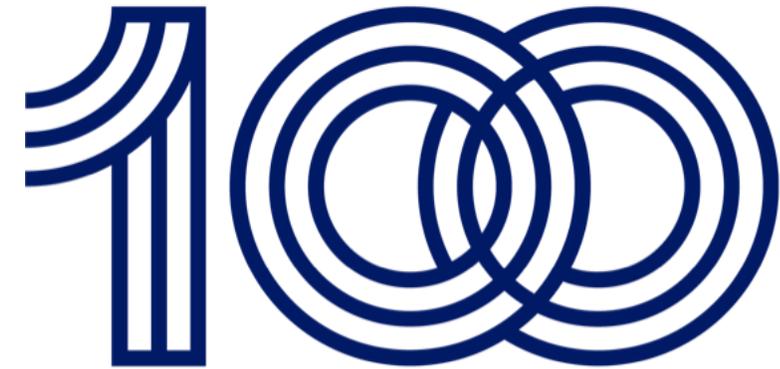




The insulin 100 wordmark is part of the TNN design in 2021.

INSULIN

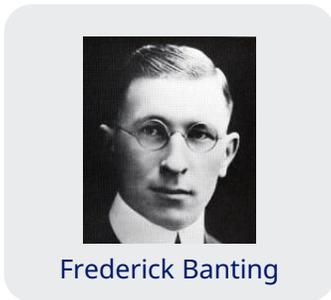


Mehr als 100 Jahre Forschung und
Entwicklung
in der Insulintherapie –
Innovation für unsere Patient:innen

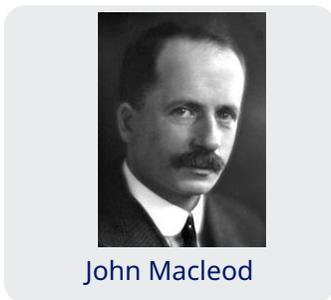
Die Geschichte des Insulins
von Novo Nordisk

Dr. med. Yasmin Kretzschmar

Die Geschichte des Insulins von Novo Nordisk



1921
Entdeckung
des Insulins



**Meilensteine in
der Geschichte
des Diabetes**



1922
August und Marie Krogh
erhielten die Erlaubnis zur
Herstellung von Insulin in
Skandinavien



1922
Erster Patient
behandelt

Insulin für Menschen mit Diabetes verfügbar machen



1923
Gründung des Nordisk
Insulinlabors
"Insulin LEO"



1925
Produktion
Insulin Novo

1932
Krankenhaus Steno,
als erstes auf
Diabetes spezialisiert

1936
Protamin-
gebundenes
Insulin

1946
NPH
insulin



1953
Lente-
insuline

**Meilensteine
in der
Geschichte
des Diabetes**



1955
Sequenz von Insulin
Frederick Sanger,
Nobelpreis

Wissenschaft und Technologie ebnen den Weg zur Verbesserung der Therapie



Meilensteine
in der
Geschichte
des Diabetes

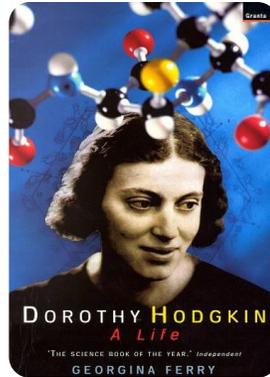


1973
Hochgradig gereinigtes
Monokomponenten-Insulin



1982
Weltweit erstes Insulin
identisch mit Humaninsulin

1963
Totalsynthese
von Insulin

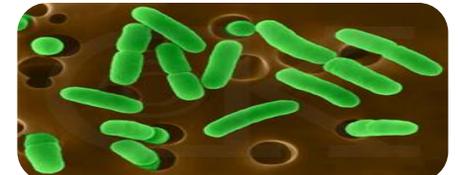


1969
3D-Struktur von Insulin
Dorothy Hodgkin
Nobelpreis



1977
Messung von Insulin
Rosalyn Yalow, Nobelpreis

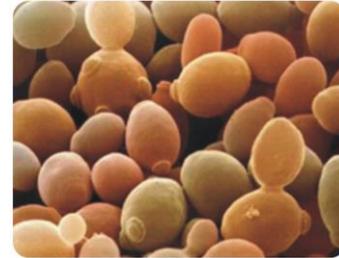
1979
Expression von
Humaninsulin in E. coli
Goeddel et al.:
Genentech



