0%, $p = 0.75$)

Ortalama HbA1c

- Çalışma başlangıcında tüm gruplarda %7.9
- Çalışma sonunda icodec LD ile %7.1, icodec NLD ve Glarjin U-100'le %7.4

Yan etki ve hipoglisemi benzer

Sonuç

icodec NLD grubunda başlangıçta kan şekerinde geçici yükselme var; Yükleme dozu gerekiyor !

İcodec LD ile hipoglisemide artışa neden olmadan daha iyi TIR sağlanmakta

A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100

Ildiko Lingvay, John B. Buse, Edward Franek, Melissa V. Hansen, Mette M. Koefoed, Chantal Mathieu, Jeremy Pettus, Karolina Stachlewska, Julio Rosenstock

Diabetes Care 2021 Apr; dc202878.
<https://doi.org/10.2337/dc20-2878>



Daha önce insülin kullanmayan hastalarda titrasyon çalışması;

HbA1c %7.0-10.0, N=205, 16 hafta

Kahvaltı öncesi hedefe göre 4 grup

- icodec A (80–130 mg/dL; ± 21 u/hafta; $n = 51$)
- icodec B (80–130 mg/dL; ± 28 u/hafta; $n = 51$)
- icodec C (70–108 mg/dL; ± 28 u/hafta; $n = 52$)
- Glarjin U100 (IGlar) (80–130 mg/dL; ± 4 u/gün $n = 51$)

TIR (70–180 mg/dL)

- Başlangıçta A %57.0%; B %55.2; C %51.0; IGlar U100 %55.3)
 - 15-16. haftada A %76.6; B %83.0; C %80.9; IGlar U100 %75.9%)
- C grubunda hipoglisemi daha fazla

Sonuç

HbA1c üzerine en etkili, hipoglisemi riskini artırmayan Icodec titrasyonu için haftada 21 u değişim uygun

Haftalık insülinlerde ...

- Yarılanma ömrü uzadıkça
 - Daha stabil etki sağlanıyor
 - Kararlı duruma ulaşma gecikiyor
 - plato etkinin %90'ına ulaşma süresi > yarılanma ömrü x3
- Yarılanma ömrü
 - İcodec için bildirilen 196 saat (yaklaşık 8.2 gün)
 - BIF henüz yayınlanmamış ama muhtemelen 1 aya yakın
- Yükleme dozu gerekli
 - Yapılmazsa; "klinik" kararlı doza ulaşmak için icodec için 3 hafta, BIF için 3 ay gerekli

Bildiklerimiz....

- Kanıtlar tip 2 diyabette
- Yeterince etkili
- Hipoglisemi bakımından güvenilir
- Daha az enjeksiyon tercih nedeni olabilir
- GLP-1A ko-formülasyonu pratik olabilir

Soru işaretleri....

- Tip 1 diyabette durum?
- Daha fazla etkili mi?
- Tek enjeksiyonda 70-280 ü ?!
- Ayda 1 titrasyon makul mü?
- Araya giren hastalıklarda ne olacak?
- Beklenti: Kan şekeri değişkenliğinin azalması
 - Değişkenlikte tek sebep insülin mi???

“Hepatopreferential” insülinler

Endojen insülin portal vene salınır
sc insülinin hepatik glukoz output ve uptake üzerine etkisi zayıftır

