



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-999964

21 EXPEDIENTE No.

54 TITULO TRATAMIENTO DE LA GASTROPAESIA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 38/00

71 SOLICITANTE ELI-LILLY AND COMPANY

DOMICILIO Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285
E.U.A

74 APODERADO CARLOS R. OLARTE

22 BOGOTA, D.C., OCTUBRE 7, 2004

202099

(FORMA P 10)

04/125-1

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84899964 80000000 Folios: 74
Fecha (AMD): 2004-10-07 11:00:36
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Departamento: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>ELI-LILLY AND COMPANY</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Dirección: <u>Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E.U.A.</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución: <u>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>CARLOS R. OLARTE</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.782.747 Btá</u> <u>TP 74.295</u>
	Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>		
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>JOSEPH ANTHONY JAKUBOWSKI; THURMAN DWIGHT MCKINNEY.</u>		
	Dirección: <u>3740 Governors Road Indianapolis, IN 46208 E.U.A.; 8914 Rohan Court Indianapolis, IN 46278 E.U.A.</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ESTADOUNIDENSE</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US03/08457</u> Fecha <u>Marzo 27, 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/087139</u> Fecha <u>Octubre 23, 2003</u>			
6 Título (54) <u>TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07K</u> <i>A G K 38/00</i>			
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Abril 10, 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/371,650</u>
9 Comprobante de pago No. <u>75, 626</u>		Fecha <u>Septiembre 24, 2004</u>	

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

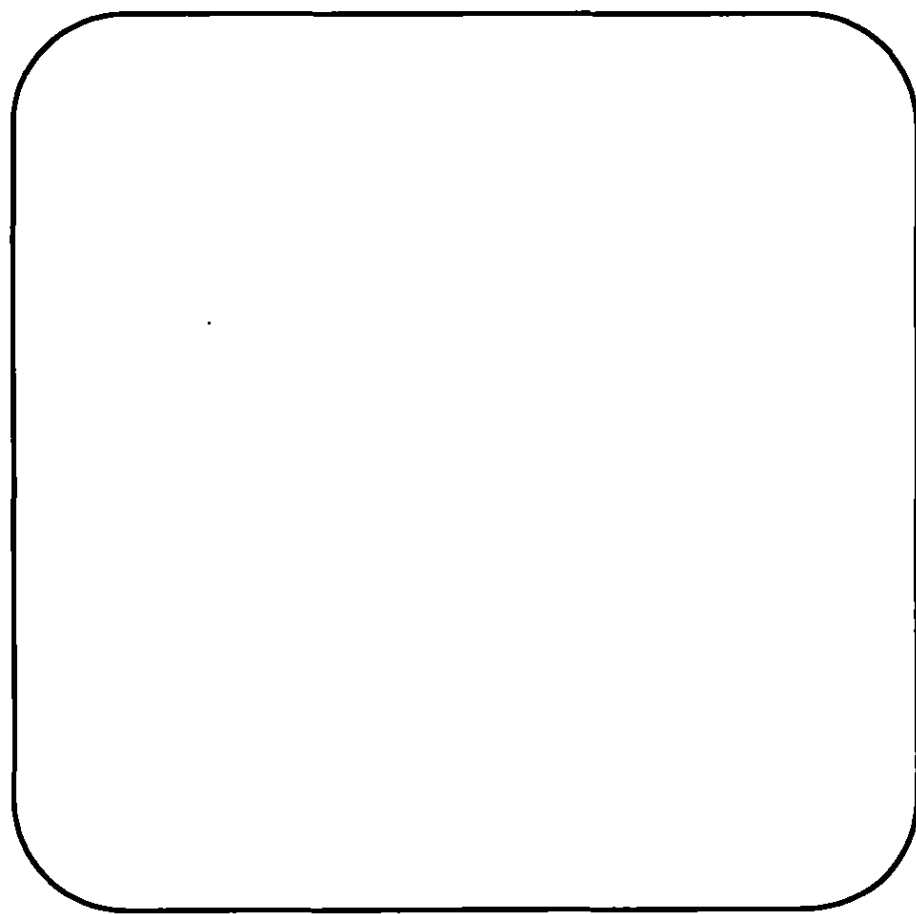
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

NIT : 900174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 84899964 00000000 Folios: 74
Fecha (RND): 2004-10-07 11:00:36
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTIN
Deendencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 75,626
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VT. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24586995	24/09/2004	1,806,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

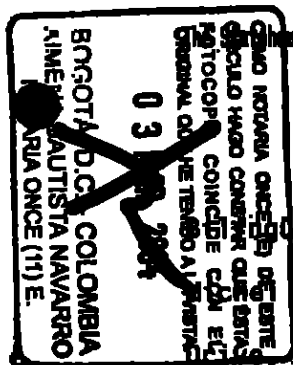
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.



Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-8531; fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

De inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlen Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

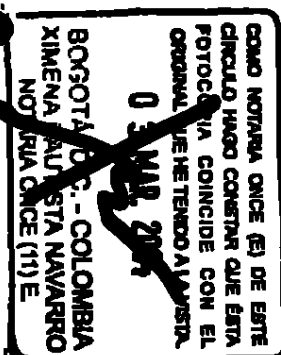
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

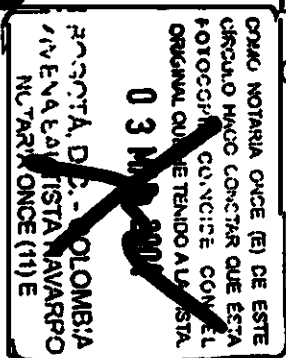
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America



SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. **Country:** United States of America
2. **This public document has been signed by** *Catherine Michel*
3. **acting in the capacity of circuit court clerk in & for** *Johnson County*
4. **and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana**

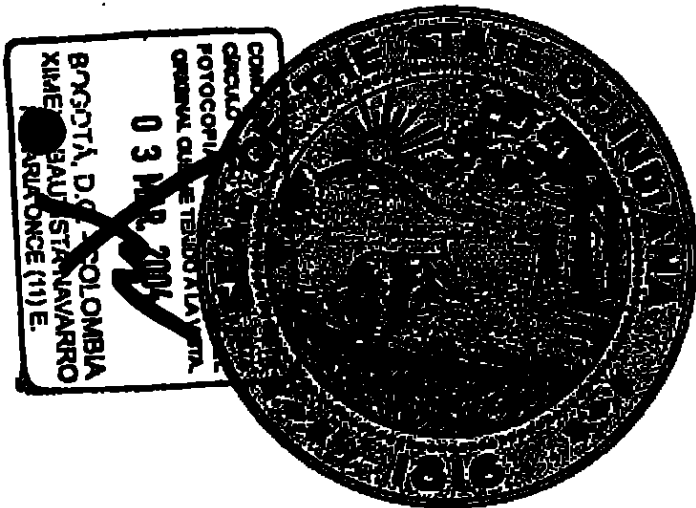
Certified

5. **at Indianapolis, Indiana**
6. **this** *Twenty-second day of July, 2003*
7. **by Secretary of State of Indiana**
8. **No.** *A2003- 11279*
9. **Seal/Stamp:**

10. Signature:


Todd Rokita

Indiana Secretary of State



*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RASBECK

OLARTE RASBECK & FREEM, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

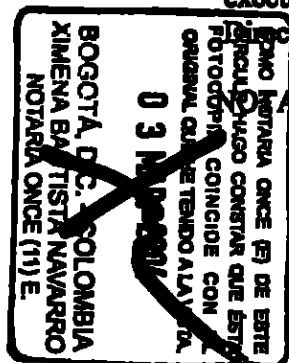
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



Catherine Michel
Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

X15632

(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/087139 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07K ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (21) International Application Number: PCT/US03/08457 ✓
- (22) International Filing Date: 27 March 2003 (27.03.2003) ✓ **Declarations under Rule 4.17:**
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GIV, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/371,650 ✓ 10 April 2002 (10.04.2002) ✓ US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (72) Inventors; and ✓
- (75) Inventor/Applicants (for US only): JAKUBOWSKI, Joseph, Anthony [US/US]; 3740 Governors Road, Indianapolis, IN 46208 (US). MCKINNEY, Thurman, Dwight [US/US]; 8914 Rohan Court, Indianapolis, IN 46278 (US).
- (74) Agents: ✓ STEWART, Mark, J. et al.; Eli Lilly And Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TREATMENT OF GASTROPARESIS

(57) Abstract: The invention relates to the use of GLP-1 compounds to treat gastroparesis. Patients with gastroparesis generally experience a delay in gastric emptying. GLP-1 compounds can be used to regulate gastric emptying in these patients.

WO 03/087139 A2



TREATMENT OF GASTROPARESIS

5

This invention relates to the use of glucagon-like peptide (GLP-1) compounds to treat gastroparesis. Gastroparesis, which means weak stomach, is a paralysis of the gastrointestinal (GI) system. It is a type of neuropathy causing stoppage or incorrect functioning of the autonomic nervous system resulting in delayed gastric emptying following ingestion of a meal. The stomach has two parts. The upper portion called the proximal stomach or fundus is where swallowed food and liquid collect. The lower portion called the distal stomach or antrum is where food is churned back and forth until it is broken into small fragments and then expelled into the duodenum which is the first part of the small intestine. Solid phase emptying is determined by powerful circular

10

15

contractions of the antrum. In normal individuals, a coordinated wave of activity sweeps across the antrum about three times a minute following ingestion of a solid meal causing the stomach to contract. In individuals with gastroparesis, the electrical wave slows and the stomach contracts less frequently and sometimes with less force causing food to sit in the stomach.

20

Gastroparesis can be quite debilitating. Symptoms include nausea, vomiting, early satiety, abdominal bloating, epigastric pain or burning, and anorexia. Although gastroparesis occurs in non-diabetic patients, it is fairly common in patients with type 1 and type 2 diabetes. Approximately 75% of diabetics experience some type of gastrointestinal dysfunction and about 25 to 35% of diabetics have gastroparesis. It is not

25

clear why the prevalence of this disease is so high in the diabetic population; however, it appears that glucose control is important since hyperglycemia causes delay in gastric emptying and exacerbates the symptoms associated with the disease.

30

Treatments currently available are not fully efficacious and are often associated with undesirable side effects. For example, prokinetic and antiemetic agents may be administered to treat delayed gastric emptying. McCallum, R. et al. *Diabetic and nondiabetic gastroparesis: current treatment options* 1 Gastroenterology 1-7 (1998). Intravenous erythromycin is often the treatment of choice for patients who cannot take



-2-

oral medications due to the severity of the disease or other problems. However, erythromycin can cause GI toxicity, ototoxicity, pseudomembranous colitis, and the induction of resistant bacterial strains. For patients that can take oral medications, Cisapride is probably the most efficacious. Side effects of Cisapride include abdominal discomfort and increased frequency of bowel movements. In addition, there are important drug interactions that may cause heart arrhythmias; therefore, the drug is severely restricted as to its availability in the United States. There is clearly an unmet medical need regarding the treatment of this disease.

In diabetics, the severity of gastroparesis and the accompanying symptoms can be ameliorated to some extent with a strict insulin treatment regimen resulting in improved blood glucose control. However, gastroparesis and the associated delay in gastric emptying increases the risk of both hypoglycemia and hyperglycemia in diabetic patients treated with insulin or oral medications. When food delivery to the small bowel is interrupted due to gastroparesis, there is an elevated risk of hypoglycemia. The normal postprandial rise in blood glucose is delayed such that insulin administered before the meal reaches peak concentrations when blood glucose levels are still low. Blood glucose levels eventually rise hours later; however, at this point insulin concentrations have started to decline such that there is no longer enough insulin to counteract this hyperglycemia. Thus, in diabetic patients with moderate to severe gastroparesis, effective blood glucose control becomes nearly impossible due to the inability to predict when blood glucose levels will rise following a meal.

Treatment of gastroparesis using GLP-1 compounds solves the problems associated with the administration of compounds that are inefficacious and have severe side effects. In addition, GLP-1 has insulinotropic activity but does not cause hypoglycemia; thus, GLP-1 not only treats gastroparesis in diabetic patients but overcomes the problems associated with ineffective glucose control after treatment with insulin or oral agents in these patients.

GLP-1 analogs and derivatives are being developed primarily to treat type 2 diabetes. Although the insulinotropic effect of GLP-1 is well documented, the peptide has additional interesting physiological effects including causing delays in gastric emptying and inhibiting small bowel motility in rats. [Imeryuz, N. et al. *Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms*, 273 Am. J.

2

-3-

Physiol., G920-G927 (1997); Willms, B. et al. *Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: Effects of exogenous glucagons-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) Amide in type 2 (noninsulin dependent) diabetic patients*, 81 J. Clin. Endocrinology, 327-332 (1996); Wettergren, A. et al. *The inhibitory effect of glucagons-like peptide-1 (GLP-1)7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation*, 40 Gut 597-601 (1997); Tolessa, T. et al. *Inhibitory effect of glucagons-like peptide-1 on small bowel motility*, 102 J. Clin. Invest., 764-774 (1998). Further, GLP-1 has been implicated as a treatment for irritable-bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia. See U.S. Patent No. 6,348,447 B1.

IBS and some types of functional dyspepsia are significantly different from gastroparesis. Functional dyspepsia is generally associated with chronic or recurrent pain centered in the abdomen. IBS stems from abnormal contractions of the colon which can affect the propulsion of stool and promote mixing and absorption of water. Hypermotility of the small intestine is also found and spasmodic cramping is a major source of pain. Although gastrointestinal motor function involves a complex interrelationship not completely understood between several events, it appears that IBS and possibly some types of functional dyspepsia are associated with problems in the lower GI tract whereas gastroparesis is associated with upper GI problems due to delayed gastric emptying. Given that GLP-1 has been shown to actually cause a delay in gastric emptying and inhibit smooth muscle contraction, it is surprising that the peptide can be used to treat gastroparesis which is a disorder thought to be caused by decreased contractility and delays in gastric emptying. This is an especially exciting discovery given that the insulinotropic action of GLP-1 is glucose dependent. Unlike the administration of insulin, there is not a risk of hypoglycemia associated with the administration of GLP-1. Thus, GLP-1 compounds which include GLP-1 analogs, GLP-1 derivatives, and agonists of the GLP-1 receptor can be used in diabetics to normalize blood glucose and in diabetics as well as non-diabetics to treat gastroparesis.