Anpassung von Insulinprodukten an die Bedürfnisse der Patienten



1985
NovoPen®, weltweit erster Insulin-Pen



1987
Produktion von Humaninsulin mit Hefe

1988
Monomere Insuline

1995
Basalinsuline durch Fettsäure-Acylierung

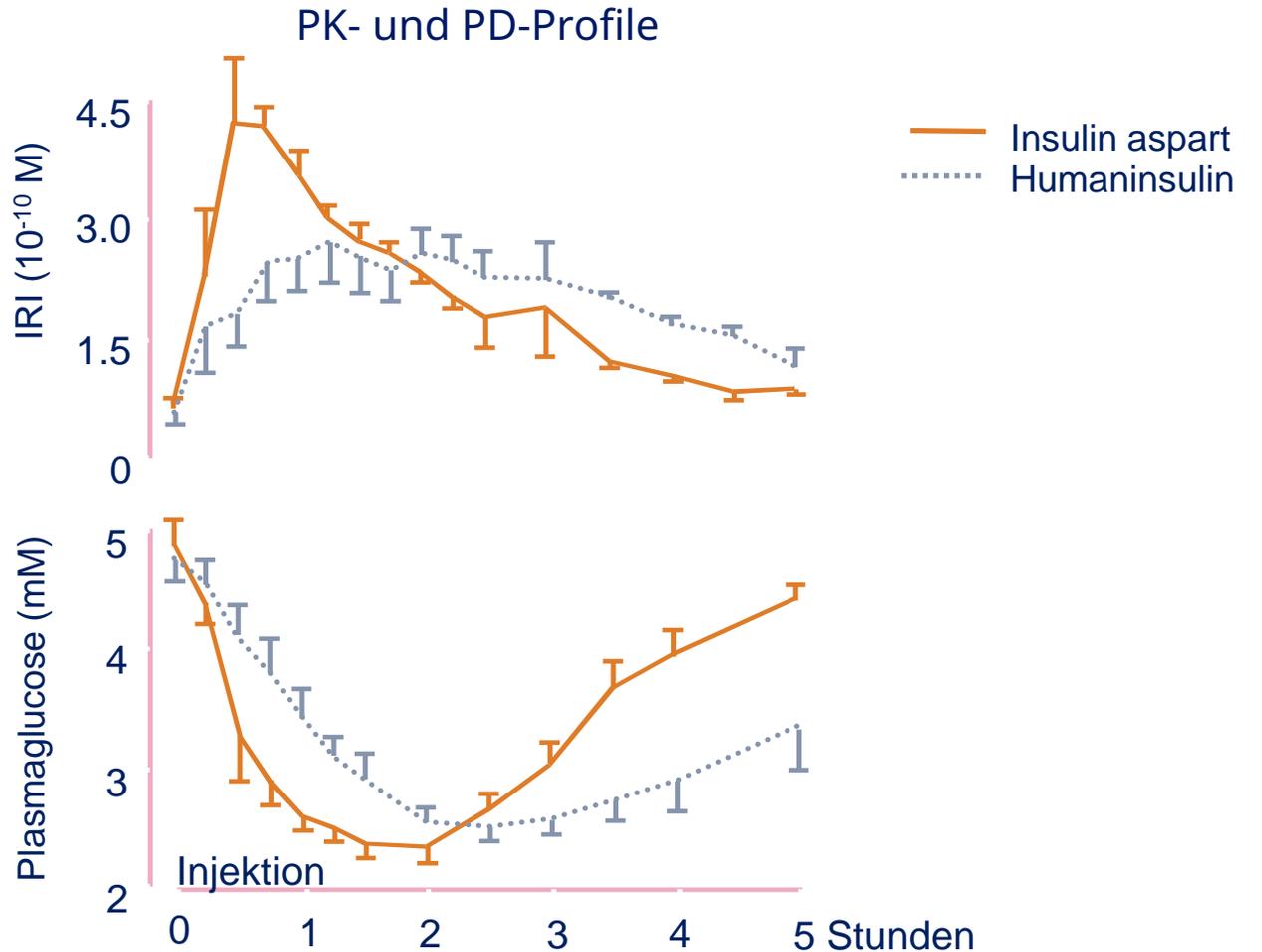
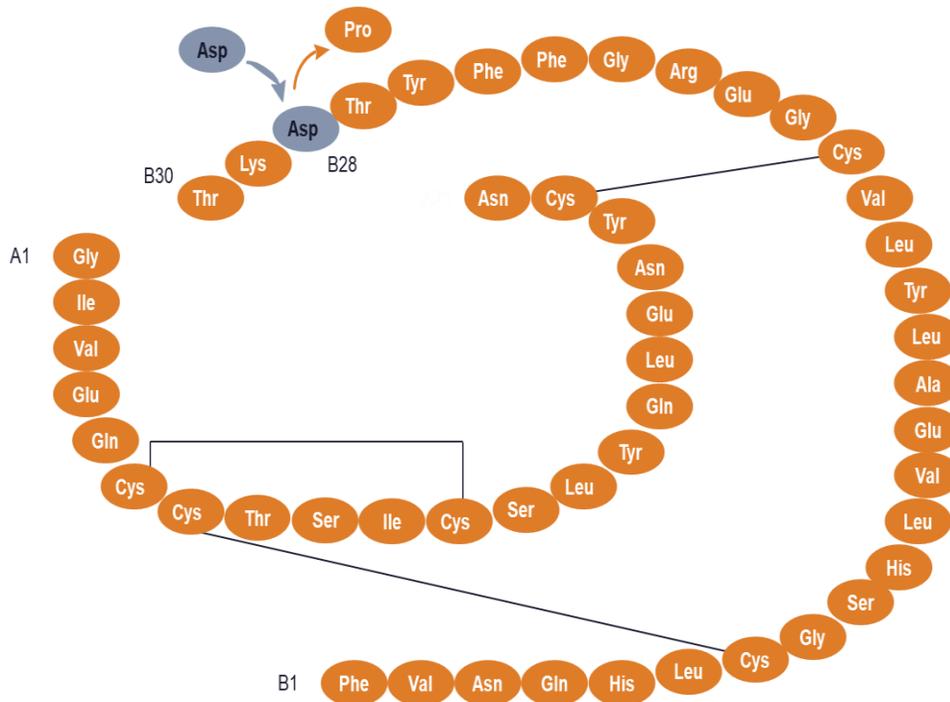
Meilensteine
in der
Geschichte
des Diabetes