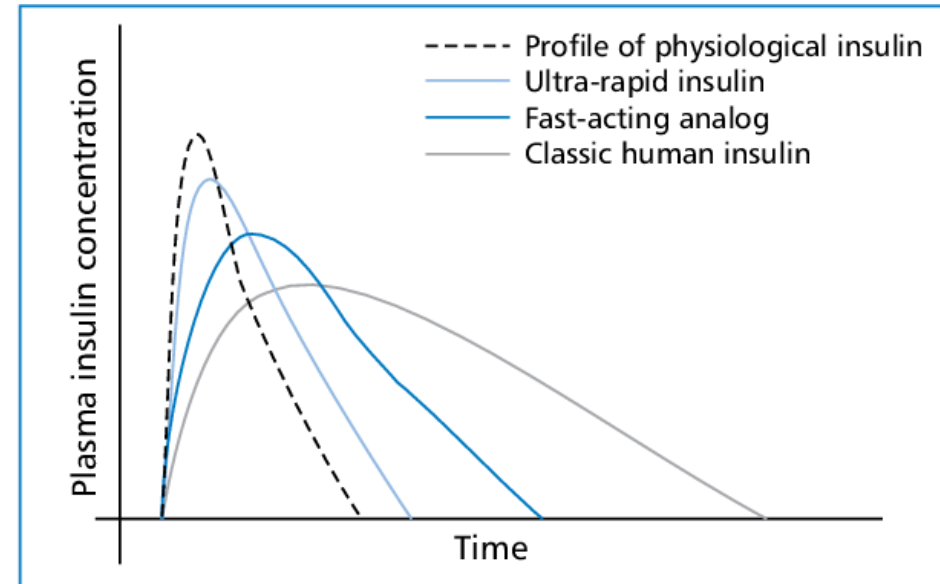
Bazal insülin PegLispro-
Kc’de yağlanma, trigliserid artışı, transaminazlarda yükselme nedeni ile çalışmalar durdurulmuş

“Hepatic Directed Vesicles” (HDV),
Hepatositteki biyotin reseptörünü hedef alan, Fosfolipid bazlı 20-50 nm taşıyıcı disklere yerleştirilmiş
insülin

Daha kısa etkililer

Çok hızlı etkili insülinler

- FIAsp (insulin aspart + nicotinamide and L-arginine)
- Lyumjev (Lispro-aabc)



Cilt altı dışında insülin kullanımları

İnhaler insülin

Oral insülinler

Bukkal insülin

Transdermal uygulama

Inhaler insülin

Prandiyal insülin verilmesi için noninvaziv bir alternatif

Ancak;

- sc insüline HbA1c üzerine etkisi daha az
- İnce doz ayarı yapmak zor
- Uygulama esnasında kuru öksürük

Kontrendikasyonlar;

- Sigara içen veya 6 aydan daha kısa zaman önce bırakmış olanlar
- Bronkospazm riski, AC ca, kronik AC hastalığı olanlar
- Tedaviye başlarken FEV <70

Başlangıç- 6. ay ve sonra yıllık spirometri takibi gerekli (FEV'de \geq %20 azalma olursa kesilir)

Converting from subcutaneous mealtime insulin to inhaled insulin

Injected mealtime insulin dose	Recommended inhaled insulin	4-unit cartridge	8-unit cartridge	12-unit cartridge
Up to 4 units	4 units	Use one		
5 to 8 units	8 units		Use one	
9 to 12 units	12 units			Use one
13 to 16 units	16 units		Use two	
17 to 20 units	20 units		Use one	Use one
21 to 24 units	24 units			Use two

UpToDate®



Teknosfer insülin

Oral insülinler

Pappenheim: *Berl. klin. Woch.*, 1903, 31, 42.
Report of the Salvarsan Committee, Medical Research Council: Toxic Effects following the Employment of Arsenobenzol Preparations, 1922.
Schlesinger: *Deut. med. Woch.*, 1903, xxix, 561.
Whipple: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1913, xxiv, 207; *Ibid.*, 343; *Ibid.*, 357.

INSULIN IN ALCOHOLIC SOLUTION BY THE MOUTH.