The present invention encompasses a method of treating gastroparesis in a patient suffering therefrom which comprises administering to said patient an effective amount of a GLP-1 compound or the use of a GLP-1 compound for the manufacture of a medicament for the treatment of gastroparesis. The patients with gastroparesis may be non-diabetic or diabetic patients. The GLP-1 compound may be administered by any

13

-4-

method known to a person of ordinary skill in the art. Preferably, the GLP-1 compound is administered by subcutaneous injection, orally, or is absorbed through the buccal membrane.

- 5 Figure 1: Graphs representing the mean (+/- SEM) glucose concentrations following once-daily administration of placebo (baseline), 2.5 mg (Group 1), and 3.5 mg (Group 2) of Val⁸-GLP-1(7-37)OH to patients with type 2 diabetes.

- 10 Figure 2: Graphs representing the mean (+/- SEM) glucose concentrations following once-daily administration of placebo (baseline) and 4.5 mg (Groups 3 and 4) of Val⁸-GLP-1(7-37)OH to patients with type 2 diabetes.

- 15 Methods and compositions using GLP-1 compounds are effective in treating gastroparesis. Gastroparesis is associated with defects in gastric emptying related to a dysregulation of stomach and pylorus contractility. GLP-1 compounds act to regulate stomach and/or pylorus contractility to diminish or eliminate delay in gastric emptying.

- 20 In 40% of the cases, gastroparesis has no known cause. The disease, however, occurs in approximately 25% to 35% of diabetics with one study finding the prevalence of the disorder to be as high as 59%. [Soykan, I. et al., *Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profile, treatment and long term follow-up of patients with gastroparesis*, 11 Dig. Dis. Sci. 2398-2404 (1998); Hiba, R., *Is there a difference in the prevalence of gastrointestinal symptoms between type 1 and type 2 diabetics?* 4 Gastroenterology A79 (1999)].

- 25 Symptoms of gastroparesis include nausea, vomiting, postprandial bloating, epigastric pain, anorexia, and early satiety. In more severe cases, patients may vomit undigested food eaten a few hours before and may have a positive percussion splash sign along with signs of weight loss, dehydration, and malnutrition. Systemic causes of gastroparesis are evaluated by testing the patient for diabetes mellitus, hypothyroidism, cortisol deficiency, hypercalcemia, and pregnancy. Barium swallow, endoscopy, and upper GI series can rule out peptic ulcer disease and gastric outlet obstruction. Poor emptying of barium from the stomach may indicate slow gastric emptying. However, gastric scintigraphy is the gold standard for the proper diagnosis of gastroparesis. In this test, the patient is asked to eat a meal labeled with 99-M Technetium (TC) sulfur colloid
- 30

or other radioactive ligand. The radioactivity is then measured in the stomach region using a gamma camera. The meal should be solid because emptying a liquid meal does not represent the actual gastric emptying. The results of the test can be reported as the time of emptying 50% of the meal or the percentage of emptying at specific intervals.

- 5 [Thomforde, G.M. et al., *Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying*, 36 J. Nucl. Med. 93 (1995)]. A breath test using ^{13}C -Carbon labeled food can also be used to measure gastric emptying. ^{13}C is absorbed when it reaches the small bowel, and its measurements in the breath can indicate the gastric emptying.
- [Ghoos, Y.S., et al., 104 *Gastroenterology* 1640-1647 (1993)]. Electrogastrography
- 10 (EGG) which measures electrical activity with cutaneous electrodes similar to those used in electrocardiograms can also be used to diagnose gastroparesis. [Stem, R.N. et al. *EGG: Common issues in validation and methodology*, 24 *Psychophysiology* 55-64 (1987)].

-----In normal gastric function when solid food reaches the stomach, the fundus relaxes and accommodates the ingested food. Gastric contractions mix and triturate the food in

15 the antrum. Antral contractions mix and churn the food particles until they are less than 3 mm in size, a process that takes 30 to 40 minutes (the lag phase). Pyloric contractions that are coordinated with antral contractions move the particles into the duodenum. This complex sequence of coordinated events is controlled by an extrinsic nerve supply from the brain and spinal cord, complex neuronal networks within the wall of the stomach and

20 intestine, and effects of locally released transmitters such as amines and peptides that alter the excitability of smooth muscle cells. Abnormalities in any of these networks can lead to abnormal gastric emptying and gastroparesis.

-----The ability of GLP-1 compounds to treat gastroparesis is surprising given the voluminous literature documenting the delay in gastric emptying that occurs when native

25 GLP-1 is administered to humans. [See e.g. Willms, B., et al., *Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin dependent) diabetic patients*, 81 J. Clin. Endocrinology Metabolism, 327-332 (1996)]. The studies depicted in figures 1 and 2 suggest that administration of a GLP-1 compound to type 2 diabetic patients

30 without symptomatic gastroparesis does not delay gastric emptying compared to placebo. The time to peak glucose concentration following ingestion of a solid meal was identical for each group including the control group. GLP-1 compounds may not delay gastric

15

-6-

emptying and instead normalize gastric emptying such that patients no longer experience one or more of the symptoms associated with gastroparesis.

Nitric oxide (NO) has been implicated as a neurotransmitter that affects the functioning of both the stomach and pylorus. Further, animal studies suggest that dysregulation of neuronal NO synthase (nNOS), the enzyme responsible for the production of NO, occurs in diabetics with gastrointestinal problems. [Watkins et al., *Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy*, 106 J. Clin. Invest. 373-384 (2000)]. The molecular mechanisms involved in expression of nNOS have not been elucidated. However, GLP-1 compounds may work in treating gastroparesis by indirectly regulating Nitric Oxide (NO) expression. Further, because some GLP-1 effects on GI function are lost in vagotomized humans, GLP-1 acts through neural pathways. This could involve GLP-1 receptors associated with vagal afferents, central nervous sites, or transmission in vagal efferents. In addition, GLP-1 receptors have been identified in the GI tract, mainly in the stomach and small intestine.

Although GLP-1 compounds can be used to treat gastroparesis in non-diabetic patients, the compounds are uniquely suited to treat gastroparesis in diabetic patients. GLP-1 compounds can regulate blood glucose levels by increasing insulin secretion and enhancing insulin sensitivity without causing hypoglycemia. GLP-1 compounds are, therefore, more effective in normalizing blood glucose levels in diabetic patients with gastroparesis because the compounds not only regulate gastric emptying in these patients but any unpredictable delays in gastric emptying associated with gastroparesis do not expose patients to an increased risk of hypoglycemia because the compounds do not cause hypoglycemia.

GLP-1 compounds appropriate for use in the present invention include native GLP-1, GLP-1 analogs, GLP-1 derivatives, Exendin-4, Exendin-4 analogs, Exendin-4 derivatives, and other agonists of the GLP-1 receptor.

GLP-1 analogs encompassed by the present invention have sufficient homology to GLP-1(7-37)OH or a fragment of GLP-1(7-37)OH such that the compound has the ability to bind to the GLP-1 receptor and initiate a signal transduction pathway resulting in the amelioration of one or more symptoms associated with gastroparesis. To determine whether a GLP-1 compound is suitable for the methods encompassed by the present invention an *in vitro* signaling assay can be used. Example 3 provides a table listing a

16

-7-

number of GLP-1 analogs that have *in vitro* activity as measured by an assay that detects GLP-1 receptor signaling. Specifically, if a GLP-1 compound productively binds a GLP-1 receptor, the second messenger cAMP is activated. The extent of the induction of cAMP levels can then be measured using a cAMP response element which drives the expression of a reporter gene such as luciferase or beta lactamase.

The assay can be used to measure EC50 potency which is the effective concentration of GLP-1 compound that results in 50% activity in a single dose-response experiment. The assay is conducted using HEK-293 Aurora CRE-BLAM cells that stably express the human GLP-1 receptor. These HEK-293 cells have stably integrated a DNA vector having a cAMP response element (CRE) driving expression of the β -lactamase (BLAM) gene. The interaction of a GLP-1 agonist with the receptor initiates a signal that results in activation of the cAMP response element and subsequent expression of β -lactamase. The β -lactamase CCF2/AM-substrate that emits fluorescence when it is cleaved by β -lactamase (Aurora Biosciences Corp.) can then be added to cells that have been exposed to a specific amount of GLP-1 agonist to provide a measure of GLP-1 agonist potency. The assay is further described in Zlokarnik, *et al.* (1998) Science 279:84-88 (See also Example 3).

It is preferred that the GLP-1 compounds of the present invention have an *in vitro* potency no more than 10-fold lower, preferably no more than 5-fold lower, and more preferably no more than 3-fold lower than the *in vitro* potency of Val⁸-GLP-1(7-37)OH. Most preferably, the GLP-1 compounds have an *in vitro* potency not lower than the *in vitro* potency of Val⁸-GLP-1(7-37)OH.

The biologically active forms of native GLP-1 are two truncated peptides known as GLP-1(7-37)OH and GLP-1(7-36)amide. These two naturally occurring truncated GLP-1 peptides are represented in formula I, SEQ ID NO: 1.

7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-
18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-
29 30 31 32 33 34 35 36 37
Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Xaa

Formula I, SEQ ID NO:1

wherein:

Xaa at position 37 is Gly, or -NH₂.

5 Preferably, a GLP-1 compound has the amino acid sequence of SEQ ID NO:1 or is modified so that one, two, three, four or five amino acids differ from SEQ ID NO:1.

Some GLP-1 compounds known in the art include, for example, GLP-1(7-34) and GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), Gln⁹-GLP-1(7-37), D-Gln⁹-GLP-1(7-37), Thr¹⁶-Lys¹⁸-GLP-1(7-37), and Lys¹⁸-GLP-1(7-37). GLP-1 compounds such as GLP-1(7-34) and
10 GLP-1(7-35) are disclosed in U.S. Patent No. 5,118,666. Other known biologically active GLP-1 analogs are disclosed in U.S. Patent No. 5,977,071; U.S. Patent No. 5,545,618; U.S. Patent No. 5,705,483; U.S. Patent No. 5,977,071; U.S. Patent No. 6,133,235; Adelhorst, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 269:6275 (1994); and Xiao, Q., *et al.* (2001), *Biochemistry* 40:2860-2869.

15 GLP-1 compounds also include polypeptides in which one or more amino acids have been added to the N-terminus and/or C-terminus of GLP-1(7-37)OH, or fragments or analogs thereof. Preferably from one to eight amino acids are added to the C-terminus of GLP-1(7-37)OH. It is preferred that GLP-1 compounds of this type have up to about thirty-nine amino acids. The amino acids in the "extended" GLP-1 compounds are
20 denoted by the same number as the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH. For example, the N-terminal amino acid of a GLP-1 compound obtained by adding two amino acids to the N-terminus of GLP-1(7-37)OH is at position 5; and the C-terminal amino acid of a GLP-1 compound obtained by adding one amino acid to the C-terminus of GLP-1(7-37)OH is at position 38. Amino acids 38-45 of an extended GLP-1 compound are
25 preferably the same as or a conservative substitution of the amino acid at the corresponding position of Exendin-3 or Exendin-4. The amino acid sequence of Exendin-3 and Exendin-4 are represented in formula II, SEQ ID NO: 2.

SEQ ID NO: 2

30
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
His-Xaa-Xaa-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-
18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-

18

-9-

29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39
Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-
40 41 42 43 44 45
Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser

5 wherein:

Xaa at position 8 is Ser or Gly; and

Xaa at position 9 is Asp or Glu;

Ser at position 45 is Ser or Ser-NH₂.

10 Exendin-3 has Ser at position 8 and Asp at position 9. Exendin-4 has Gly at position 8 and Glu at position 9.

15 GLP-1 compounds that are most preferred comprise GLP-1 analogs wherein the backbone for such analogs or fragments contains an amino acid other than alanine at position 8 (position 8 analogs). Preferred amino acids at position 8 are glycine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, or methionine and more preferably are valine or glycine.

20 Other preferred GLP-1 compounds are GLP-1 analogs that have the sequence of GLP-1(7-37)OH except that the amino acid at position 8 is preferably glycine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, or methionine and more preferably valine or glycine and position 22 is glutamic acid, lysine, aspartic acid, or arginine and more preferably glutamic acid or lysine.

25 Other preferred GLP-1 compounds are GLP-1 analogs that have the sequence of GLP-1(7-37)OH except that the amino acid at position 8 is preferably glycine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, or methionine and more preferably valine or glycine and position 30 is glutamic acid, aspartic acid, serine, or histidine and more preferably glutamic acid.

30 Other preferred GLP-1 compounds are GLP-1 analogs that have the sequence of GLP-1(7-37)OH except that the amino acid at position 8 is preferably glycine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, or methionine and more preferably valine or glycine and position 37 is histidine, lysine, arginine, threonine, serine, glutamic acid, aspartic acid, tryptophan, tyrosine, phenylalanine and more preferably histidine.

Other preferred GLP-1 compounds are GLP-1 analogs that have the sequence of GLP-1(7-37)OH except that the amino acid at position 8 is preferably glycine, valine,

leucine, isoleucine, serine, threonine, or methionine and more preferably valine or glycine and position 22 is glutamic acid, lysine, aspartic acid, or arginine and more preferably glutamic acid or lysine and position 27 is alanine, lysine, arginine, tryptophan, tyrosine, phenylalanine, or histidine and more preferably alanine.

