



No. 12-077069- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 14:49:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN
AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y METIONINA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 38/28, A61K 38/26,
A61P 3/10, A61K 47/20

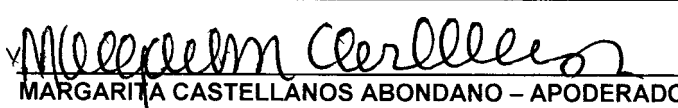
71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt,
ALEMANIA

74. APODERADO: DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 10 MAY 2012

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-077069- -00000-0000 Fecha: 2012-05-10 14:49:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 130	
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT			
1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2010/067250	Fecha 11/11/2010
Publicación Internacional No.		WO 2011/058083 A1	Fecha 19/05/2011
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y METIONINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 38/28, A61K 38/26, A61P 3/10, A61K 47/20			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Brünigstrasse 50	No. TELÉFONO
CIUDAD		65929 Frankfurt	E-MAIL
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O ALEMANIA
PAÍS DE RESIDENCIA		ALEMANIA	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HAGENDORF		ANNIKA	ALEMANA
2. HAUCK		GERRIT	ALEMANA
3. MÜLLER		WERNER	ALEMANA
4. SCHOETTLE		ISABELL	ALEMANA
5. SIEFKE-HENZLER		VERENA	ALEMANA
6. TERTSCH		KATRIN	ALEMANA
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH
2. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
3. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH
4. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH
5. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH
6. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☐ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CASTELLANOS ABONDANO	MARGARITA	C.C. 39.779.654 T.P. 70.819	
DIRECCIÓN	CALLE 94 A No. 7 A-09	No. TELÉFONO	7560770
CIUDAD	BOGOTA	E-MAIL	info@castellanosyco.co
PAÍS	COLOMBIA	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. ALEMANIA		DE	10 2009 052 831.8	2009/11/13
2. ALEMANIA		DE	10 2010 020 902.3	2010/05/18
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas		Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0042126, 12-0042128	Fecha: Abril 30, 2012	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 47		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 27		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 4		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0042126
		Bogotá D.C., Abril 30 de 2012 - 14:35:23

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO	NI 800.174.641
----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	449660046	30/04/2012	8.970.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00
			\$590.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-077069- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 14:49:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 30 de 2012 - 14:35:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0042128

Bogotá D.C., Abril 30 de 2012 - 14:35:23

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	449660046	30/04/2012	8.970.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
17	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	510.000.00
				\$510.000.00

SON: **QUINIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-077069- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 14:49:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 30 de 2012 - 14:35:25

COLOMBIA

PODER

El (los) suscrito (s)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Domiciliado (s) en
Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt,
Alemania

Por el presente confieren a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá - Colombia para y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso - administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica de servicio, colectivas o defensivas; depósitos de nombres y enseññas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Obtención de registros sanitarios; c.) Acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado en Frankfurt
el 18-08-11

VOLLMACHT

Der die Unterzeichnenden (n)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Wohnhaft in

Brüningstraße 50, 65929 Frankfurt
Alemania

hiermit bevollmachtet (en) **XIMENA CASTELLANOS A. und/oder MARGARITA CASTELLANOS A.** mit Büro in der Calle 94A No. 7A-09, Bogotá - Colombia, zu

und zur Gewährung des Schutzes meines (unseres) industriellen Eigentums, und zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten, damit sie uns vertreten vor jedweder Behörde oder Person der Verwaltung, im Verwaltungsstreitverfahren und vor Gericht in allen Handlungen und Betreibungen in folgendem Zusammenhang:

a) Erlangung von Erfindungs-, Modell- und industriellen Zeichnungspatenten; Registrierung von Fabrikmarken, Service-Kollektiv- und Schutzmarken; Hinterlegung von Handelsnamen und Zeichen; deren Erneuerung, Verlängerung, Einschreibung ihrer Übertragung und Namens- oder Wohnsitzwechsel, freiwillige Löschung und die Lizenzregistrierung zum Gebrauch der obigen Rechte; b) Erlangung von Sanitären Registern c) Handlungen im Zusammenhang mit Widerspruch, Löschung, Ungültigkeit, vorbeugende Massnahmen und, allgemein Zivil, Straf-, Verwaltungs- oder Verwaltungsstreitprozesse, die wir einleiten oder welche gegen uns eingeleitet werden, wobei in allen oben genannten Handlungen und Betreibungen dieses Mandat ersetzt werden kann, Vergleiche geschlossen, verzichtet, entgegengenommen, kaselliert, aufgegeben, Zustellungen angenommen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte ernannt werden können.

Ausgestellt und unterzeichnet in

Datum

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS EN PROPIEDAD INTELECTUAL

CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349

TELÉFONO (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58

BOGOTÁ D.C. COLOMBIA

info@castellanosyco.com

No. 139 of the Roll of Deeds for 2011

I, the undersigned Dr. Oleg de Lousanoff, Notary in Frankfurt am Main (Federal Republic of Germany), hereby certify that

Dr. Michael Bankmann, date of birth: September 29, 1959, having his business address at: Industriepark Höchst, Building K 801, 65926 Frankfurt am Main (Germany), personally known to me,

and

Mr. Dieter Breuer, date of birth: May 01, 1950, having his business address at: Industriepark Höchst, Building K 801, 65926 Frankfurt am Main (Germany), who is personally known to me,

have subscribed the signatures on the foregoing page of the annexed document in my presence.

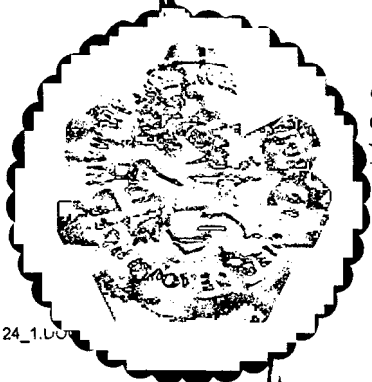
To document the power of representation regarding Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, (formerly: Aventis Pharma Deutschland GmbH), Frankfurt am Main, a certified copy of an instrument dated July 18, 2005 granting "Handlungsvollmacht" to Dr. Dieter Breuer for Sanofi-Aventis Deutschland GmbH is attached; I herewith certify that the attached copy of said document "Handlungsvollmacht" is a true copy of the original which has been presented to me.

I further certify that the electronic Commercial Register maintained by the local court in Frankfurt am Main - which I have inspected - shows under docket number HRB 40661 the registration of Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main and of Dr. Michael Bankmann as Officer with statutory power of attorney ("Prokurist"), with joint Power of representation.

The Notary has informed the persons appearing about the provision of Section 3, Subsection 1, No. 7 of the Recording Act (Beurkundungsgesetz). The persons appearing thereupon have stated that the Notary is not prevented from recording under such provision.

The foregoing document has not been drafted by me. I am fluent in the German language. The non-German version of the text signed has not been reviewed by me, neither the conformity with the German version.

Frankfurt am Main, August 18, 2011



de Lousanoff
de Lousanoff
Notary

Aventis Pharma Deutschland GmbH · D-65926 Frankfurt am Main

Persönlich/Vertraulich

Herrn

Dieter Breuer

Patent A. License Department Frankfurt

K 801

18.07.2005

Sehr geehrter Herr Breuer,

wir freuen uns, Ihnen mitzuteilen, dass sich die Geschäftsführung entschlossen hat, für unser Unternehmen Aventis Pharma Deutschland GmbH

HANDLUNGSVOLLMACHT

gemäß § 54 Abs. 1 HGB zu erteilen.

Diese Vollmacht berechtigt Sie, alle Geschäfte und Rechtshandlungen vorzunehmen, die Ihre Position als **Leiter Patentverwaltung** gewöhnlich mit sich bringt. Die Einschränkung des § 54 Abs. 2 HGB ist zu beachten.

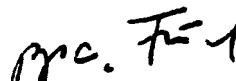
Sie sind ermächtigt, innerhalb Ihres Aufgabengebietes im Rahmen der jeweils gültigen Unterschriftenrichtlinie von Aventis Pharma Deutschland GmbH zu zeichnen. Hierbei ist nach § 57 HGB der Zusatz „i.V.“ vor Ihrem Namen zu verwenden.

Die Handlungsvollmacht kann jederzeit von der Gesellschaft widerrufen werden. Sie erlischt mit Beendigung des Arbeitsverhältnisses mit der Gesellschaft.

Wir hoffen auf eine weiterhin gute Zusammenarbeit und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Aventis Pharma Deutschland GmbH


Dieter Kohl


ppa. Brigitte Fuchs

Aventis Pharma Deutschland GmbH · Ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe · Brigitte Fuchs · HR Frankfurt & CS · Industriepark Höchst ·
D-65926 Frankfurt am Main · Telefon 0 69 / 3 05-73 52 · Fax 0 69 / 3 05-1 86 99 · Brigitte.Fuchs@sanofi-aventis.com · www.sanofi-aventis.com

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hanspeter Spek
Geschäftsführer: Dr. Heinz-Werner Meier (Vorsitzender), Dr. Matthias Braun, Dieter Kohl, Dr. Martin Siewert, Prof. Dr. Günther Wess, Dr. Jean-Yves Wessely
Sitz der Gesellschaft: Frankfurt am Main · Handelsregister: Frankfurt am Main, Abt. B Nr. 40661

1

Statement of Fees

Value: EUR 38.000,00 pursuant to § 30 I KostO

Fee pursuant to §§ 141, 45 I KostO	EUR	27,00
Fee pursuant to §§ 141, 32, 58 I KostO	EUR	27,00
Fee pursuant to §§ 141, 55 I, 33 KostO	EUR	10,00
Fee pursuant to § 150 No. 1 KostO	EUR	13,00
Flat fee for copies pursuant to §§ 141, 136 I No. 1, II KostO	EUR	0,50
Postage pursuant to § 152 II Nr. 1 a) KostO	EUR	1,45
Subtotal	EUR	78,95
VAT 19 % pursuant to § 151a KostO	EUR	15,00
Total	EUR	93,95


de Lousanoff
Notary



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dr. Oleg de Lousanoff

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars

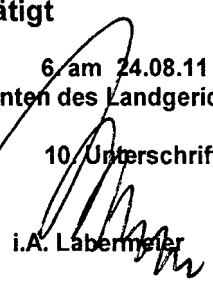
Bestätigt

5. in Frankfurt/Main 6. am 24.08.11

7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 91 Ea A 7934

9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift


i.A. Labermeier



Traducción Oficial del Idioma Inglés de la certificación adjunta (No. 139 del Registro de Actas para el año 2011) al poder que Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, otorga a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

Registro de Actas No. 139 para el año 2011

Yo, el suscrito Dr. Oleg de Lousanoff, Notario en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, mediante este documento certifico que

el Dr. Michael Bankmann

fecha de nacimiento: 29 de Septiembre de 1959,

con domicilio comercial en: Industriepark Höchst,

Edificio K 801, 65926 Frankfurt am Main, Alemania,

quien es conocido personalmente por el suscrito Notario,

y

el Señor Dieter Breuer,

fecha de nacimiento: 01 de Mayo de 1950

con domicilio comercial en: Industriepark Höchst,

Edificio K 801, 65926 Frankfurt am Main, Alemania,

quien es conocido personalmente por el suscrito Notario,

suscribieron en mi presencia las firmas que aparecen en el documento adjunto.

Con el fin de documentar el poder de representación con respecto a Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (anteriormente llamada: Sanofis Pharma Deutschland GmbH), con domicilio en Frankfurt am Main, se adjunta una copia certificada de un instrumento fechado el día 18 de Julio de 2005, mediante el cual se otorga "Poder Especial" al Señor Dieter Breuer para

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Mediante el presente documento certifico que la copia adjunta de dicho instrumento de "Poder Especial" es una copia auténtica del original, la cual me fue presentada y yo tuve a la vista.

Certifico además que, con base en la revisión que yo llevé a cabo personalmente, el Registro Comercial Electrónico que es llevado por el Juzgado Municipal de Frankfurt am Main muestra bajo la minuta Número HRB 40661 el registro de la compañía Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, y que el Señor Dr. Michael Bankmann es un funcionario de dicha compañía quien tiene poder estatutario ("Apoderado"), con poder colectivo de representación.

El Notario informó a las personas comparecientes acerca de lo dispuesto en la Sección 3, Subsección 1, Numeral 7 de la Ley Federal Alemana de Notarización. Las personas comparecientes declararon acto seguido que de conformidad con tal disposición el Notario no tiene impedimento alguno.

El documento "Poder" adjunto no fue redactado por mí. Yo domino el idioma Alemán. Yo no revisé la versión no-Alemana del texto que aparece firmada ni tampoco he constatado su concordancia con la versión Alemana.

Frankfurt am Main, 18 de Agosto de 2011

Dr. Oleg de Lousanoff
Notario en Frankfurt am Main
(Firma y Sello Oficial)

-----**(continúa en la 3ª página)**-----

Nota de Gastos

Valor del negocio: EUR 38.000,00 art. 30 I Disp. Imp.
Impuesto según art. 141 45I Disp. Impuestos EUR 27,00
Impuesto según art. 141, 32, 58I Disp. Imp. EUR 27,00
Impuesto según art. 141, 55I, 33 Disp. Imp. EUR 10,00
Impuesto según art 150 No. 1 Disp. Imp. EUR 13,00
Impuesto art. 141, 136I No. 1,II Disp. Imp. EUR 0,50
Impuesto según art. 152II 1a) Disp. Imp. EUR 1,45
19% IVA según art. 151 a Disp. Imp. EUR 15,00
Total EUR 93,95

Dr. Oleg de Lousanoff
Notario en Frankfurt am Main
(Firma y Sello Oficial)

[Aparece Apostilla en Alemán fechada el día
24.08.11 que legaliza la firma del Dr. Oleg de
Lousanoff Notario en Frankfurt am Main bajo el
No. 91 Ea A 7934]

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial
Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSFICIA

Traducción Oficial del Alemán de la Fotocopia Autenticada de una comunicación ("Poder Especial") fechada el 18.07.2005 y de la Apostille adjuntas al poder que Sanofi-Aventis Deutschland GmbH otorga a Ximena Castellanos y/o Margarita Castellanos.

Fotocopia Autenticada

Grupo
sanofi aventis

Aventis Pharma Deutschland GmbH • D-65929 Frankfurt am Main

Personal/Confidencial

Señor Dieter Breuer

Departamento Patentes

K 801

18.07.2005

Muy Apreciado Señor Breuer:

Nos alegra comunicarle a Usted que la Gerencia de la sociedad ha decidido otorgarle

PODER ESPECIAL

para nuestra empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH de conformidad con el Artículo 54 inciso 1 Código de Comercio.

Este poder lo autoriza a Usted a realizar todos los negocios y actos legales que habitualmente conlleva su posición como Director de la Administración de Patentes. Es de tener presente la restricción conforme al Artículo 54 inciso 2 del Código de Comercio.

Usted queda habilitado para firmar, dentro del ámbito de sus tareas en el marco de las normas vigentes sobre firmas de Aventis Pharma Deutschland GmbH. De conformidad con el Artículo 57 del Código de Comercio, Usted debe emplear la abreviatura "e. r." (= en representación) antes de su nombre.

El Poder Especial puede ser revocado en cualquier momento por la sociedad. Dicho poder caduca al terminar Usted su relación laboral con la sociedad.

Esperamos que el buen trabajo conjunto siga como hasta ahora y nos despedimos de Usted con saludos cordiales.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dieter Kohl (firma) Por poder: Brigitte Fuchs (firma)

APOSTILLE

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
20 SET 20 11:12
OF. DE LEGALIZACIONES
BOGOTA, C.

- 1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
- 2. Está firmado por: Dr. Oleg de Lousanoff
- 3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
de la Notaría de Alfred Kluge en Ludwigshafen am Rhein
- 4. Y lleva el sello oficial: del Notario

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA
NOTARIAL
095183
ADOLF WATZKE

Confirmado

- 5. En: Frankfurt/Main
- 6. El día: 24.08.11
- 7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
- 8. Bajo el No. 91 Ea A 7934
- 9. Sello: EL PRESIDENTE TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN

Adolf Watzke
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Mai 2011 (19.05.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/058083 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 38/28 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/067250

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. November 2010 (11.11.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 052 831.8
13. November 2009 (13.11.2009) DE
10 2010 020 902.3 18. Mai 2010 (18.05.2010) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstraße 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAGENDORF, Annika [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). HAUCK, Gerrit [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). MÜLLER, Werner [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). SCHOETTLE, Isabell [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). SIEFKE-HENZLER, Verena [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). TERTSCH, Katrin [DE/DE]; c/o Sanofi-

Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GLP-1 AGONIST, AN INSULIN, AND METHIONINE

(54) Bezeichnung : PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG UMFASSEND EINEN GLP-1-AGONISTEN, EIN INSULIN UND METHIONIN

(57) Abstract: The invention relates to a liquid composition comprising a GLP-1 agonist or/and a pharmacologically tolerable salt thereof, an insulin or/and a pharmacologically tolerable salt thereof, and optionally at least one pharmaceutically acceptable adjuvant, the composition being characterised in that it contains methionine, optionally as add-on therapy with metformin.

(57) Zusammenfassung: Flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon, ein Insulin oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass sie Methionin enthält, gegebenenfalls als add-on Therapie mit Metformin.

WO 2011/058083 A1

Beschreibung

Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten, ein Insulin und Methionin

5

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist eine flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon, ein Insulin oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, wobei die

10 Zusammensetzung dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Methionin enthält.

Ein weiterer Gegenstand ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Behandlung von Diabetes mellitus. Noch ein weiterer Gegenstand ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur

15 Behandlung von Diabetes mellitus. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung, umfassend Formulieren eines GLP-1-Agonisten oder/und eines pharmakologisch tolerierbaren Salzes davon mit einem Insulin oder/und einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, Methionin und gegebenenfalls mindestens

20 einem pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff. Noch ein weiterer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung, umfassend Verabreichen der Zusammensetzung an den Patienten.

Übliche Zusammensetzungen von Insulin und GLP-1-Verbindungen enthalten ein
25 Isotonisierungsmittel, einen Puffer zur Einstellung des pH-Wertes und einen Konservierungsstoff. Ein weiterer häufig verwendeter Bestandteil von Insulinzusammensetzungen ist Zink, welches mit Insulin einen Komplex bildet. Hierdurch läßt sich eine verzögerte Wirkung des Insulins erzielen.

30 WO 2003/02021 (Eli Lilly) betrifft eine flüssige Premix-Formulierung umfassend eine GLP-1-Verbindung und ein Basalinsulin. Eine spezifische Formulierung enthält Val⁸-GLP-1 oder Exendin-4, Insulin NPH, als Isotonisierungsmittel Glycerin, als

Konservierungsstoffe m-Kresol und Phenol, und einen Phosphatpuffer bei pH von 7,6 oder 8. Eine andere Formulierung enthält Exendin-4 oder Val⁸-Glu²²GLP-1(7-37)OH, Insulin-Glargin (Lantus), Zink, Glycerin und Mannitol als Isotonisierungsmittel, m-Kresol als Konservierungsstoff, Zink und Natriumacetat, pH 4.

5

WO 2004/035623 (Zealand Pharmaceuticals) offenbart eine flüssige Zusammensetzung umfassend ein stabilisiertes Exendin, 50 mM Histidin, 100 bis 200 mM Saccharose, Mannitol oder einen anderen akzeptablen Zucker, 20 mM Methionin, 20 mM Asparagin-Glutamin oder Asp mit einem pH von 5,3. Die Stabilisierung wird durch bestimmte

10 Modifikationen der Aminosäurebausteine von Exendin-4(1-39) bewirkt, z.B. an den Positionen Gln13, Met14, Trp25 oder Asn28. Diese Zusammensetzung enthält kein Insulin.

WO 2005/046716 (Novo Nordisk) offenbart flüssige Zusammensetzungen, welche
15 Liraglutid und Insulin Aspart, einen Puffer pH 7,7, Poloxamer 188 als oberflächenaktive Substanz, Phenol, Propylenglycol und ggf. Zink enthält. Ohne Poloxamer 188 waren die Zusammensetzungen instabil. Durch Polysorbat 20 konnte eine Stabilisierung erzielt werden.

20 WO 2006/029634 (Novo Nordisk) betrifft flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen, welche ein insulinotropes Peptid (GLP-1-Agonist), ein Insulinpeptid und einen Liganden für His^{B10} (Ligand von His an Position 10 der B-Kette von Insulin) enthalten. Die Zusammensetzung kann als oberflächenaktive Substanz Polysorbat-20 oder Poloxamer 188 enthalten. Spezifische in diesem Dokument
25 offenbarte Zusammensetzungen enthalten humanes Insulin oder humanes B28-Asp-Insulin (Insulin Aspart), Liraglutid (GLP-1-Agonist), Glycerin als Isotonisierungsmittel, Zinkacetat, pH 7,4 oder 7,9. Je nach Menge des eingesetzten Insulins oder von Liraglutid wurden diese Zusammensetzungen teilweise schon nach 15 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur instabil. Stabilität dieser Zusammensetzungen wurde durch
30 Zugabe eines Liganden für His^{B10} erzielt. Weitere Formulierungen bestanden aus Liraglutid, Insulin Aspart oder Detemir, Propylenglycol, Phenol und Phosphatpuffer pH 7,7. Diese Zusammensetzungen waren praktisch sofort instabil. Zugabe von

Poloxamer-188 oder Polysorbat-20 und eines Liganden für His^{B10} führte zu einer Stabilisierung.

- 5 WO 2006/051103 (Novo Nordisk) offenbart flüssige Zusammensetzungen, welche Detemir (ein Basalinsulin), Liraglutid (GLP-1-Verbindung) und als oberflächenaktive Substanz Poloxamer 188 oder Polysorbat 20 enthalten. Weitere Bestandteile sind Phenol, NaCl, Propylenglycol, Zinkacetat und Natriumphosphat- oder Glycylglycinpuffer (pH 7,7) enthalten. m-Kresol ist in einigen dieser Zusammensetzungen enthalten.
- 10 Durch die Zugabe von Poloxamer 188 oder Polysorbat 20 konnten die Zusammensetzungen stabilisiert werden.