1993
NEJM veröffentlicht DCCT Ergebnisse

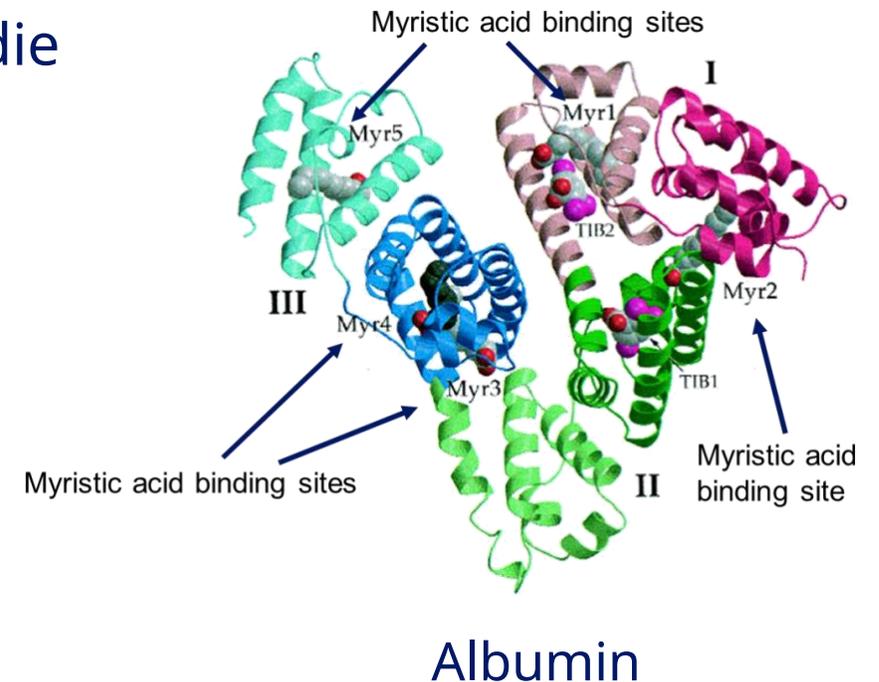
1998
Lancet veröffentlicht UKPDS Ergebnisse

Rekombinante Technologie ermöglichte strukturbasiertes Design des ersten "monomeren Insulins": Insulin aspart

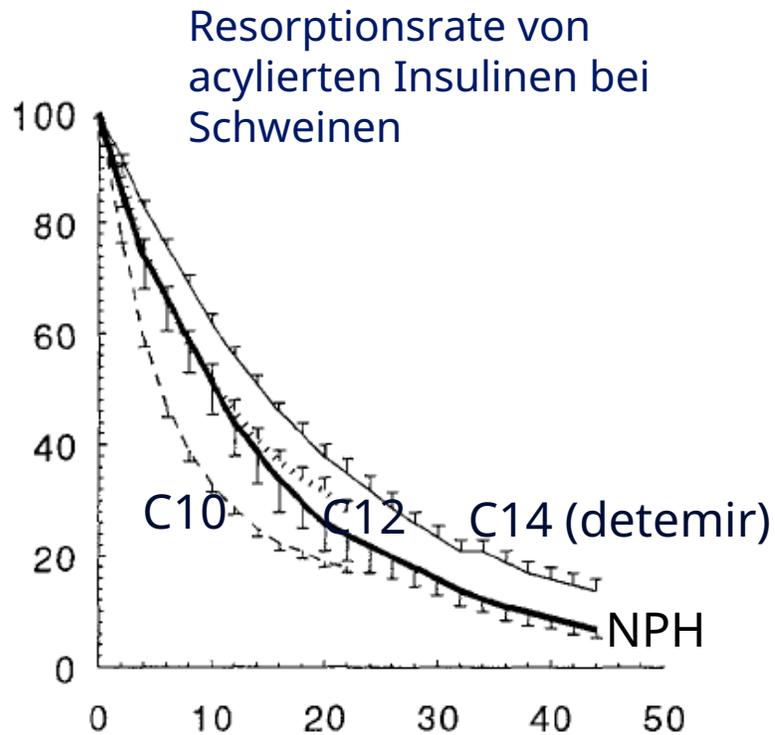


Entwicklung löslicher, langwirksamer Basalinsuline durch rekombinante Technologie und chemische Modifikation