5 In the nomenclature used herein to describe GLP-1 compounds, the substituting amino acid and its position is indicated prior to the parent structure. For example Val⁸-GLP-1(7-37)OH designates a GLP-1 compound in which the alanine normally found at position 8 in GLP-1(7-37)OH (formula 1, SEQ ID NO:1) is replaced with valine.

Other preferred GLP-1 compounds include: Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Asp²²-GLP-1(7-37)OH, Arg²²-GLP-1(7-37)OH, Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Cys²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Cys²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Cys²²-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂, Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂, Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Lys²³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²³-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²³-GLP-1(7-37)OH, His²⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His²⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His²⁴-GLP-1(7-37)OH, Lys²⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²⁴-GLP-1(7-37)OH, Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Asp³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Asp³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Asp³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gln³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Gln³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Gln³⁰-GLP-1(7-37)OH, Tyr³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Tyr³⁰-GLP-1(7-37)OH, Ser³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ser³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Ser³⁰-GLP-1(7-37)OH, His³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His³⁰-GLP-1(7-37)OH, Glu³⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu³⁴-GLP-1(7-37)OH, Ala³⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ala³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Ala³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly³⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Gly³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Gly³⁴-GLP-1(7-37)OH, Ala³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ala³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Ala³⁵-GLP-1(7-37)OH.

GLP-1(7-37)OH, Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, His³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His³⁵-GLP-1(7-37)OH, Pro³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Pro³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Pro³⁵-GLP-1(7-37)OH, Glu³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Lys²³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Glu²³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Gly³⁴-Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, and Gly⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH.

More preferred GLP-1 compounds are Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Arg³⁴-GLP-1(7-36)NH₂, and Arg³⁴-GLP-1(7-37)OH.

Other preferred GLP-1 compounds include: Val⁸-Tyr¹²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Trp¹²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Leu¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Leu²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹²-Tyr¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹²-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹²-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-Phe¹⁹-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Leu¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ile¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ile¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁹-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe¹⁹-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe²⁰-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Leu²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ile²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Val²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ile²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ile³³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Asp⁹-Ile¹¹-Tyr¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-Trp¹⁹-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-Val²⁵-Ile³³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-Ile³³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Val²⁵-Ile³³-GLP-1(7-37)OH, and Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-Val²⁵-GLP-1(7-37)OH.

A GLP-1 compound also includes a "GLP-1 derivative" which is defined as a molecule having the amino acid sequence of native GLP-1, Exendin-4, or of a GLP-1 or Exendin-4 analog, but additionally having chemical modification of one or more of its amino acid side groups, α -carbon atoms, terminal amino group, or terminal carboxylic acid group. A chemical modification includes, but is not limited to, adding chemical moieties, creating new bonds, and removing chemical moieties.

Modifications at amino acid side groups include, without limitation, acylation of lysine ϵ -amino groups, N-alkylation of arginine, histidine, or lysine, alkylation of glutamic or aspartic carboxylic acid groups, and deamidation of glutamine or asparagine.

Modifications of the terminal amino group include, without limitation, the des-amino, N-lower alkyl, N-di-lower alkyl, and N-acyl modifications. Modifications of the terminal carboxy group include, without limitation, the amide, lower alkyl amide, dialkyl amide, and lower-alkyl ester modifications. Furthermore, one or more side groups, or terminal groups, may be protected by protective groups known to the ordinarily-skilled protein chemist. The α -carbon of an amino acid may be mono- or dimethylated.

Preferred GLP-1 derivatives are achieved through acylation. Using the principle of fatty acid derivitization, GLP-1 action is protracted by facilitating binding to plasma albumin via association of the fatty acid residue to fatty acid binding sites on albumin in the blood and peripheral tissues. A preferred GLP-1 derivative is Arg³⁴Lys²⁶-(N- ϵ -(γ -Glu(N- α -hexadecanoyl))) -GLP-1(7-37). GLP-1 derivatives and methods of making such derivatives are disclosed in Knudsen et al. (2000) *J. Med. Chem.* 43:1664-1669. In addition, numerous published applications describe derivatives of GLP-1, GLP-1 analogs, Exendin-4, and Exendin-4 analogs. See U.S. Patent No. 5,512,540, U.S. Patent No. 6,268,343, WO96/29342, WO98/08871, WO99/43341, WO99/43708, WO99/43707, WO99/43706, and WO99/43705.

GLP-1 compounds that are protected from degradation by the endogenous protease dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV) are most preferred. DPP-IV cleaves after the N-terminal histidine residue of native truncated GLP-1 and inactivates the molecule. Native GLP-1 has a half-life of approximately 5 to 10 minutes due to rapid inactivation by DPP-IV. Resistance of a particular GLP-1 compound to DPP-IV is determined by incubating the GLP-1 compound in human plasma. For example, human plasma is incubated at 37°C with a 300 pmolar solution of a GLP-1 compound for up to six hours.

The solution is then subjected to reversed phase HPLC and RIA according to Deacon et al., 80 *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 952-957 (1995). Position 8 analogs are protected from DPP-IV activity as are some GLP-1 derivatives such as acylated GLP-1 analogs wherein the bulky acyl groups prevents DPP-IV from binding to the N-terminus of the analog.

5 GLP-1 compounds can be made by a variety of methods known in the art such as solid-phase synthetic chemistry, purification of GLP-1 molecules from natural sources, recombinant DNA technology, or a combination of these methods. For example, methods for preparing GLP-1 compounds are described in the following United States Patents: 5,118,666; 5,120,712; 5,512,549; 5,977,071; and 6,191,102.

10 The GLP-1 compounds of the present invention may be formulated as pharmaceutically acceptable compositions. "Pharmaceutically acceptable" means suitable for administration to a human. A pharmaceutically acceptable formulation does not contain toxic elements, undesirable contaminants or the like, and does not interfere with the activity of the active compounds therein. Pharmaceutically acceptable compositions
15 of the present invention may take various forms, such as, for example, powders, granules, tablets, sugar-coated tablets, capsules, syrups, suppositories, injectable solutions, preparations for inhalation, preparations for nasal administration, or preparations for buccal administration. Depending on the form of pharmaceutically acceptable compositions comprised of a GLP-1 compound, such compositions may be administered
20 by a variety of routes such as orally, by nasal administration, by buccal administration, by inhalation, or parenterally. Parenteral administration can include, for example, systemic administration, such as by intramuscular, intravenous, subcutaneous, or intraperitoneal injection. [See Gutniak et al., *GLP-1 tablet in type 2 diabetes in fasting and postprandial conditions*, 20 *Diabetes Care* 1874-1879 (1997); Gutniak, et al., *Potential therapeutic
25 levels of glucagon-like peptide I achieved in humans by a buccal tablet*, 19 *Diabetes Care* 843-848 (1996)].

A pharmaceutically acceptable drug product may have the GLP-1 compound combined with a pharmaceutically-acceptable buffer, wherein the pH is suitable for parenteral administration and adjusted to provide acceptable stability and solubility
30 properties. Pharmaceutically-acceptable anti-microbial agents may also be added. Meta-cresol and phenol are preferred pharmaceutically-acceptable anti-microbial agents. One or more pharmaceutically-acceptable salts may also be added to adjust the ionic strength

93

-14-

or tonicity. One or more excipients may be added to further adjust the isotonicity of the formulation. Glycerin is an example of an isotonicity-adjusting excipient.

GLP-1 compounds may be administered on an as needed basis or may be administered chronically. On an as needed basis refers to acute or on-demand administration. For example, especially in non-diabetic patients with gastroparesis, it may be preferable to administer a GLP-1 compound that is relatively short acting immediately before or after a meal to reduce or eliminate symptoms associated with gastroparesis. Further, gastroparesis and associated symptoms may be worse at a particular time of day or the severity of the disease and associated symptoms may vary on a day to day, week to week, or even a month to month basis. Thus, a patient may receive a GLP-1 compound as needed, for example, only when symptoms are uncomfortable.

For diabetic patients with gastroparesis, it may be preferable to administer GLP-1 compounds chronically. "Chronic" generally refers to regular administration for an extended period preferably not more frequently than four times daily, most preferably not more than two or three times daily, even more preferably not more than once daily. However, chronic administration as used herein may encompass other regimens in addition to daily dosing. For example, chronic administration encompasses administration of a sustained release formulation that provides sufficient therapeutic blood plasma levels on a regular basis. Such administration may include administration once a week, once a month, or even less frequently.

It is preferable, especially for chronic therapy, that GLP-1 compounds are derivatized or formulated such that they have a protracted profile of action. For example, GLP-1 analogs such as position 8 analogs are resistant to DPP-IV cleavage and have a protracted profile of action. In addition, acylated GLP-1 derivatives have a protracted profile of action due to their albumin binding properties. GLP-1 analogs can be complexed with zinc and/or protamine and formulated as a suspension to provide a protracted profile of action. For example, see WO99/30731 wherein GLP-1 compound crystallization conditions are described.

An "effective amount" of a GLP-1 compound is the quantity that results in a desired effect without causing unacceptable side-effects when administered to a subject. A desired effect can include an amelioration of symptoms associated with gastroparesis. In particular, the desired effect is the regulation of gastric emptying such that

21

-15-

gastroparesis is eliminated. For chronic administration, to achieve efficacy while minimizing side effects, the plasma levels of a GLP-1 compound should not fluctuate significantly once steady state levels are obtained during the course of treatment. Levels do not fluctuate significantly if they are maintained within the ranges described herein once steady state levels are achieved throughout a course of treatment. Most preferably, plasma levels of a GLP-1 compound with a potency similar to or within two-fold that of Val⁸-GLP-1(7-37)OH are maintained between about 30 picomolar and about 200 picomolar, preferably between about 60 picomolar and about 150 picomolar throughout a course of treatment once steady state levels are obtained.

The optimal range of plasma levels appropriate for Val⁸-GLP-1(7-37)OH and GLP-1 compounds of similar potency can also be applied to other GLP-1 compounds including Exendin-3 and Exendin-4 which have different potencies. GLP-1 compounds of similar potency include compounds that have within two-fold the activity of Val⁸-GLP-1(7-37)OH as measured by the in vitro potency assay described in Example 3.

Exendin-4 has a potency that is approximately 5-fold higher than Val⁸-GLP-1(7-37)OH; thus, optimum plasma levels of Exendin-4 will be approximately 5-fold lower than the levels appropriate for Val⁸-GLP-1(7-37)OH and compounds of similar potency. This would correspond to plasma levels in the range between about 6 picomolar and about 40 picomolar, preferably between about 12 picomolar and about 30 picomolar. Another example of a GLP-1 compound with increased potency is Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH which has a potency approximately 3-fold higher than Val⁸-GLP-1(7-37)OH. Thus, optimum plasma levels of this compound will be approximately 3-fold lower than the levels determined for Val⁸-GLP-1(7-37)OH.

The invention also encompasses an article of manufacture for human pharmaceutical use comprising a container; a dosage form comprising an amount of a GLP-1 compound such as a GLP-1 analog or derivative and a package insert providing that administration of the dosage form results in the alleviation of symptoms associated with gastroparesis or the effective treatment of gastroparesis.

"Container" means any receptacle and closure suitable for storing, shipping, dispensing, and/or handling a pharmaceutical product.

"Packaging" means a customer-friendly device allowing convenient administration and/or ancillary devices that aid in delivery, education, and/or

25

-16-

administration. The packaging may improve GLP-1 compound administration to the patient, reduce or improve educational instruction time for the patient, provide a platform for improved health economic studies, and/or limit distribution channel workload. Also, the packaging may include but not be limited to a paper-based package, shrink wrapped package, see-through top packaging, trial-use coupons, educational materials, ancillary supplies, and/or delivery device.

"Package insert" means information accompanying the product that provides a description of how to administer the product, along with the safety and efficacy data required to allow the physician, pharmacist, and patient to make an informed decision regarding use of the product, and/or patient education information. The package insert generally is regarded as the "label" for a pharmaceutical product.

Thus, the present invention encompasses articles of manufacture for human pharmaceutical use comprising a package insert and a container wherein said insert describes a treatment regimen which involves administering a dosage form to treat gastroparesis. The effective treatment of gastroparesis encompasses the alleviation or elimination of one or more symptoms associated with gastroparesis or the elimination of all symptoms associated with gastroparesis. The effective treatment of gastroparesis also encompasses a normalization in gastric function which may include gastric emptying following a meal.

The container used in the present article of manufacture is conventional in the pharmaceutical arts. Generally, the container is a vial or cartridge, usually made of glass, and accompanying cap, closure, bead, plunger, septum, and/or seal or other such article suitable for use by the patient or pharmacist. Alternatively, the container is part of a kit consisting of a cartridge containing dried powder and a syringe pre-filled with an appropriate diluent. Other options include the container consisting of a dual chamber cartridge with a bypass that keeps the diluent liquid and the dried powder separate from each other until reconstitution is desired. At the time of reconstitution, the dual chamber cartridge permits the diluent liquid to flow into the dried powder. Preferably, the container is sized to accommodate 0.1 to 100 mL, preferably 0.5 to 25 mL, and more preferably, 5 to 10 mL, even more preferably 1.5 to 3 mL volumes. Alternatively, the container is a blister, capsule, or blister disc. Other options for the container include a



transdermal patch, implantable device, microsphere carriers and other depot delivery systems.

The insert may provide the physician with a choice of several doses which result in specific plasma levels of the GLP-1 compound. Preferable ranges are described herein.

Preferably the insert will provide the physician with a single dose which results in plasma levels of the GLP-1 compound within the ranges described herein.

The package insert provides a description of how to administer a pharmaceutical product, along with the safety and efficacy data required to allow the physician, pharmacist, and patient to make an informed decision regarding the use of the product.

The package insert generally is regarded as the label of the pharmaceutical product.