WO 2008/124522 (Biodel) betrifft Zusammensetzungen, welche ein Insulin, einen Zinkchelator (z.B. EDTA oder EGTA), und ein GLP-1-Analogon enthalten.

15

Weltweit leiden etwa 120 Mio. Menschen an Diabetes mellitus. Darunter sind etwa 12 Mio. Typ I-Diabetiker, für die die Substitution der fehlenden endokrinen Insulinsekretion die einzige derzeit mögliche Therapie darstellt. Die Betroffenen sind lebenslang, in der Regel mehrmals täglich, auf Insulininjektionen angewiesen. Im Gegensatz zum Typ I-

20 Diabetes besteht beim Typ II-Diabetes nicht grundsätzlich ein Mangel an Insulin, jedoch wird in einer Vielzahl von Fällen, vor allem im fortgeschrittenen Stadium, die Behandlung mit Insulin, gegebenenfalls in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum, als günstigste Therapieform angesehen.

- 25 Beim Gesunden ist die Insulinfreisetzung durch den Pankreas strikt an die Konzentration der Blutglucose gekoppelt. Erhöhte Blutglucosespiegel, wie sie nach Mahlzeiten auftreten, werden durch eine entsprechende Steigerung der Insulinsekretion rasch kompensiert. Im nüchternen Zustand sinkt der Plasmainsulinspiegel auf einen basalen Wert ab, der ausreicht, eine kontinuierliche Versorgung insulin sensitiver
- 30 Organe und Gewebe mit Glucose zu gewährleisten und die hepatische Glucoseproduktion in der Nacht niedrig zu halten. Der Ersatz der körpereigenen Insulinsekretion durch exogene, meist subkutane Applikation von Insulin erreicht in der

Regel die oben beschriebene Qualität der physiologischen Regulation der Blutglucose nicht annähernd. Häufig kommt es zu Entgleisungen der Blutglucose nach oben oder unten, die in ihren schwersten Formen lebensbedrohlich sein können. Daneben stellen jedoch auch über Jahre erhöhte Blutglucosespiegel ohne anfängliche Symptome ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar. Die großangelegte DCCT-Studie in den USA (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) wies eindeutig nach, dass chronisch erhöhte Blutglucosespiegel wesentlich für die Entwicklung diabetischer Spätschäden verantwortlich sind. Diabetische Spätschäden sind mikro- und makrovaskuläre Schädigungen, die sich u.U. als Retino-, Nephro-, oder Neuropathie manifestieren und zu Erblindung, Nierenversagen sowie dem Verlust von Extremitäten führen und darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für Herz/Kreislauferkrankungen einhergehen. Daraus ist abzuleiten, dass eine verbesserte Therapie des Diabetes in erster Linie darauf abzielen muss, die Blutglucose möglichst eng im physiologischen Bereich zu halten. Nach dem Konzept der intensivierten Insulintherapie soll dies durch mehrmals tägliche Injektionen von schnell und langsam wirkenden Insulinzubereitungen erreicht werden. Rasch wirkende Formulierungen werden zu den Mahlzeiten gegeben, um den postprandialen Anstieg der Blutglucose auszugleichen. Langsam wirkende Basalinsuline sollen die Grundversorgung mit Insulin insbesondere während der Nacht sicherstellen, ohne zu einer Hypoglykämie zu führen.

Insulin ist ein Polypeptid aus 51 Aminosäuren, die sich auf 2 Aminosäureketten verteilen: die A Kette mit 21 Aminosäuren und die B-Kette mit 30 Aminosäuren. Die Ketten sind durch 2 Disulfidbrücken miteinander verbunden. Insulinzubereitungen werden seit vielen Jahren zur Diabetestherapie eingesetzt. Dabei werden nicht nur natürlich vorkommende Insuline verwendet, sondern neuerdings auch Insulinderivate und -analoga.

Insulinanaloga sind Analoga von natürlich vorkommenden Insulinen, nämlich Humaninsulin oder tierischen Insulinen, welche sich durch Substitution wenigstens eines natürlich auftretenden Aminosäurerestes mit anderen Aminosäuren und/oder Addition/Entfernen wenigstens eines Aminosäurerestes von dem entsprechenden,

ansonsten gleichen natürlich vorkommenden Insulin unterscheiden. Es kann sich dabei auch um Aminosäuren handeln, die nicht natürlich vorkommen.

Insulinderivate sind Derivate von natürlich vorkommendem Insulin oder einem

5 Insulinanalogon, welche durch chemische Modifizierung erhalten werden. Die chemische Modifikation kann z.B. in der Addition einer oder mehrerer bestimmter chemischer Gruppen an eine oder mehrere Aminosäuren bestehen. In der Regel haben Insulinderivate und Insulinanaloge gegenüber humanem Insulin eine etwas veränderte Wirkung.

10

Insulinanaloge mit beschleunigtem Wirkungseintritt werden in EP 0 214 826, EP 0 375 437 und EP 0 678 522 beschrieben. EP 0 214 826 bezieht sich u.a. auf Substitutionen von B27 und B28. EP 0 678 522 beschreibt Insulinanaloge, die in der Position B29 verschiedene Aminosäuren, vorzugsweise Prolin, aufweisen, jedoch nicht

15 Glutaminsäure. EP 0 375 437 umfaßt Insulinanaloge mit Lysin oder Arginin in B28, die optional zusätzlich in B3 und/oder A21 modifiziert sein können.

In der EP 0 419 504 werden Insulinanaloge offenbart, die gegen chemische Modifikationen geschützt sind, indem Asparagin in B3 und wenigstens eine weitere

20 Aminosäure in den Positionen A5, A15, A18 oder A21 verändert sind.

In der WO 92/00321 werden Insulinanaloge beschrieben, bei denen wenigstens eine Aminosäure der Positionen B1-B6 durch Lysin oder Arginin ersetzt ist. Derartige Insuline weisen gemäß WO 92/00321 eine verlängerte Wirkung auf. Eine verzögerte

25 Wirkung weisen auch die in der EP-A 0 368 187 beschriebenen Insulinanaloge auf.

Die auf dem Markt befindlichen Insulinzubereitungen von natürlich vorkommenden Insulinen zur Insulinsubstitution unterscheiden sich in der Herkunft des Insulins (z.B. Rind, Schwein, Humaninsulin), sowie der Zusammensetzung, womit das Wirkprofil

30 (Wirkeintritt und Wirkdauer) beeinflusst werden kann. Durch Kombination verschiedener Insulinpräparate lassen sich unterschiedlichste Wirkprofile erzielen und möglichst physiologische Blutzuckerwerte einstellen. Die rekombinante DNA-Technologie

ermöglicht heutzutage die Herstellung von solchen modifizierten Insulinen. Hierzu zählt Insulin Glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin, Lantus) mit einer verlängerten Wirkdauer. Insulin Glargin wird als saure, klare Lösung injiziert und fällt aufgrund seiner Lösungseigenschaften im physiologischen pH-Bereich des

5 Subkutangewebes als stabiles Hexamerassoziat aus. Insulin Glargin wird einmal täglich injiziert und zeichnet sich gegenüber anderen langwirksamen Insulinen durch sein flaches Serumprofil und die damit verbundene Reduktion der Gefahr nächtlicher Hypoglykämien aus (Schubert-Zsilavec et al., 2:125-130(2001)).

10 Die spezifische Zubereitung des Insulin Glargins, die zur verlängerten Wirkdauer führt, ist durch eine klare Lösung mit saurem pH-Wert gekennzeichnet.

Exendine sind eine Gruppe von Peptiden, welche die Blutglucosekonzentrationen senken können. Exendine weisen eine gewisse Ähnlichkeit der Sequenz zu GLP-1(7-36) auf (53%, Goke et al. J. Biol Chem 268, 19650-55). Exendin-3 und Exendin-4 stimulieren einen Anstieg der zellulären cAMP-Produktion in Azinuszellen des Meerschweinchenpankreas durch Interaktion mit Exendinrezeptoren (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61:1-18). Exendin-3 bewirkt im Gegensatz zu Exendin-4 einen Anstieg der Amylasefreisetzung in Azinuszellen des Pankreas. Exendine wirken als GLP-1-

20 Agonisten.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ist ein endokrines Hormon, welches die Insulinantwort nach oraler Aufnahme von Glucose oder Fett erhöht. GLP-1 senkt generell die Glucagonkonzentrationen, verlangsamt die Magenentleerung, stimuliert die (Pro-)Insulin-Biosynthese, erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Insulin und stimuliert die Insulin-unabhängige Glycogen-Biosynthese (Holst (1999), Curr. Med. Chem 6:1005, Nauck et al. (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 187, Lopez-Delgado et al. (1998) Endocrinology 139:2811). Humanes GLP-1 weist 37 Aminosäurereste auf (Heinrich et al., Endocrinol. 115:2176 (1984), Uttenthal et al., J Clin Endocrinol Metabol (1985) 61:472). Aktive Fragmente von GLP-1 schließen GLP-1 (7-36) und GLP-1(7-37) ein.

30

Exendin-3, Exendin-4 und Exendinagonisten wurden für die Behandlung von Diabetes mellitus und die Prävention von Hyperglykämie vorgeschlagen, wobei sie die Magenmotilität und -entleerung vermindern (US 5,424,286 und WO98/05351).

Exendin-Analoga können gekennzeichnet sein durch Aminosäuresubstitutionen

- 5 und/oder C-terminalen Trunkierung der nativen Exendin-4-Sequenz. Derartige Exendin-Analoga sind beschrieben in WO 99/07404, WO 99/25727 und WO 99/25728.

Die Festphasensynthese von AVE0010 ist in WO 01/04156 A1 beschrieben. AVE0010 weist die Sequenz: desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ auf. Diese Substanz ist als

- 10 SEQ ID NO:93 in WO 01/04156 veröffentlicht:

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂ (SEQ ID NO:1)

- 15 Exendin-4 (39 AS) weist die Sequenz auf:

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (SEQ ID NO:2)

- 20 Exendin-3 weist die Sequenz auf (J. Bio. Chem., 267, 1992, 7402-7405):

H-His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂ (SEQ ID NO: 3)

25

GLP-1 weist die Sequenz auf:

H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

30

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, die Stabilität von flüssigen Formulierungen umfassend einen GLP-1-Agonisten und ein Insulin zu erhöhen.

Insbesondere soll die physikalische und chemische Integrität verbessert werden. Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, dass der GLP-1-Agonist und das Insulin mit Methionin formuliert wurden.

Es wurde gefunden, dass Methionin die Lagerstabilität einer Zusammensetzung
5 umfassend einen GLP-1-Agonisten wie AVE0010 und eines Insulins wie Insulin Glargin erhöhen kann. Methionin beeinflusst die physikalische Integrität dieser Zusammensetzungen nicht.

Die Stabilität von pharmazeutisch wirksamen Polypeptiden kann durch verschiedene
10 Mechanismen beeinträchtigt werden. Hierzu gehört der pH, die Temperatur, Licht und die Wirkungen bestimmter Bestandteile.

In Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass eine Reihe
üblicher Bestandteile von Insulinformulierungen oder von Formulierungen von GLP-1-
15 Agonisten nachteilig für die chemische oder/und physikalische Integrität und die Lagerstabilität von Formulierungen sind, welche ein Insulin und einen GLP-1-Agonisten enthalten. Dies sind zum Beispiel Acetat, Polysorbat 20, Polysorbat 80, Poloxamer 188, Benzalkoniumchlorid und Lysin. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind daher bevorzugt frei von diesen Bestandteilen.

20 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon, ein Insulin oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, wobei die
25 Zusammensetzung dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Methionin enthält.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält Methionin vorzugsweise in einer Menge von 0,5 mg/mL bis 20 mg/mL, stärker bevorzugt in einer Menge von 1 mg/mL bis 5 mg/mL, besonders bevorzugt in einer Menge von 3,0 mg/mL. Methionin kann in
30 der D-Form eingesetzt werden. Ebenso kann Methionin in der L-Form eingesetzt werden. Ebenso können Gemische der D- und der L-Form in beliebigen Proportionen eingesetzt werden.

Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Tensiden, wie Polyolen und Partial- und Fettsäureester und -ether mehrwertiger Alkohole wie des Glycerins und Sorbitols. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind

- 5 insbesondere frei von Partial- und Fettsäureester und -ether des Glycerins und Sorbitols ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Span[®], Tween[®], Myrj[®], Brij[®], Cremophor[®]. Ferner sind die erfindungsgemäßen Zusammensetzung insbesondere frei von Polyolen ausgewählt werden aus der Gruppe Polypropylenglycole, Polyethylenglycole, Poloxamere, Pluronic, Tetronics. Insbesondere ist die erfindungsgemäße
- 10 Zusammensetzung frei von mindestens einer Substanz ausgewählt aus Polysorbat, Polysorbat und Poloxamer.

Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von Polysorbat, wie z. B. Polysorbat 20.

15

Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von Polysorbat 80.

Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von Poloxamer, wie z. B. Poloxamer 188.

20

Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von Benzalkoniumchlorid.

- 25 Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von Histidin.

Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von EDTA, insbesondere Natrium-EDTA.

30

Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von Histidin und Natrium-EDTA.

- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann eine oder mehrere Substanzen enthalten, welche üblicherweise zur Pufferung des pH-Wertes verwendet werden (Puffersubstanzen). Beispiele derartiger Puffersubstanzen sind Acetat, Citrat und
- 5 Phosphat. Insbesondere kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine oder mehrere Substanzen, welche üblicherweise zur Pufferung des pH-Wertes verwendet werden, in einer Menge enthalten, welche zum Beispiel als Gegenion für den GLP-1-Agonisten oder/und das Insulin ausreichend ist. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann eine oder mehrere Puffersubstanzen zum Beispiel jeweils in
- 10 einer Menge von bis zu 1 mg/ml, bis zu 0,5 mg/ml, bis zu 0,1 mg/ml, bis zu 0,05 mg/ml, bis zu 0,02 mg/ml oder bis zu 0,01 mg/ml enthalten. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ebenso im wesentlichen frei von Puffersubstanzen sein. Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Puffersubstanzen.
- 15 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann Acetat enthalten, zum Beispiel in einer Menge von bis zu 1 mg/ml, bis zu 0,5 mg/ml, bis zu 0,1 mg/ml, bis zu 0,05 mg/ml, bis zu 0,02 mg/ml oder bis zu 0,01 mg/ml. Diese Mengen sind zum Beispiel als Gegenion für den GLP-1-Agonisten ausreichend. Ebenso kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei von Acetat sein. Bevorzugt ist die
- 20 erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Acetat.
- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann Citrat enthalten, zum Beispiel in einer Menge von bis zu 1 mg/ml, bis zu 0,5 mg/ml, bis zu 0,1 mg/ml, bis zu 0,05 mg/ml, bis zu 0,02 mg/ml oder bis zu 0,01 mg/ml. Diese Mengen sind zum Beispiel als Gegenion für
- 25 den GLP-1-Agonisten ausreichend. Ebenso kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei von Citrat sein. Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Citrat.
- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann Phosphat enthalten, zum Beispiel in
- 30 einer Menge von bis zu 1 mg/ml, bis zu 0,5 mg/ml, bis zu 0,1 mg/ml, bis zu 0,05 mg/ml, bis zu 0,02 mg/ml oder bis zu 0,01 mg/ml. Diese Mengen sind zum Beispiel als Gegenion für den GLP-1-Agonisten ausreichend. Ebenso kann die erfindungsgemäße

Zusammensetzung im wesentlichen frei von Phosphat sein. Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Phosphat.

- 5 Die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann einen saurem oder physiologischen pH aufweisen. Ein saurer pH Bereich liegt vorzugsweise im Bereich von pH 1 – 6,8, pH 3,5 - 6,8, oder pH 3,5 – 5. Ein physiologischem pH liegt bevorzugt im Bereich von pH 2,5 -8,5, stärker bevorzugt pH 4,0 bis 8,5, noch stärker bevorzugt pH 6,0 bis 8,5. Besonders bevorzugt ist ein pH-Wert von etwa 4,5. Zur
- 10 Einstellung des pH-Wertes sind physiologisch unbedenkliche verdünnte Säuren (typischerweise HCl) bzw. Laugen (typischerweise NaOH) geeignet.

- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ein geeignetes Konservierungsmittel enthalten. Geeignete Konservierungsmittel sind z.B. Phenol, m-Kresol, Benzylalkohol
- 15 und/oder p-Hydroxybenzoesäureester. Bevorzugt ist m-Kresol. Es kann aber auch auf Konservierungsmittel verzichtet werden.

- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann Zinkionen enthalten. Die Konzentration der Zinkionen liegt vorzugsweise im Bereich von 1 µg/ml bis 2 mg/ml, stärker bevorzugt
- 20 von 5 µg bis 200 µg Zink/ml, insbesondere bei max. 0,06 mg/ml, besonders bevorzugt bei 0,06 mg/ml.

- Ferner kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung geeignete Isotonisierungsmittel enthalten. Geeignet sind z.B. Glycerin, Dextrose, Lactose, Sorbitol, Mannitol, Glucose,
- 25 NaCl, Calcium- oder Magnesium-Verbindungen wie CaCl_2 etc. Die Konzentrationen von Glycerin, Dextrose, Lactose, Sorbitol, Mannitol und Glucose liegen üblicherweise im Bereich von 100 – 250 mM, NaCl in einer Konzentration von bis zu 150 mM. Bevorzugt ist Glycerin. Insbesondere ist bevorzugt 85 %iges Glycerin bei 20,0 mg/ml.

- 30 Ferner kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung weitere Zusätze wie z.B. Salze enthalten, welche die Freigabe des wenigstens einen Insulins retardieren. Bevorzugt ist die Zusammensetzung frei von diesen Zusätzen.

Insbesondere ist die Zusammensetzung zur parenteralen Verabreichung vorgesehen. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorzugsweise eine injizierbare Zusammensetzung, stärker bevorzugt zur subkutanen Injektion. Insbesondere ist die
5 Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zur Injektion einmal täglich geeignet.

Insbesondere weist die erfindungsgemäße Formulierung nach einer Lagerung von 1 Monat, 2 Monaten, 4 Monaten oder 6 Monaten bei einer Temperatur von +5°C oder 25°C eine Aktivität von wenigstens 80 %, wenigstens 90 %, wenigstens 95 %, oder
10 wenigstens 98% der Aktivität zum Ausgangszeitpunkt auf.

"Aktivität" kann in der vorliegenden Anmeldung die Aktivität des Insulins bedeuten, welches in der erfindungsgemäßen Formulierung eingesetzt wird. Verfahren zur Bestimmung der Aktivität von Insulin sind dem Fachmann bekannt.

15

"Aktivität" kann in der vorliegenden Anmeldung ebenso die Aktivität des GLP-1-Agonisten bedeuten, welcher in der erfindungsgemäßen Formulierung eingesetzt wird. Verfahren zur Bestimmung der Aktivität eines GLP-1-Agonisten sind dem Fachmann bekannt.

20

Die erfindungsgemäße Formulierung weist insbesondere nach Lagerung von 1 Monat, 2 Monaten, 4 Monaten oder 6 Monaten eine chemische Integrität auf. Chemische Integrität bedeutet insbesondere, dass sie nach einer Lagerung bei einer Temperatur von +5°C, 25°C oder 40°C wenigstens 80 %, wenigstens 90 %, wenigstens 95 %, oder
25 wenigstens 98% des Wirkstoffs zum Ausgangszeitpunkt in im wesentlichen chemisch unveränderter Form enthält.

Chemische Integrität kann die chemische Integrität des GLP-1-Agonisten bedeuten. GLP-1-Agonisten können einen Methioninrest enthalten (z.B. Position 14 in AVE0010).
30 Chemische Integrität des GLP-1-Agonisten bedeutet insbesondere, dass die Oxidation dieses Methioninrestes verhindert wird.

Chemische Integrität kann ebenso die chemische Integrität des Insulins bedeuten.

Bevorzugt bedeutet chemische Integrität die Integrität des Insulins und des GLP-1-Agonisten.

5

Die erfindungsgemäße Formulierung weist insbesondere nach Lagerung von 1 Monat, 2 Monaten, 4 Monaten oder 6 Monaten eine physikalische Integrität auf. Physikalische Integrität bedeutet insbesondere, dass sie nach einer Lagerung bei einer Temperatur von +5°C, 25°C oder 40°C wenigstens 80 %, wenigstens 90 %, wenigstens 95 %, oder

10 wenigstens 98% des Wirkstoffs zum Ausgangszeitpunkt in im wesentlichen physikalisch unveränderter Form enthält.

Physikalische Integrität kann die Integrität des GLP-1-Agonisten bedeuten. Ebenso kann die physikalische Integrität die Integrität des Insulins bedeuten. Physikalische

15 Integrität bedeutet insbesondere, dass der GLP-1-Agonist oder/und das Insulin keine Aggregationen bilden, wie z.B. Fibrillen.

Bevorzugt bedeutet physikalische Integrität die Integrität des Insulins und des GLP-1-Agonisten.

20

Der GLP-1-Agonist ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Exendin-3 und Analoga und Derivaten davon, Exendin-4 und Analoga und Derivaten davon, und wobei der GLP-1-Agonist stärker bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus AVE0010 und Exendin-4.

25

Exendin-3, Analoga und Derivate von Exendin-3, Exendin-4 und Analoga und Derivate von Exendin-4 können in WO 01/04156, WO 98/30231, US 5,424,286, in der EP-Anmeldung 99 610043.4 und in WO 2004/005342 gefunden werden. Diese Dokumente sind hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Das in diesen Dokumenten

30 beschriebene Exendin-3, Exendin-4 und die dort beschriebenen Analoga und Derivate davon können mittels der hierin beschriebenen Verfahren synthetisiert werden, wobei ggf. nach Abschluss des Verfahrens Modifikationen durchgeführt werden.