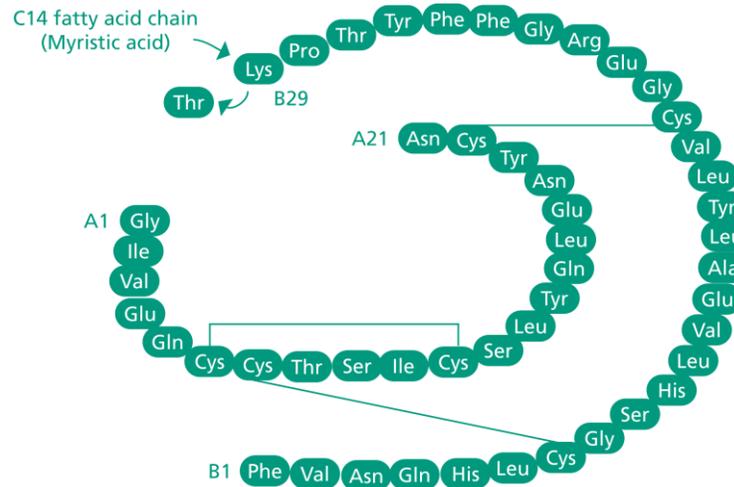
- Verschiebung des isoelektrischen Punktes für die Präzipitation auf pH 7,4
- Acylierung mit Fettsäureliganden zur Albuminbindung



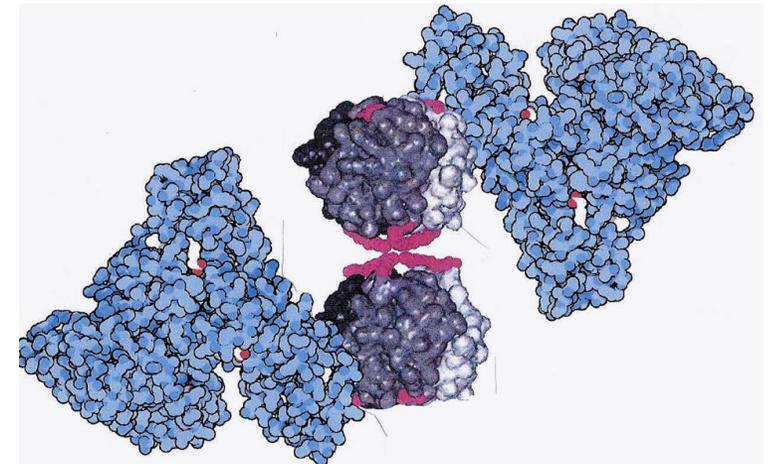
Insulin Detemir wird durch Fettsäure-Acylierung so verändert, dass es reversibel an Albumin bindet