The package insert may provide some or all of the following indications or label descriptions: a) use in patients with gastroparesis; b) use in diabetic patients with gastroparesis; c) improved glycemic control in diabetic patients with gastroparesis; and d) no symptomatic hypoglycemia at dose effective to eliminate or reduce the severity of one or more symptoms associated with gastroparesis.

Example 1 - Clinical Study in type 2 diabetics:

Four groups with eight type 2 diabetic patients in each group were treated with a long-acting formulation of Val⁸-GLP-1(7-37)OH. The first three groups received either 2.5 or 3.5 or 4.5 mg by subcutaneous injection once a day for 6 days. The fourth group received 4.5 mg by subcutaneous injection once per day for 21 days. On the day before the study, each patient received a saline injection as placebo. Blood glucose was followed for 13 hours. All meals during the evaluation days were strictly standardized. Patients were outpatients except for the Day 6 and Day 21 evaluations over 24 hours. Following the injection on Day 1, blood samples were taken for glucose and Val⁸-GLP-1(7-37)OH plasma levels during 4 hours. Patients were dosed each morning. On the sixth day of dosing (and also Day 21 for Group 4), samples were collected up to 26 hours post dose for the blood glucose and Val⁸-GLP-1(7-37)OH plasma level determinations. Glucose levels are represented in Figures 1 and 2.

Example 2 - Determination of Val⁸-GLP-1(7-37)OH plasma levels:

92

-18-

Due to the presence of endogenous concentrations of native GLP-1 peptides and degradation products such as GLP-1 (9-37)OH by DPP-IV, concentrations of intact Val⁸-GLP-1(7-37)OH were measured using an ELISA assay in which full-length non-degraded Val⁸-GLP-1(7-37)OH is specifically recognized. Immunoreactive Val⁸-GLP-1(7-37)OH is captured from the plasma by an N-terminal anti-Val⁸-GLP-1(7-37)OH specific antisera immobilized onto a microtiter plate. This antisera is highly specific to the N-terminus of Val⁸-GLP-1(7-37)OH. An alkaline-phosphatase conjugated antibody, specific for the C-terminus of GLP-1, is added to complete the "sandwich." Detection is completed using pNPP, a colorimetric substrate for alkaline phosphatase. The amount of color generated is directly proportional to the concentration of immunoreactive Val⁸-GLP-1(7-37)OH present in the sample. Quantitation of Val⁸-GLP-1(7-37)OH in human plasma can be interpolated from a standard curve using Val⁸-GLP-1(7-37)OH as the reference standard. Data was analyzed by a computer program using a weighted 4-parameter logistic algorithm. The concentration of immunoreactive Val⁸-GLP-1(7-37)OH in test samples was determined using a standard curve.

Example 3 - In vitro potency assay:

HEK-293 Aurora CRE-BLAM cells expressing the human GLP-1 receptor are seeded at 20,000 to 40,000 cells/well/100 µl into a 96 well black clear bottom plate. The day after seeding, the medium is replaced with plasma free medium. On the third day after seeding, 20 µl of plasma free medium containing different concentrations of GLP-1 agonist is added to each well to generate a dose response curve. Generally, fourteen dilutions containing from 3 nanomolar to 30 nanomolar GLP-1 compound were used to generate a dose response curve from which EC₅₀ values could be determined. After 5 hours of incubation with GLP-1 compound, 20 µl of β-lactamase substrate (CCF2-AM - Aurora Biosciences - product code 100012) was added and incubation continued for 1 hour at which point the fluorescence was determined on a cytofluor.

Table 1

Compound	EC ₅₀ Relative to Val ⁸ -GLP-1(7-37)OH
Val ⁸ -GLP-1(7-37)OH	1.0
Gly ⁸ -GLP-1(7-37)OH	1.7
Val ⁸ -Tyr ¹² -GLP-1(7-37)OH	1.7
Val ⁸ -Tyr ¹² -GLP-1(7-36)NH ₂	1.1
Val ⁸ -Trp ¹² -GLP-1(7-37)OH	1.1
Val ⁸ -Leu ¹⁶ -GLP-1(7-37)OH	1.1
Val ⁸ -Tyr ¹⁶ -GLP-1(7-37)OH	2.5
Gly ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2.2
Val ⁸ -Leu ²⁵ -GLP-1(7-37)OH	0.5
Val ⁸ -Glu ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	0.7
Val ⁸ -His ³⁷ -GLP-1(7-37)OH	1.2
Val ⁸ -Tyr ¹² -Tyr ¹⁶ -GLP-1(7-37)OH	1.5
Val ⁸ -Trp ¹² -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	1.7
Val ⁸ -Tyr ¹² -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2.7
Val ⁸ -Tyr ¹⁶ -Phe ¹⁹ -GLP-1(7-37)OH	2.8
Val ⁸ -Tyr ¹⁶ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3.6,3.8
Val ⁸ -Trp ¹⁶ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4.9,4.6
Val ⁸ -Leu ¹⁶ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4.3
Val ⁸ -Ile ¹⁶ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3.3
Val ⁸ -Phe ¹⁶ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2.3
Val ⁸ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3.2,6.6
Val ⁸ -Tyr ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	5.1,5.9
Val ⁸ -Phe ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2.0
Val ⁸ -Ile ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4.0
Val ⁸ -Lys ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2.5
Val ⁸ -Trp ¹⁹ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3.2
Val ⁸ -Phe ¹⁹ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	1.5
Val ⁸ -Phe ²⁰ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2.7
Val ⁸ -Glu ²² -Leu ²⁵ -GLP-1(7-37)OH	2.8

ad

Val ⁸ -Glu ²² -Ile ²³ -GLP-1(7-37)OH	3.1
Val ⁸ -Glu ²² -Val ²⁵ -GLP-1(7-37)OH	4.7,2.9
Val ⁸ -Glu ²² -Ile ²⁷ -GLP-1(7-37)OH	2.0
Val ⁸ -Glu ²² -Ala ²⁷ -GLP-1(7-37)OH	2.2
Val ⁸ -Glu ²² -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	4.7,3.8,3.4
Val ⁸ -Glu ²² -His ³⁷ -GLP-1(7-37)OH	4.7
Val ⁸ -Asp ⁹ -Ile ¹¹ -Tyr ¹⁶ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4.3
Val ⁸ -Tyr ¹⁶ -Trp ¹⁹ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3.5
Val ⁸ -Trp ¹⁶ -Glu ²² -Val ²⁵ -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	5.0
Val ⁸ -Trp ¹⁶ -Glu ²² -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	4.1
Val ⁸ -Glu ²² -Val ²⁵ -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	4.9,5.8,6.7
Val ⁸ -Trp ¹⁶ -Glu ²² -Val ²⁵ -GLP-1(7-37)OH	4.4

CLAIMS

What is claimed is:

5

10

15

20

25

30

1. A method of treating gastroparesis in a patient suffering therefrom which comprises administering to said patient an effective amount of a GLP-1 compound.
2. The method of claim 1 wherein the patient also suffers from diabetes.
3. The method of Claim 2 wherein the patient suffers from type 2 diabetes.
4. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the GLP-1 compound is selected from the group consisting of GLP-1(7-36)amide, GLP-1(7-37), GLP-1 analogs, and GLP-1 derivatives.
5. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the GLP-1 compound is selected from the group consisting of: Exendin-4, Exendin-4 analogs, and Exendin-4 derivatives.
6. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the GLP-1 compound is an agonist of the GLP-1 receptor.
7. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the GLP-1 compound is a DPP-IV resistant analog.
8. The method of Claim 7 wherein the GLP-1 compound is a GLP-1 analog or derivative having glutamic acid at position 22.
9. The method of Claim 7 wherein the GLP-1 compound is a GLP-1 analog having valine or glycine at position 8.

10. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the GLP-1 compound is a GLP-1 derivative.
- 5 11. The method of Claim 10 wherein the GLP-1 derivative is an acylated GLP-1 analog.
12. The method of Claim 11 wherein the GLP-1 derivative is Arg³⁴Lys²⁶-(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoyl)))⁻-GLP-1(7-37).
- 10 13. The method of any one of Claims 1 to 12 wherein the GLP-1 compound is administered by subcutaneous injection.
14. The method of any one of Claims 1 through 12 wherein the GLP-1 compound is administered orally.
- 15 15. The method of any one of Claims 1 through 12 wherein the GLP-1 compound is administered by buccal administration.
- 20 16. The use of a GLP-1 compound in the manufacture of a medicament for the treatment of gastroparesis.
17. The use of a GLP-1 compound in the manufacture of a medicament for the method as claimed in any one of Claims 1 through 15.
- 25

32

X-15632.ST25.txt
SEQUENCE LISTING

<110> Eli Lilly and Company
<120> TREATMENT OF GASTROPARESIS
<130> X-15632
<150> P15632
<151> 2002-04-10
<160> 2
<170> PatentIn version 3.1
<210> 1
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Xaa at position 30 is Arg-NH2 when Xaa at position 31
is absent or is Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Xaa at position 31 is absent or is Gly
when Xaa at 30 is Arg

<400> 1
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Xaa Xaa
20 25 30

<210> 2
<211> 39
<212> PRT
<213> Heloderma sp.
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa at position 2 is Ser or Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Xaa at position 39 is Ser or Ser-NH2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)

X-15632.ST25.txt
<223> xaa at position 3 is Asp or Glu

<400> 2

His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Xaa
35

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
23 de octubre de 2003

(Código de Barras)
OMPI
WIPO

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2003/067139 A3

PCT

(61) Clasificación Internacional de Patente : C07K

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT / US 03/008457

(22) Fecha de Presentación Internacional: 27 de marzo de 2003(27.03.03)

(26) Idioma de presentación: Inglés

(28) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
60/371,860 10 de abril de 2002 (10.04.2002) US

(71) Solicitante (para todos los países designados excepto US): ELI LILLY
AND COMPANY[US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US)

(72) Inventores: e

(78) Inventores /Solicitantes (solo para los Estados Unidos) JAKUBOWSKI,
Joseph, Anthony [US/US]; 3740 Governors Road, Indianapolis, IN 46208 (US)
MCKINNEY, Thurman, Dwight [US/US]; 8914 Rohan Court, Indianapolis, IN
46287 (US)

(74) Agentes :STEWART MARK, J et al. ; Eli Lilly and Company, Lilly
Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US)US)

(81) Estados Designados (fase nacional) : EA, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Estados Designados (fase regional) : Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la regla 4.17:

- Por el poder del apoderado para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Por el poder del apoderado para solicitar la prioridad de la solicitud previa (Regla 4.17 (i)) para las siguientes designaciones. AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, G, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- Sin informe de búsqueda para ser publicado de nuevo a la recepción de dicho informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véanse las "Notas Directrices sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada ejemplar de la Gaceta PCT.

(54) Título : TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

(57) Resumen : La invención se refiere al uso de compuestos de GLP-1 para tratar la gastroparesia. Los pacientes con gastroparesia experimentan generalmente un retraso en el vaciado gástrico. Los compuestos de GLP-1 se pueden usar para regular el vaciado gástrico en estos pacientes.

TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

Esta invención se refiere al uso de compuestos peptídicos de tipo glucagón 1 (GLP-1) para tratar la gastroparesia. La gastroparesia, que significa estómago débil, es una parálisis del sistema gastrointestinal (GI). Es un tipo de neuropatía

5 que causa la detención o el funcionamiento incorrecto del sistema nervioso autónomo dando lugar a un vaciado gástrico retardado tras la ingestión de una comida. El estómago tiene dos partes. La parte superior denominada estómago proximal o fondo es donde se recoge la comida y el líquido tragados. La parte inferior denominada estómago distal o antro es donde la

10 comida se agita hacia delante y hacia atrás hasta que se rompe en pequeños fragmentos y se expulsa después hacia el duodeno, que es la primera parte del intestino delgado. El vaciado de la fase sólida se resuelve mediante potentes contracciones circulares del antro. En individuos normales, una onda coordinada de actividad barre el antro aproximadamente tres veces por

15 minuto tras la ingestión de una comida sólida provocando que el estómago se contraiga. En individuos con gastroparesia, la onda eléctrica se ralentiza y el estómago se contrae menos frecuentemente y a veces con menos fuerza, provocando que la comida se pose en el estómago.

La gastroparesia puede ser bastante debilitante. Los síntomas incluyen

20 náuseas, vómitos, saciedad temprana, meteorismo abdominal, dolor o ardor epigástrico y anorexia. Aunque la gastroparesia sucede en pacientes sin diabetes, es bastante común en pacientes con diabetes del tipo I y del tipo 2. Aproximadamente el 75% de los diabéticos experimentan algún tipo de disfunción gastrointestinal y aproximadamente del 25 al 35% de los diabéticos

zb

tienen gastroparesia. No está claro por qué el predominio de esta enfermedad es tan

elevado en la población diabética; sin embargo, parece que el control de la glucosa es importante ya que la hiperglucemia causa un retraso en el vaciado
5 gástrico y agrava los síntomas asociados con la enfermedad.

Los tratamientos disponibles actualmente no son eficaces totalmente y están asociados frecuentemente con efectos secundarios indeseados. Por ejemplo, se pueden administrar agentes procinéticos y antieméticos para tratar el vaciado gástrico retardado. McCallum, R. *et al. Diabetic and nondiabetic*
10 *gastroparesis: current treatment options* 1 Gastroenterology 1-7 (1998). A menudo, la eritromicina intravenosa es el tratamiento elegido para pacientes que no pueden tomar medicamentos orales debido a la gravedad de la enfermedad o a otros problemas. Sin embargo, la eritromicina puede producir toxicidad del GI, ototoxicidad, colitis pseudomembranosa e inducción de cepas bacterianas
15 resistentes. Probablemente Cisapride es el más eficaz para los pacientes que pueden tomar medicamentos orales. Los efectos secundarios de Cisapride incluyen molestias abdominales y un aumento de la frecuencia de los movimientos intestinales. Además, existen importantes interacciones de los fármacos que pueden producir arritmias cardíacas; por ello, el fármaco está
20 rigurosamente restringido en cuanto a su disponibilidad en los Estados Unidos. Existe una evidente necesidad médica sin resolver respecto al tratamiento de esta enfermedad.