Die Sequenzen von AVE0010 (SEQ ID NO:1), Exendin-4 (SEQ ID NO:2) und Exendin-3 (SEQ ID NO:3) zeigen einen hohen Grad an Übereinstimmung. Die Sequenzen von AVE0010 und Exendin-4 sind in den Positionen 1-37 identisch. Die Sequenz 1-39 aus Exendin-4 ist an 37 der 39 Positionen (94%) identisch mit der Exendin-3-Sequenz an den Positionen 48-86. Anhand der Sequenzen kann der Fachmann hierin angegebene Positionsangaben, welche sich auf eine bestimmte Sequenz beziehen (z.B. auf die Sequenz von AVE0010 oder Exendin-4), ohne weiteres auf andere Sequenzen umrechnen.

- 10 Analoga und Derivate von Exendin-3 oder/und Exendin-4 enthalten insbesondere eine modifizierte Aminosäuresequenz. Es können zum Beispiel einzelne Aminosäuren deletiert sein (z.B. desPro36, desPro37, desAsp28, desMet(O)¹⁴ in Exendin-4 und den entsprechenden Positionen in Exendin-3). Ebenso können einzelne Positionen ersetzt werden (z. B. Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸, Asp²⁸ Pro³⁸ in Exendin-4 und den
- 15 entsprechenden Positionen in Exendin-3), wobei auch nicht-natürliche Aminosäuren wie Met(O) (Methioninsulfoxid oder Methioninsulfon), Trp(O₂) (N-Formylkynurenin) oder/und IsoAsp (β-Aspartat oder Isoaspartat) eingesetzt werden können. Nicht-natürliche Aminosäuren können ohne weiteres in Form entsprechender Aminosäurebausteine in die Sequenz eingeführt werden.

20

Ferner können der C-Terminus oder/und der N-Terminus modifiziert sein, z.B. durch eine zusätzliche Sequenz wie -(Lys)-, -(Lys)₂-, -(Lys)₃-, -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆-, -Asn-(Glu)₅-, wobei -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆-, -Asn-(Glu)₅- bevorzugt sind. Die Carboxylgruppe am C-Terminus ist bevorzugt als Säureamidgruppe (-NH₂) modifiziert.

- 25 Ggf. wird die Modifikation am C-Terminus oder/und am N-Terminus als weiterer Verfahrensschritt nach Abschluss der Synthese durchgeführt.

Pharmazeutisch tolerierbare Salze können in einem weiteren Verfahrensschritt nach Abschluss der Syntheseyklen des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellt werden.

- 30 Die Herstellung von pharmazeutisch tolerierbaren Salzen von Peptiden ist dem Fachmann bekannt. Ein bevorzugtes pharmazeutisch tolerierbares Salz ist Acetat.

Der GLP-1-Agonist ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Exendin-4, Analoga und Derivaten von Exendin-4 und pharmakologisch tolerierbaren Salzen davon.

5

Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist ein Analogon von Exendin-4 ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus:

H-desPro³⁶-Exendin-4-Lys₆-NH₂,

H-des(Pro^{36,37})-Exendin-4-Lys₄-NH₂,

- 10 H-des(Pro^{36,37})-Exendin-4-Lys₅-NH₂ und pharmakologisch tolerierbaren Salzen davon.

Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist ein Analogon von Exendin-4 ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus:

- 15 desPro³⁶[Asp²⁸]Exendin-4 (1-39),

desPro³⁶[IsoAsp²⁸]Exendin-4 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴,IsoAsp²⁸]Exendin-4 (1-39),

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-2 (1-39),

- 20 desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]Exendin-2 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]Exendin-4(1-39) und pharmakologisch tolerierbaren Salzen davon.

- 25 Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist ein Analogon von Exendin-4 ausgewählt aus einer Gruppe wie im vorigen Absatz beschrieben, bei denen an die C-Termini der Analoga von Exendin-4 das Peptid -Lys₆-NH₂ angefügt ist.

Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist ein Analogon von Exendin-4 ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus:

- H-(Lys)₆-desPro³⁶[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸Exendin-4(1-39)-NH₂,
- 5 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 10 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 15 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 desMet(O)¹⁴Asp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- 20 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

$\text{H}-(\text{Lys})_6\text{-desPro}^{36}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{Asp}^{28}]\text{Exendin-4(1-39)-Lys}_6\text{-NH}_2$,
 $\text{desAsp}^{28}\text{Pro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Trp}(\text{O}_2)^{25}]\text{Exendin-4(1-39)-NH}_2$,
 $\text{H}-(\text{Lys})_6\text{-desPro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{Asp}^{28}]\text{Exendin-4(1-39)-NH}_2$,
 $\text{H-Asn-(Glu)}_5\text{-desPro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Asp}^{28}]\text{Exendin-4(1-39)-NH}_2$,
 5 $\text{desPro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{Asp}^{28}]\text{Exendin-4(1-39)-(Lys)}_6\text{-NH}_2$,
 $\text{H}-(\text{Lys})_6\text{-desPro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{Asp}^{28}]\text{Exendin-4(1-39)-(Lys)}_6\text{-NH}_2$,
 $\text{H-Asn-(Glu)}_5\text{-desPro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{Asp}^{28}]\text{Exendin-4(1-39)-(Lys)}_6\text{-NH}_2$ und pharmakologisch tolerierbaren Salzen davon.

10

Ebenso kann der GLP-1-Agonist ausgewählt sein aus GLP-1 und Analoga und Derivaten von GLP-1. Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus $\text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon(\gamma\text{-glutamyl}(\text{N}^\alpha\text{-hexadecanoyl})))\text{GLP-1(7-37)}$ [Liraglutide] und einem pharmakologisch tolerierbaren Salz davon.

15

Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist AVE0010. AVE0010 weist die Sequenz $\text{desPro}^{36}\text{Exendin-4(1-39)-Lys}_6\text{-NH}_2$ auf (SEQ ID NO:1). Ebenso sind pharmakologisch tolerierbare Salze von AVE0010 bevorzugt.

20 Der GLP-1-Agonist, z. B. das AVE0010, wird insbesondere in einer Menge von 0,01 mg/ml bis 0,5 mg/ml oder 0,05 mg/ml bis 1,5 mg/ml eingesetzt.

In der vorliegenden Anmeldung umfasst der Begriff "Insulin" nicht nur unmodifizierte Insuline, sondern auch Insulinanaloga, Insulinderivate und Insulinmetabolite. Die
 25 erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfassen eines oder mehrere unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Insulinen (z.B. unmodifizierten Insulinen), Insulinanaloga, Insulinderivaten und Insulinmetaboliten und beliebigen Kombinationen davon.

Das wenigstens eine Insulin kann unabhängig ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Rinderinsulinen, Analoga, Derivaten und Metaboliten davon, Schweineinsulinen, Analoga, Derivaten und Metaboliten davon und Humaninsulinen, Analoga, Derivaten und Metaboliten davon. Bevorzugt ist das wenigstens eine Insulin unabhängig ausgewählt aus Humaninsulinen, Analoga, Derivaten und Metaboliten davon.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Insulin unabhängig aus unmodifizierten Insulinen ausgewählt sein, insbesondere aus Rinderinsulinen, Schweineinsulinen und Humaninsulinen.

Das wenigstens eine Insulin kann unabhängig ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Rinderinsulinen, Schweineinsulinen und Humaninsulinen. Stärker bevorzugt ist das wenigstens eine Insulin unabhängig ausgewählt aus Humaninsulinen. Ein erfindungsgemäßes Insulin kann aus unmodifizierten Insulinen ausgewählt sein, insbesondere aus Rinderinsulinen, Schweineinsulinen und Humaninsulinen.

Erfindungsgemäße Insulinderivate sind Derivate von einem natürlich vorkommenden Insulin oder/und einem Insulinanalogon, welche durch chemische Modifizierung erhalten werden. Die chemische Modifikation kann z.B. in der Addition einer oder mehrerer bestimmter chemischer Gruppen an eine oder mehrere Aminosäuren bestehen.

Insulinanaloga, welche in EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321, EP-A 0 368 187 und WO2009/063072 beschrieben sind, können Bestandteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sein. Die Dokumente EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321, EP-A 0 368 187 und WO 2009/063072 sind durch Bezugnahme herein eingeschlossen.

Ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Insulinanalogon kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin (Insulin Glargin), Lys(B3)-Glu(B29)-Humaninsulin; Lys^{B28} Pro^{B29} Humaninsulin (Insulin Lyspro), B28 Asp-

- Humaninsulin (Insulin Aspart), Humaninsulin, bei dem Prolin in der Position B28 substituiert wurde durch Asp, Lys, Leu, Val oder Ala und wo in Position B29 Lys durch Pro substituiert sein kann; AlaB26-Humaninsulin; Des(B28-B30)-Humaninsulin; Des(B27)-Humaninsulin oder B29Lys(ϵ -tetradecanoyl),des(B30)-Humaninsulin (Insulin Detemir), N ^{ϵ B29}-tetradecanoyl des(B30)Humaninsulin, N ^{ϵ B29}-(N ^{α} -(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -Glu) des B30 Humaninsulin, Lys^{B29}(N ^{ϵ} lithocholyl- γ -Glu)-des(B30) Humaninsulin, N ^{ϵ B29}- ω -carboxypentadecanoyl- γ -L-glutaylamide desB30 Humaninsulin und N ^{ϵ B29}- ω -carboxypentadecanoyl- γ -amino-butanoyl des(B30) Humaninsulin.
- 10 Ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Insulinderivat kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus B29-N-myristoyl-des(B30) Humaninsulin, B29-N-palmitoyl-des(B30) Humaninsulin, B29-N-myristoyl Humaninsulin, B29-N-palmitoyl Humaninsulin, B28-N-myristoyl Lys^{B28Pro}B29 Humaninsulin, B28-N-palmitoyl-Lys^{B28Pro}B29 Humaninsulin, B30-N-myristoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} Humaninsulin, B30-N-palmitoyl-Thr^{B29}Lys^{B30} Humaninsulin, B29-N-(N-palmitoyl-Y-glutamyl)-des(B30) Humaninsulin, B29-N-(N-lithocholyl-Y-glutamyl)-des(B30) Humaninsulin, B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)-des(B30) Humaninsulin und B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl) Humaninsulin, N ^{ϵ B29}-tetradecanoyl des(B30)Humaninsulin, N ^{ϵ B29}-(N ^{α} -(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -Glu) des B30 Humaninsulin, Lys^{B29}(N ^{ϵ} lithocholyl- γ -Glu)-des(B30) Humaninsulin, N ^{ϵ B29}- ω -carboxypentadecanoyl- γ -L-glutaylamide desB30 Humaninsulin und N ^{ϵ B29}- ω -carboxypentadecanoyl- γ -amino-butanoyl des(B30) Humaninsulin.

- Ein stärker bevorzugtes erfindungsgemäßes Insulinderivat wird ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin, Lys^{B28Pro}B29 Humaninsulin (Insulin Lyspro), B28 Asp Humaninsulin (Insulin Aspart), B29Lys(ϵ -tetradecanoyl),desB30 Humaninsulin (Insulin Detemir).

- Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten 60-6000 nmol/ml, bevorzugt 240-3000 nmol/ml eines Insulins wie hierin definiert. Eine Konzentration von 240-3000 nmol/ml entspricht je nach verwendetem Insulin etwa einer Konzentration 1,4-35 mg/ml oder 40-500 Einheiten/ml.

Eine besonders bevorzugter erfindungsgemäßer Gegenstand ist eine Zusammensetzung wie hierin beschrieben umfassend wenigstens ein Insulin

unabhängig ausgewählt aus Lys^{B28}Pro^{B29} Humaninsulin (Insulin Lyspro), B28 Asp

5 Humaninsulin (Insulin Aspart), B29Lys(ε-tetradecanoyl),desB30 Humaninsulin (Insulin Detemir), und Insulin Glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin), und

umfassend AVE0010 oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon. Ein

weiterer besonders bevorzugter Gegenstand ist eine Zusammensetzung wie hierin

beschrieben umfassend Insulin Glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin)

10 und AVE0010 (desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂) oder/und ein pharmakologisch

tolerierbares Salz davon. Diese besonders bevorzugten Zusammensetzungen weisen

vorzugsweise einen sauren pH von 1 – 6,8, stärker bevorzugt pH 3,5 – 6,8, noch

stärker bevorzugt pH 3,5 – 4,5.

15 In einer besonderen Ausführungsform umfasst die erfindungsgemäße Formulierung die folgenden Bestandteile:

(a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

(b) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin

(c) Zinkchlorid,

20 (d) m-Kresol,

(e) L-Methionin,

(f) Glycerin,

(g) Salzsäure, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5 erforderlich,

(h) NaOH-Lösung, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5 erforderlich,

25 und

(i) Wasser.

Insbesondere besteht die erfindungsgemäße Formulierung aus den genannten

Bestandteilen (a) bis (i). Gegebenenfalls kann auf m-Kresol verzichtet werden. Insoweit

30 besteht die erfindungsgemäße Formulierung dann aus Bestandteilen (a) bis (c) und (e) bis (i).

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist eine Kombination von wenigstens zwei erfindungsgemäßen Formulierungen. Hierbei werden eine erste, eine zweite Zusammensetzung und gegebenenfalls wenigstens eine weitere pharmazeutische
5 Zusammensetzung bereitgestellt, welche jeweils das Insulin und den GLP-1-Agonisten enthalten.

Daher ist ein erfindungsgemäßer Gegenstand eine Kombination umfassend eine erste pharmazeutische Zusammensetzung und eine zweite pharmazeutische
10 Zusammensetzung und gegebenenfalls wenigstens eine weitere pharmazeutische Zusammensetzung, welche jeweils wenigstens ein Insulin und wenigstens einen GLP-1-Agonisten umfassen und das wenigstens eine Insulin oder/und den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in unterschiedlichen Gewichtsanteilen bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung enthalten.

15 In der vorliegenden Anmeldung bedeutet "gegebenenfalls wenigstens eine weitere pharmazeutische Zusammensetzung", dass die erfindungsgemäße Kombination neben der ersten und der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung wenigstens eine weitere pharmazeutische Zusammensetzung umfassen kann. Die erfindungsgemäße
20 Kombination kann also z. B. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder mehr erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen umfassen.

Bevorzugt sind Kombinationen, welche eine erste und eine zweite erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthalten.

25 Ebenso sind Kombinationen bevorzugt, welche eine erste, eine zweite und eine dritte erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthalten.

Ebenso sind Kombinationen bevorzugt, welche eine erste, eine zweite, eine dritte und
30 eine vierte erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthalten.

Ebenso sind Kombinationen bevorzugt, welche eine erste, eine zweite, eine dritte, eine vierte und eine fünfte pharmazeutische Zusammensetzung enthalten.

Die Gewichtsanteile des wenigstens einen Insulins und des wenigstens einen GLP-1-Agonisten können in der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung, der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung und der gegebenenfalls wenigstens einen weiteren pharmazeutischen Zusammensetzung so ausgewählt werden, dass die pharmazeutischen Zusammensetzungen unterschiedliche Verhältnisse von Insulin zum GLP-1-Agonisten bezogen auf den Gewichtsanteil enthalten.

10

Hierbei kann die erste Zusammensetzung das kleinste Verhältnis und die zweite Zusammensetzung das nächst größere Verhältnis enthalten. Sofern wenigstens eine weitere Zusammensetzung vorhanden ist, kann diese das nächst größere Verhältnis enthalten. Sofern noch eine weitere Zusammensetzung vorhanden ist, kann diese das wiederum nächst größere Verhältnis enthalten. Die Zusammensetzungen können also von der ersten zur zweiten und gegebenenfalls weiteren Zusammensetzungen ansteigende Verhältnisse von Insulin zum GLP-1-Agonisten bezogen auf den Gewichtsanteil enthalten.

15

Der Gewichtsanteil von einem der beiden Wirkstoffe, also des wenigstens einen Insulins oder des wenigstens einen GLP-Agonisten, in der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung, der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung und der gegebenenfalls wenigstens einen weiteren pharmazeutischen Zusammensetzung wird bevorzugt jeweils so ausgewählt, dass durch Verabreichung eines bestimmten Volumens der ersten, der zweiten oder/und der wenigstens einen weiteren Zusammensetzung die vorbestimmte Dosis dieses Wirkstoffs verabreicht werden kann. Besonders bevorzugt ist dieser Wirkstoff das wenigstens eine Insulin.

20

25

Der Gewichtsanteil des anderen der beiden Wirkstoffe, also des wenigstens einen Insulins oder des wenigstens einen GLP-1-Agonisten, in der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung, der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung und der gegebenenfalls wenigstens einen weiteren pharmazeutischen Zusammensetzung wird

30

bevorzugt so ausgewählt, dass die Verhältnisse von Insulin zum GLP-1-Agonisten bezogen auf den Gewichtsanteil von der ersten zur zweiten und gegebenenfalls weiteren Zusammensetzungen ansteigen. Besonders bevorzugt ist dieser Wirkstoff der wenigstens eine GLP-1-Agonist.

5

Darüber hinaus wird der Gewichtsanteil des anderen der beiden Wirkstoffe in den pharmazeutischen Zusammensetzungen so bestimmt, dass eine der pharmazeutischen Zusammensetzungen so ausgewählt werden kann, dass die zu verabreichende Dosis des ersten der beiden Wirkstoffe und die zu verabreichende Dosis des zweiten

10

Wirkstoffs in einem bestimmten Volumen gegeben sind. Damit wird eine pharmazeutische Zusammensetzung ausgewählt, welche das gewünschte Verhältnis enthält.

15

Theoretisch könnte für jedes einzelne therapeutisch gewünschte Verhältnis der Gewichtsanteile vom wenigstens einen Insulin zum wenigstens einen GLP-1-Agonisten eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt werden, um eine optimale bedarfsgerechte Dosierung für beide Wirkstoffe für jeden Patienten zu erzielen.

20

In der vorliegenden Erfindung ist eine bestimmte Anzahl von pharmazeutischen Zusammensetzungen ausreichend, um die in der Praxis notwendigen Dosierungen für beide Wirkstoffe zu erfassen. Es wird für jeden Patienten ein bestimmter

Dosierungsbereich innerhalb eines therapeutisch sinnvollen Intervalls für jeden der beiden Wirkstoffe bestimmt. Die zu verabreichende Dosis soll hierbei für einen bestimmten Patienten im Wesentlichen innerhalb dieses Dosierungsbereiches

25

schwanken, ohne dass eine Über- oder eine Unterdosierung vorliegt.

Da primär die Insulinmenge an den einzelnen Patienten angepasst und präzise dosiert werden muss, ermöglicht es der Konzentrationsbereich vom GLP-1-Agonisten, dass eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein bestimmtes

30

Verhältnis von wenigstens einem Insulin zu dem wenigstens einem GLP-1-Agonisten enthält, einen therapeutischen Bereich von Insulindosierungen gleichzeitig mit der zugehörigen synergistischen GLP-1-Agonistenmenge abdeckt. Das Verhältnis kann so

- ausgewählt werden, dass zu jeder gewünschten Insulindosierung eine Dosierung des wenigstens einen GLP-1-Agonisten korrespondiert, welche innerhalb des gewünschten Bereichs, z.B. des synergistischen Bereichs, liegt. Wie weiter oben ausgeführt, können die Verhältnisse der ersten, zweiten und gegebenenfalls wenigstens einen weiteren
- 5 Zusammensetzung des Arzneimittels ferner so gewählt werden, dass die Verhältnisse von der ersten zur zweiten und der gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Zusammensetzung ansteigen. Ist die Dosierung des GLP-1-Agonisten bei der gewünschten Insulindosierung einer Zusammensetzung (z. B. der ersten Zusammensetzung) außerhalb (in der Regel oberhalb) des gewünschten
- 10 Dosierungsbereiches des GLP-1-Agonisten, so wird die nächste Zusammensetzung (z.B. die zweite Zusammensetzung) oder eine weitere Zusammensetzung mit einem größeren Verhältnis des wenigstens einen Insulins zu dem wenigstens einen GLP-1-Agonisten zur Anwendung ausgewählt, in welcher die Menge des GLP-1-Agonisten bei der gewünschten Insulindosis im gewünschten Bereich liegt. Die Verhältnisse der
- 15 ersten, zweiten und gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Zusammensetzung der Kombination können ferner so gewählt werden, dass die Bereiche der Insulindosierungen, welche zu den gewünschten Dosierungen des wenigstens einen GLP-1-Agonisten korrespondieren, aneinander anschließen oder/und einander überlappen. Bevorzugt überlappen die Bereiche. Überlappung bedeutet insbesondere,
- 20 dass wenigstens zwei Zusammensetzungen ausgewählt werden können, welche bei der gewünschten Dosierung des wenigstens einen Insulins je eine Menge des wenigstens einen GLP-1-Agonisten enthalten, welche innerhalb des gewünschten Dosierungsbereichs liegt.
- 25 Beispielsweise genügen 3 Zusammensetzungen, um die Dosis des wenigstens einen Insulins für einen individuellen Patienten auf einen Wert ausgewählt aus dem Bereich von 15 bis 80 Einheiten Insulin einzustellen und gleichzeitig den GLP-1-Agonisten mit einer Menge innerhalb des Bereichs von 10 bis 20 µg zu dosieren (siehe Figur 4).
- 30 Ebenso kann eine erfindungsgemäße Kombination bereitgestellt werden, in welchem das Verhältnis so ausgewählt wird, dass zu jeder gewünschten Dosierung des GLP-1-Agonisten eine Dosierung des wenigstens einen Insulins korrespondiert, welche

innerhalb des gewünschten Bereichs liegt. Die Verhältnisse der ersten, zweiten und gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Zusammensetzung des Arzneimittels können ferner so gewählt werden, dass die Bereiche der Dosierungen des GLP-1-Agonisten, welche zu den gewünschten Dosierungen des wenigstens einen Insulins

5 korrespondieren, aneinander anschließen oder/und einander überlappen. Bevorzugt überlappen die Bereiche. Überlappung bedeutet in diesem Zusammenhang insbesondere, dass wenigstens zwei Zusammensetzungen ausgewählt werden können, welche bei der gewünschten Dosierung des wenigstens einen GLP-1-Agonisten je eine Menge des wenigstens einen Insulins enthalten, welche innerhalb des gewünschten

10 Dosierungsbereichs liegt.

Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Kombination maximal 10 pharmazeutische Zusammensetzungen wie oben definiert, stärker bevorzugt maximal 5, maximal 4, maximal 3 oder 2 pharmazeutische Zusammensetzungen.