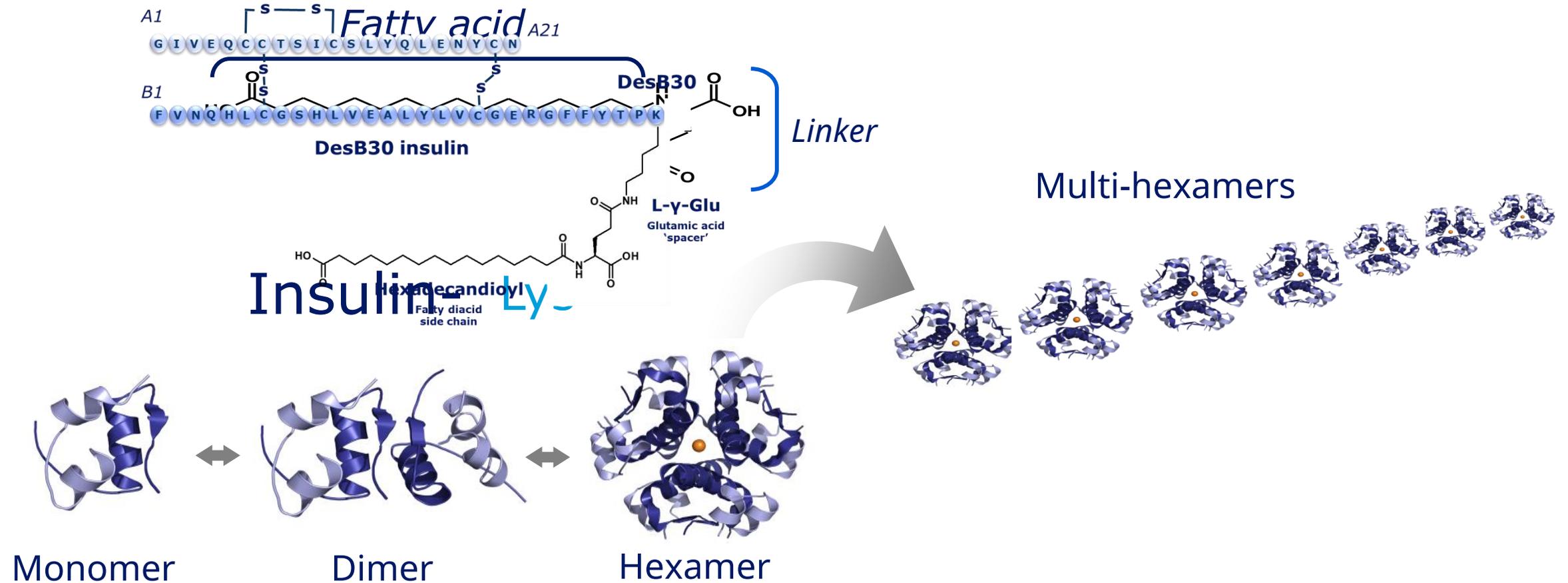
Insulin detemir



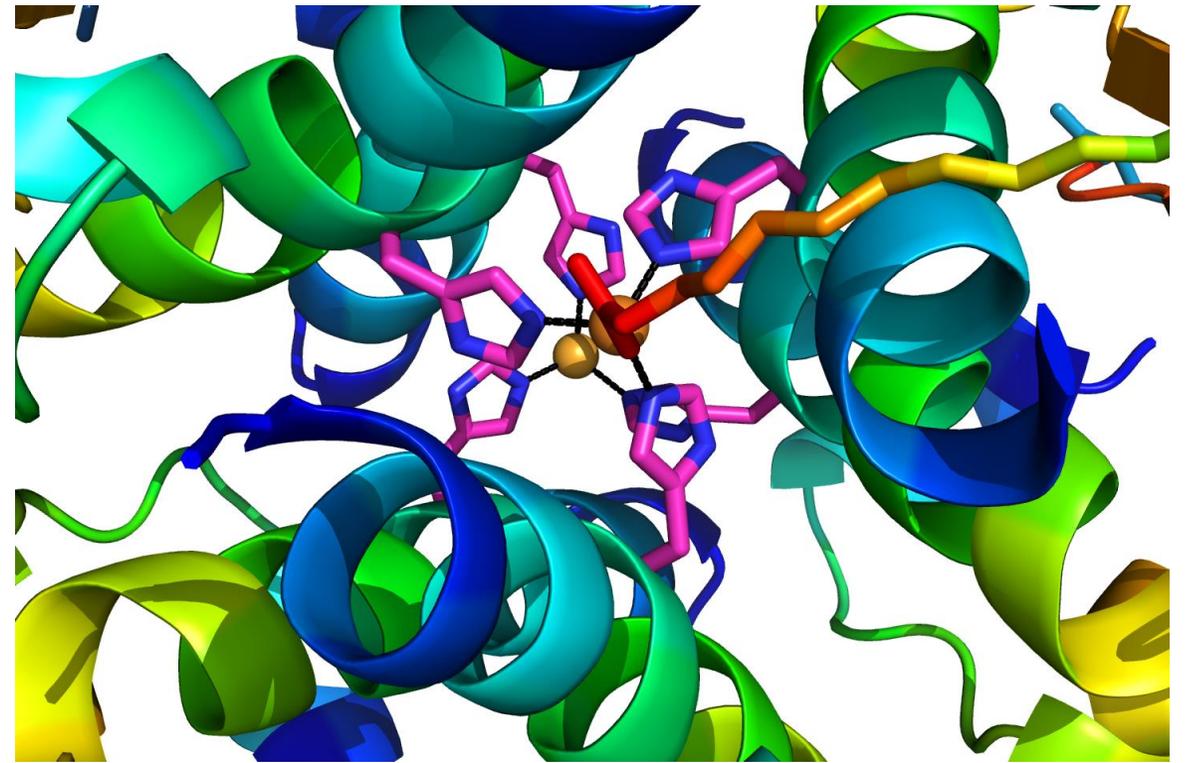
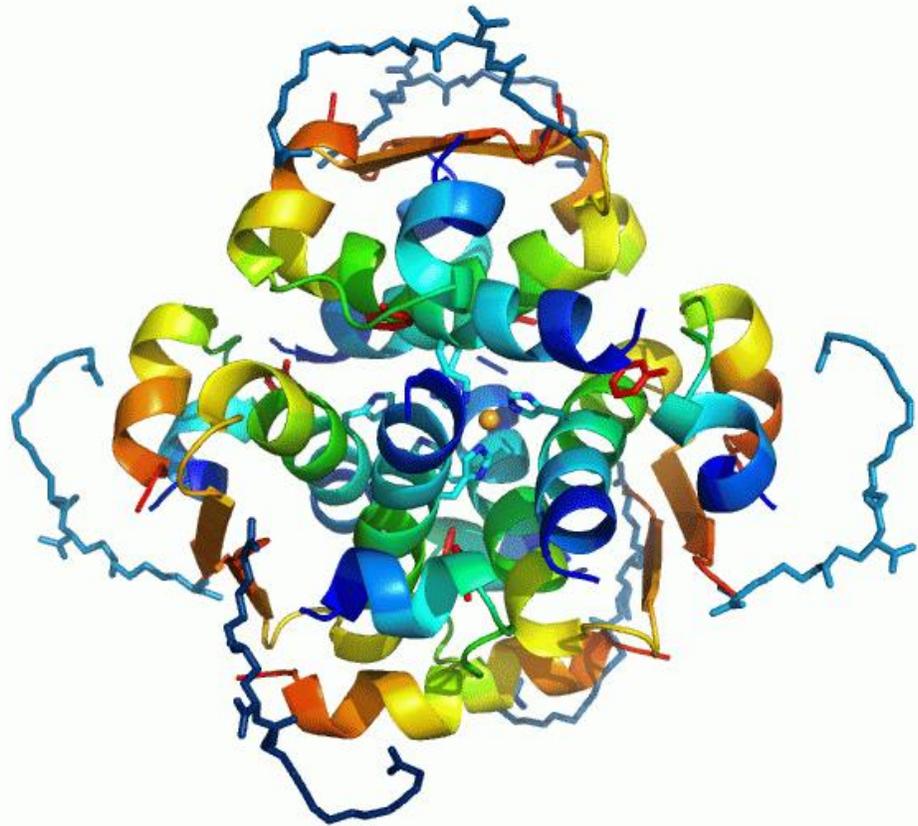
Modell für die Albuminbindung eines Detemir Di-Hexamers