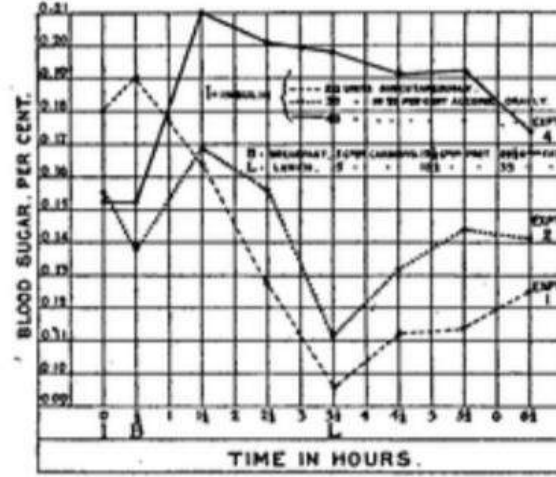
BY

G. A. HARRISON, B.A., M.B., B.Ch. CANTAB.,*
CHEMICAL PATHOLOGIST, KING'S COLLEGE HOSPITAL, LONDON.

IN view of L. B. Winter's experiments on rabbits,¹ tests were made on a "pedigree" patient to see if it was a practicable therapeutic measure to administer insulin in alcoholic solution by mouth to man. Winter used very large doses of insulin. The present results in no way contradict Winter's findings—in fact, one experiment definitely supports his work; but they suggest that oral administration in alcohol would be so uncertain and so expensive as to be of little or no therapeutic value in diabetes mellitus in man.

The patient selected was a woman of 31 who has been

effect (Experiment 3), there being the typical diabetic



rise in blood sugar lasting over three hours even after so small a meal as 5 grams carbohydrate, 12½ grams protein.

Harrison, 1923

Bulgu;

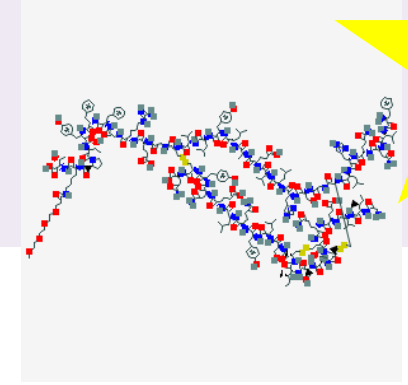
- Değişken absorpsiyon
- Düşük biyoyararlanım

Günümüzde beklenti;

- Kullanım kolaylığı
- Portal ven geçişi- endojen insülin etkilerinin daha iyi taklit edilmesi

Kısa etkili / prandiyal: Insulin tregopil (IN-105)

- B29 pozisyonunda PEG yan zinciri ve sodyum kaprat
- Gıda alımından 10-30 dk önce PO



Faz 2

Clinical Trial > Diabetes Obes Metab. 2010 Aug;12(8):659-64.

doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01213.x.

A dose range finding study of novel oral insulin (IN-105) under fed conditions in type 2 diabetes mellitus subjects

A Khedkar¹, H Iyer, A Anand, M Verma, S Krishnamurthy, S Savale, A Atignat

Clinical Trial > Clin Transl Sci. 2019 May;12(3):276-282. doi: 10.1111/cts.12609.

Epub 2019 Feb 12.

Impact of Insulin Tregopil and Its Permeation Enhancer on Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Volunteers: Randomized, Open-Label, Placebo-Controlled, Crossover Study

Anand Khedkar¹, Harold Lebovitz², Alexander Fleming³, Alan Cherrington⁴, Vinu Jose¹, Sandeep N Athalye¹, Ashwini Vishweswaramurthy¹

- Tip 2 diyabette, 24 hafta, n=91, 30 ve 45 mg Tregopil vs 10 ü aspart,
 - hipoglisemi bakımından fark yok
 - HbA1c Tregopille +%0.11 ve +%0.15, Aspartla -%0.78
- Tip 1 diyabet çalışması sürüyor

Heise T, The future of insulin therapy, Diab Res and Clin Pract, 2021

Kısa etkili / prandiyal: Oramed (ORMD-0801)

Faz 2

- Enteric-coated kapsül
- Çalışmalar;
 - 7 tamamlanmış,
 - 5 vaka alınmaya başlanmış,
 - 3 planlanmış- vaka alımı başlamamış
- Tip 1 ve tip 2 diyabette yapılan 1-2 haftalık çalışmalarda glisemik kontrol üzerine etki zayıf
- Henüz sc insülinle kıyaslamalı yayın yok