15

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in jeweils identischen oder verschiedenen Gewichtsanteilen enthalten. Beispielsweise können mindestens zwei der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in einem im wesentlichen identischen

20 Gewichtsanteil enthalten.

Es ist bevorzugt, dass die erste, zweite und die gegebenenfalls weitere(n) Zusammensetzung(en) den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in einem im wesentlichen identischen Gewichtsanteil enthalten und das wenigstens eine Insulin in

25 unterschiedlichen Gewichtsanteilen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können aber auch das wenigstens eine Insulin in jeweils identischen oder verschiedenen Gewichtsanteilen enthalten. Beispielsweise können mindestens zwei der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

30 das wenigstens eine Insulin in einem im wesentlichen identischen Gewichtsanteil enthalten.

Es ist besonders bevorzugt, dass die erste, zweite und die gegebenenfalls weitere(n) Zusammensetzung(en) das wenigstens eine Insulin in einem im wesentlichen identischen Gewichtsanteil enthalten und den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in unterschiedlichen Gewichtsanteilen enthalten.

5

Eine erste bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung umfasst:

- | | | |
|----|----------------------|---------------|
| | (a) AVE0010 | etwa 0,025 mg |
| | (b) Insulin Glargin | etwa 3,64 mg |
| | (c) Zinkchlorid | etwa 0,06 mg |
| 10 | (d) 85%iges Glycerin | etwa 20,0 mg |
| | (e) m-Kresol | etwa 2,7 mg |
| | (f) L-Methionin | etwa 3,0 mg |
| | (g) NaOH | q.s.pH 4,5 |
| | (h) HCl 36% | q.s.pH 4,5 |
| 15 | (i) Wasser | ad 1 mL |

Eine zweite bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung umfasst:

- | | | |
|----|----------------------|--------------|
| | (a) AVE0010 | etwa 0,04 mg |
| | (b) Insulin Glargin | etwa 3,64 mg |
| 20 | (c) Zinkchlorid | etwa 0,06 mg |
| | (d) 85%iges Glycerin | etwa 20,0 mg |
| | (e) m-Kresol | etwa 2,7 mg |
| | (f) L-Methionin | etwa 3,0 mg |
| | (g)NaOH | q.s.pH 4,5 |
| 25 | (h)HCl 36% | q.s.pH 4,5 |
| | (i) Wasser | ad 1 mL |

Eine dritte bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung umfasst:

- | | | |
|----|---------------------|---------------|
| 30 | (a) AVE0010 | etwa 0,066 mg |
| | (b) Insulin Glargin | etwa 3,64 mg |
| | (c) Zinkchlorid | etwa 0,06 mg |

- | | | |
|---|----------------------|--------------|
| | (d) 85%iges Glycerin | etwa 20,0 mg |
| | (e) m-Kresol | etwa 2,7 mg |
| | (f) L-Methionin | etwa 3,0 mg |
| | (g) NaOH | q.s.pH 4,5 |
| 5 | (h) HCl 36% | q.s.pH 4,5 |
| | (i) Wasser | ad 1 mL |

Eine vierte bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung umfasst:

- | | | |
|----|----------------------|--------------|
| | (a) AVE0010 | etwa 0,1 mg |
| 10 | (b) Insulin Glargin | etwa 3,64 mg |
| | (c) Zinkchlorid | etwa 0,06 mg |
| | (d) 85%iges Glycerin | etwa 20,0 mg |
| | (e) m-Kresol | etwa 2,7 mg |
| | (f) L-Methionin | etwa 3,0 mg |
| 15 | (g) NaOH | q.s.pH 4,5 |
| | (h) HCl 36% | q.s.pH 4,5 |
| | (i) Wasser | ad 1 mL |

- 20 Besonders bevorzugt ist eine Kombination umfassend mindestens 2, 3 oder 4 der genannten ersten, zweiten, dritten und vierten bevorzugten Zusammensetzung.

- 25 "Etwa" bedeutet in der vorliegenden Anmeldung, dass die Bestandteile z. B. innerhalb der Bereiche von ± 10 , ± 20 , oder ± 30 um die angegebenen Zahlenwerte in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder/und Kombinationen vorhanden sein können; bevorzugt ist ± 10 .

Sofern die erfindungsgemäße Zusammensetzung oder Kombination mehr als ein Insulin umfasst, so werden diese Insuline unabhängig voneinander ausgewählt.

- 30 Sofern die erfindungsgemäße Zusammensetzung oder Kombination mehr als einen GLP-1-Agonisten umfasst, so werden diese GLP-1-Agonisten unabhängig voneinander ausgewählt.

Die erfindungsgemäße Kombination wird insbesondere als Arzneimittel bereitgestellt.

- Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Kit umfassend eine
- 5 erfindungsgemäße Kombination umfassend mindestens eine, maximal vier, erfindungsgemäße Zusammensetzung(en) sowie ggf. Lantus®. Der erfindungsgemäße Kit kann für die Anwendung durch medizinisches Personal oder durch medizinische Laien, insbesondere den Patienten selbst oder Hilfspersonen wie Angehörige bestimmt sein. Im erfindungsgemäßen Kit sind die einzelnen pharmazeutischen
- 10 Zusammensetzungen, welche die erfindungsgemäße Kombination umfasst, in getrennten Verpackungen zusammengefasst, so dass der Patient die jeweils an den aktuellen Bedarf angepasste Zusammensetzung auswählen und eine bedarfsgerechte Menge verabreichen kann. Der erfindungsgemäße Kit umfasst zum Beispiel die erfindungsgemäße Kombination in Form eines Satzes von Spritzen, Glasampullen
- 15 oder/und Stiften, welche mindestens eine der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, ggf. in Kombination mit der Zusammensetzung von Lantus® enthalten.

- Eine geeignete Verpackung ist eine Spritze oder ein Glasgefäß mit einem geeigneten
- 20 Verschuß, aus denen bei Bedarf einzelne therapeutisch wirksame Dosen entnommen werden können. Ebenso geeignet sind Injektionsstifte („Stifte“, „Pens“) zur Verabreichung von Insulin, welche einen Behälter (z. B. eine Patrone) umfassen, welcher eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält.

- 25 Insbesondere ist der erfindungsgemäße Kit ein Injektionsstift bestehend aus zwei getrennten Behältern, aus denen bei Bedarf jeweils einzelne therapeutische Dosen entnommen werden können. Ebenso ist der Kit eine Spritze, in der bestehend aus
- 30 zwei Behältern, in der der zweite Behälter als Reservoir needle (Reservoir Nadel) ausgestattet ist.

In der vorliegenden Erfindung besteht der Kit vorzugsweise aus einer Kombination aus einer ersten Formulierung, die den GLP-1 Agonisten, ein Insulin, Glycerol, Zinkchlorid, ggf. m-Kresol, L-Methionin bei einem pH-Wert von 4,5 in Wasser enthält und einer zweiten Formulierung, die bevorzugt ein Insulin, Glycerol, Zinkchlorid und m-Kresol bei einem pH Wert von 4,5 in Wasser enthält.

Die erste Formulierung kann bevorzugt folgende Zusammensetzung haben:

- | | | | |
|----|-----|-------------------|------------------------------|
| | (a) | AVE0010 | etwa 0,4 mg oder etwa 0,8 mg |
| 10 | (b) | Insulin Glargin | etwa 3,64 mg |
| | (c) | Zinkchlorid | etwa 0,06 mg |
| | (d) | 85 %iges Glycerol | etwa 20,0 mg |
| | (e) | m-Kresol | 0,0 mg oder etwa 2,7 mg |
| | (f) | L-Methionin | etwa 3,0 mg |
| 15 | (g) | NaOH | q.s.pH 4,5 |
| | (h) | HCl 36% | q.s.pH 4,5 |
| | (i) | Wasser | ad 1 ml. |

Die zweite Formulierung kann bevorzugt folgende Zusammensetzung haben:

- | | | | |
|----|-----|-------------------|--------------|
| | (a) | Insulin Glargin | etwa 3,64 mg |
| | (b) | Zinkchlorid | etwa 0,06 mg |
| | (c) | 85 %iges Glycerol | etwa 20,0 mg |
| | (d) | m-Kresol | etwa 2,7 mg |
| 25 | (e) | NaOH | q.s.pH 4,5 |
| | (f) | HCl 36 % | q.s.pH 4,5 |
| | (g) | Wasser | ad 1 ml. |

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung, umfassend Verabreichen der Zusammensetzung an den Patienten.

- 5 Noch ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer erfindungsgemäßen Kombination oder mit einem Kit wie hierin beschrieben. Insbesondere umfasst dieses Verfahren die Verabreichung einer erfindungsgemäßen Kombination umfassend eine erste pharmazeutische Zusammensetzung und eine zweite pharmazeutische Zusammensetzung und
- 10 gegebenenfalls wenigstens eine weitere pharmazeutische Zusammensetzung, welche jeweils wenigstens ein Insulin und wenigstens einen GLP-1-Agonisten umfassen und das wenigstens eine Insulin oder/und den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in unterschiedlichen Gewichtsanteilen bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung enthalten, wobei das Verfahren umfasst:
- 15 (a) Auswählen einer Dosis des wenigstens einen Insulins, welche verabreicht werden soll,
- (b) Auswählen einer Dosis des wenigstens einen GLP-1-Agonisten, welche verabreicht werden soll,
- (c) Auswählen einer Zusammensetzung aus der ersten, zweiten und gegebenenfalls
- 20 wenigstens einen weiteren Zusammensetzung des Arzneimittels, welche die Dosen aus (a) und (b) in einer Konzentration enthält, so dass die Dosen aus (a) und (b) in gleichem Volumen vorliegen, und
- (d) Bestimmen und Verabreichen einer Menge, welche den Dosen aus (a) und (b) entspricht.

25

Die Bestimmung der Dosis nach Schritt (a) oder/und Schritt (b) erfolgt nach dem individuellen Bedarf der Patienten.

- Schritt (c) des erfindungsgemäßen Behandlungsverfahrens kann anhand einer Tabelle
- 30 durchgeführt wird. Diese Tabelle kann Bestandteil der erfindungsgemäßen Kombination, des erfindungsgemäßen Arzneimittels oder des erfindungsgemäßen Kits sein. Beispiel 2 enthält ein Beispiel für eine erfindungsgemäße Tabelle.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung, die erfindungsgemäße Kombination, das erfindungsgemäßen Arzneimittels oder/und das erfindungsgemäße Kit ist insbesondere zur Behandlung von Diabetes mellitus vorgesehen, insbesondere zur Behandlung von

5 Diabetes mellitus Typ I oder Typ II. Weitere mögliche Indikationen sind Symptome, welche mit Diabetes mellitus assoziiert sind. Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Einstellung der nüchternen, der postprandialen oder/und der postabsorptiven Plasmaglukosekonzentration, zur Verbesserung der Glucosetoleranz, zur Prävention einer Hypoglykämie, zur Prävention eines Funktionsverlustes der β -

10 Zellen des Pankreas, zur Gewichtsabnahme oder/und zur Prävention einer Gewichtszunahme eingesetzt.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung, einer erfindungsgemäßen Kombination oder

15 eines erfindungsgemäßen Kits zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes mellitus, insbesondere von Typ I oder Typ II, oder/und von damit assoziierten Symptomen, wie hierin beschrieben.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung, einer erfindungsgemäßen Kombination, oder/und eines erfindungsgemäßen Kits umfassend Formulieren eines GLP-1-Agonisten oder/und eines pharmakologisch tolerierbares Salzes davon mit einem

20 Insulin oder/und einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, Methionin und gegebenenfalls mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff.

25 Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung umfassend Formulieren eines GLP-1-Agonisten oder/und eines pharmakologisch tolerierbares Salzes davon mit Methionin und gegebenenfalls mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zusammen mit der Verabreichung von Metformin, Insulin Glargin

oder AVE0010, insbesondere in einer add-on Therapie zur Verabreichung von Metformin, Insulin Glargin oder AVE0010.

5 Insbesondere enthält die Zusammensetzung des Pro³⁶ Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010) und/oder ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon, Insulin Glargin und/oder ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon.

10 Besonders bevorzugt ist die add-on Therapie der bevorzugten Zusammensetzung in Diabetes Typ II Patienten, die nicht hinreichend mit Insulin Glargin und/oder AVE0010 kontrolliert werden können. Es sind auch Patienten betroffen, die jünger sind als 50 Jahre und/oder einen Bodymaß Index von mindestens 30 haben.

15 In der vorliegenden Erfindung beinhaltet die add-on Therapie insbesondere die Behandlung von Diabetes Typ II mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als Zusatz zu Metformin, AVE0010 und/oder Insulin Glargin. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in einem Zeitintervall von 24 h zugesetzt werden (once-a-day Dosierung). Metformin, Insulin Glargin und AVE0010 können verabreicht werden mittels verschiedener Verabreichungswege. Metformin kann oral verabreicht werden, AVE0010 und Insulin Glargin jeweils subkutan.

20 Die Patienten, die mit der erfindungsgemäßen add-on Therapie behandelt wurden können einen HbA1c Wert von 7 % bis 10 % haben. Sie haben bevorzugt ein Alter von 18 bis 50 Jahren.

25 Die Verwendung in der erfindungsgemäßen add-on Therapie ist insbesondere anwendbar an Patienten, bei denen Diabetes Typ II nicht hinreichend mit Metformin, AVE0010 oder Insulin Glargin alleine kontrolliert werden kann. Bevorzugt ist die Therapie bei nicht hinreichender Kontrolle durch Insulin Glargin oder AVE0010.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, als Zusatz zu einer Diät, um den Blutzuckerspiegel in Typ II

Diabetes Patienten zu kontrollieren, wenn die Anwendung von Insulin Glargin und AVE0010 angezeigt ist.

Insbesondere wird Metformin mindestens 1,0 g/Tag, bevorzugt mindestens 1,5 g/Tag
5 für 3 Monate verabreicht.

Die Erfindung wird weiterhin durch die folgenden Abbildungen und Beispiele erläutert.

Figur 1 zeigt den Gehalt an oxidiertem Methionin Met(ox) in AVE0010 nach 1 Monat
10 Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen relativ zum Ausgangszeitpunkt. Der Rahmen zeigt die Werte für die AVE0010-Referenzformulierung Nr. 1 und 2.

Figur 2 zeigt den Gehalt an Verunreinigungen von AVE0010 ohne Met(ox) nach 1
Monat Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen relativ zum Ausgangszeitpunkt.
15 Die Rahmen zeigen die Werte der AVE0010-Referenzformulierungen bei 25° C bzw. bei 40°C.

Figur 3 zeigt den Gehalt an Verunreinigungen von Insulin Glargin nach 1 Monat
20 Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen relativ zum Ausgangszeitpunkt. Die schmalen Rahmen zeigen die Werte der Insulin-Glargin-Referenzformulierungen bei 25° C bzw. bei 40°C. Die breiten Rahmen kennzeichnen die Formulierungen mit den geringsten Anteilen an AVE0010-Verunreinigungen.

25 Figur 4: Das "3 pens cover all"-Konzept.

Beispiel 1

1. Gegenstand der Untersuchung

- 5 Es wurde die physikalische und chemische Stabilität von Zusammensetzungen umfassend einen GLP-1-Agonisten (AVE0010) und eines Insulins (Insulin Glargin, Lantus) getestet.

2. Eingesetzte Formulierungen

10

Für die getesteten Formulierungen wurden die Substanzen in folgenden Konzentrationen/Mengen eingesetzt.

Substanz	Arzneibuch	Hersteller	Bezeichnung	eingesetzte Menge [mg/mL]
Insulin glargine		Sanofi-Aventis		3,63 7,27 10,67
AVE0010		Poly Peptide LabTorrance CA, USA		0,1 0,025
Methionin	USP	MP Biomedicals		3
Zinkchlorid	Ph. Eur., USP, BP	Merck		0,03 0,06 0,09
Glycerin 85 %	Ph. Eur., JP	Hedinger, Stuttgart		20 18
m-Kresol	Ph. Eur., USP	Hedinger, Stuttgart		2,7
Polysorbate 20	Ph.Eur.,JP	Kolb	Tween 20	0,02
Polysorbate 80	Ph. Eur.	SEPPIC	Tween 80	0,02
Poloxamer 188		BASF, Ludwigshafen	Lutrol F68	0,02
Benzalkonium- chlorid	Ph. Eur., JP	Sigma-Aldrich		0,02
L-Lysine		Resum, F-Ham, Degussa		1,0 5,0

Acetat				1,75 3,5
NaOH	Ph. Eur., JP	Merck		0,1 N, zur Einstellung des pH 4,0 oder 4,5
HCl	Ph. Eur., JP	Merck		0,1 N, zur Einstellung des pH 4,0 oder 4,5
Wfl				Ad 1 mL

Sofern in Zusammenhang mit einem Bestandteil einer Formulierung ein Faktor vermerkt ist (z.B. 1/2, 1/4, 2x, 3x, 5x, wie in 1/2 Acetat, 5x Lysin, 2x Lantus und 3x Lantus), wurden die Konzentrationen der betreffenden Substanz in einer um den Faktor

5 verringerten oder vermehrten Konzentration eingesetzt.

3. Testverfahren

3.1 Physikalische Stabilität

10

3.1.1 THT-Test

Thioflavin T (THT) bindet spezifisch an Proteinfibrillen, was zu einer Veränderung der THT-Fluoreszenz führt. THT bindet nicht an AVE0010 oder Insulin. Die Kinetik der

15 Fibrillenbildung kann in Anwesenheit von THT als Veränderung der Fluoreszenz gemessen werden. Ein Anstieg der Fluoreszenz entspricht einer Fibrillenbildung. Die Form der Kurven erlaubt Schlüsse über die Tendenz einer Formulierung, Fibrillen zu bilden.

20 Fluoreszenzmessungen wurden auf einem Tecan Infinite 200 Fluoreszenzmessgerät durchgeführt. Zur Analyse der Fibrillationskinetik wurde ein Photomed FluoDia 770

Hochtemperatur-Fluoreszenz-Mikroplattenleser verwendet. Die Thioflavin-T-Fluoreszenzspektren wurde mit einem Tecan Infinite 200 Fluoreszenzmessgerät bei 23 °C durchgeführt. 900 µl Insulin wurden mit 10 µl Thioflavin T (1 mM in H₂O) gemischt. Die Mischung wurde dann in eine schwarze V-förmige 96-Lochplatte von Biozym (100 µl pro Loch) verteilt. Die Fluoreszenzemission wurde zwischen 470 und 600 nm (Schrittweite 1 nm) nach Anregung bei 450 nm mit einer Verstärkung von 100, einer Integrationszeit von 200 µs und 25 Ablesungen bei Raumtemperatur gemessen.

Die Bindekinetik von Thioflavin T wurde auf einem Photomed FluoDia 770

Hochtemperatur-Fluoreszenz-Mikroplattenleser gemessen. Das Instrument besteht im Wesentlichen aus einer 50W-Quarzhalogenlampe zur Anregung, Filterrädern für die Anregung und Emission, welche jeweils bis zu 4 Filtersets enthalten können, und einen PMT-Detektor. Die Heizplatte für 96-Lochplatten erlaubt eine sehr hohe Temperaturgenauigkeit (besser als $\pm 0,3$ °C).

10 µl einer Lösung von Thioflavin T (10,1 mM in ultrareinem Wasser) wurden zu 1 ml der Formulierungen gegeben und leicht gemischt, indem die Röhrchen mehrere Male umgedreht wurden. Die Mischung wurde dann in eine schwarze V-förmige 96-Lochplatte von Biozym (100 µl pro Loch, 8 Löcher pro Probe) verteilt. Alle Messungen wurden mit den folgenden Parametern durchgeführt:

Anzahl der Zyklen:	181
Anregungsfilter:	450 nm
Intervall:	1 min
Emissionsfilter:	486 nm
Integrationszeit:	20.ms
Temperaturkontrolle:	Standard-Temperaturkontrollmodus
Anzahl der Mittlungen:	4
Zieltemperatur:	70°C
Abschwächung:	4

Fluoreszenzmittelwerte wurden aus 8 parallelen Messungen bestimmt.

3.2 Chemische Stabilität

Die Formulierungen wurden auf chemische Stabilität nach der Herstellung (t₀) oder
5 nach Lagerung für 1 Monat bei 4°C, 25°C (60% relative Luftfeuchte) und 40°C (75%
relative Luftfeuchte) getestet. Die Messungen wurden auf einem HPLC-Gerät (Typ
alliance) von Water Systems durchgeführt, wobei die 100%-Peakflächenmethode
verwendet wurde. Zur Trennung wurde ein Gradient aus 0,1 % TFA und Acetonitril als
mobile Phase und eine C18-Umkehrphasensäure (Jupiter) als feste Phase verwendet.
10 Zur Analyse wurde die Formulierung mit einer Zinkacetatlösung behandelt wurde, was
zur Präzipitation von Insulin Glargin führte. Die Präzipitate wurden abzentrifugiert, und
es wurde nur der Überstand analysiert.