Molekulares Engineering von Insulin degludec: Eine neue Dimension der Insulin-Selbstassoziation



Insulin degludec: Fettsäurekoordination zur Zinkbindungsstelle, visualisiert durch Röntgenkristallographie

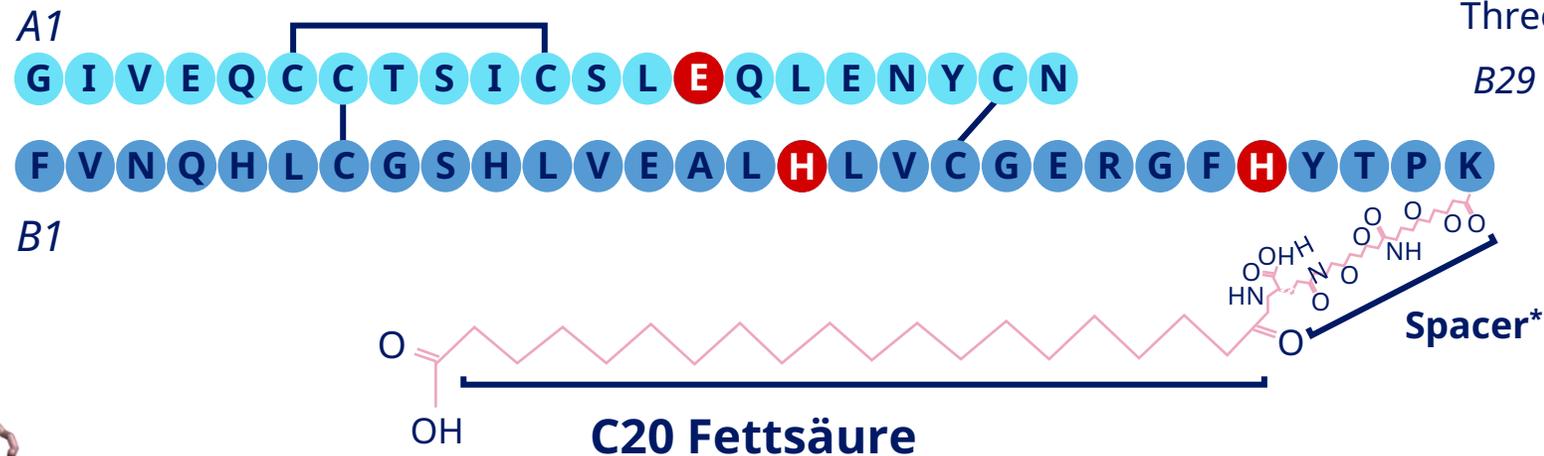


Molekülstruktur von Insulin icodec (Basalinsulin zur 1x wöchentlichen Gabe)

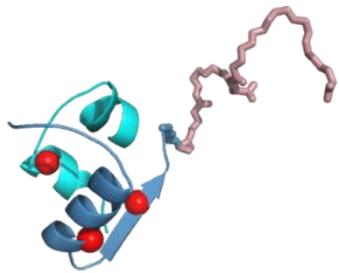
Drei Aminosäuresubstitutionen

- Molekulare Stabilität
- Reduzierter enzymatischer Abbau
- Langsame Rezeptor-vermittelte Clearance