Sonuç

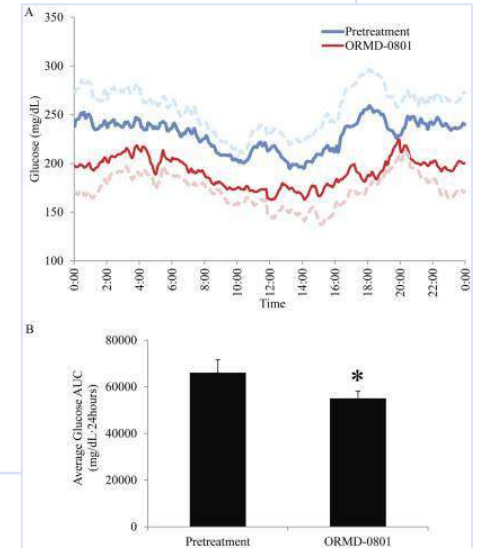
Mevcut verilere göre oral insülinde gıda alımı ile daha belirgin olmak üzere doz-yanıt ilişkisindeki değişkenlik çözülebilmemiş değil.

Clinical Trial > PLoS One. 2013 Apr 9;8(4):e59524. doi: 10.1371/journal.pone.0059524.
Print 2013.

Glucose-reducing effect of the ORMD-0801 oral insulin preparation in patients with uncontrolled type 1 diabetes: a pilot study

Roy Eldor¹, Ehud Arbit, Asher Corcos, Miriam Kidron

N= 8, 15 gün



Uzun etkili: I338

- Uzun etkili bazal insülin analogu (I338) absorpsiyonu artırıcı sodyum kaprat'la "Gastrointestinal Permeation Enhancement Technology One (GIPET I)" ile tablet haline getirilmiş
- "18- Carbon fatty diacid" bağlantısı ile albümine reversibl olarak bağlanıyor ve 70 saati bulan yarılanma ömrü sağlanıyor

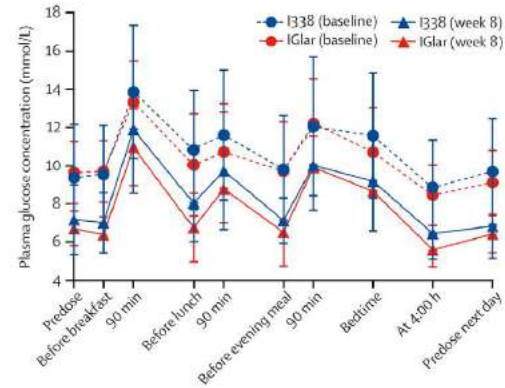
ARTICLES | VOLUME 7, ISSUE 3, P179-188, MARCH 01, 2019

Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial

Inge B Halberg, PhD - Karsten Lyby, DMD - Karsten Wassermann, DSc - Tim Heise, MD - Eric Zijlstra, PhD - Leona Plum-Mörschel, MD

Published: January 21, 2019 - DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30372-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30372-3) - Check for updates

Tip 2 DM,
Metformin ± başka OAD kullanan hasta, 8 hafta
Sıvı/gıda alımı ile araya 1 saat konulmuş
AKŞ değişkenliği I338'le daha fazla
Etki benzer ancak Glarjinle aynı etkiyi elde edebilmek için ihtiyaç olan doz 58 kat fazla