Verunreinigungen von Insulin Glargin: Die Menge der Verunreinigungen wurde mit
15 einem HPLC (Water Systems) bestimmt, wobei die 100%-Peakflächenmethode
eingesetzt wurde. Zur Trennung wurde als mobile Phase eine Natriumphosphat-
gepufferte Lösung (pH 2,5) mit einem NaCl- und Acetonitrilgradienten verwendet. Als
stationäre Phase wurde eine C18-Umkehrphasensäure (Supersher) verwendet.

20 4. Zusammenfassung der Versuchsdaten zur physikalischen Stabilität

Formulierung		Zusammensetzung	pH	THT 3h, 70°C relative Fluoreszenzintensität bei 486 nm
Nr.	Charge			
1	630	AVE0010 Standard industrial scale	4,5	536
2	567	AVE0010 Standard frisch	4	518
3	631	Lantus Standard industrial scale	4,0	2952

4	560	Lantus Standard frisch	4	1566
5	568	Lantus form., AVE0010	4	2037
6	569	Lantus form., AVE0010 1/2 Acetatpuffer	4	11763
7	570	Lantus form., AVE0010 Acetatpuffer	4	69184
8	582	Lantus form., AVE0010 Methionin	4	2053
9	583	Lantus form., AVE0010 1/2 Acetatpuffer Methionin	4	18814
10	584	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20	4	8183
11	585	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20 Methionin	4	6731
12	586	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20 1/2 Acetatpuffer	4	13897
13	587	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20 1/2 Acetatpuffer Methionin	4	22200
14	588	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20 Acetatpuffer Methionin	4	134093
15	590	Lantus form., AVE0010 Lysin	4	3362
16	591	Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Acetatpuffer	4	19677

17	592	Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Acetatpuffer Polysorbat 20	4	30176
18	593	Lantus form. 1/4 AVE0010	4	3107
19	594	Lantus form. 1/4 AVE0010 5x Lysin	4	74662
20	595	2x Lantus AVE0010	4	4504
21	596	3x Lantus AVE0010	4	30251
22	604	Lantus form., AVE0010	4,5	4357
23	605	Lantus form., AVE0010 1/2 Acetatpuffer	4,5	36338
24	606	Lantus form., AVE0010 Acetatpuffer	4,5	72370
25	607	Lantus form., AVE0010 Methionin	4,5	5429
26	608	Lantus form., AVE0010 1/2 Acetatpuffer Methionin	4,5	34714
27	609	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20	4,5	1166
28	610	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20 Methionin	4,5	5564
29	611	Lantusform., AVE0010 Polysorbat 20 1/2 Acetatpuffer	4,5	12115
30	612	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20 1/2 Acetatpuffer	4,5	16397

		Methionin		
31	613	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 20 Acetatpuffer Methionin	4,5	779
32	614	Lantus form., AVE0010 Lysin	4,5	9726
33	615	Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Acetatpuffer	4,5	74027
34	616	Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Acetatpuffer Polysorbat 20	4,5	9520
35	617	Lantus form. 1/4 x AVE0010	4,5	3713
36	618	Lantus form. 1/4 x AVE0010 5x Lysin	4,5	83384
37	619	2x Lantus AVE0010	4,5	13120
38	620	3x Lantus AVE0010	4,5	41684
39	657	Lantus form. AVE0010 Polysorbat 80 Methionin	4	9309
40	658	Lantus form., AVE0010 Poloxamer 188 Methionin	4	767
41	659	Lantus form., AVE0010 Benzalkoniumchlorid Methionin	4	1040
42	660	Lantus form., AVE0010 Polysorbat 80 Methionin	4,5	16803

43	661	Lantus form., AVE0010 Poloxamer 188 Methionin	4,5	689
44	662	Lantus form., AVE0010 Benzalkoniumchlorid Methionin	4,5	942

5. THT-Test

5

Methionin hat keinen Einfluß auf die Tendenz zur Fibrillenbildung. Die Formulierungen

Nr.	Zusammensetzung	Fluoreszenzintensität bei 486 nm
-----	-----------------	-------------------------------------

10

2	AVE0010 Standard	518
4	Lantus Standard	1566
8	Lantus form., AVE0010, Methionin pH 4	2053
25	Lantus form., AVE0010, Methionin pH 4,5	5429

15

weisen Fluoreszenzwerte wie die Referenzformulierungen (Nr. 2 und 4) auf. Bei Werten unterhalb von etwa 6000 liegt keine Fibrillationstendenz vor.

20

Wenn AVE0010, Lantus und Methionin mit Acetatpuffer mit oder ohne Polysorbat 20 bei pH 4 kombiniert werden, besteht eine höhere Tendenz zur Fibrillation:

Nr.	Zusammensetzung	Fluoreszenzintensität bei 486 nm
-----	-----------------	-------------------------------------

25

2	AVE0010 Standard	518
4	Lantus Standard	1566
9	Lantus form., AVE0010, ½ Acetat, Met, pH 4	18814

13	Lantus form., AVE0010, Polysorbat 20, 1/2 Acetat, Met, pH 4	22200
14	Lantus form., AVE0010, Polysorbat 20, Acetat, Met, pH 4	134093

Die Werte für die Formulierungen 13 und 14 liegen deutlich über der Schwelle für eine
5 Fibrillationstendenz.

6.1 Zusammenfassung

10 Polysorbat 20 und Polysorbat 80 können zu einer Trübung führen, welche im Doppelbrechungstest nachzuweisen sind. Damit können diese beiden Substanzen zu einer physikalischen Instabilität einer Formulierung von AVE0010 und Insulin führen. Die Zugabe von Methionin führt nicht zu einer physikalischen Instabilität.

15 7. Chemische Stabilität

7.1 Stabilität zum Zeitpunkt t₀

20 Die Formulierungen, welche Methionin (mit und ohne Natriumacetat) enthalten, weisen die geringsten Mengen an Verunreinigungen auf (in der Summe etwa 1,2 bis 1,5%). Die folgenden Formulierungen weisen geringe Mengen an Verunreinigungen auf.

8	Lantus form., AVE0010, Methionin, pH 4
9	Lantus form., AVE0010, 1/2 Acetatpuffer, Methionin, pH 4
25 11	Lantus form., AVE0010, Polysorbat 20, Methionin, pH 4
13	Lantus form., AVE0010, 1/2 Acetatpuffer, Polysorbat 20, Methionin, pH 4
14	Lantus form., AVE0010, Acetatpuffer, Polysorbat 20, Methionin, pH 4
25	Lantus form., AVE0010, Methionin, pH 4,5
26	Lantus form., AVE0010, 1/2 Acetatpuffer, Methionin, pH 4,5
30 28	Lantus form., AVE0010, Polysorbat 20, Methionin, pH 4,5
30	Lantus form., AVE0010, 1/2 Acetatpuffer, Polysorbat 20, Methionin, pH 4,5
31	Lantus form., AVE0010, Acetatpuffer, Polysorbat 20, Methionin, pH 4,5

Formulierungen, welche kein Methionin enthielten, zeigten einen höheren Anteil an Verunreinigungen.

- 5 Polysorbat 20 hat keinen negativen Einfluß auf die chemische Stabilität der Formulierungen.

Acetatpuffer hat dann keinen negativen Einfluß auf die chemische Stabilität, wenn es mit Methionin und Polysorbat 20 kombiniert wird.

10

Wenn Lysin in den Formulierungen vorhanden ist, ist die Summe der Verunreinigungen größer. Dasselbe gilt für Formulierungen, welche Polysorbat 80, Poloxamer 188 und Benzalkoniumchlorid enthalten.

Die Bestimmung der Verunreinigungen von Insulin Glargin ergab, dass alle

- 15 Formulierungen vergleichbare Mengen an Verunreinigungen aufwiesen (0,3 bis 0,4%).

7.2 Stabilität nach 1 Monat

7.2.1 Verunreinigungen von AVE0010

- 20 Analysiert wurde der Gehalt an oxidiertem Methionin in den Formulierungen bestimmt. Die Sequenz von AVE0010 weist an Position 14 einen Methioninrest auf. Die Sequenz von Insulin Glargin weist keinen Methioninrest auf. Daher ist der Gehalt an oxidiertem Methionin für eine Oxidation von AVE0010 am Methioninrest indikativ. Die Daten sind in Fig. 1 zusammengefasst. In der Summe zeigen die Daten, dass ohne Methionin bei
- 25 einem pH-Wert von 4,5 der Anteil an Met(ox) höher ist als bei pH 4,0. Ohne Methionin als Formulierungsbestandteil sind die Anteile von Met(ox) am größten, wenn der Gehalt an Insulin Glargin erhöht ist oder der Gehalt an AVE0010 vermindert ist.

- Generell wurden die größten Anteile an Met(ox) bei einer Lagerung bei 40°C/75% rel. Luftfeuchte gemessen. Hierbei finden sich die geringsten Anteile an Met(ox)-AVE0010
- 30 (<1%) in den Formulierungen 8, 9, 11, 13, 14, 25, 26, 28, 30 und 31. Die Werte dieser

Formulierungen liegen im Bereich der Werte für die AVE0010-Referenzformulierungen Nr. 1 und 2 (Rahmen in Figur 1).

Die Verunreinigungen von AVE0010 nach 1 Monat ohne Met(ox) sind in Figur 2 dargestellt. Die Rahmen zeigen die Werte der AVE0010-Referenzformulierungen bei 25°C bzw. bei 40°C. Formulierungen, die gleiche oder bessere Verunreinigungswerte als die AVE0010-Referenzformulierungen aufweisen, liegen innerhalb der Rahmen oder darunter. Dies trifft auf die Formulierungen 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 33 und 34 zu (40°C). Verunreinigungswerte, welche oberhalb der Verunreinigungswerte der AVE0010-Referenzformulierungen liegen, deuten auf Verunreinigungen von Insulin Glargin. Generell weisen Formulierungen mit einem pH von 4,5 weniger Verunreinigungen auf als bei einem pH von 4,0.

Die folgenden Formulierungen weisen nach Lagerung für einen Monat bei 40°C den geringsten Gehalt an Met(ox) auf und gleichzeitig die geringsten Gehalte an anderen Verunreinigungen (Vergleich der Figuren 1 und 2). Sie sind besser als oder gleich wie die AVE0010-Referenzformulierungen:

- 25 Lantus form., AVE0010, Methionin, pH 4,5
- 26 Lantus form., AVE0010, 1/2 Acetatpuffer, Methionin, pH 4,5
- 28 Lantus form., AVE0010, Polysorbat 20, Methionin, pH 4,5
- 30 Lantus form., AVE0010, 1/2 Acetatpuffer, Polysorbat 20, Methionin, pH 4,5

Diese Formulierungen gehörten auch zu denjenigen Formulierungen, welche zum Zeitpunkt t₀ die geringsten Mengen an AVE0010-Verunreinigungen aufweisen. Alle Formulierungen enthalten Methionin. Polysorbat 20 hat keine negativen Wirkungen auf die Verunreinigungen.

Die Verunreinigungen von Insulin Glargin sind in Figur 3 dargestellt. Die Formulierungen 3 und 4 sind die Referenzformulierungen für Insulin Glargin. Die Werte dieser Formulierungen sind als schmale Rahmen gekennzeichnet. Alle Formulierungen, welche hinsichtlich der AVE0010-Verunreinigungen als beste Formulierungen identifiziert wurden (breite Rahmen, insbesondere die Formulierungen 25, 26, 28 und

30), sind hinsichtlich der Insulin Glargin-Verunreinigungen besser als die Insulin Glargin-Referenzformulierungen (etwa 1,5 bis 2,4 % bei 40°C).

5 Damit kann aus diesem Experiment geschlossen werden, dass Methionin eine erhöhte Lagerstabilität einer Zusammensetzung umfassend ein Insulin (z.B. Lantus) und einen GLP-1-Agonisten (z.B. AVE0010) bewirkt. Die Zugabe von Methionin bewirkt eine chemische Integrität dieser Zusammensetzung.

10 8. Schlußfolgerungen

Die hierin beschriebenen Daten führen zu folgenden Schlußfolgerungen:

- 15 • Methionin führt zu einer erhöhten chemischen Stabilität und hat keine negativen Auswirkungen auf die physikalische Stabilität von Formulierungen einer Kombination von einem GLP-1-Agonisten, insbesondere AVE0010, und einem Insulin, insbesondere Lantus. Daher ist Methionin als Bestandteil dieser Zusammensetzungen vorteilhaft.
- 20 • Acetat kann zu einer physikalischen Instabilität führen. Diese Instabilität wird mit steigender Acetatkonzentration größer. Daher sind Formulierungen einer Kombination von einem GLP-1-Agonisten, insbesondere AVE0010, und einem Insulin, insbesondere Lantus, hergestellt, werden, welche frei von Acetat sind, vorteilhaft gegenüber entsprechenden Zusammensetzungen, welche Acetat enthalten.
- 25 • Polysorbat 20 hat keinen negativen Einfluss auf die physikalische und die chemische Stabilität von Formulierungen einer Kombination von einem GLP-1-Agonisten, insbesondere AVE0010, und einem Insulin, insbesondere Lantus. Durch Kombination von Acetat in geringeren Konzentrationen (1/2 Acetat) mit Polysorbat 20 können die negativen Wirkungen von Acetat teilweise kompensiert werden. In
30 acetatfreien Zusammensetzungen führt die Zugabe von Polysorbat 20 nicht zu Vorteilen. Daher sollten Formulierungen einer Kombination von einem GLP-1-

Agonisten, insbesondere AVE0010, und einem Insulin, insbesondere Lantus, hergestellt, werden, welche frei von Polysorbat 20 sind.

- Lysin (in normalen und höheren Konzentrationen), Benzalkoniumchlorid, Polysorbat 80 und Poloxamer 188 zeigten schon zu Beginn der Untersuchungen (t0) eine chemische Instabilität. Für Lysin trifft dies auch auf die Ergebnisse des THT-Tests zu.

Beispiel 2

10 Das "3 pens cover all"-Konzept (Fig. 4)

- 3 Prämix-Stifte (Prämix-Pens) mit 3 verschiedenen vorbestimmten Verhältnissen:
 (e) Mix A: 100 U Lantus + 66.66 µg AVE0010 pro mL
 (f) Mix B: 100 U Lantus + 40 µg AVE0010 pro mL
 (g) Mix C: 100 U Lantus + 25 µg AVE0010 pro mL

15

- Einsatz der 3 Prämix-Stifte: Die beispielhafte Tabelle in Fig. 4 geht von einem therapeutischen Bereich von 15 bis 80 U pro Dosis Lantus und 10 bis 20 µg AVE0010 aus. Für einen bestimmten Patienten wird eine zu verabreichende Dosis von Lantus festgelegt bzw. vorbestimmt. Die vorbestimmte Dosis wird in der linken Spalte aufgesucht. Sofern in den Spalten MIX A – MIX C eine korrespondierende AVE0010-Dosis im Bereich zwischen 10 und 20 µg genannt ist, wird der entsprechende MIX ausgewählt, dosiert und verabreicht. Die Bereiche sind überlappend: z.B. könnte bei einem Bedarf von 26 bis 30 U Lantus Mix A oder MIX B (mit einer höheren Dosis AVE0010) gewählt werden. Entsprechendes gilt für MIX B und C. Wird zum Beispiel eine Dosis von 50 U Insulin bestimmt, so sind 0,5 ml von MIX B oder MIX C zu dosieren. Diese Dosis enthält 20 µg (MIX B) bzw. 12,5 µg (MIX C) AVE0010.

20

25

30

- Schlußfolgerung: Unter der Annahme, dass eine wahrscheinliche AVE0010-Wirkung zwischen 10 und 15 µg und eine therapeutische Wirkung zwischen 15 und 22 µg erzielt wird, können fast alle Patienten, welche Lantus-Dosen von 15-80 U nehmen, ebenso therapeutische Dosen von AVE0010 zwischen 10 und 20 µg erhalten, wenn

5 sie einen der drei Prämixstifte verwenden, welche drei verschiedene Lantus:AVE0010-Verhältnisse enthalten (Mix A, B oder C). Aufgrund des breiten Bereichs möglicher Verhältnisse von Lantus zu AVE0010 können die Verhältnisse in den Stiften so abgestimmt werden, dass für jede Dosis von Lantus in mindestens einem Stift eine gewünschte Dosis AVE0010 enthalten ist.

Patentansprüche:

1. Flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten oder/und ein
5 pharmakologisch tolerierbares Salz davon, ein Insulin oder/und ein pharmakologisch
tolerierbares Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch
akzeptablen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass sie Methionin enthält.
2. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie
10 einen pharmazeutisch akzeptablen Konservierungsstoff oder/und ein
pharmazeutisch akzeptables Isotonisierungsmittel enthält.
3. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
dass sie m-Kresol oder/und Glycerin enthält.
15
4. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass sie einen pH-Wert von 3,5 bis 5 aufweist.
5. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche,
20 dadurch gekennzeichnet, dass sie Methionin in einer Menge von 0,5 mg/mL bis 20
mg/mL enthält, insbesondere in einer Menge von 1 mg/mL bis 5 mg/mL.
6. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass sie nach einer Lagerung von 6 Monaten bei einer
25 Temperatur von +25°C eine chemische Integrität aufweist.
7. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass sie nach einer Lagerung von 6 Monaten bei einer
Temperatur von +25°C eine physikalische Integrität aufweist.
30
8. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass der GLP-1-Agonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus GLP-1 und Analoga und Derivaten davon, Exendin-3 und Analoga und Derivaten davon, Exendin-4 und Analoga und Derivaten davon, und wobei der GLP-1-Agonist bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

5 desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ und Exendin-4.

9. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Insulin ausgewählt ist aus Humaninsulinen, Analoga, Derivaten und Metaboliten davon.

10

10. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Insulin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin, Lys^{B28}Pro^{B29}-Humaninsulin, B28Asp Humaninsulin und B29Lys(ε-tetradecanoyl),desB30 Humaninsulin.

15

11. Flüssige Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie die folgenden Bestandteile aufweist:

(a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

(b) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsulin

20

(c) Zinkchlorid,

(d) m-Kresol (ggf.),

(e) L-Methionin,

(f) Glycerin,

(g) Salzsäure, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5 erforderlich,

25

(h) NaOH-Lösung, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5 erforderlich, und

(i) Wasser.

12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

30

dadurch gekennzeichnet, dass sie eine injizierbare Zusammensetzung ist.

13. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Diabetes mellitus.

14. Kombination umfassend eine erste pharmazeutische Zusammensetzung gemäß
5 einem der Ansprüche 1 bis 13 und eine zweite pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 und gegebenenfalls wenigstens eine weitere pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, welche jeweils wenigstens ein Insulin und wenigstens einen GLP-1-Agonisten umfassen und das wenigstens eine Insulin oder/und den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in
10 unterschiedlichen Gewichtsanteilen bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung enthalten.

15. Kombination gemäß Anspruch 14, wobei die Gewichtsanteile des wenigstens einen Insulins und des wenigstens einen GLP-1-Agonisten in der ersten pharmazeutischen
15 Zusammensetzung, der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung und der gegebenenfalls wenigstens einen weiteren pharmazeutischen Zusammensetzung so ausgewählt werden, dass die pharmazeutischen Zusammensetzungen unterschiedliche Verhältnisse von Insulin zum GLP-1-Agonisten bezogen auf den Gewichtsanteil enthalten.

20 16. Kombination gemäß Anspruch 14 oder 15, wobei die erste, zweite und die gegebenenfalls weitere(n) Zusammensetzung(en) das wenigstens eine Insulin in einem im wesentlich identischen Gewichtsanteil enthalten und den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in unterschiedlichen Gewichtsanteilen enthalten.

25 17. Kombination gemäß Anspruch 14 oder 15, wobei die erste, zweite und die gegebenenfalls weitere(n) Zusammensetzung(en) den wenigstens einen GLP-1-Agonisten in einem im wesentlich identischen Gewichtsanteil enthalten und das wenigstens eine Insulin in unterschiedlichen Gewichtsanteilen enthalten.

30 18. Kit umfassend eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17.

19. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, einer Kombination gemäß Anspruch 14 bis 17 oder eines Kits gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes mellitus.
- 5 20. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, einer Kombination gemäß Anspruch 14 bis 17 oder eines Kits gemäß Anspruch 18, umfassend Formulieren eines GLP-1-Agonisten oder/und eines pharmakologisch tolerierbares Salzes davon mit einem Insulin oder/und einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, Methionin und gegebenenfalls mindestens
10 einem pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff.
21. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, einer Kombination gemäß Anspruch 14 bis 17 oder einem Kit gemäß Anspruch 18, umfassend Verabreichen der Zusammensetzung an den
15 Patienten.
22. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass diese zusammen mit einer Verabreichung von Metformin, einem Insulin und/oder einem GLP-1 Agonisten und/oder einem
20 pharmakologisch tolerierbaren Salz erfolgt.
23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine add-on Therapie insbesondere mit einem Insulin und/oder einem GLP-1 Agonisten handelt.
25
24. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22 und 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Therapie angewendet wird an Patienten, bei denen Diabetes Typ II nicht hinreichend mit einem Insulin und/oder einem GLP-1 Agonisten kontrolliert werden kann.
30
25. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 als Zusatz zu einer Diät, um den Blutzuckerspiegel in Typ II Diabetes Patienten zu

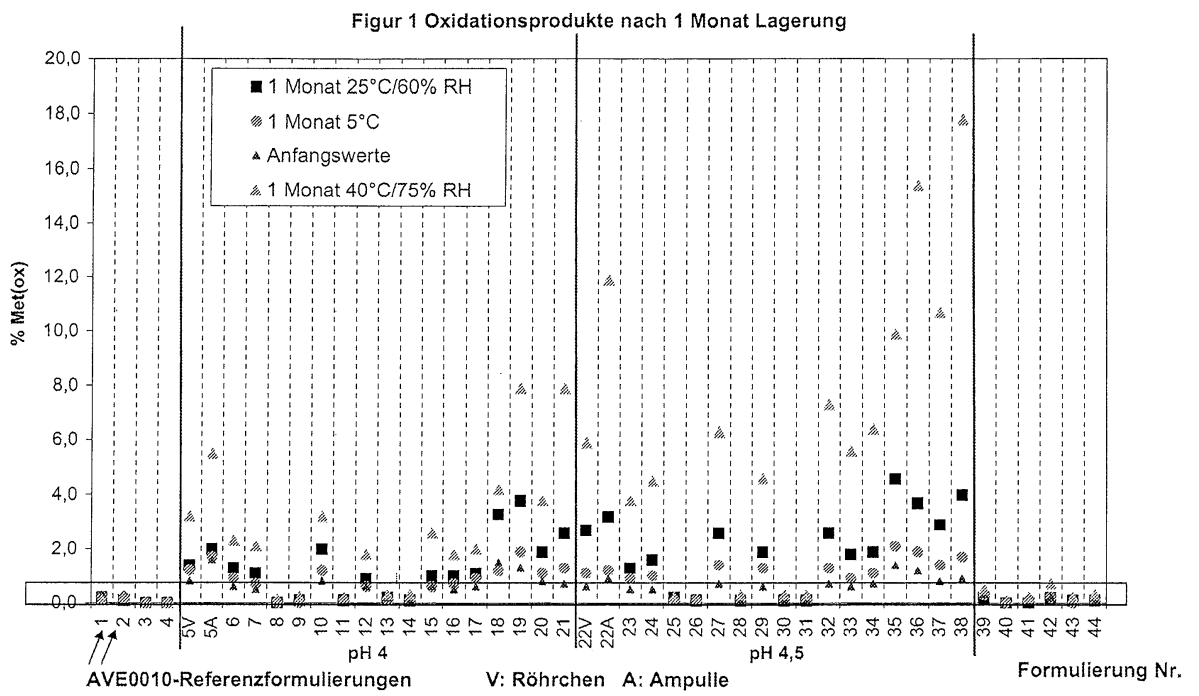
kontrollieren, wenn die Anwendung von einem Insulin oder einem GLP-1 Agonisten angezeigt ist.

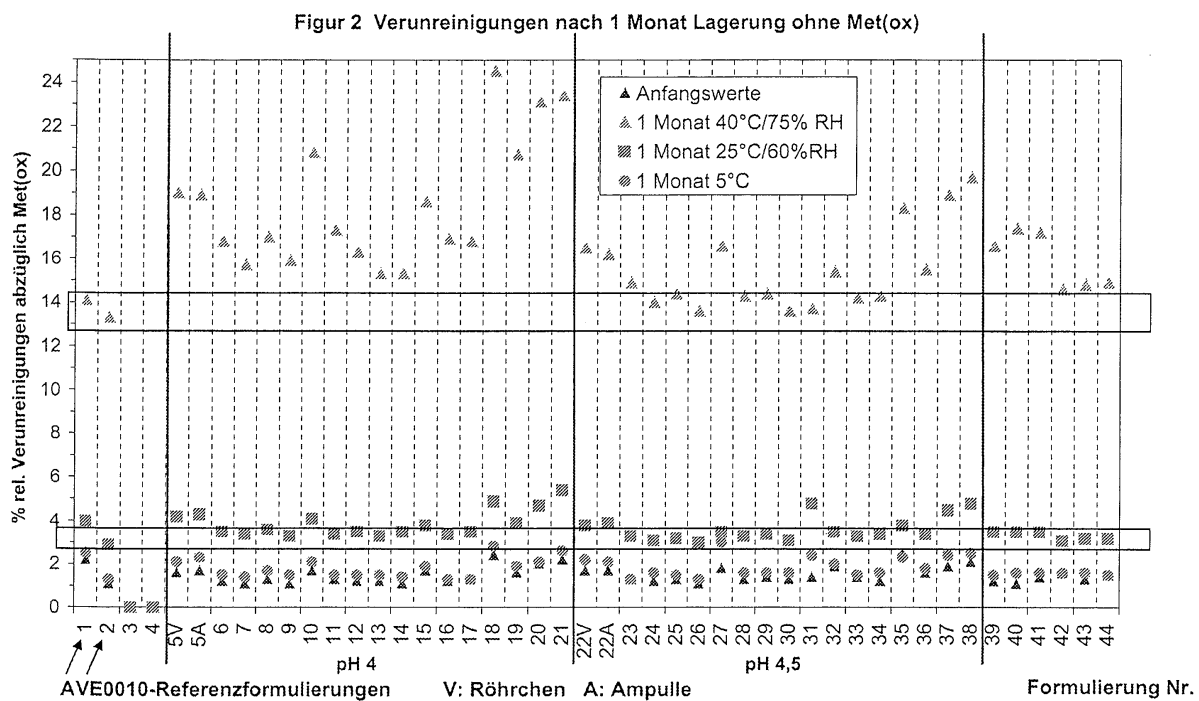
26. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23,

5 dadurch gekennzeichnet, dass die behandelten Patienten einen HbA1c Wert von 7 % bis 10 % haben.

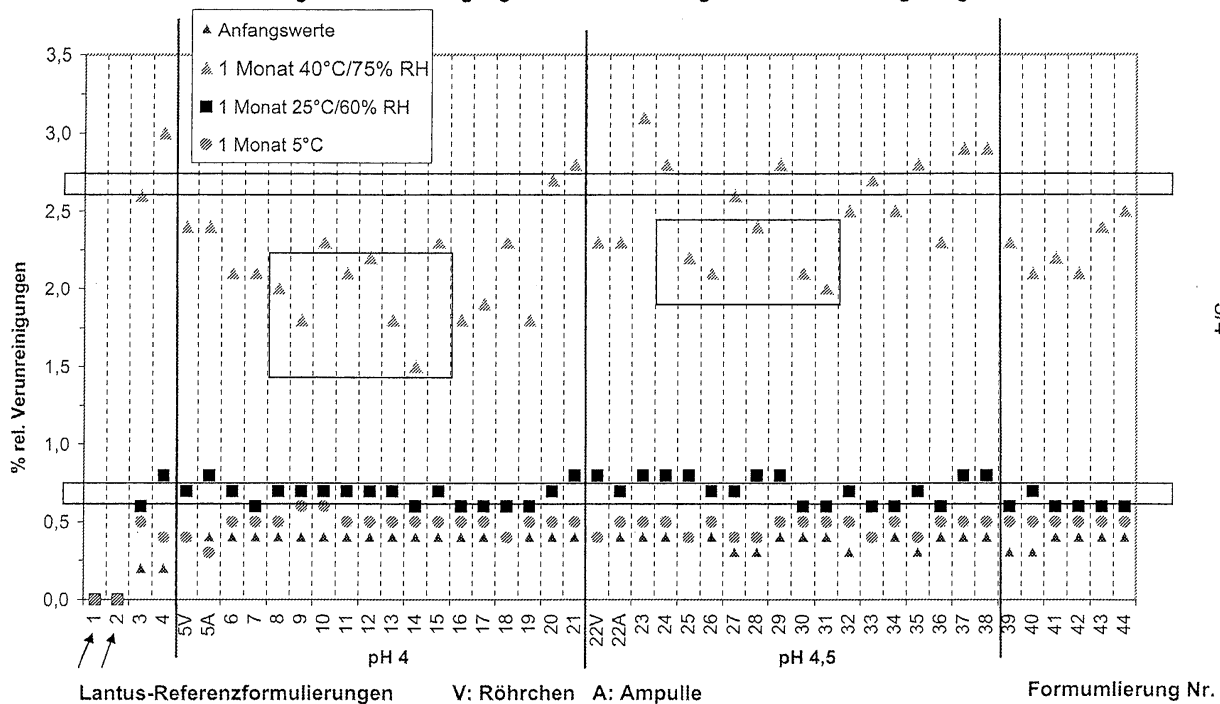
27. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 22, 23 oder 24 zur Behandlung von Diabetes Typ II und/oder Obesity.

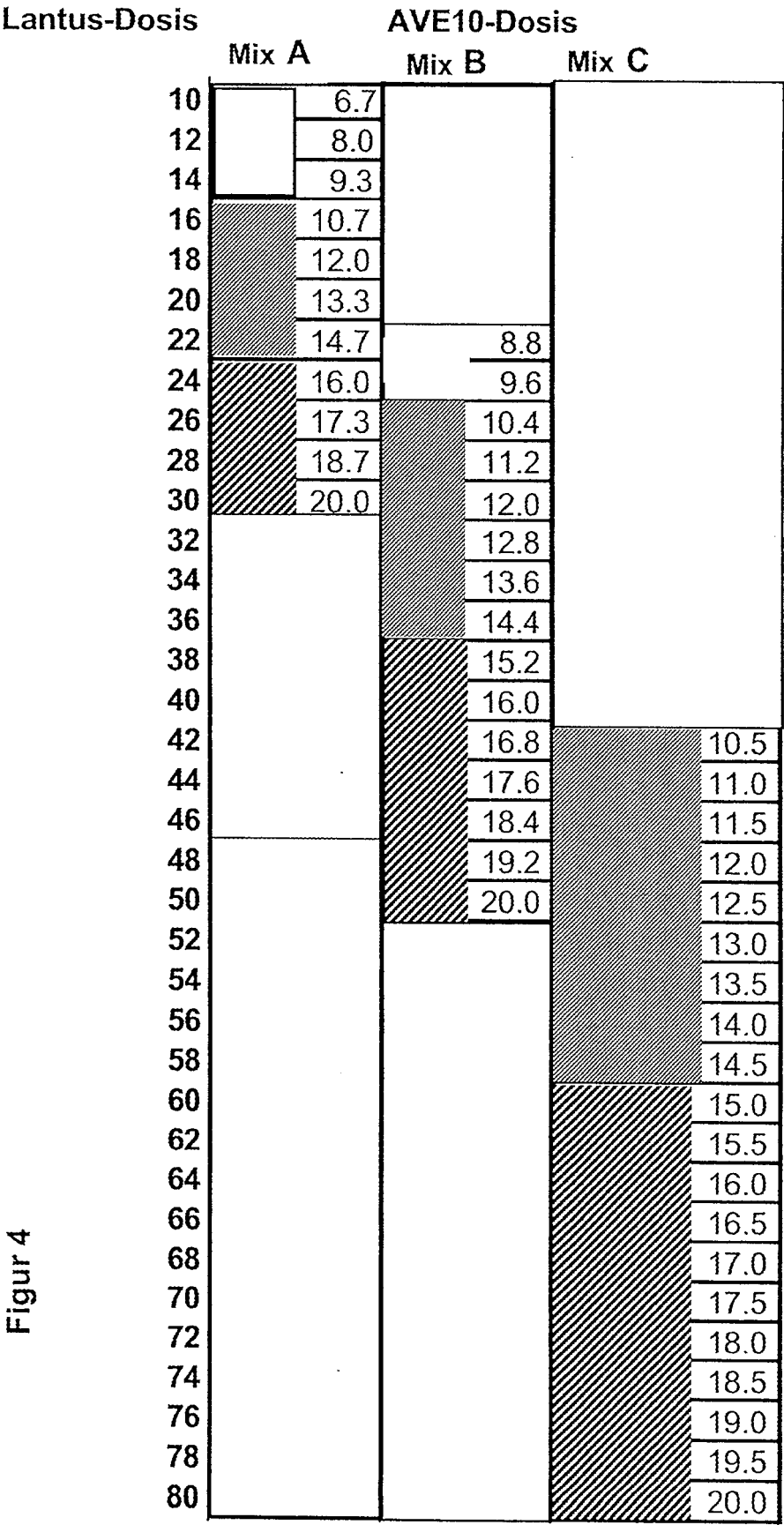
10





Figur 3 Verunreinigungen von Insulin Glargin nach 1 Monat Lagerung





Figur 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/067250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/28 A61K38/26 A61P3/10 A61K47/20 ADD.		
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) A61K A61P 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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/066084 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]) 14 August 2003 (2003-08-14) claims 32-34	1-27
Y	WO 2007/104786 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; SCHLEIN MORTEN [DK]; HANSEN THOMAS KRUSE [DK]; L) 20 September 2007 (2007-09-20) page 22, last paragraph; claims ----- -/--	1-27
☒ 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 "E" earlier document but 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 reason (as specified) "O" document 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 March 2011		Date of mailing of the international search report 23/03/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Winger, Rudolf

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/067250

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TEWS D ET AL: "Enhanced protection against cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in pancreatic beta cells by combined treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and insulin analogues", HORMONE AND METABOLIC RESEARCH, THIEME-STRATTON, STUTTGART, DE, vol. 40, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 172-180, XP009130880, ISSN: 0018-5043, DOI: DOI:10.1055/S-2008-1042426 * abstract	1-27
Y	----- ARNOLDS SABINE ET AL: "Insulin Glargine (GLAR) plus Metformin (MET): An Efficacious and Safe Regimen That Can Be Combined with Exenatide (EXE) or Sitagliptin (SITA)", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 58, no. Suppl. 1, 1 June 2009 (2009-06-01), page A141, XP009130958, ISSN: 0012-1797 * abstract	1-27
Y	----- WO 2005/028516 A2 (NOVO NORDISK AS [DK]; DOERWALD FLORENCIO ZARAGOZA [DK]; PESCHKE BERND) 31 March 2005 (2005-03-31) page 27, paragraph 2; claims 27-49	1-27
Y	----- WO 2008/133908 A2 (INTARCIA THERAPEUTICS INC [US]; ALESSI THOMAS R [US]; MERCER RYAN D [U]) 6 November 2008 (2008-11-06) paragraph [0008] - paragraph [0014] paragraph [0090]; claim 1; table 3 paragraph [0133] -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/067250

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03066084	A1	14-08-2003	AU 2003203146 A1	02-09-2003
WO 2007104786	A1	20-09-2007	EP 1996224 A1	03-12-2008
			EP 2241327 A1	20-10-2010
			JP 2009530249 T	27-08-2009
			US 2009054305 A1	26-02-2009
WO 2005028516	A2	31-03-2005	EP 1667724 A2	14-06-2006
			JP 2007537981 T	27-12-2007
WO 2008133908	A2	06-11-2008	AU 2008244523 A1	06-11-2008
			CA 2683610 A1	06-11-2008
			CN 101715340 A	26-05-2010
			EP 2157967 A2	03-03-2010
			JP 2010526775 T	05-08-2010
			KR 20090122386 A	27-11-2009
			US 2008260840 A1	23-10-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/067250

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K38/28 A61K38/26 A61P3/10 A61K47/20
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 03/066084 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]) 14. August 2003 (2003-08-14) Ansprüche 32-34	1-27
Y	WO 2007/104786 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; SCHLEIN MORTEN [DK]; HANSEN THOMAS KRUSE [DK]; L) 20. September 2007 (2007-09-20) Seite 22, letzter Absatz; Ansprüche ----- -/--	1-27

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche
7. März 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23/03/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Winger, Rudolf

1

Fomblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

Seite 1 von 2

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TEWS D ET AL: "Enhanced protection against cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in pancreatic beta cells by combined treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and insulin analogues", HORMONE AND METABOLIC RESEARCH, THIEME-STRATTON, STUTTGART, DE, Bd. 40, Nr. 3, 1. März 2008 (2008-03-01), Seiten 172-180, XP009130880, ISSN: 0018-5043, DOI: DOI:10.1055/S-2008-1042426 * Zusammenfassung	1-27
Y	----- ARNOLDS SABINE ET AL: "Insulin Glargine (GLAR) plus Metformin (MET): An Efficacious and Safe Regimen That Can Be Combined with Exenatide (EXE) or Sitagliptin (SITA)", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, Bd. 58, Nr. Suppl. 1, 1. Juni 2009 (2009-06-01), Seite A141, XP009130958, ISSN: 0012-1797 * Zusammenfassung	1-27
Y	----- WO 2005/028516 A2 (NOVO NORDISK AS [DK]; DOERWALD FLORENCIO ZARAGOZA [DK]; PESCHKE BERND) 31. März 2005 (2005-03-31) Seite 27, Absatz 2; Ansprüche 27-49	1-27
Y	----- WO 2008/133908 A2 (INTARCIA THERAPEUTICS INC [US]; ALESSI THOMAS R [US]; MERCER RYAN D [U]) 6. November 2008 (2008-11-06) Absatz [0008] - Absatz [0014] Absatz [0090]; Anspruch 1; Tabelle 3 Absatz [0133] -----	1-27

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/067250

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03066084 A1	14-08-2003	AU 2003203146 A1	02-09-2003
WO 2007104786 A1	20-09-2007	EP 1996224 A1	03-12-2008
		EP 2241327 A1	20-10-2010
		JP 2009530249 T	27-08-2009
		US 2009054305 A1	26-02-2009
WO 2005028516 A2	31-03-2005	EP 1667724 A2	14-06-2006
		JP 2007537981 T	27-12-2007
WO 2008133908 A2	06-11-2008	AU 2008244523 A1	06-11-2008
		CA 2683610 A1	06-11-2008
		CN 101715340 A	26-05-2010
		EP 2157967 A2	03-03-2010
		JP 2010526775 T	05-08-2010
		KR 20090122386 A	27-11-2009
		US 2008260840 A1	23-10-2008

Descripción -

Composición farmacéutica que comprende un agonista de GLP-1, una insulina y metionina.

La presente solicitud se refiere a una composición líquida que comprende un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacéuticamente tolerable del mismo, una insulina y/o una sal farmacéuticamente tolerable de la misma y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición comprende metionina.

La presente solicitud se refiere adicionalmente a la composición de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de la diabetes mellitus. La presente solicitud adicionalmente se refiere al uso de una composición de acuerdo con la presente invención en la preparación de un compuesto farmacéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus. La presente solicitud se refiere adicionalmente a un método para la preparación de una composición de acuerdo con la presente invención, que comprende la formulación de un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo con una insulina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, metionina, y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente solicitud se refiere adicionalmente a un método para el tratamiento de un paciente con una composición de acuerdo con la presente invención, que comprende la administración de la composición al paciente.

Las composiciones de insulina y los compuestos de GLP-1 habituales comprenden un agente de isotonicidad, un tampón para ajustar el pH y un conservante. Otro constituyente de las composiciones de insulina frecuentemente usado es el cinc, que forma un complejo con la insulina. Esto da como resultado que se consiga una acción retardada de la insulina.

El documento WO 2003/020201 (Eli Lilly) se refiere a una formulación líquida pre-mezclada que comprende un compuesto de GLP-1 y una insulina basal. Una formulación específica contiene Val⁸-GLP-1 o exendina-4, insulina NPH, glicerol como un agente de isotonicidad, m-cresol y fenol como conservantes y un tampón fosfato a un pH de 7,6 u 8. Otra formulación comprende exendina-4 o Val⁸-Glu²² GLP-1 (7-37)OH, insulina glargina (Lantus), cinc, glicerol y manitol como agentes de isotonicidad, m-cresol como un conservante, cinc y acetato sódico, pH 4.

El documento WO 2004/035623 (Zealand Pharmaceuticals) describe una composición líquida que comprende una exendina estabilizada, histidina 50 mM, sacarosa 100 a 200 mM, manitol u otro azúcar aceptable, metionina 20 mM, asparagina-glutamina o Asp 20 mM, a un pH de 5,3. La estabilización se efectúa por determinadas modificaciones de los bloques de construcción de los aminoácidos de exendina-4(1-39), por ejemplo, en las posiciones Gln13, Met14, Trp25 o Asn28. Esta composición no comprende insulina.

El documento WO 2005/046716 (Novo Nordisk) describe composiciones líquidas que comprenden liraglutida e insulina aspart, un tampón con un pH de 7,7, poloxamer 188 como un tensioactivo, fenol, propilenglicol y, opcionalmente, cinc. Sin poloxamer 188, las composiciones eran inestables. Con polisorbato 20, se consiguió la estabilización.

El documento WO 2006/029634 (Novo Nordisk) se refiere a composiciones líquidas farmacéuticas que comprenden un péptido insulínico (agonista de GLP-1), un péptido de insulina y un ligando para His^{B10} (ligando de His en la posición 10 de la cadena B de la insulina). La composición puede comprender polisorbato 20 o poloxamer 188 como un tensioactivo. Las composiciones específicas descritas en este documento comprenden insulina humana o insulina B28 Asp humana (insulina aspart), liraglutida (agonista de GLP-1), glicerol como un agente de isotonicidad, acetato de cinc, pH 7,4 o 7,9. Dependiendo de la cantidad de insulina o de liraglutida usada, estas composiciones eran, en parte, de por sí inestables después de 15 días de almacenamiento a temperatura ambiente. La estabilidad de estas composiciones se consiguió añadiendo un ligando para His^{B10}. Otras formulaciones consisten en liraglutida, insulina aspart o detemir, propilenglicol, fenol y tampón fosfato, pH 7,7. Estas composiciones eran de inmediato prácticamente inestables. La adición de poloxamer-188 o polisorbato-20 y un ligando para His^{B10} condujo a la estabilización.

El documento WO 2006/051103 (Novo Nordisk) describe composiciones líquidas que comprenden detemir (una insulina basal), liraglutida (compuesto de GLP-1) y poloxamer 188 o polisorbato 20 como un tensioactivo. Otros constituyentes son fenol, NaCl, propilenglicol, acetato de cinc y tampón fosfato sódico o tampón de glicilglicina (pH 7,7). En algunas de estas composiciones está presente m-Cresol. Añadiendo poloxamer 188 o polisorbato 20, las composiciones podrían estabilizarse.

El documento WO.2008/124522 (Biodel) se refiere a composiciones que comprenden una insulina, un quelante de cinc (por ejemplo EDTA o EGTA) y un análogo de GLP-1.