Entfernung von
terminalem
Threonin



- Starke, reversible Bindung an Albumin
- Langsame Rezeptor-vermittelte Clearance



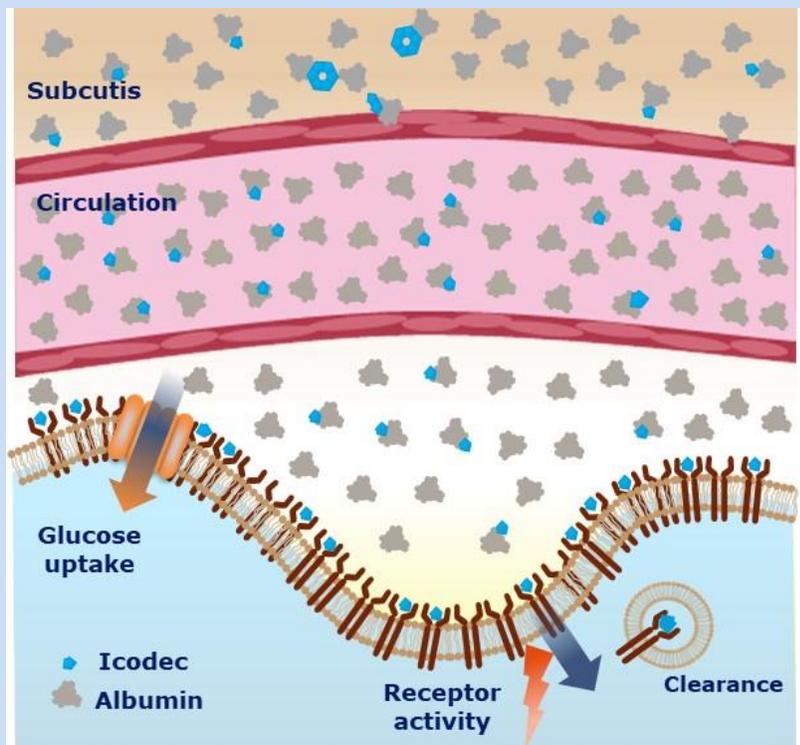
*2x (oligoethylene glycol(OEG)) γ-L-Glu spacer.

Nishimura et al, Diabetes (2020) 69 (Supplement 1) 236-OR

Rosenstock et al, N Engl J Med (2020) 383, 2107-2116

Einmal wöchentlich verabreichtes Insulin icodec zeigt eine gute glykämische Kontrolle bei Typ 2 Diabetes

Albuminbindung und geringere Rezeptoraffinität sichern ein langlebiges Depot

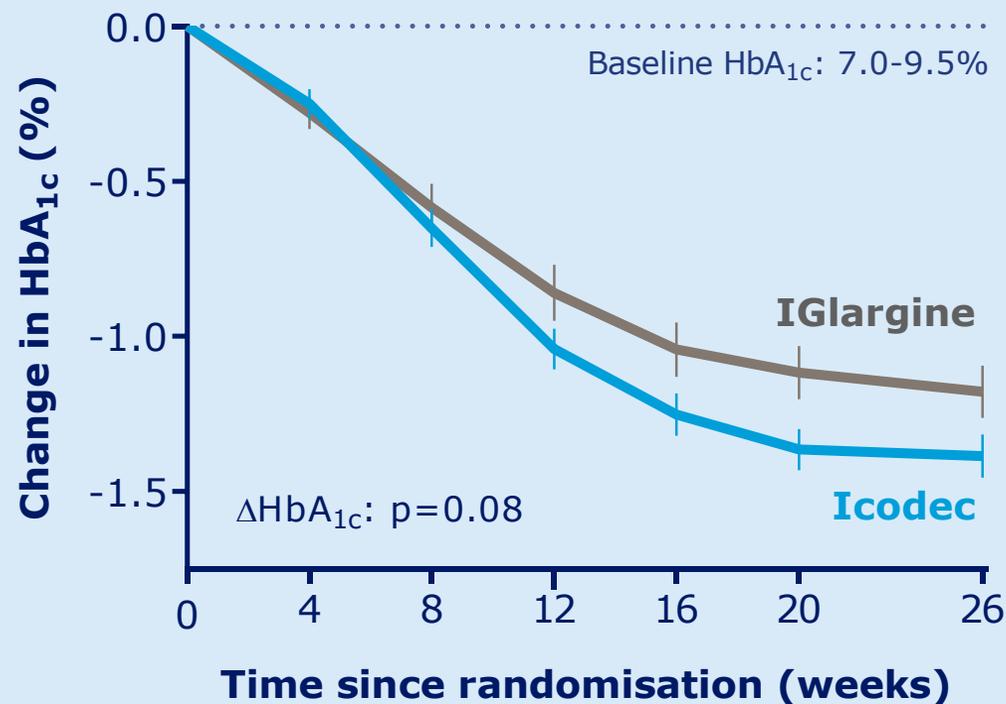


Resistenz gegen Degradierung

Vermehrte Albuminbindung

Verminderte Clearance

Einmal wöchentlich Insulin icodec vs. einmal täglich Insulin glargin 100, Phase 2