En diabéticos, la gravedad de la gastroparesia y de los síntomas adjuntos se pueden mejorar en algún grado con una pauta estricta de tratamiento con
25 insulina, dando lugar a un control mejorado de la glucosa en sangre. Sin

27

embargo, la gastroparesia y el retraso asociado en el vaciado gástrico aumenta el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o medicamentos orales. Cuando se interrumpe la administración de alimentos al intestino delgado debido a la gastroparesia, existe un riesgo
5 elevado de hipoglucemia. La elevación normal posprandial en la glucosa en sangre se retrasa de manera que la insulina administrada antes de la comida alcanza concentraciones máximas cuando los niveles de glucosa en sangre aún son bajos. Los niveles de glucosa en sangre se elevan finalmente horas después; sin embargo, las concentraciones de insulina en este punto han
10 comenzado a descender de manera que ya no existe suficiente insulina para contrarrestar esta hiperglucemia. Por lo tanto, en pacientes diabéticos con gastroparesia de moderada a grave, el control eficaz de la glucosa en sangre se vuelve prácticamente imposible debido a la incapacidad para predecir cuándo aumentarán los niveles de glucosa en sangre tras una comida.

15 El tratamiento de la gastroparesia usando compuestos de GLP-1 resuelve los problemas asociados con la administración de compuestos que son ineficaces y tienen efectos secundarios graves. Además, GLP-1 tiene actividad insulínica pero no produce hipoglucemia: por eso, GLP-1 no trata sólo la gastroparesia en pacientes diabéticos sino que supera los problemas
20 asociados con el control ineficaz de la glucosa tras el tratamiento con insulina o agentes orales en estos pacientes.

Para tratar diabetes de tipo 2 se están desarrollando principalmente análogos y derivados de GLP-1. Aunque el efecto insulínico de GLP-1 está bien documentado, el péptido tiene interesantes efectos fisiológicos adicionales
25 que incluyen la producción de retraso en el vaciado gástrico y la inhibición de la

motilidad del intestino delgado en ratas. [Imeryuz, N. et al. *Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms*, 273 Am. J. Physiol., G920-G927 (1997); Willms, B. et al. *Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: Effects of exogenous glucagons-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) Amide in type 2 (noninsulin dependent) diabetic patients*, 81 J. Clin. Endocrinology, 327-332 (1996); Wettergren, A. et al. *The inhibitory effect of glucagons-like peptide-1 (GLP-1)7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation*, 40 Gut 597-601 (1997); Tolessa, T. et al. *Inhibitory effect of glucagons-like peptide-1 on small bowel motility*, 102 J. Clin. Invest., 764-774 (1998). Además, el GLP-1 ha estado implicado en un tratamiento para el síndrome del intestino irritable (SII) y la dispepsia funcional. Véase la Patente de los Estados Unidos nº 6.348.447 B1.

El SII y algunos tipos de dispepsia funcional son diferentes significativamente de la gastroparesia. La dispepsia funcional se asocia por lo general con el dolor crónico o recurrente centrado en el abdomen. El SII proviene de contracciones anómalas del colon que pueden afectar a la expulsión de las heces y facilitar la mezcla y absorción de agua. También se ha descubierto la hipermotilidad del intestino delgado y los calambres espasmódicos son una fuente principal de dolor. Aunque la función motora gastrointestinal implica una compleja interrelación no comprendida del todo entre varios eventos, parece que el SII y posiblemente algunos tipos de dispepsia funcional están asociados con problemas en el tracto gastrointestinal inferior mientras que la gastroparesia está asociada con problemas del tracto gastrointestinal superior debido al vaciado gástrico retardado. Dado que se ha

demostrado que el GLP-1 causa realmente un retraso del vaciado gástrico e inhibe la contracción del músculo liso, es sorprendente que se pueda usar el péptido para tratar gastroparesia, que se pensaba que era un trastorno causado por una contractilidad disminuida y retrasos en el vaciado gástrico. Esto supone un descubrimiento especialmente excitante dado que la acción insulínica del GLP-1 depende de la glucosa. A diferencia de la administración de insulina, no existe un riesgo de hipoglucemia asociado con la administración de GLP-1. Por lo tanto, los compuestos de GLP-1 que incluyen análogos del GLP-1, derivados del GLP-1 y agonistas del receptor del GLP-1 se pueden usar para normalizar la glucosa en sangre en diabéticos y para tratar la gastroparesia en diabéticos así como en no diabéticos.

La presente invención abarca un procedimiento para tratar la gastroparesia en un paciente que la padece, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de GLP-1 o el uso de un compuesto de GLP-1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de gastroparesia. Los pacientes con gastroparesia pueden ser pacientes sin diabetes o pacientes diabéticos. El compuesto de GLP-1 se puede administrar por cualquier procedimiento conocido por una persona de experiencia habitual en la técnica. Preferiblemente, el compuesto de GLP-1 se administra por inyección subcutánea, oralmente o se absorbe a través de la membrana bucal.

Figura 1: Las gráficas representan las concentraciones promedio de glucosa (+/- error típico de la media) tras la administración una vez al día de placebo (valor inicial), 2,5 mg (Grupo 1), y 3,5 mg (Grupo 2) de Val⁸-GLP-1(7-37)OH a pacientes con diabetes de tipo 2.

HO

Figura 2: Las gráficas representan las concentraciones promedio de glucosa (+/-error típico de la media) tras la administración una vez al día de placebo (valor inicial) y 4,5 mg (Grupos 3 y 4) de Val⁶-GLP-1(7-37)OH a pacientes con diabetes de tipo 2.

5 Los procedimientos y composiciones que usan los compuestos de GLP-1 son eficaces en el tratamiento de la gastroparesia. La gastroparesia se asocia con anomalías en el vaciado gástrico relacionadas con una desregulación de la contractilidad del estómago y del píloro. Los compuestos de GLP-1 actúan para regular la contractilidad del estómago y/o del píloro disminuyendo o
10 eliminando el retraso en el vaciado gástrico.

En el 40% de los casos, la gastroparesia tiene origen desconocido. La enfermedad, sin embargo, aparece en aproximadamente el 25% al 35% de los diabéticos, encontrándose en un estudio que el predominio del trastorno es tan alto como el 59%. [Soykan, I. *et al.*, *Demography, clinical characteristics,*
15 *psychological and abuse profile, treatment and long term follow-up of patients with gastroparesis*, 11 Dig. Dis. Sci. 2398-2404 (1998); Hiba, R., *Is there a difference in the prevalence of gastrointestinal symptoms between type 1 and type 2 diabetics?* 4 Gastroenterology A79 (1999)].

Los síntomas de la gastroparesia incluyen náuseas, vómitos, meteorismo
20 posprandial, dolor epigástrico, anorexia y saciedad temprana. En los casos más graves, los pacientes pueden vomitar alimentos sin digerir comidos pocas horas antes y pueden tener un signo positivo de chapoteo de percusión junto con signos de pérdida de peso, deshidratación y malnutrición. Las causas sistémicas de la gastroparesia se evalúan realizando un análisis en el paciente
25 de la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la deficiencia de cortisol, la

121

hipercalcemia y el embarazo. La deglución de bario, la endoscopia y las series del GI superior pueden descartar la úlcera péptica y la obstrucción del orificio de salida gástrico. Un vaciado escaso de bario del estómago puede indicar un vaciado gástrico lento. Sin embargo, la gammagrafía gástrica es el criterio de referencia para el diagnóstico correcto de la gastroparesia. En esta prueba, se pide al paciente que coma una comida marcada con azufre coloidal marcado con tecnecio (Tc) 99 u otro ligando radiactivo. La radiactividad se mide después en la región estomacal usando una cámara gamma. La comida debe ser sólida porque el vaciado de una comida líquida no representa el vaciado gástrico real.

Los resultados de la prueba se pueden presentar como el tiempo de vaciado del 50% de la comida o el porcentaje de vaciado a intervalos específicos. [Thomforde, G.M. *et al.*, *Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying*, 36 J. Nucl. Med. 93 (1995)]. Una prueba respiratoria que usa alimentos marcados con carbono-13 se puede usar también para medir el vaciado gástrico. El ^{13}C se absorbe cuando alcanza el intestino delgado, y sus mediciones en la respiración pueden indicar el vaciado gástrico. [Ghoos, Y.S., *et al.*, 104 *Gastroenterology* 1640-1647 (1993)]. La electrogastrografía (EGG), que mide la actividad eléctrica con electrodos cutáneos similares a los utilizados en los electrocardiogramas, se puede usar también para diagnosticar la gastroparesia. [Stern, R.N. *et al.* *EGG: Common issues in validation and methodology*, 24 *Psychophysiology* 55-64 (1987)].

En la función gástrica normal, cuando el alimento sólido alcanza el estómago, el fondo se relaja y acomoda el alimento ingerido. Las contracciones gástricas mezclan y trituran el alimento en el antro. Las contracciones del antro mezclan y agitan las partículas de alimento hasta que su tamaño es menor de 3

mm, un proceso que lleva 30 a 40 minutos (la fase lag). Las contracciones del píloro que están coordinadas con las contracciones del antro mueven las partículas hacia el duodeno. Esta compleja secuencia de sucesos coordinados está controlada por un suministro de nervios extrínsecos del cerebro y la médula espinal, complejas redes neuronales dentro de la pared del estómago y del intestino, y los efectos de transmisores liberados localmente, tal como aminas y péptidos que modifican la excitabilidad de las células de músculo liso. Las alteraciones en cualquiera de las redes pueden conducir a un vaciado gástrico anómalo y a gastroparesia.

La capacidad de los compuestos de GLP-1 para tratar la gastroparesia es sorprendente dada la voluminosa bibliografía que documenta el retraso en el vaciado gástrico que sucede cuando se administra GLP-1 nativo a humanos. [Véase por ejemplo Willms, B., *et al.*, *Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagons-like peptide (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin dependent) diabetic patients*, 81 J. Clin. Endocrinology Metabolism, 327-332 (1996)]. Los estudios representados en las figuras 1 y 2 sugieren que la administración de un compuesto de GLP-1 a pacientes diabéticos de tipo 2 sin gastroparesia sintomática no retrasa el vaciado gástrico comparado con placebo. El tiempo para la concentración máxima de glucosa tras la ingestión de una comida sólida fue idéntico para cada grupo, incluido el grupo de control. Los compuestos de GLP-1 pueden no retrasar el vaciado gástrico y en su lugar normalizan el vaciado gástrico de manera que los pacientes ya no experimentan uno o más de los síntomas asociados con la gastroparesia.

El óxido nítrico (NO) ha estado implicado como neurotransmisor que

123

afecta al funcionamiento del estómago y el pílora. Además, los estudios animales sugieren que la desregulación de la NO-sintasa neuronal (nNOS), la enzima responsable de la producción de NO, sucede en diabéticos con problemas gastrointestinales. [Watkins *et al.*, *Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy*, 106 J. Clin. Invest. 373-384 (2000)]. Los mecanismos moleculares involucrados en la expresión de nNOS no se han descubierto. Sin embargo, los compuestos de GLP-1 pueden funcionar en el tratamiento de la gastroparesia por regulación indirecta de la expresión del óxido nítrico (NO). Además, puesto que alguno de los efectos del GLP-1 sobre la función gastrointestinal no aparecen en humanos vagotomizados, el GLP-1 actúa a través de rutas neuronales. Esto puede implicar receptores del GLP-1 asociados con aferentes del nervio vago, sitios del sistema nervioso central, o transmisión de eferentes del nervio vago. Además, se han identificado receptores del GLP-1 en el tracto gastrointestinal, principalmente en el estómago y el intestino delgado.

Aunque se pueden usar los compuestos de GLP-1 para tratar la gastroparesia en pacientes sin diabetes, los compuestos son adecuados de forma extraordinaria para tratar la gastroparesia en pacientes diabéticos. Los compuestos de GLP-1 pueden regular los niveles de glucosa en la sangre mediante el aumento de la secreción de insulina y el aumento de la sensibilidad a la insulina sin causar hipoglucemia. Por lo tanto, los compuestos de GLP-1 son más eficaces para normalizar los niveles de glucosa en la sangre en pacientes diabéticos con gastroparesia ya que los compuestos no sólo regulan el vaciado gástrico en estos pacientes sino que cualquier retraso impredecible en el vaciado gástrico asociado con la gastroparesia no expone a los pacientes

HH

a un riesgo aumentado de hipoglucemia, debido a que los compuestos no producen hipoglucemia.

Los compuestos de GLP-1 apropiados para el uso en la presente invención incluyen GLP-1 nativo, análogos del GLP-1, derivados del GLP-1, 5 exendina 4, análogos de la exendina 4, derivados de la exendina 4 y otros agonistas del receptor del GLP-1.

Los análogos del GLP-1 abarcados en la presente invención tienen suficiente homología con GLP-1(7-37)OH o un fragmento de GLP-1(7-37)OH de manera que el compuesto tiene la capacidad para unirse al receptor del 10 GLP-1 e iniciar una ruta de transducción de señales que da lugar a la mejora de uno o más síntomas asociados con la gastroparesia. Para determinar si un compuesto de GLP-1 es adecuado para los procedimientos abarcados por la presente invención, se puede usar un ensayo de señalización *in vitro*. El ejemplo 3 proporciona una tabla que enumera una serie de análogos del GLP-1 15 que tienen actividad *in vitro* medida por un ensayo que detecta la señalización del receptor del GLP-1. Específicamente, si un compuesto de GLP-1 se une de forma productiva a un receptor del GLP-1, se activa el segundo mensajero AMPc. El grado de inducción de los niveles de AMPc se puede medir después usando un elemento de respuesta a AMPc que conduce la expresión de un gen 20 reportero tal como la luciferasa o la beta lactamasa.