Aproximadamente 120 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes mellitus. Estas incluyen alrededor de 12 millones de personas que padecen diabetes de tipo I, para quienes la sustitución de la secreción de insulina endocrina deficiente es la única terapia posible en la actualidad. Los afectados son dependientes de inyecciones de insulina para siempre, normalmente varias veces al día. La diabetes de tipo II se diferencia de la diabetes de tipo I en que no siempre hay una deficiencia de insulina, aunque en numerosos casos, especialmente en el estado avanzado, el tratamiento con insulina, en el que es apropiado en combinación con un antidiabético oral, se considera la forma más ventajosa de terapia.

En individuos sanos, la liberación de insulina por el páncreas se relaciona estrictamente con la concentración de glucosa en sangre. Niveles de glucosa en sangre elevados, como los que se producen después de las comidas, se compensan rápidamente por un ascenso correspondiente en la secreción de insulina. En ayunas, el nivel de insulina en plasma desciende hasta un valor basal que es suficiente para garantizar un suministro continuo de glucosa a los órganos y tejidos sensible a insulina y para mantener una baja producción de glucosa hepática durante la noche. La sustitución de la secreción de insulina endógena por exógena, normalmente por administración subcutánea de insulina en general no se aproxima a la calidad de la regulación fisiológica de glucosa en sangre descrita anteriormente. Frecuentemente hay casos en el que la glucosa en sangre se desvía hacia fuera, o de manera ascendente o descendente, y en sus formas más graves estos casos pueden ser mortales. Además, sin embargo, los niveles de glucosa en sangre que son elevados durante años, sin síntomas iniciales, constituyen un riesgo considerable para la salud. El estudio de DCCT a gran escala en los Estados Unidos (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993), N. Engl. J. Med. 329, 977-986) mostró claramente que los niveles de glucosa en sangre crónicamente elevados son los responsables del desarrollo de complicaciones diabéticas tardías. Las complicaciones diabéticas tardías son lesiones microvasculares y macrovasculares que se manifiestan en determinadas circunstancias como retinopatía, nefropatía o neuropatía y conducen a ceguera, fallo renal y pérdida de extremidades y, además, se asocian con un riesgo

aumentado de trastornos cardiovasculares. De esto se puede inferir que una terapia mejorada de la diabetes debe dirigirse principalmente a mantener la glucosa en sangre lo más estrechamente posible dentro del intervalo fisiológico. De acuerdo con el concepto de la terapia de insulina intensificada, esto se consigue por medio de inyecciones, varias veces al día, de preparaciones de insulina de actuación rápida y actuación lenta. Las formulaciones de actuación rápida se proporcionan en los tiempos de comida, para compensar el aumento postprandial de glucosa en sangre. Las insulinas basales de actuación lenta pretenden garantizar el suministro básico de insulina, especialmente durante la noche, sin conducir a hipoglucemia.

La insulina es un polipéptido compuesto por 51 aminoácidos que se divide en dos cadenas de aminoácidos. La cadena A, con 21 aminoácidos y la cadena B, con 30 aminoácidos. Las cadenas están unidas entre sí por 2 puentes disulfuro. Las preparaciones de insulina se han empleado durante muchos años en la terapia de la diabetes. Dichas preparaciones no usan solamente insulinas de origen natural sino también, más reciente, derivados y análogos de insulina.

Los análogos de insulina son análogos de insulinas de origen natural, concretamente insulina humana o insulinas de animales, que se diferencian por la sustitución de al menos un resto aminoacídico de origen natural con otros aminoácidos y/o por la adición/delección de al menos un resto aminoacídico, de la correspondiente, de otra manera idéntica, insulina de origen natural. Los aminoácidos en cuestión pueden ser también aminoácidos que no sean de origen natural.

Los derivados de insulina son derivados de insulina de origen natural o de un análogo de insulina que se obtiene por modificación química. La modificación química puede consistir, por ejemplo, en la adición de uno o más grupos químicos definidos sobre uno o más aminoácidos. Generalmente hablando, la actividad de los derivados y los análogos de insulina está un tanto modificada en comparación con la insulina humana.

Los análogos de insulina con una aparición acelerada de la acción se describen en los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437 y EP 0 678 522. El documento EP 0 124 826 se refiere, entre otras cosas, a sustituciones de B27 y B28. El documento EP 0 678 522 describe análogos de insulina que tienen diferentes aminoácidos en la posición B29, preferiblemente prolina, pero no ácido glutámico. El documento EP 0 375 437 incluye análogos de insulina con lisina o arginina en B28, que opcionalmente también pueden modificarse en B3 y/o A21.

El documento EP 0 419 504 describe análogos de insulina que están protegidos de modificaciones químicas por la modificación de asparagina en B3 y de al menos un aminoácido adicional en las posiciones A5, A15, A18 o A21.

5 El documento WO 92/00321 describe análogos de insulina en los que al menos un aminoácido en las posiciones B1-B6 se ha sustituido por lisina o arginina. De acuerdo con el documento WO 92/00321, dichas insulinas tienen un efecto prolongado. Los análogos de insulina descritos en el documento EP-A 0 368 187 también presentan un efecto retardado.

10 Las preparaciones de insulinas de origen natural disponibles en el mercado para la sustitución de insulina difieren en el origen de la insulina (por ejemplo, insulina bovina, porcina, humana) y también en su composición y por lo tanto el perfil de actividad (aparición y duración de la acción) puede estar influenciado. A través de la combinación de diferentes productos de insulina es posible obtener cualquiera de amplísima diversidad de perfiles de actividad y producir valores
15 fisiológicos considerables de azúcar en sangre. La tecnología actual del ADN recombinante permite la preparación de insulinas de este tipo modificadas. Estas incluyen insulina glargina (insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32), Lantus) con una duración de acción prolongada. La insulina glargina se inyecta en forma de una solución ácida, transparente y debido a sus propiedades de disolución se
20 precipita, en el intervalo de pH fisiológico del tejido subcutáneo, como una asociación hexamérica estable. La insulina glargina se inyecta una vez al día y es notable en comparación con otras insulinas de acción prolongada por su perfil sérico plano y por la reducción asociada del riesgo de hipoglucemias nocturnas (Schubert-Zsilavec et al., 2: 125-130 (2001)).

25 La preparación específica de insulina glargina que conduce a la duración prolongada de la acción se caracteriza por una solución transparente con un pH ácido.

Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden disminuir las concentraciones de glucosa en sangre.

30 Las exendinas tienen una cierta similitud con la secuencia de GLP-1(7-36) (53%, Goke et al. J. Biol Chem 268, 19650-55). La exendina-3 y la exendina-4 estimulan un aumento en la producción celular de AMPc en las células acinares del páncreas de cobaya por interacción con los receptores de exendina (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61: 1-18). La exendina-3, a diferencia de la exendina-4 efectúa

un aumento en la liberación de amilasa en las células acinares del páncreas. Las exendinas actúan como agonistas de GLP-1.

El péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) es una hormona endocrina que potencia la respuesta a la insulina después de la ingesta oral de glucosa o grasas.

5 En general, el GLP-1 disminuye las concentraciones de glucagón, ralentiza el vaciamiento gástrico, estimula la síntesis de (pro)insulina, potencia la sensibilidad a insulina y estimula la síntesis de glucógeno independiente de insulina (Hoist (1999), Curr. Med. Chem 6: 1005, Nauck et al. (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 187, Lopez-Delgado et al. (1998) Endocrinology 139:2811).

10 El GLP-1 humano tiene 37 restos aminoacídicos (Heinrich et al., Endocrinol. 115: 2176 (1984), Uttenthal et al., J Clin Endocrinol Metabol (1985) 61: 472). Los fragmentos activos del GLP-1 incluyen GLP-1 (7-36) y GLP-1 (7-37).

La exendina-3, exendina-4 y los agonistas de la exendina se han propuesto para el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de hiperglucemia, reduciendo la motilidad y el vaciamiento gástrico (documentos US 5.424.286 y WO 98/05351).

Los análogos de exendina pueden caracterizarse por sustituciones de aminoácidos y/o truncamiento C-terminal de la secuencia nativa de la exendina-4. Dichos análogos de exendina se describen en los documentos WO 99/07404, WO 99/25727 y WO 99/25728.

En el documento WO 01/04156 A1 se describe la síntesis en fase sólida de AVE0010. AVE0010 tiene la secuencia: desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Esta sustancia se publica como SEC ID N°: 93 en el documento WO 01/04156: H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-K-NH₂ (SEC ID N°: 1)

La exendina-4 (39 AS) tiene la secuencia:

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (SEC ID N°: 2)

La exendina-3 tiene la secuencia (J. Bio. Chem., 267, 1992, 7402-7405):

30 H-His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂ (SEC ID N°: 3)

GLP-1 tiene la secuencia:

H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH₂
35 (SEC ID N°: 4)

Es un objeto de la presente invención aumentar la estabilidad de las formulaciones líquidas que comprenden un agonista de GLP-1 y una insulina. Más particularmente, es un objeto de la presente invención mejorar la integridad física y química. Se ha descubierto que este objeto se consigue formulando el agonista de GLP-1 y la insulina con metionina.

Se ha observado que la metionina puede aumentar la estabilidad de almacenamiento de una composición que comprende un agonista de GLP-1 tal como AVE0010 y una insulina tal como insulina glargina. La metionina no afecta a la integridad física de estas composiciones.

La estabilidad de los polipéptidos farmacéuticamente activos puede alterarse por diversos mecanismos. Estos incluyen pH, temperatura, luz y los efectos de determinados constituyentes.

En conexión con la presente invención, se ha descubierto que varios constituyentes habituales en las formulaciones de insulina o en las formulaciones de los agonistas de GLP-1 son desventajosos para la integridad química y/o física y la estabilidad de almacenamiento de las formulaciones que comprenden una insulina y un agonista de GLP-1. Estos son, por ejemplo, acetato, polisorbato 20, polisorbato 80, poloxamer 188, cloruro de benzalconio y lisina. Por lo tanto las composiciones de acuerdo con la presente invención carecen preferiblemente de estos constituyentes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición líquida que comprende un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, una insulina y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma y opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición comprende metionina.

La composición de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente metionina en una cantidad que varía de 0,5 mg/ml a 20 mg/ml, más preferiblemente en una cantidad que varía de 1 mg/ml a 5 mg/ml, especialmente de manera preferida en una cantidad de 3,0 mg/ml. Puede usarse metionina en forma D. Del mismo modo, puede usarse metionina en forma L. Del mismo modo, pueden usarse mezclas de la forma D y la forma L en cualquier proporción deseada.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención carece de tensioactivos, tales como polioles y éteres parciales y de ácidos grasos y éteres de alcoholes polihídricos tales como glicerol y sorbitol. Las composiciones de acuerdo con la presente invención carecen más particularmente de ésteres

parciales y de ácidos grasos y éteres de glicerol y sorbitol seleccionados del grupo constituido por Span®, Tween®, Myrj®, Brij®, Cremophor®. Adicionalmente, las composiciones de acuerdo con la presente invención carecen más particularmente de polioles seleccionados del grupo constituido por polipropilenglicoles, polietilenglicoles, poloxámeros, Plurónicos, Tetrónicos. Más particularmente, la
5 composición de acuerdo con la presente invención carece de al menos una sustancia seleccionada del grupo constituido por polisorbato, polisorbato y poloxámero.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención
10 carece sustancialmente, carece preferiblemente, de polisorbato, tal como, por ejemplo, polisorbato 20.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención carece sustancialmente, carece preferiblemente de polisorbato 80.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención
15 carece sustancialmente, carece preferiblemente, de poloxámero, tal como, por ejemplo, poloxamer 188.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención carece sustancialmente, carece preferiblemente, de cloruro de benzalconio.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención
20 carece sustancialmente, preferiblemente de histidina.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención carece sustancialmente, carece preferiblemente, de EDTA, más particularmente de EDTA sódica.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención
25 carece sustancialmente, carece preferiblemente de histidina y de EDTA sódica.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender una o más sustancias que habitualmente se usan para tamponar el pH (sustancias tamponantes). Son ejemplos de dichas sustancias tamponantes el acetato, citrato y fosfato. Más particularmente, la composición de acuerdo con la
30 presente invención puede comprender una o más sustancias que habitualmente se usan para tamponar el pH en una cantidad que es suficiente, por ejemplo, como un contraión, para el agonista de GLP-1 y/o la insulina. La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender una o más sustancias tamponantes, por ejemplo, cada una en una cantidad de hasta 1 mg/ ml, hasta 0,5 mg/ ml, hasta 0,1
35 mg/ ml, hasta 0,05 mg/ ml, hasta 0,02 mg/ ml, o hasta 0,01 mg/ ml. Del mismo

modo la composición de acuerdo con la presente invención puede carecer sustancialmente de sustancias tamponantes. Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención carece de sustancias tamponantes.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender acetato, por ejemplo, en una cantidad de hasta 1 mg/ ml, hasta 0,5 mg/ ml, hasta 0,1 mg/ ml, hasta 0,05 mg/ ml, hasta 0,02 mg/ ml, o hasta 0,01 mg/ml. Estas cantidades son, por ejemplo, suficientes como un contraión para el agonista de GLP-1. Del mismo modo, la composición de acuerdo con la presente invención puede carecer sustancialmente de acetato. Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención carece de acetato.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender citrato, por ejemplo, en una cantidad de hasta 1 mg/ ml, hasta 0,5 mg/ ml, hasta 0,1 mg/ ml, hasta 0,05 mg/ ml, hasta 0,02 mg/ ml, o hasta 0,01 mg/ ml. Estas cantidades son, por ejemplo, suficientes como un contraión para el agonista de GLP-1. Del mismo modo, la composición de acuerdo con la presente invención puede carecer sustancialmente de citrato. Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención carece de citrato.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender fosfato, por ejemplo, en una cantidad de hasta 1 mg/ ml, hasta 0,5 mg/ ml, hasta 0,1 mg/ ml, hasta 0,05 mg/ ml, hasta 0,02 mg/ ml, o hasta 0,01 mg/ ml. Estas cantidades son, por ejemplo, suficientes como un contraión para el agonista de GLP-1. Del mismo modo, la composición de acuerdo con la presente invención puede carecer sustancialmente de fosfato. Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención carece de fosfato.

La composición farmacéutica de la presente invención puede tener un pH ácido o fisiológico. Un intervalo de pH ácido está preferiblemente en el intervalo de pH 1-6,8, pH 3,5-6,8 o pH 3,5-5. Un pH fisiológico está preferiblemente en el intervalo de pH 2,5-8,5, más preferiblemente pH 4,0 a 8,5, incluso más preferiblemente pH 6,0 a 8,5. Especialmente se prefiere un pH de aproximadamente 4,5. Para el ajuste del pH, son adecuados ácidos (típicamente HCl) y bases (típicamente NaOH) diluidos fisiológicamente seguros.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender un conservante adecuado. Los conservantes adecuados son, por ejemplo, fenol, m-cresol, alcohol bencílico y/o ésteres de p-hidroxibenzoato. Se prefiere m-Cresol. Sin embargo, también puede omitirse un conservante.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender iones cinc. La concentración de los iones cinc se encuentra preferiblemente en el intervalo de 1 µg/ml a 2 mg/ml, más preferiblemente en el intervalo de 5 µg a 200 µg cinc/ml, más particularmente hasta un máximo de 0,06 mg/ml, especialmente preferiblemente a 0,06 mg/ml.

Adicionalmente, la composición de acuerdo con la presente invención puede comprender agentes de isotonicidad adecuados. Los agentes de isotonicidad adecuados son, por ejemplo, glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos de calcio o magnesio tales como CaCl₂, etc. Las concentraciones de glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa se encuentran habitualmente en el intervalo de 100-250 mM, NaCl en una concentración de hasta 150 mM. Se prefiere glicerol. Más particularmente, se prefiere glicerol al 85% a 20,0 mg/ml.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender adicionalmente otros aditivos, tales como sales, que retrasan la liberación de al menos una insulina. Preferiblemente, la composición carece de estos aditivos.

Más particularmente, la composición se destina para la administración parenteral. La composición de acuerdo con la presente invención es preferiblemente una composición inyectable, más preferiblemente para inyección subcutánea. Más particularmente, la composición de la presente invención es adecuada para la inyección una vez al día.

Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención tiene, después de un almacenamiento durante 1 mes, 2 meses, 4 meses o 6 meses a una temperatura de +5°C o 25°C, una actividad de al menos el 80%, al menos el 90%, al menos 95%, o al menos 98% de la actividad al inicio del almacenamiento.

En la presente solicitud, "actividad" puede significar la actividad de la insulina que se usa en la formulación de acuerdo con la presente invención. Un experto en la materia conoce métodos para determinar la actividad de insulina.

En la presente solicitud, "actividad" puede significar de mismo modo la actividad del agonista de GLP-1 que se usa en la formulación de acuerdo con la presente invención. Un experto en la materia conoce métodos para determinar la actividad de un agonista de GLP-1.

Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención presenta integridad química después del almacenamiento durante 1 mes, 2 meses, 4 meses o 6 meses. La integridad química significa, más particularmente, que

después del almacenamiento a una temperatura de +5°C, 25°C o 40°C la formulación comprende al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, o al menos el 98% del ingrediente activo, en comparación con el inicio del almacenamiento, en una forma sustancialmente no cambiada químicamente.

- 5 La integridad química puede significar la integridad química del agonista de GLP-1. El agonista de GLP-1 puede comprender un resto de metionina (por ejemplo posición 14 en AVE0010). La integridad química del agonista de GLP-1 significa, más particularmente, que se evita la oxidación del resto de metionina.

10 Del mismo modo la integridad química puede significar la integridad química de la insulina.

Preferiblemente, la integridad química significa la integridad de la insulina y del agonista de GLP-1.

Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención presenta integridad física después de un almacenamiento durante 1 mes, 2 meses, 15 4 meses o 6 meses. La integridad física significa, más particularmente, que después del almacenamiento a una temperatura de +5°C, 25°C, o 40°C la formulación comprende al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, o al menos el 98% del ingrediente activo, en comparación con el inicio del almacenamiento, en una forma sustancialmente no cambiada químicamente.

20 La integridad física puede significar la integridad del agonista de GLP-1. Del mismo modo, la integridad física puede significar la integridad de la insulina. La integridad física significa, más particularmente, que el agonista de GLP-1 y/o la insulina no forma agregados, tales, por ejemplo, fibrillas.

25 Preferiblemente, la integridad física significa la integridad de la insulina y del agonista de GLP-1.

El agonista de GLP-1 se selecciona preferiblemente del grupo constituido por exendina-3 y análogos y derivados de la misma, exendina-4 y análogos y derivados de la misma, y en cuyo caso el agonista de GLP-1 se selecciona más preferiblemente del grupo constituido por AVE0010 y exendina-4.

30 La exendina-3, análogos y derivados de exendina-3, exendina-4 y análogos y derivados de exendina-4 pueden encontrarse en los documentos WO 01/04156, WO 98/30231, US 5.424.286, en la solicitud EP 99 610043.4 y en el documento WO 2004/005342. Estos documentos se incorporan en la presente memoria por referencia. La exendina-3, exendina-4 y análogos y derivados de las mismas

...descritas en estos documentos pueden sintetizarse mediante los métodos que se describen en ellos, después de lo cual opcionalmente se realizan modificaciones.

Las secuencias de AVE0010 (SEC ID N°: 1), exendina-4 (SEC ID N°: 2) y exendina-3 (SEC ID N°: 3) muestran un elevado grado de similitud. Las secuencias de AVE0010 y exendina-4 son idénticas en las posiciones 1-37. La secuencia 1-39 de la exendina-4 es, en 37 de las 39 posiciones (94%), idéntica a la secuencia de la exendina-3 en las posiciones 48-86. Con referencia a las secuencias, un experto en la materia puede convertir fácilmente las posiciones especificadas en este documento, que se refieren a una secuencia particular (por ejemplo, a la secuencia de AVE0010 o exendina-4) a otras secuencias.

Los análogos y derivados de la exendina-3 y/o exendina-4 contienen más particularmente una secuencia de aminoácidos modificada. Por ejemplo, pueden suprimirse aminoácidos únicos (por ejemplo, desPro³⁶, desPro³⁷, desAsp²⁸, desMet(O)¹⁴ en la exendina-4 y las correspondientes posiciones en la exendina-3). Del mismo modo, pueden sustituirse posiciones únicas (por ejemplo, Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸, Asp²⁸, Pro³⁸ en la exendina-4 y las posiciones correspondientes en la exendina-3), en cuyo caso pueden usarse aminoácidos no naturales tales como Met(O) (metionina sulfóxido o metionina sulfona), Trp(O₂) (N-formilquinurenina) y/o IsoAsp (β-aspartato o isoaspartato). En la secuencia, pueden insertarse fácilmente aminoácidos no naturales, en forma de bloques de construcción de aminoácidos correspondientes.

Adicionalmente, pueden modificarse los extremos C y/o N, por ejemplo, por una secuencia adicional tal como -(Lys)-, -(Lys)₂-, -(Lys)₃-, -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆-, -Asn-(Glu)₅-, en cuyo caso se prefiere -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆-, -Asn-(Glu)₅-. El grupo carboxilo en el extremo C se modifica preferiblemente en un grupo amida (-NH₂). Opcionalmente, la modificación del extremo C y/o N se realiza como una etapa adicional después de finalizar la síntesis.

Las sales farmacéuticamente tolerables pueden prepararse en una etapa adicional después de finalizar los ciclos de síntesis del método de acuerdo con la presente invención. Un experto en la materia conoce la preparación de sales de péptidos farmacéuticamente tolerables. Una sal preferida farmacéuticamente tolerable es el acetato.

El agonista de GLP-1 se selecciona preferiblemente del grupo constituido por exendina-4, análogos y derivados de exendina-4 y sales farmacológicamente tolerables del mismo.

Otro agonista de GLP-1 preferido es un análogo de exendina-4 seleccionado del grupo constituido por:

H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂,

H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₄-NH₂,

- 5 H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₅-NH₂ y sus sales farmacológicamente tolerables.