Insulin icodec: **ONWARDS** Programm

Topline Ergebnisse T2D



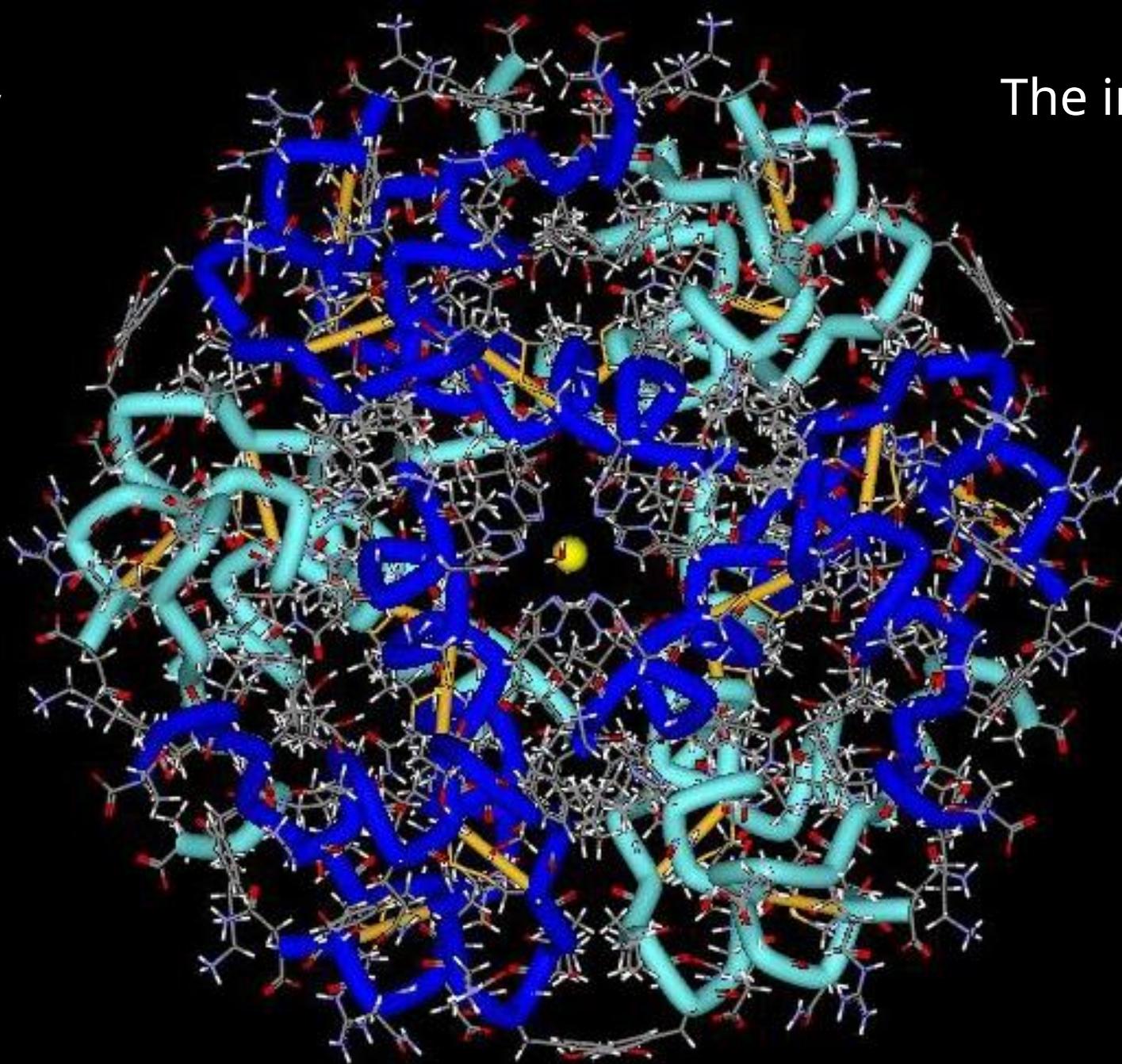
ONWARDS: *ON*ce Weekly Analogue *explOR*ing DiabeteS

*Insulin degludec oder Insulin glargin 100 bzw. 300 E/ml

Hypoglykämie Level 2: gemessene Blutglucose <3,0 mmol/l (<54 mg/dL). Schwere Hypoglykämie Level 3: mit schwerwiegender kognitiver Einschränkung, wegen der Fremdhilfe erforderlich ist.

A thing of beauty
is a joy forever*
John Keats

The insulin hexamer



*Quoted in legend to fig. 20, Blundell et al, Advances in Protein Chemistry (1972) 26, 279-402