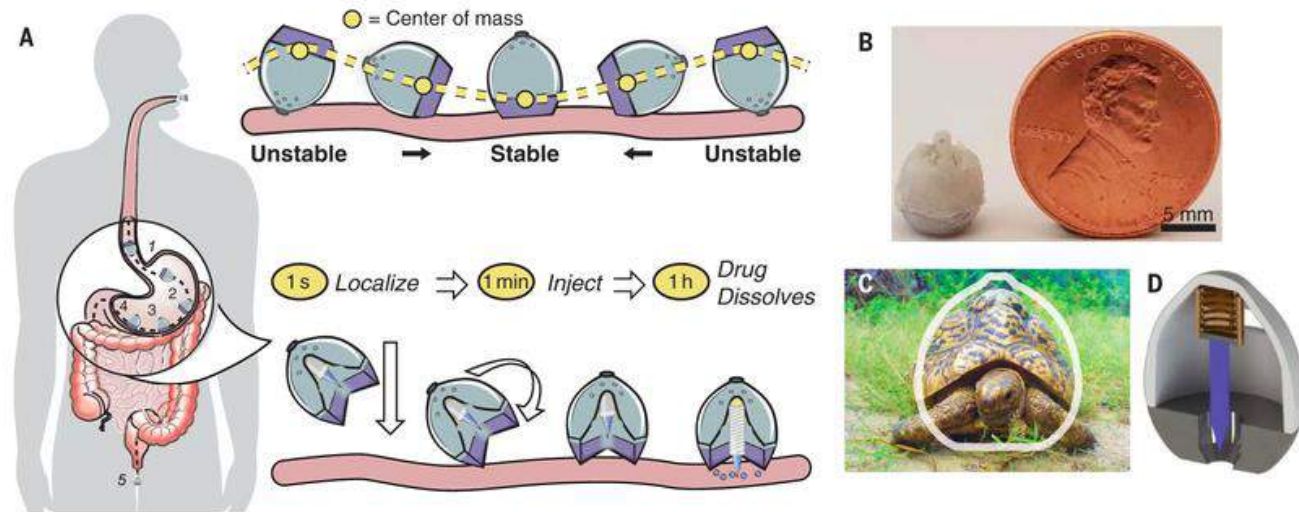


Firma kararı:
Geniş halk kitlelerinde
kullanım için gerekli doz
çok fazla- ticari açıdan
üretimi uygun değil

Sonuç
Biyoyararlanım sorunu
çözülemedi

Self-orienting millimeter-scale applicator (SOMA)

Fig. 1.



Mechanical API localization and injection for oral gastric delivery.

(A) The SOMA localizes to the stomach lining, orients its injection mechanism toward the tissue wall, and injects a drug payload through the mucosa. The drug dissolves and the rest of the device passes out of the body. (B) A fabricated SOMA. (C) A comparison between the shape of the leopard tortoise (*S. pardalis*) and that of the SOMA. The SOMA quickly orients and remains stable in the stomach environment after reaching its preferred orientation. [Photo: M. M. Karim/ Wikimedia Commons, CC-BY-SA 2.5] (D) The SOMA uses a compressed spring fixed in caramelized sucrose (brown) to provide a force for drug-loaded millipost (blue) insertion. After actuation, the spring remains encapsulated within the device.

Bukkal insülin

Bukkal mukoza, kolay ulaşılır, emilim için geniş alan sağlar, iyi vaskülarize ve sağlam bir alan sunar, proteolitik aktivite az / geçirgenlik nispeten iyi, yaralanma sonrası hızla iyileşir

Oral-lyn:

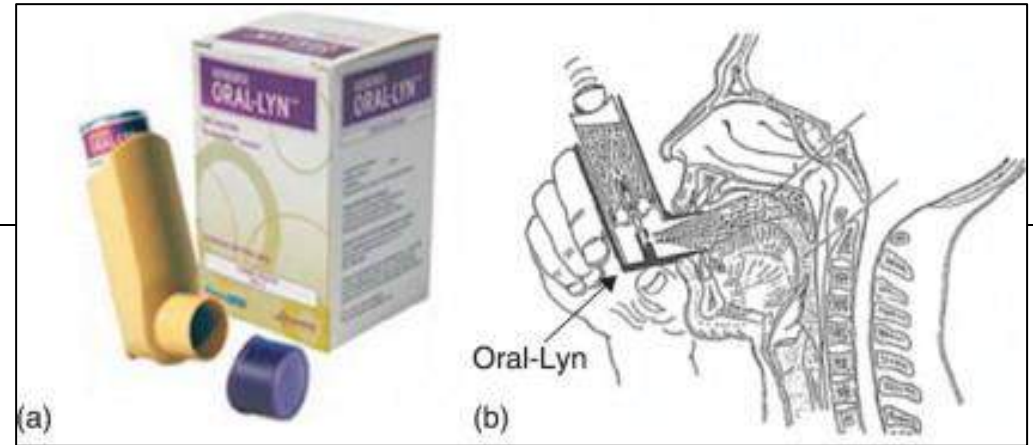
- Human rekombinant insülin ve absorpsiyon sağlayıcılar enkapsüle edilip likid forma getirilmiş
- Tip 1 diyabette sc regüler insüline kıyasla daha hızlı pik zamana ulaşma (25 dk), daha erken etki başlangıcı ve daha hızlı eliminasyon gösterilmiş.
- 2008'de başlatılan faz 3 çalışmasının devamı hakkında bilgi yok...