El ensayo se puede usar para medir la potencia CE_{50} que es la concentración eficaz del compuesto de GLP-1 que produce un 50% de actividad en un experimento de respuesta a una única dosis. El ensayo se llevó a cabo usando células HEK-293 Aurora CRE-BLAM que expresan de forma 25 estable el receptor humano del GLP-1. Estas células HEK-293 tienen un vector

15

de ADN integrado de forma estable con un elemento de respuesta a AMPc (CRE) que conduce la expresión del gen de la β -lactamasa (BLAM). La interacción de un agonista del GLP-1 con el receptor inicia una señal que da lugar a la activación del elemento de respuesta a AMPc y la posterior expresión de β -lactamasa. El sustrato de la β -lactamasa CCF2/AM, que emite fluorescencia cuando se escinde por la β -lactamasa (Aurora Biosciences Corp.), se puede añadir después a las células que se han expuesto a una cantidad específica del agonista de GLP-1, para proporcionar una medida de la potencia del agonista de GLP-1. El ensayo se describe adicionalmente en Zlokarnik, *et al.* (1998) Science 279:84-88 (Véase también el ejemplo 3).

Se prefiere que los compuestos de GLP-1 de la presente invención tengan una potencia *in vitro* no superior de 10 veces menor, preferiblemente no superior de 5 veces menor, y más preferiblemente no superior de 3 veces menor que la potencia *in vitro* de Val⁸-GLP-1(7-37)OH. Lo más preferiblemente, los compuestos de GLP-1 tienen una potencia *in vitro* no inferior que la potencia *in vitro* de Val⁸-GLP-1(7-37)OH.

Las formas biológicamente activas del GLP-1 nativo son dos péptidos truncados conocidos como GLP-1(7-37)OH y GLP-1(7-36)amida. Estos dos péptidos truncados de GLP-1 que se encuentran de forma natural se representan en la fórmula I, ID SEC N°: 1.

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly	Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe

29 30 31 32 33 34 35 36 37

Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Xaa

Fórmula 1, ID SEC N°: 1

en la que

5 Xaa en la posición 37 es Gly o -NH₂.

Preferiblemente, un compuesto de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de ID SEC N°:1 o está modificada de modo que uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos difieren de ID SEC N°:1.

10 Algunos compuestos de GLP-1 conocidos en la técnica incluyen, por ejemplo, GLP-1 (7-34) y GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), Gln⁹-GLP-1(7-37), D-Gln⁹-GLP-1(7-37), Thr¹⁸-Lys¹⁸-GLP-1(7-37) y Lys¹⁸-GLP-1(7-37). Los compuestos de GLP-1 tales como GLP-1(7-34) y GLP-1(7-35) se describen en la Patente de los Estados Unidos n° 5.118.666. Otros análogos conocidos del GLP-1
15 biológicamente activos se describen en la Patente de los Estados Unidos n° 5.977.071; Patente de los Estados Unidos n° 5.545.618; Patente de los Estados Unidos n° 5.705.483; Patente de los Estados Unidos n° 5.977.071; Patente de los Estados Unidos n° 6.133.235; Adelhorst, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 269:6275 (1994); y Xiao, Q., *et al.* (2001), *Biochemistry* 40:2860-2869.

20 Los compuestos de GLP-1 también incluyen polipéptidos a los que se han añadido uno o más aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C de GLP-1(7-37)OH, o fragmentos o análogos de los mismos. Se añaden preferiblemente de uno a ocho aminoácidos al extremo C de GLP-1(7-37)OH. Se prefiere que los compuestos de GLP-1 de este tipo tengan hasta
25 aproximadamente treinta y nueve aminoácidos. Los aminoácidos en los

Handwritten signature

compuestos de GLP-1 «extendidos» se designan con el mismo número que el correspondiente aminoácido en GLP-1(7-37)OH. Por ejemplo, el aminoácido N-terminal de un compuesto de GLP-1 obtenido por la adición de dos aminoácidos al extremo N de GLP-1(7-37)OH está en la posición 5; y el aminoácido C-terminal de un compuesto de GLP-1 obtenido por la adición de un aminoácido al extremo C de GLP-1(7-37)OH está en la posición 38. Los aminoácidos 38-45 de un compuesto de GLP-1 extendido son preferiblemente los mismos o una sustitución conservadora del aminoácido en la correspondiente posición de exendina 3 o exendina 4. La secuencia de aminoácidos de la exendina 3 y la exendina 4 se representa en la fórmula II, ID SEC Nº: 2.

ID SEC Nº: 2.

	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	His-Xaa-Xaa-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-										
15	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
	Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-										
	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
	Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-										
	40	41	42	43	44	45					
20	Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser										

en la que:
Xaa en la posición 8 es Ser o Gly; y
Xaa en la posición 9 es Asp o Glu;
Ser en la posición 45 es Ser o Ser-NH₂ .

25 La exendina 3 tiene Ser en la posición 8 y Asp en la posición 9. La

140

exendina 4 tiene Gly en la posición 8 y Glu en la posición 9.

Los compuestos de GLP-1 más preferidos comprenden análogos del GLP-1 en los que el esqueleto para tales análogos o fragmentos contiene un aminoácido distinto de la alanina en la posición 8 (análogos de posición 8). Los
5 aminoácidos preferidos en la posición 8 son glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente son valina o glicina.

Otros compuestos preferidos de GLP-1 son análogos del GLP-1 que tienen la secuencia del GLP-1(7-37)OH excepto que el aminoácido en la posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina,
10 treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y en la posición 22 es ácido glutámico, lisina, ácido aspártico o arginina y más preferiblemente ácido glutámico o lisina.

Otros compuestos preferidos de GLP-1 son análogos del GLP-1 que tienen la secuencia del GLP-1(7-37)OH excepto que el aminoácido en la
15 posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y en la posición 30 es ácido glutámico, ácido aspártico, serina o histidina y más preferiblemente ácido glutámico.

Otros compuestos preferidos de GLP-1 son análogos del GLP-1 que tienen la secuencia del GLP-1(7-37)OH excepto que el aminoácido en la
20 posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y en la posición 37 es histidina, lisina, arginina, treonina, serina, ácido glutámico, ácido aspártico, triptófano, tirosina, fenilalanina y más preferiblemente histidina.

25 Otros compuestos preferidos de GLP-1 son análogos del GLP-1 que

tienen la secuencia del GLP-1(7-37)OH excepto que el aminoácido en la posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y en la posición 22 es ácido glutámico, lisina, ácido aspártico o arginina y más preferiblemente ácido glutámico o lisina y en la posición 27 es alanina, lisina, arginina, triptófano, tirosina, fenilalanina o histidina y más preferiblemente alanina.

En la nomenclatura usada en la presente memoria para describir a los compuestos de GLP-1, el aminoácido sustituyente y su posición están indicados antes de la estructura original. Por ejemplo Val⁸-GLP-1(7-37)OH designa un compuesto de GLP-1 en el que la alanina encontrada normalmente en la posición 8 en GLP-1(7-37)OH (fórmula 1, ID SEC N°:1) está reemplazada por valina.

Otros compuestos preferidos de GLP-1 incluyen: Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Asp²²-GLP-1(7-37)OH, Arg²²-GLP-1(7-37)OH, Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Cys²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Cys²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Cys²²-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂, Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂, Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Lys²³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²³-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²³-GLP-1(7-37)OH, His²⁴-GLP-1(7-



37)OH, Val⁸-His²⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His²⁴-GLP-1(7-37)OH, Lys²⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²⁴-GLP-1(7-37)OH, Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Asp³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Asp³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Asp³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gln³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Gln³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Gln³⁰-GLP-1(7-37)OH, Tyr³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Tyr³⁰-GLP-1(7-37)OH, Ser³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ser³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Ser³⁰-GLP-1(7-37)OH, His³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁰-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His³⁰-GLP-1(7-37)OH, Glu³⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu³⁴-GLP-1(7-37)OH, Ala³⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ala³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Ala³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly³⁴-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Gly³⁴-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Gly³⁴-GLP-1(7-37)OH, Ala³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ala³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Ala³⁵-GLP-1(7-37)OH, Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, His³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His³⁵-GLP-1(7-37)OH, Pro³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Pro³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Pro³⁵-GLP-1(7-37)OH, Glu³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁵-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Lys²³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Glu²³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Gly³⁴-Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH y Gly⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH.

Los compuestos de GLP-1 más preferidos son Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH, Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂, Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH.

5

GLP-1(7-37)OH, Arg³⁴-GLP-1(7-36)NH₂ y Arg³⁴-GLP-1(7-37)OH.

Otros compuestos preferidos de GLP-1 incluyen: Val⁸-Tyr¹²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹²-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-Trp¹²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Leu¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Leu²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹²-Tyr¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹²-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹²-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-Phe¹⁹-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Leu¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ile¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Ile¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Lys¹⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁹-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe¹⁹-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Phe²⁰-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Leu²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ile²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Val²⁵-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ile²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Ile³³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-His³⁷-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Asp⁹-Ile¹¹-Tyr¹⁶-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Tyr¹⁶-Trp¹⁹-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-Val²⁵-Ile³³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-Ile³³-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-Glu²²-Val²⁵-Ile³³-GLP-1(7-37)OH y Val⁸-Trp¹⁶-Glu²²-Val²⁵-GLP-1(7-37)OH.

Un compuesto de GLP-1 incluye también un «derivado del GLP-1» que se define como una molécula con la secuencia de aminoácidos del GLP-1 nativo, exendina 4 nativa, o de un análogo del GLP-1 o de exendina 4, pero además con una modificación química de uno o más de sus grupos laterales de aminoácidos, átomos de carbono α, grupo amino terminal, o grupo ácido carboxílico terminal. Una modificación química incluye, pero no se limita a, la

adición de restos químicos, la creación de nuevos enlaces y la eliminación de restos químicos.

Las modificaciones en los grupos laterales de aminoácidos incluyen, sin limitación, la acilación de grupos ϵ -amino lisina, la N-alquilación de arginina, histidina o lisina, la alquilación de grupos ácidos carboxílicos glutámico o aspártico, y la desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del grupo amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones des-amino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior y N-acilo. Las modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen, sin limitación, modificaciones de amida, alquilamida inferior, dialquilamida y éster de alquilo inferior. Además, se pueden proteger uno o más grupos laterales, o grupos terminales por grupos protectores conocidos por el químico de proteínas de experiencia habitual. El carbono α de un aminoácido puede estar mono- o dimetilado.

Los derivados preferidos del GLP-1 se consiguen mediante la acilación. Aplicando el principio de derivatización de ácidos grasos, la acción del GLP-1 se prolonga facilitando la unión a la albúmina plasmática a través de la asociación del resto de ácido graso a los sitios de unión de ácidos grasos de la albúmina en la sangre y en los tejidos periféricos. Un derivado preferido del GLP-1 es $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{26}\text{-(N-}\epsilon\text{-(}\gamma\text{-Glu(N-}\alpha\text{-hexadecanoil)))-GLP-1(7-37)}$. Los derivados del GLP-1 y los procedimientos para preparar tales derivados se describen en Knudsen *et al.* (2000) *J. Med. Chem.* 43:1664-1669. Además, numerosas solicitudes publicadas describen derivados del GLP-1, análogos del GLP-1, exendina 4 y análogos de exendina 4. Véanse la Patente de los Estados Unidos nº 5.512.540, la Patente de los Estados Unidos nº 6.268.343, y los documentos WO96/29342, WO98/08871, WO99/43341, WO99/43708,

57

WO99/43707, WO99/43706 y WO99/43705.

Los compuestos de GLP-1 que están protegidos frente a la degradación por la proteasa endógena dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) son los más preferidos. DPP-IV escinde después del resto de histidina N-terminal del GLP-1 nativo truncado e inactiva la molécula. El GLP-1 nativo tiene una semivida de aproximadamente 5 a 10 minutos debido a la rápida inactivación por DPP-IV. La resistencia de un compuesto de GLP-1 particular a la DPP-IV se determina mediante la incubación del compuesto de GLP-1 en plasma humano. Por ejemplo, el plasma humano se incuba a 37 °C con una disolución 300 pM de un compuesto de GLP-1 durante no más de 6 horas. La disolución se somete después a HPLC en fase inversa y RIA según Deacon *et al.*, 80 *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 952-957 (1995). Los análogos de posición 8 están protegidos frente a la actividad de DPP-IV como lo están algunos derivados del GLP-1 tales como los análogos acilados del GLP-1 en los que los voluminosos grupos acilo evitan la unión de DPP-IV al extremo N del análogo.

Los compuestos de GLP-1 se pueden preparar por una variedad de procedimientos conocidos en la técnica tales como la química de síntesis en fase sólida, la purificación de moléculas de GLP-1 a partir de fuentes naturales, la tecnología del ADN recombinante o una combinación de estos procedimientos. Por ejemplo, los procedimientos para preparar los compuestos de GLP-1 se describen en las siguientes Patentes de los Estados Unidos: 5.118.666; 5.120.712; 5.512.549; 5.977.071; y 6.191.102.

Los compuestos de GLP-1 de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticamente aceptables. «Farmacéuticamente aceptable» significa adecuado para la administración a un humano. Una

GLP

formulación farmacéuticamente aceptable no contiene elementos tóxicos, contaminantes indeseados o similares, y no interfiere con la actividad de los compuestos activos en ella. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden tomar diversas formas, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, comprimidos con recubrimiento de azúcar, cápsulas, jarabes, supositorios, soluciones inyectables, preparaciones para inhalación, preparaciones para la administración nasal o preparaciones para la administración bucal. Dependiendo de la forma de las composiciones farmacéuticamente aceptables comprendidas por un compuesto de GLP-1, tales composiciones se pueden administrar por una variedad de vías tales como la oral, por administración nasal, por administración bucal, por inhalación, o por vía parenteral. La administración parenteral puede incluir, por ejemplo, la administración sistémica, tal como por inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. [Véase Gutniak *et al.*, *GLP-1 tablet in type 2 diabetes in fasting and postprandial conditions*, 20 *Diabetes Care* 1874-1879 (1997); Gutniak, *et al.*, *Potential therapeutic levels of glucagon-like peptide I achieved in humans by a buccal tablet*, 19 *Diabetes Care* 843-848(1996)].