MidaForm insulin PharmFilm:

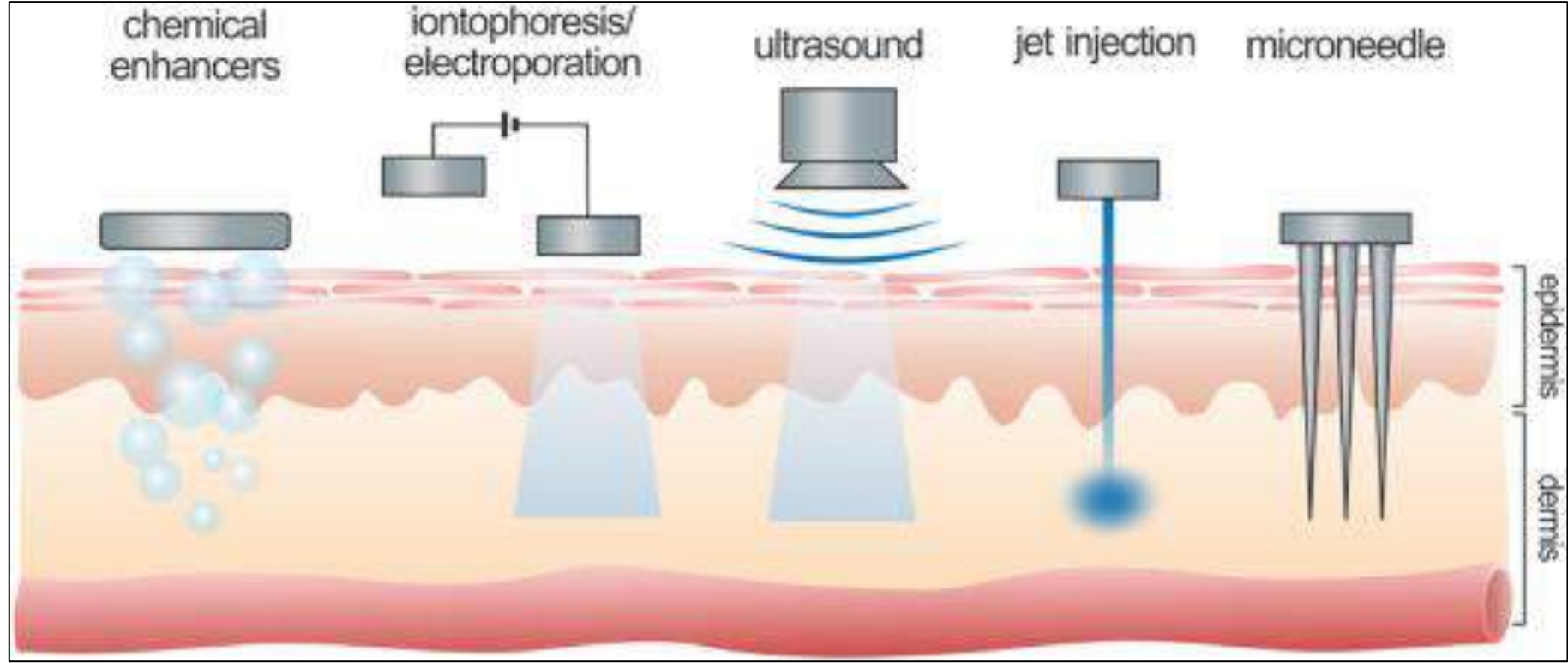
- Rekombinant insülininin polimerik mukoadeziv filme gömüldüğü yapı
- Faz 1 / 2 çalışması var

Problem: Biyoyararlanım düşük

Cernea S, American Journal of Therapeutics, 2019



Transdermal uygulama



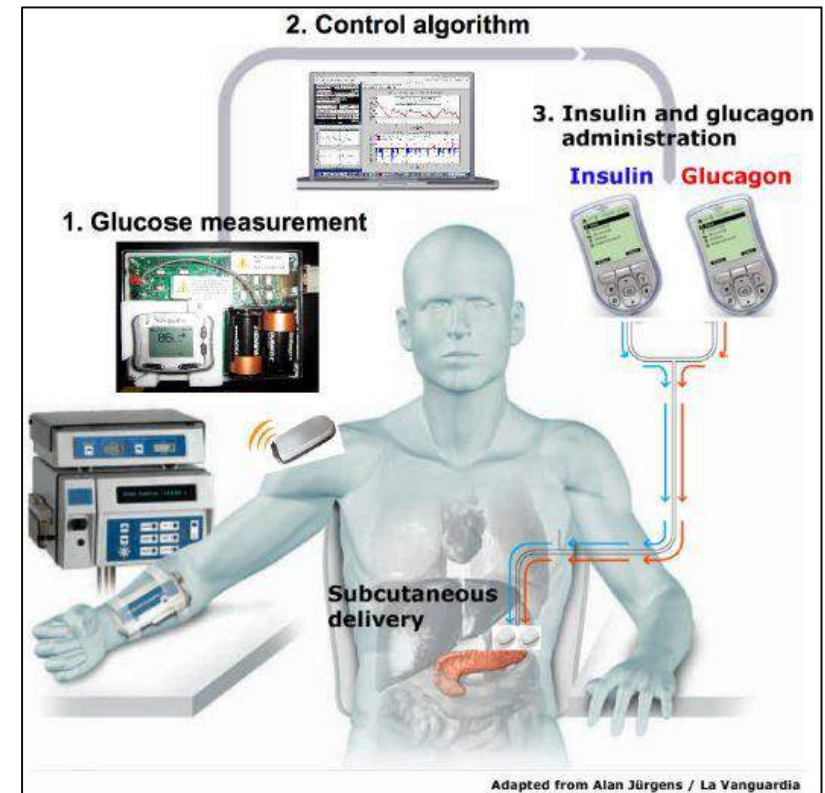
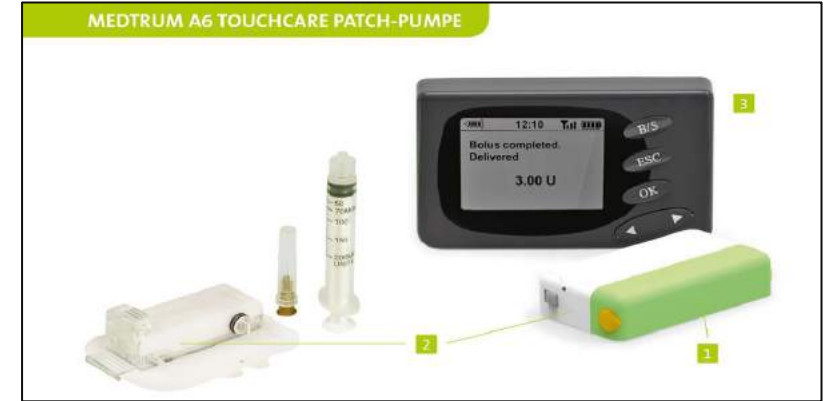
Düşük permeabilite, iritasyon /alerjik reaksiyon

Smart (Akıllı) insülin teknolojileri (pompalar)

ve

Smart insülin / Glucose-responsive insülin (GIR)

Yapay pankreas
"Patch pump" lar
Dual pompa



Smart insülin: Amaç

Sadece şeker yükseldiğinde aktive olan insülin etkisi sağlamak

Zorluklar:

- Hedef aralık dar
- Yüksek afinite ve selektivite sağlanması gerekli (früktoz, laktat ?)
- Aktivasyon ve inaktivasyon çok hızlı olmalı
- İnsülin sc dokuda depo halinde bulunacaksa glukozun kanda yükselme sürecinde etki başlayana dek bir gecikme yaşanacaktır
- Bu gecikme aşılsa bile insülinin reseptöre hızlı bağlanma ve ayrılması zor
- Hastadan hastaya yanıt değişkenliği sorunu aşılmalı

Glucose-responsive insülin (GIR)

Çalışma şekli

- İntrinsik GRI: İnsülin molekülünü direkt etkiler veya
- Polimer bazlı: insülin salgılayan polimetrik matriksin parçasıdır- glukoz bağlanınca ayrışır
 - Glukoz bağlayan proteinler (lectin benzeri concanavalin A –ConA, veya oligomannosyl-insulin conjugatları)
 - Glukoz oksidaz (sıklıkla)
 - Diğer glukoz bağlayan moleküller (phenylboronic acid [PBA] gibi boronat bazlı ürünler)

Published in final edited form as:

ACS Nano. 2017 January 24; 11(1): 613–620. doi:10.1021/acsnano.6b06892.