Un producto de un fármaco farmacéuticamente aceptable puede tener el compuesto de GLP-1 combinado con un tampón farmacéuticamente aceptable, en el que el pH es adecuado para la administración parenteral y está ajustado para proporcionar propiedades aceptables de estabilidad y solubilidad. También se pueden añadir agentes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables. Los agentes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables preferidos son *meta*-cresol y fenol. También se pueden añadir una o más sales farmacéuticamente aceptables para ajustar la fuerza iónica o tonicidad. Se

S

pueden añadir uno o más excipientes para ajustar adicionalmente la isotonicidad de la formulación. La glicerina es un ejemplo de un excipiente de ajuste de la isotonicidad.

Los compuestos de GLP-1 se pueden administrar cuando sea necesario o se pueden administrar de forma crónica. «Cuando sea necesario» se refiere a una administración aguda o a petición. Por ejemplo, especialmente en pacientes sin diabetes con gastroparesia, puede ser preferible administrar un compuesto de GLP-1 que sea de acción relativamente corta inmediatamente antes o después de una comida para reducir o suprimir los síntomas asociados a la gastroparesia. Además, la gastroparesia y los síntomas asociados pueden ser peores en un momento concreto del día o la gravedad de la enfermedad y los síntomas asociados pueden variar de día en día, de semana en semana o incluso de mes en mes. De esta forma, un paciente puede recibir un compuesto de GLP-1 según lo necesite, por ejemplo, sólo cuando los síntomas sean incómodos.

Para pacientes diabéticos con gastroparesia, puede ser preferible administrar los compuestos de GLP-1 de forma crónica. «Crónico/a» se refiere generalmente a la administración regular durante un periodo largo, preferiblemente no más frecuentemente que cuatro veces al día, lo más preferiblemente no más de dos o tres veces al día, aún más preferiblemente no más de una vez al día. Sin embargo, la administración crónica, como se usa en la presente memoria, puede abarcar otras pautas además de la dosificación diaria. Por ejemplo, la administración crónica abarca la administración de una formulación de liberación sostenida que proporciona suficientes niveles plasmáticos sanguíneos terapéuticos de forma regular. Tal administración

puede incluir la administración una vez por semana, una vez al mes, o incluso con menor frecuencia.

Es preferible, especialmente para la terapia crónica, que los compuestos de GLP-1 se derivaticen o se formulen de manera que tengan un perfil de acción prolongado. Por ejemplo, los análogos del GLP-1 tales como los análogos de posición 8 son resistentes a la escisión por DPP-IV y tienen un perfil de acción prolongado. Además, los derivados acilados del GLP-1 tienen un perfil de acción prolongado gracias a sus propiedades de unión a albúmina. Los análogos del GLP-1 se pueden complejar con cinc y/o protamina y formular en forma de suspensión para proporcionar un perfil de acción prolongado. Por ejemplo, véase el documento W099/30731 en el que se describen las condiciones de cristalización de un compuesto de GLP-1.

Una «cantidad eficaz» de un compuesto de GLP-1 es la cantidad que produce un efecto deseado sin provocar efectos secundarios indeseados cuando se administra a un sujeto. Un efecto deseado puede incluir una mejora de los síntomas asociados a la gastroparesia. En concreto, el efecto deseado es la regulación del vaciado gástrico de manera que desaparece la gastroparesia. En la administración crónica, para conseguir eficacia a la vez que se minimizan los efectos secundarios, los niveles plasmáticos de un compuesto de GLP-1 no deberían fluctuar de forma significativa una vez que se obtienen niveles constantes durante el desarrollo del tratamiento. Los niveles no fluctúan de forma significativa si se mantienen dentro de los intervalos descritos en la presente memoria una vez que se alcanzan niveles constantes a lo largo del desarrollo del tratamiento. Lo más preferiblemente, los niveles plasmáticos de un compuesto de GLP-1 con una potencia similar o dentro del

doble que la de Val⁸-GLP-1(7-37)OH se mantienen entre aproximadamente 30 picomolar y aproximadamente 200 picomolar, preferiblemente entre aproximadamente 60 picomolar y aproximadamente 150 picomolar a lo largo del desarrollo del tratamiento una vez que se obtienen niveles constantes.

5 El intervalo óptimo de los niveles plasmáticos apropiados para Val⁸-GLP-1(7-37)OH y los compuestos de GLP-1 de potencia similar se pueden aplicar también a otros compuestos de GLP-1 incluyendo exendina 3 y exendina 4, que tienen diferentes potencias. Los compuestos de GLP-1 de potencia similar incluyen compuestos que tienen dentro del doble de la actividad de Val⁸-GLP-10 1(7-37)OH, medida por el ensayo de potencia *in vitro* descrito en el Ejemplo 3.

La exendina 4 tiene una potencia que es aproximadamente 5 veces mayor que Val⁸-GLP-1(7-37)OH; por lo tanto, los niveles plasmáticos óptimos de exendina 4 serán aproximadamente 5 veces menores que los niveles apropiados para Val⁸-GLP-1(7-37)OH y los compuestos de potencia similar.
15 Esto correspondería a los niveles plasmáticos en el intervalo entre aproximadamente 6 picomolar y aproximadamente 40 picomolar, preferiblemente entre aproximadamente 12 picomolar y aproximadamente 30 picomolar. Otro ejemplo de un compuesto de GLP-1 con potencia aumentada es Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, que tiene una potencia aproximadamente 3
20 veces mayor que Val⁸-GLP-1(7-37)OH. Así, los niveles plasmáticos óptimos de este compuesto serán aproximadamente 3 veces menores que los niveles determinados para Val⁸-GLP-1(7-37)OH.

La invención también abarca un artículo de fabricación para uso farmacéutico en humanos que comprende un recipiente; una forma de
25 dosificación que comprende una cantidad de un compuesto de GLP-1 tal como

58

un análogo o un derivado del GLP-1 y un prospecto del envase, a condición de que la administración de la forma de dosificación produzca el alivio de los síntomas asociados a la gastroparesia o el tratamiento eficaz de la gastroparesia.

5 «Recipiente» se refiere a cualquier receptáculo y cierre adecuados para el almacenamiento, transporte, dispensación y/o manejo de un producto farmacéutico.

El «envase» se refiere a un dispositivo agradable para el consumidor que permite la administración conveniente y/o dispositivos auxiliares que
10 ayuden en la distribución, educación y/o administración. El envase puede mejorar la administración del compuesto de GLP-1 al paciente, reducir o mejorar el tiempo de instrucción educacional para el paciente, proporcionar una plataforma mejorada para estudios económicos sanitarios, y/o limitar la carga de trabajo en el canal de distribución. También, el envase puede incluir, pero
15 no estar limitado a, un envase de papel, un envase retráctil (o termoencogible), un envase visible desde el exterior, cupones de uso de prueba, materiales de educación, suministros auxiliares y/o un dispositivo de administración.

El «prospecto del envase» se refiere a la información que acompaña al producto que proporciona una descripción de cómo administrar el producto,
20 junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para permitir al médico, farmacéutico y al paciente tomar una decisión informada respecto al uso del producto y/o la información de educación al paciente. El prospecto del envase se considera por lo general como la «etiqueta» para un producto farmacéutico.

Por lo tanto, la presente invención abarca artículos de fabricación para
25 uso farmacéutico en humanos que comprende un prospecto de envase y un

recipiente en el que dicho prospecto describe una pauta de tratamiento que implica la administración de una forma de dosificación para tratar la gastroparesia. El tratamiento eficaz de la gastroparesia abarca el alivio o la supresión de uno o más síntomas asociados a la gastroparesia o la supresión de todos los síntomas asociados a la gastroparesia. El tratamiento eficaz de la gastroparesia abarca también una normalización en la función gástrica que puede incluir el vaciado gástrico tras una comida.

El recipiente usado en el presente artículo de fabricación es convencional en las técnicas farmacéuticas. Por lo general, el recipiente es un vial o un cartucho, normalmente de vidrio, y una tapa, cierre, perla, émbolo, tabique, y/o sello u otro artículo de ese tipo adecuado para su uso por el paciente o farmacéutico. De forma alternativa, el recipiente es parte de un equipo constituido por un cartucho que contiene polvo seco y una jeringa precargada con un diluyente apropiado. Otras opciones incluyen el recipiente constituido por un cartucho de cámara dual con una derivación que mantiene el líquido diluyente y el polvo seco separados entre sí hasta que se desea la reconstitución. En el momento de la reconstitución, el cartucho de cámara dual permite al líquido diluyente fluir sobre el polvo seco. Preferiblemente, el recipiente se dimensiona para acomodar volúmenes de 0,1 a 100 ml, preferiblemente de 0,5 a 25 ml, y más preferiblemente, de 5 a 10 ml, aún más preferiblemente de 1,5 a 3 ml. De forma alternativa, el recipiente es de tipo blister, una cápsula o un disco de tipo blister. Otras opciones para el recipiente incluyen un parche transdérmico, un dispositivo implantable, vehículos de microsferas y otros sistemas de liberación prolongada.

El prospecto puede proporcionar al médico una elección de varias dosis

60

que dan lugar a niveles plasmáticos específicos del compuesto de GLP-1. Los intervalos preferidos se describe en la presente memoria. Preferiblemente el prospecto proporcionará al médico una dosis única que dé lugar a niveles plasmáticos del compuesto de GLP-1 dentro de los intervalos descritos en la presente memoria.

El prospecto del envase proporciona una descripción de cómo administrar un producto farmacéutico, junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para permitir que el médico, el farmacéutico y el paciente tomen una decisión informada respecto al uso del producto. El prospecto del envase se considera por lo general como la etiqueta del producto farmacéutico.

El prospecto del envase puede proporcionar alguna o todas las siguientes indicaciones o descripciones de etiqueta: a) uso en pacientes con gastroparesia; b) uso en pacientes diabéticos con gastroparesia; c) control glucémico mejorado en pacientes diabéticos con gastroparesia; y d) sin hipoglucemia sintomática a la dosis eficaz para eliminar o reducir la gravedad de uno o más síntomas asociados con la gastroparesia.

Ejemplo 1 – Estudio clínico en diabéticos de tipo 2:

Se trataron cuatro grupos con ocho pacientes diabéticos de tipo 2 en cada grupo con una formulación de acción prolongada de Val^a-GLP-1(7-37)OH. Los primeros tres grupos recibieron bien 2,5 ó 3,5 ó 4,5 mg por inyección subcutánea una vez al día durante 6 días. El cuarto grupo recibió 4,5 mg por inyección subcutánea una vez al día durante 21 días. El día antes del estudio cada paciente recibió una inyección de suero salino como placebo. La glucosa en sangre se controló durante 13 horas. Durante los días de evaluación se estandarizaron estrictamente todas las comidas. Los pacientes no se

hospitalizaron excepto para las evaluaciones del día 6 y del día 21 durante 24 horas. Tras la inyección en el día 1, se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles plasmáticos de glucosa y de Val⁸-GLP-1(7-37)OH durante 4 horas. Cada mañana se administró la dosis a los pacientes. En el
5 sexto día de dosificación (y también el día 21 para el Grupo 4), se recogieron las muestras hasta 26 horas tras la dosis, para las determinaciones de la glucosa en sangre y del nivel de Val⁸-GLP-1(7-37)OH en plasma. Los niveles de glucosa se representan en las Figuras 1 y 2.

Ejemplo 2 - Determinación de los niveles plasmáticos de Val⁸-GLP-1(7-37)OH:

10 Debido a la presencia de concentraciones endógenas de péptidos de GLP-1 nativo y productos de degradación tales como GLP-1(9-37)OH por DPP-IV, se midieron las concentraciones de Val⁸-GLP-1(7-37)OH intacto usando un ensayo ELISA en el que se reconoce de forma específica Val⁸-GLP-1(7-37)OH de cadena completa sin degradar. El Val⁸-GLP-1(7-37)OH inmunorreactivo se
15 capturó a partir del plasma mediante un antisuero específico anti-Val⁸-GLP-1(7-37)OH N-terminal inmovilizado sobre una placa de microensayo. Este antisuero es muy específico para el extremo N de Val⁸-GLP-1(7-37)OH. Para completar el «sándwich» se añade un anticuerpo conjugado con la fosfatasa alcalina, específico para el extremo C del GLP-1. La detección se completa usando
20 pNPP, un sustrato colorimétrico para la fosfatasa alcalina. La cantidad de color generado es directamente proporcional a la concentración de Val⁸-GLP-1(7-37)OH inmunorreactivo presente en la muestra. La determinación cuantitativa de Val⁸-GLP-1(7-37)OH en el plasma humano se puede interpolar a partir de una curva estándar usando Val⁸-GLP-1(7-37)OH como patrón de referencia.

Los datos se analizaron mediante un programa de ordenador usando un algoritmo logístico ponderado de 4 parámetros. La concentración de Val⁸-GLP-1(7-37)OH inmunorreactivo en las muestras de ensayo se determinó usando una curva patrón.