H₂O₂-Responsive Vesicles Integrated with Transcutaneous Patches for Glucose-Mediated Insulin Delivery

Xiuli Hu^{†,‡}, Jicheng Yu[†], Chenggen Qian[†], Yue Lu[†], Anna R. Kahkoska[§], Zhigang Xie[‡],
Xiabin Jing[‡], John B. Buse[§], and Zhen Gu^{†,§,*}

[†]Joint Department of Biomedical Engineering, University of North Carolina at Chapel Hill and North Carolina State University, Raleigh, North Carolina 27695, United States

[‡]State Key Laboratory of Polymer Chemistry and Physics, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Jilin, 130022, People's Republic of China

[§]Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina 27599, United States

Polimerik veziküller

- Blok kopolimer: PEG (Polietilen Glikol) ve PBE (Fenilboronik ester) le konjuge poliserin (mPEG-b-P(Ser-PBE))
- Glukoz oksidaz
- İnsülin

Hem Glukoz duyarlı element (Gox) hem de insülin salınım aktivasyonu

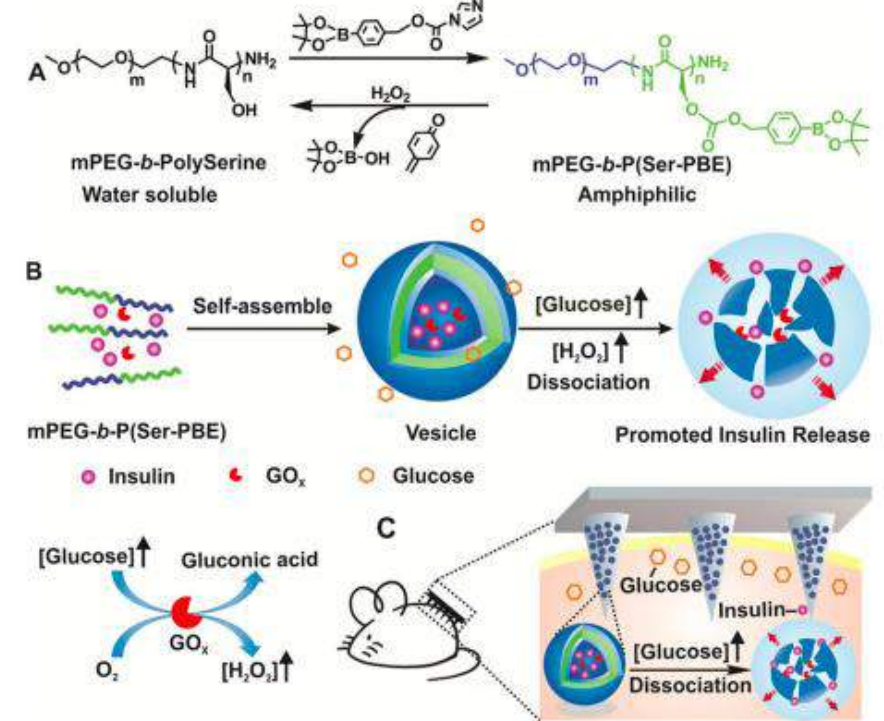


Figure 1. Schematic of the H₂O₂-responsive vesicles for glucose-mediated insulin delivery: (A) chemical structure of mPEG-*b*-P(Ser-PBE) and its degradation products; (B) self-assembly of block copolymer mPEG-*b*-P(Ser-PBE) into vesicles loaded with insulin and GO_x. The vesicles are dissociated to release insulin in the presence of a hyperglycemic state; (C) PVs were further integrated into the hyaluronic acid (HA)-based microneedle-array patches for smart insulin delivery in a mouse model of type 1 diabetes.

Teşekkürler