5 Ejemplo 3 – Ensayo de potencia *in vitro*:

Se sembraron células HEK-293 Aurora CRE-BLAM, que expresan el receptor humano del GLP-1 a 20.000 a 40.000 células/pocillo/100 µl en una placa negra de 96 pocillos de fondo transparente. El día después de la siembra, el medio se sustituye por medio sin plasma. Al tercer día tras la siembra, se
 10 añadieron a cada pocillo 20 µl de medio sin plasma conteniendo diferentes concentraciones del agonista de GLP-1, para generar una curva de respuesta a dosis. Por lo general, se usaron catorce diluciones que contenían el compuesto de GLP-1 con una concentración de 3 nanomolar a 30 nanomolar para generar una curva de respuesta a dosis, a partir de la cual se pudieron determinar los
 15 valores CE₅₀. Después de 5 horas de incubación con el compuesto de GLP-1, se añadieron 20 µl de sustrato de β-lactamasa (CCF2-AM -Aurora Biosciences – código de producto 100012) y la incubación continuó durante 1 hora y en ese momento se determinó la fluorescencia en un CytoFlour.

Tabla 1

Compuesto	CE ₅₀ respecto a Val ⁸ -GLP-1(7-37)OH
Val ⁸ -GLP-1(7-37)OH	1,0
Gly ⁸ -GLP-1(7-37)OH	1,7
Val ⁸ -Tyr ¹² -GLP-1(7-37)OH	1,7
Val ⁸ -Tyr ¹² -GLP-1(7-36)NH ₂	1,1
Val ⁸ -Trp ¹² -GLP-1(7-37)OH	1,1

3

Val ⁸ -Leu ¹⁸ -GLP-1(7-37)OH	1,1
Val ⁸ -Tyr ¹⁸ -GLP-1(7-37)OH	2,5
Gly ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2,2
Val ⁸ -Leu ²⁶ -GLP-1(7-37)OH	0,5
Val ⁸ -Glu ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	0,7
Val ⁸ -His ³⁷ -GLP-1(7-37)OH	1,2
Val ⁸ -Tyr ¹² -Tyr ¹⁸ -GLP-1(7-37)OH	1,5
Val ⁸ -Trp ¹² -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	1,7
Val ⁸ -Tyr ¹² -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2,7
Val ⁸ -Tyr ¹⁸ -Phe ¹⁸ -GLP-1(7-37)OH	2,8
Val ⁸ -Tyr ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3,6, 3,8
Val ⁸ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4,9, 4,6
Val ⁸ -Leu ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4,3
Val ⁸ -Ile ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3,3
Val ⁸ -Phe ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2,3
Val ⁸ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3,2, 6,6
Val ⁸ -Tyr ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	5,1, 5,9
Val ⁸ -Phe ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2,0
Val ⁸ -Ile ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4,0
Val ⁸ -Lys ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2,5
Val ⁸ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3,2
Val ⁸ -Phe ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	1,5
Val ⁸ -Phe ²⁰ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	2,7
Val ⁸ -Glu ²² -Leu ²⁸ -GLP-1(7-37)OH	2,8
Val ⁸ -Glu ²² -Ile ²⁶ -GLP-1(7-37)OH	3,1
Val ⁸ -Glu ²² -Val ²⁵ -GLP-1(7-37)OH	4,7, 2,9
Val ⁸ -Glu ²² -Ile ²⁷ -GLP-1(7-37)OH	2,0
Val ⁸ -Glu ²² -Ala ²⁷ -GLP-1(7-37)OH	2,2
Val ⁸ -Glu ²² -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	4,7, 3,8, 3,4

62

Val ⁸ -Glu ²² -His ³⁷ -GLP-1(7-37)OH	4,7
Val ⁸ -Asp ⁹ -Ile ¹¹ -Tyr ¹⁶ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	4,3
Val ⁸ -Tyr ¹⁶ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	3,5
Val ⁸ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -Val ²⁵ -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	5,0
Val ⁸ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	4,1
Val ⁸ -Glu ²² -Val ²⁵ -Ile ³³ -GLP-1(7-37)OH	4,9, 5,8, 6,7
Val ⁸ -Trp ¹⁸ -Glu ²² -Val ²⁵ -GLP-1(7-37)OH	4,4

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento de tratamiento de gastroparesia en un paciente que sufre la misma que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de GLP-1.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el paciente también
10 padece diabetes.

3. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que el paciente padece diabetes de tipo 2.

15 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el compuesto de GLP-1 se selecciona del grupo constituido por GLP-1(7-36)amida, GLP-1(7-37), análogos del GLP-1 y derivados del GLP-1.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el
20 que el compuesto de GLP-1 se selecciona del grupo constituido por: exendina 4, análogos de la exendina 4 y derivados de la exendina 4.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el compuesto de GLP-1 es un agonista del receptor del GLP-1.

25

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el compuesto de GLP-1 es un análogo resistente a la DPP-IV.

8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de GLP-1 es un análogo o un derivado del GLP-1 que tiene ácido glutámico en posición 22.

5

9. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de GLP-1 es un análogo del GLP-1 que tiene valina o glicina en posición 8.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el compuesto de GLP-1 es un derivado del GLP-1.

11. El procedimiento de la reivindicación 10 en el que el derivado del GLP-1 es un análogo del GLP-1 acilado.

15 12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que el derivado del GLP-1 es Arg³⁴Lys²⁶-(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1(7-37).

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que el compuesto de GLP-1 se administra por inyección subcutánea.

20

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que el compuesto de GLP-1 se administra por vía oral.

15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que el compuesto de GLP-1 se administra por administración bucal.

25

16. El uso de un compuesto de GLP-1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastroparesia.

- 5 17. El uso de un compuesto de GLP-1 en la preparación de un medicamento para el procedimiento tal y como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.**

68

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly and company
 5 <120> TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA
 <130> X-15632
 <150> P15632
 10 <151> 2002-04-10
 <160> 2
 <170> PatentIn version 3.1
 15 <210> 1
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (30)..(30)
 <223> Xaa en posición 30 es Arg-NH2 cuando Xaa en la posición 31
 25 está ausente o es Arg
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (31)..(31)
 30 <223> Xaa en posición 31 está ausente o es Gly cuando Xaa en 30
 es Arg
 <400> 1
 35 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Xaa Xaa
 20 25 30
 40 <210> 2
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> *Heloderma sp.*
 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en posición 2 es Ser o Gly
 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (39)..(39)
 <223> Xaa en posición 39 es Ser o Ser-NH2
 55

```

<220>
<221>  CARACTERÍSTICA_MISC
<222>  (3)..(3)
<223>  Xaa en posición 3 es Asp o Glu
5
<400>  2

His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1          5          10          15
10
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
          20          25          30
15
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Xaa
          35

```



RESUMEN

La invención se refiere al uso de compuestos de GLP-1 para tratar la gastroparesia. Los pacientes con gastroparesia experimentan generalmente un retraso en el vaciado gástrico. Los compuestos de GLP-1 se pueden usar para regular el vaciado gástrico en estos pacientes.

21

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
23 de octubre de 2003

(Código de Barras)
OMPI

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2003/087139 A3

PCT

(81) Clasificación Internacional de Patente : A61K 38/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT / US 2003/008457

(22) Fecha de Presentación Internacional: 27 de marzo de 2003(27.03.03)

(28) Idioma de presentación: Inglés

(29) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
60/371,660 10 de abril de 2002 (10.04.2002) US

(71) Solicitante (para todos los países designados excepto US): ELI LILLY AND COMPANY[US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46286 (US)

(72) Inventores: e

(73) Inventores /Solicitantes (solo para los Estados Unidos) JAKUBOWSKI, Joseph, Anthony [US/US]; 3740 Governors Road, Indianapolis, IN 46208 (US) MCKINNEY, Thurman, Dwight [US/US]; 8914 Rohan Court, Indianapolis, IN 46287 (US)

(74) Agente : STEWART MARK, J et al ; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46286 (US)US

(81) Estados Designados (fase nacional) : EA, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (fase regional) : Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la regla 4.17:

- Por el poder del apoderado para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, DE, DG, DP, DR, DZ, LE, LE, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Por el poder del apoderado para solicitar la prioridad de la solicitud previa (Regla 4.17 (i)) para las siguientes designaciones. AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, G, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicadas:

- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de que expire el plazo límite para la presentación de correcciones a las reivindicaciones y para ser publicado de nuevo a la recepción de estas.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véanse las "Notas Directrices sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada ejemplar de la Gaceta PCT.

(84) Título : TRATAMIENTO DE LA GASTROPARESIA

(87) Resumen : La invención se refiere al uso de compuestos de GLP-1 para tratar la gastroparesia. Los pacientes con gastroparesia experimentan generalmente un retraso en el vaciado gástrico. Los compuestos de GLP-1 se pueden usar para regular el vaciado gástrico en estos pacientes.

INF RME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

22

Nº de expediente internacional
PCT/US03/08457

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE SOLICITUD

IPC (7): A61K 38/00
US CL : 514/12

Según la clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional e IPC

B. CAMPOS INVESTIGADOS

Material mínimo comprobado en la búsqueda (sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
U.S. : 514/12

Publicaciones investigadas que, sin embargo, no forman parte del material mínimo comprobado, en la medida que pertenecen a los campos de la búsqueda

Base de datos electrónica consultada en la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y conceptos de búsqueda eventualmente utilizados)
EAST (Internal Patent/ Publication DB); STN (structure search of claim 13 compound); NPL - Medicine

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS FUNDAMENTALES

Categoría*	Denominación de la publicación, si es necesario, indicándose las partes relevantes	Resp. a reivindicación Nº
Y	US 5.981.488 (HOFFMANN) 09 November 1999 entire documents (GLP -1) analogs and treatment of gastric emptying and diabetes).	1
Y	US 6.288.343 B1 (KNUDSEN et al.) 31 July 2001 entire documents (derivatives of GLP-1 analogs and treatment of gastric emptying and diabetes). US 2001/0048958 A1 (HADOCK) November 29, 2001 (29/11/2001) paragraph 0105 (use of GLP-1(7-37) as known treatment for diabetes) and paragraph 0078 (for treatment of gastroparesis).	1
Y	- / -	15

X Otras publicaciones se indican en la continuación del campo C

X Véase el anexo Familia de patentes

* Categorías especiales de las publicaciones indicadas

"A" Publicación que define el estado general de la técnica, pero que no debe considerarse especialmente relevante

"E" Documento anterior que, sin embargo, no se ha publicado antes de la fecha de solicitud internacional o incluso posteriormente a ésta.

"L" Publicación que hace dudosas la reivindicación de la prioridad o con la que se pretende comprobar la fecha de publicación de otra publicación indicada en el informe de búsqueda o que se indica por otra razón especial (según se indique).

"O" Publicación que se refiere a una descripción oral, un uso, una exposición u otras medidas

"P" Publicación que se ha publicado antes de la fecha de solicitud internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" Publicación posterior, que se ha publicado después de la fecha de solicitud internacional o después de la fecha de prioridad y con la que no colisiona la solicitud, indicándose sólo para la comprensión del principio en el que se basa la invención o de la teoría en la que se basa la misma.

"X" Publicación de importancia especial; solamente en base a esta publicación, la invención reivindicada no puede considerarse nueva ni puede considerarse que la misma esté basada en una actividad inventiva.

"Y" Publicación de importancia especial; no puede considerarse que la invención reivindicada esté basada en una actividad inventiva, si la publicación se asocia a una o a varias otras publicaciones de esta categoría y si esta asociación es evidente para un experto.

"A" Publicación que es miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la finalización de la búsqueda internacional
28 de junio de 2003 (28.06.2003)

Fecha de envío del informe internacional de búsqueda
07/11/2003

Nombre y dirección postal de la Autoridad Internacional de Búsqueda
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Empleado autorizado

Maury Audet
Teléfono 703-308-1123

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



15632

(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/087139 A3

(51) International Patent Classification: A61K 38/00

SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/008457

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(22) International Filing Date: 27 March 2003 (27.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/371,650 10 April 2002 (10.04.2002) US

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JAKUBOWSKI, Joseph, Anthony [US/US]; 3740 Governors Road, Indianapolis, IN 46208 (US). MCKINNEY, Thurman, Dwight [US/US]; 8914 Rohan Court, Indianapolis, IN 46278 (US).

(74) Agents: STEWART, Mark, J. et al.; Eli Lilly And Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(88) Date of publication of the international search report:
8 January 2004

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TREATMENT OF GASTROPARESIS

(57) Abstract: The invention relates to the use of GLP-1 compounds to treat gastroparesis. Patients with gastroparesis generally experience a delay in gastric emptying. GLP-1 compounds can be used to regulate gastric emptying in these patients.

WO 2003/087139 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/08457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 38/00

US CL : 514/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EAST (Internal Patent/Publication DB); STN (structure search of claim 13 compound); NPL-Medline.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,981,488 (HOFFMANN) 09 November 1999 (09.11.99), entire document (GLP-1 analogs and treatment of gastric emptying and diabetes).	1-17
Y	US 6,268,343 B1 (KNUDSEN et al.) 31 July 2001 (31.07.01), entire document (derivatives of GLP-1 analogs and treatment of gastric emptying and diabetes).	1-17
Y	US 2001/0046936 A1 (HADCOCK) 29 November 2001 (19.11.01), paragraph 0103 (use of GLP-1 (7-37) as a known treatment for diabetes) and paragraph 0079 (for the treatment of gastroparesis).	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underpin the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2003 (28.06.2003)

Date of mailing of the international search report

07 NOV 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Maury Audet

Telephone No. 703-308-1123

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04099964 00000000 Folios: 74
Fecha (AMB): 2004-10-07 11:00:36
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTIN
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✕	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: Claudia M Nueva

Fecha:

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS OLARTE
Apoderado **ELI-LILLY AND COMPANY**

Oficio N°
10060

ASUNTO:

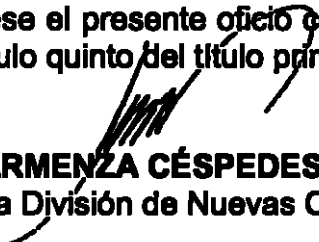
Radicación N°	004-99964
Solicitud internacional	PCT/US03/08457
Fecha inicio fase nacional	2004-11-10
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al Capítulo I ó II del PCT, porque la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
29 OCT. 2004
202063