Otro agonista de GLP-1 preferido es un análogo de exendina-4 seleccionado del grupo constituido por:

desPro³⁶[Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶[IsoAsp²⁸]exendina-4(1-39),

- 10 desPro³⁶[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]exendina-4(1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴,IsoAsp²⁸]exendina-4(1-39),

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]exendina-2(1-39),

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]exendina-2(1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]exendina-4(1-39),

- 15 desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]exendina-4(1-39) y sus sales farmacológicamente tolerables.

Otro agonista de GLP-1 preferido es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo como se describe en los párrafos anteriores, en el que el péptido-Lys₆-NH₂ está unido al extremo C de los análogos de exendina-4.

- 20 Otro agonista de GLP-1 preferido es un análogo de exendina-4 seleccionado del grupo constituido por:

H-(Lys)₆-desPro³⁶[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

desAsp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸exendina-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,

- 25 H-Asn-(Glu)₅desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,

desPro³⁶,Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

- 30 H-desAsp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,

desPro³⁶,Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

- 35 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

- H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴!Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 desMet(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷ Pro³⁸exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 5 desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 desAsp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39)-NH₂,
 10 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷!Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂, desPro³⁶,
 Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-
 NH₂,
 15 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-
 (Lys)₆-NH₂ y sus sales farmacológicamente tolerables.

Del mismo modo, el agonista de GLP-1 puede seleccionarse del grupo constituido por GLP-1 y análogos y derivados de GLP-1. Otro agonista de GLP-1 preferido se selecciona del grupo constituido por Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-glutamyl(N^α-
 20 hexadecanoil)))GLP-1(7-37) [liraglutida] y una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Otro agonista de GLP-1 preferido es AVE0010. AVE0010 tiene la secuencia desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (SEC ID N°: 1). Del mismo modo, se prefieren las sales farmacológicamente tolerables de AVE0010.

25 El agonista de GLP-1, por ejemplo AVE0010, se usa más particularmente en una cantidad que varía de 0,01 mg/ml a 0,5 mg/ml o de 0,05 mg/ml a 1,5 mg/ml.

En la presente solicitud, el término "insulina" no sólo incluye insulinas no modificadas sino también análogos de insulina, derivados de insulina y metabolitos de insulina. Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden
 30 una o más independientemente seleccionadas del grupo constituido por insulinas (por ejemplo insulinas no modificadas), análogos de insulina, derivados de insulina y metabolitos de insulina y cualquiera de sus combinaciones deseadas.

La al menos una insulina puede seleccionarse independientemente del grupo constituido por insulinas bovinas, análogos, derivados y metabolitos de las
 35 mismas, insulinas porcinas, análogos derivados y metabolitos de las mismas, e

insulinas humanas, análogos derivados y metabolitos de las mismas. Preferiblemente, la al menos una insulina se selecciona independientemente de insulinas humanas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas.

Adicionalmente, una insulina de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse independientemente de insulinas no modificadas, más particularmente de insulinas bovinas, insulinas porcinas e insulinas humanas.

La al menos una insulina puede seleccionarse independientemente del grupo constituido por insulinas bovinas, insulinas porcinas e insulinas humanas. Más preferiblemente, la al menos una insulina se selecciona independientemente de insulinas humanas. Una insulina de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse de insulinas no modificadas, más particularmente de insulinas bovinas, insulinas porcinas e insulinas humanas.

Los derivados de insulina de acuerdo con la presente invención son derivados de una insulina de origen natural y/o un análogo de insulina, que se obtiene por modificación química. La modificación química puede consistir, por ejemplo, en la adición de uno o más grupos químicos definidos sobre uno o más aminoácidos.

Los análogos de insulina que se describen en los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321, EP-A 0 368 187 y WO 2009/063072 pueden ser parte de las composiciones de acuerdo con la presente invención. Los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321, EP-A 0 368 187 y WO 2009/063072 se incluyen en este documento por referencia.

Un análogo de insulina preferido de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse del grupo constituido por insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) (insulina glargina), insulina humana Lys(B3)-Glu(B29); insulina humana LysB²⁸ProB²⁹ (insulina lyspro), insulina humana B28 Asp (insulina aspart), insulina humana en la que la prolina en la posición B28 se ha sustituido por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en la que Lys en la posición B29 puede sustituirse por Pro; insulina humana AlaB26; insulina humana des(B28-B30); insulina humana des(B27) o insulina humana B29Lys(ε-tetradecanoil),des(B30) (insulina detemir), insulina humana N^εB²⁹-tetradecanoil-des(B30), insulina humana N^εB²⁹-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu)-desB30, insulina humana Lys^{B29}(N^ε litocolil-γ-Glu)-des(B30), insulina humana N^εB²⁹-ω-carboxipentadecanoil-γ-L-glutailamida desB30 e insulina humana N^εB²⁹-ω-carboxipentadecanoil-γ-amino-butanoil-des(B30).

Un derivado de insulina preferido de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse del grupo constituido por insulina humana B29-N-miristoil-des(B30), insulina humana B29-N-palmitoil-des(B30), insulina humana B29-N-miristoil, insulina humana B29-N-palmitoil, insulina humana B28-N-miristoil
 5 Lis^{B28}Pro^{B29}, insulina humana B28-N-palmitoil-Lis^{B28}Pro^{B29}, insulina humana B30-N-miristoil-Thr^{B29}Lis^{B30}, insulina humana B30-N-palmitoil-Thr^{B29}Lis^{B30}, insulina humana B29-N-(N-palmitoil-γ-glutamil)-des(B30), insulina humana, B29-N-(N-litocolil-γ-glutamil)-des(B30), insulina humana B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil), insulina humana N^{εB29}-
 10 tetradecanoil-des(B30), insulina humana N^{εB29}-(N^α-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-γ-Glu)-des B30, insulina humana Lis^{B29}(N^ε-litocolil-γ-Glu)-des(B30), insulina humana N^{εB29}-ω-carboxipentadecanoil-ω-L-glutailamida-desB30 e insulina humana N^{εB29}-ω-carboxipentadecanoil-ω-amino-butanoil-des(B30).

Un derivado de insulina mucho más preferido de acuerdo con la presente
 15 invención se selecciona del grupo constituido por insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32), insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29} (insulina lyspro), insulina humana B28 Asp (insulina aspart), insulina humana B29Lys(ε-tetradecanoil),desB30 (insulina detemir).

Las composiciones de acuerdo con la presente invención contienen 60-
 20 6000 nmol/ml, preferiblemente 240-3000 nmol/ml de una insulina como se define en este documento. Dependiendo de la insulina usada, una concentración de 240-3000 nmol/ml corresponde aproximadamente a una concentración de 1,4-35 mg/ml o 40-500 unidades/ml.

La presente invención proporciona particularmente de manera preferida una
 25 composición como se describe en este documento que comprende al menos una insulina independientemente seleccionada de insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29} (insulina lyspro), insulina humana B28 Asp (insulina aspart), insulina humana B29Lys(ε-tetradecanoil),desB30 (insulina detemir) e insulina glargina (insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)) y que comprende AVE0010 y/o una sal
 30 farmacológicamente tolerable del mismo. Además la presente invención proporciona particularmente de manera preferida una composición como se describe en este documento que comprende insulina glargina (insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)) y AVE0010 (desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo. Preferiblemente estas

composiciones particularmente preferidas tienen un pH ácido de 1-6,8, más preferiblemente un pH de 3,5 - 6,8, incluso más preferiblemente un pH de 3,5 - 4,5.

En una realización particular, la formulación de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes constituyentes:

- 5 (a) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- (b) insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32),
- (c) cloruro de cinc,
- (d) m-cresol,
- (e) L-metionina,
- 10 (f) glicerol,
- (g) ácido clorhídrico, necesario para el ajuste a un pH de aproximadamente 4,5,
- (h) solución de NaOH, necesario para el ajuste a un pH de aproximadamente 4,5, y
- (i) agua.

- Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención
- 15 consta de los constituyentes mencionados en (a) hasta (i). Opcionalmente, puede omitirse m-cresol. Por lo tanto entonces la formulación de acuerdo con la presente invención consta de los constituyentes (a) a (c) y (e) a (i).

- La presente invención proporciona adicionalmente una combinación de al menos dos formulaciones de acuerdo con la presente invención. En este caso, se
- 20 proporciona una primera y una segunda composición y, opcionalmente, al menos una composición farmacéutica adicional, comprendiendo cada una la insulina y el agonista de GLP-1.

- Por lo tanto, la presente invención proporciona una combinación que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición
- 25 farmacéutica y, opcionalmente, al menos una composición farmacéutica adicional, comprendiendo cada una al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 y que contiene la al menos una insulina y/o el al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones de peso con respecto al peso total de la composición.

- En la presente solicitud, "opcionalmente, al menos una composición
- 30 farmacéutica adicional" significa que la combinación de acuerdo con la presente invención, junto con la primera y la segunda composición farmacéutica, puede comprender al menos una composición farmacéutica adicional. Por lo tanto, la combinación de acuerdo con la presente invención puede comprender, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más composiciones farmacéuticas de acuerdo con la
 - 35 presente invención.

Las combinaciones preferidas son las que comprenden una primera y una segunda composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

Del mismo modo son combinaciones preferidas las que comprenden una primera, una segunda y una tercera composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

Del mismo modo son combinaciones preferidas las que comprenden una primera, una segunda, una tercera y una cuarta composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

Del mismo modo son combinaciones preferidas las que comprenden una primera, una segunda, una tercera, una cuarta y una quinta composición farmacéutica.

Las fracciones en peso de la al menos una insulina y del al menos un agonista de GLP-1 pueden seleccionarse en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y, cuando se usa, la al menos una composición farmacéutica adicional de tal manera que las composiciones farmacéuticas contengan diferentes proporciones de insulina con respecto al agonista de GLP-1, basándose en la fracción de peso.

En este caso, la primera composición puede contener la menor proporción y la segunda composición la siguiente mayor proporción. Cuando está presente al menos una composición adicional, esta puede contener la siguiente mayor proporción. Cuando está presente una composición adicional también, esta puede contener a su vez la siguiente mayor proporción. Las composiciones pueden contener por lo tanto proporciones de insulina con respecto al agonista de GLP-1, basándose en la fracción en peso, que aumentan desde la primera a la segunda y cuando se usan, composiciones adicionales.

La fracción en peso de uno de los dos ingredientes activos, es decir, de la al menos una insulina o del al menos un agonista de GLP-1, en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y, cuando se usa, la al menos una composición farmacéutica adicional se selecciona preferiblemente en cada caso de manera que la dosis predeterminada de este ingrediente activo pueda administrarse administrando un volumen definido de la primera, segunda y/o al menos una composición adicional. Con particular preferencia, este ingrediente activo es la al menos una insulina.

La fracción en peso del otro de los dos ingredientes activos, es decir, de la al menos una insulina o del al menos un agonista de GLP-1, en la primera

composición-farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y, cuando se usa, la al menos una composición farmacéutica adicional se selecciona preferiblemente de tal manera que las proporciones de insulina con respecto al agonista de GLP-1, basándose en la fracción en peso, aumentan desde la primera a la segunda y, cuando se usa, a composiciones adicionales. Con preferencia particular, este

5 ingrediente activo es el al menos un agonista de GLP-1.

Adicionalmente, la fracción en peso del otro de los dos ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se determina de manera que una de las composiciones farmacéuticas pueda seleccionarse de tal manera que la dosis del

10 primero de los dos ingredientes activos a administrar y la dosis del segundo ingrediente activo a administrar se proporcionan en un volumen definido. Por lo tanto, se selecciona una composición farmacéutica que contenga la proporción deseada.

Teóricamente, sería posible proporcionar una composición farmacéutica para cada proporción de las fracciones en peso individuales terapéuticamente

15 deseadas de la al menos una insulina con respecto al al menos un antagonista de GLP-1, para obtener una dosificación óptima, adaptada a las necesidades, para los dos ingredientes activos para cada paciente.

En la presente invención, para cubrir las dosificaciones necesarias en la práctica para los dos ingredientes activos, es suficiente un determinado número de

20 composiciones farmacéuticas. Para cada paciente, se define un intervalo de dosificación definido dentro de un intervalo terapéuticamente razonable para cada uno de los dos ingredientes activos. La dosis a administrar debería por tanto fluctuar esencialmente dentro de este intervalo de dosificación para un paciente

25 particular, sin dosis superiores o inferiores a las recomendadas.

Dado que es principalmente la cantidad de insulina la que debe adaptarse y administrarse con precisión al paciente individual, el intervalo de concentración del agonista de GLP-1 permite una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que contiene una proporción definida de al menos una insulina

30 con respecto al al menos un agonista de GLP-1 para cubrir un intervalo terapéutico de dosis de insulina simultáneamente con la cantidad de agonista de GLP-1 sinérgica, asociada. La proporción puede seleccionarse de manera que cada dosis de insulina deseada tenga su dosis correspondiente de el al menos un agonista de GLP-1, que se encuentra dentro del intervalo deseado, por ejemplo, el intervalo

35 sinérgico. Como se indica al principio anteriormente, las proporciones del primer,

segundo y cuando se usa, al menos una composición adicional de la composición farmacéutica también puede seleccionarse de manera que las proporciones aumenten desde la primera a la segunda y, cuando se usa, la al menos una composición adicional. Si la dosis del agonista de GLP-1 a la dosis de insulina deseada de una composición (por ejemplo de la primera composición) está fuera
5 (generalmente por encima) del intervalo de dosificación deseado del agonista de GLP-1, entonces la siguiente composición (por ejemplo, la segunda composición) o una composición adicional con una proporción superior de la al menos una insulina con respecto al al menos un agonista de GLP-1 se selecciona para su
10 uso, en el que la cantidad del agonista de GLP-1 a la dosis de insulina deseada se encuentra dentro del intervalo deseado. Las proporciones de la primera, segunda y, cuando se usa, al menos una composición adicional de la combinación puede seleccionarse adicionalmente de manera que los intervalos de las dosificaciones de insulina se correspondan con las dosificaciones deseadas de el al menos un
15 agonista de GLP-1 limitando y/o solapando entre sí. Preferiblemente, los intervalos se solapan. El solapamiento significa más particularmente que es posible seleccionar al menos dos composiciones que, a la dosis deseada de la al menos una insulina, cada una contiene una cantidad de el al menos un agonista de GLP-1 que se encuentra dentro del intervalo de dosificación deseado.

20 Por ejemplo, para ajustar la dosis de la al menos una insulina para un paciente individual son suficientes 3 composiciones a un nivel seleccionado desde el intervalo de 15 a 18 unidades de insulina y al mismo tiempo a la dosis del agonista de GLP-1 con una cantidad dentro del intervalo de 10 a 20 μg (véase la figura 4).

25 También es posible proporcionar una composición de acuerdo con la presente invención en la que la proporción se seleccione de manera que para cada dosificación deseada del agonista de GLP-1 haya una dosificación correspondiente de la al menos una insulina que se encuentre dentro del intervalo deseado. Las proporciones de la primera, segunda y cuando se usa, al menos una
30 composición adicional de la composición farmacéutica también pueden seleccionarse de manera que los intervalos de las dosificaciones del agonista de GLP-1 se correspondan con las dosificaciones deseadas de la al menos una insulina limitando y/o solapando entre sí. Preferiblemente, los intervalos se solapan. El solapamiento en este contexto significa más particularmente que es
35 posible seleccionar al menos dos composiciones que, a la dosificación deseada

-del al menos un agonista de GLP-1, cada una contiene una cantidad de la al menos una insulina que se encuentra dentro del intervalo de dosificación deseado.

Preferiblemente, la combinación de acuerdo con la presente invención no contiene más de 10 composiciones farmacéuticas como se define anteriormente, más preferiblemente no más de 5, no más de 4, no más de 3 ó 2 composiciones farmacéuticas.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener el al menos un agonista de GLP-1 en, en cada caso, idénticas o diferentes fracciones de peso. Por ejemplo, al menos dos de las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener el al menos un agonista de GLP-1 en una fracción de peso sustancialmente idéntica.

Para la primera, segunda, y cuando se usa, la composición (o composiciones) adicionales se prefiere contener el al menos una agonista de GLP-1 en una fracción de peso sustancialmente idéntica y la al menos una insulina en diferentes fracciones de peso.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden, sin embargo, contener también la al menos una insulina, en cada caso, en idénticas o diferentes fracciones de peso. Por ejemplo, al menos dos de las composiciones de acuerdo con la presente invención puede contener la al menos una insulina en una fracción en peso sustancialmente idéntica.

Se prefiere especialmente contener para la primera, segunda y cuando se usa, la composición (o composiciones) adicional, la al menos una insulina en una fracción de peso sustancialmente idéntica y el al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones en peso.

Una primera composición preferida de acuerdo con la presente invención comprende:

- (a) AVE0010 aproximadamente 0,025 mg
- (b) insulina glargina aproximadamente 3,64 mg
- (c) cloruro de cinc aproximadamente 0,06 mg
- (d) glicerol al 85% aproximadamente 20,0 mg
- (e) m-cresol aproximadamente 2,7 mg
- (f) L-metionina aproximadamente 3,0 mg
- (g) NaOH c.s. pH 4,5
- (h) HCl, 36% c.s. pH 4,5

(i) agua hasta 1 ml

Una segunda composición preferida de acuerdo con la presente invención comprende:

- (a) AVE0010 aproximadamente 0,04 mg

- (b) insulina glargina aproximadamente 3,64 mg
- (c) cloruro de cinc aproximadamente 0,06 mg
- (d) glicerol al 85% aproximadamente 20,0 mg
- (e) m-cresol aproximadamente 2,7 mg
- (f) L-metionina aproximadamente 3,0 mg
- (g) NaOH c.s. pH 4,5
- (h) HCl, 36% c.s. pH 4,5
- (i) agua hasta 1 ml

Una tercera composición preferida de acuerdo con la presente invención comprende:

- (a) AVE0010 aproximadamente 0,066 mg

- (b) insulina glargina aproximadamente 3,64 mg
- (c) cloruro de cinc aproximadamente 0,06 mg
- (d) glicerol al 85% aproximadamente 20,0 mg
- (e) m-cresol aproximadamente 2,7 mg
- (f) L-metionina aproximadamente 3,0 mg
- (g) NaOH c.s. pH 4,5
- (h) HCl, 36% c.s. pH 4,5
- (i) agua hasta 1 ml

5 Una cuarta composición preferida de acuerdo con la presente invención comprende:

- (a) AVE0010 aproximadamente 0,1 mg

- (b) insulina glargina aproximadamente 3,64 mg
- (c) cloruro de cinc aproximadamente 0,06 mg
- (d) glicerol al 85% aproximadamente 20,0 mg
- (e) m-cresol aproximadamente 2,7 mg
- (f) L-metionina aproximadamente 3,0 mg
- (g) NaOH c.s. pH 4,5

(h) HCl; 36% c.s. pH 4,5

(i) agua hasta 1 ml

Se prefiere especialmente una combinación que comprenda al menos 2, 3 ó 4 de la primera, segunda, tercera y cuarta composición preferida mencionada.

En la presente solicitud, "aproximadamente" significa que los constituyentes pueden presentarse, por ejemplo, dentro de los intervalos de ± 10 , ± 20 , o ± 30 en torno a los valores especificados de acuerdo con la presente invención y/o las combinaciones; se da preferencia a ± 10 .

Cuando la composición de acuerdo con la presente invención o la combinación comprende más de una insulina, estas insulinas se seleccionan independientemente entre sí.

10 Cuando la composición de acuerdo con la presente invención o la combinación comprende más de un agonista de GLP-1, estos agonistas de GLP-1 se seleccionan independientemente entre sí.

La combinación de acuerdo con la presente invención se proporciona más particularmente como una composición farmacéutica.

15 La presente invención adicionalmente proporciona un kit que comprende una combinación de acuerdo con la presente invención que comprende al menos una, no más de cuatro, composición (o composiciones) de acuerdo con la presente invención y también, opcionalmente, Lantus®. El kit de acuerdo con la presente invención puede destinarse para su uso por personal médico o personas sin
20 preparación médica especial, más particularmente por los propios pacientes o ayudantes tales como familiares. En el kit de acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas individuales que comprenden la combinación de acuerdo con la presente invención se reúnen en envases divididos y de esta manera el paciente puede seleccionar la apropiada composición en relación con
25 las necesidades actuales y administrar una cantidad acorde con esa necesidad. El kit de acuerdo con la presente invención comprende, por ejemplo, la combinación de acuerdo con la presente invención en forma de una serie de jeringas, ampollas de vidrio y/o cartuchos que contienen al menos una de las composiciones de acuerdo con la presente invención, opcionalmente en combinación con la
30 composición de Lantus®

El envasado adecuado es una jeringa o un recipiente de vidrio con un cierre adecuado, desde el cual puede extraerse la dosis individual terapéuticamente eficaz según la necesidad. También son adecuados los

cartuchos de inyección para administrar insulina; dichos cartuchos comprenden un envase (por ejemplo un cartucho) que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

Más particularmente, el kit de acuerdo con la presente invención es un
5 cartucho para inyección que comprende dos envases separados desde los cuales, en cada caso, puede extraerse la dosis terapéutica individual según la necesidad. Así mismo, el kit es una jeringa que comprende dos envases en la que el segundo envase está equipado como una aguja de depósito.

En la presente invención, el kit comprende preferiblemente una
10 combinación de una primera formulación, que comprende el agonista de GLP-1, una insulina, glicerol, cloruro de cinc, opcionalmente m-cresol, L-metionina y un pH de 4,5 en agua y una segunda formulación, que preferiblemente comprende una insulina, glicerol, cloruro de cinc y m-cresol a un pH de 4,5 en agua.

La primera formulación preferiblemente puede tener la siguiente
15 composición:

(a) AVE0010	aproximadamente 0,4 mg o aproximadamente 0,8 mg
(b) insulina glargina	aproximadamente 3,64 mg
(c) cloruro de cinc	aproximadamente 0,06 mg
(d) glicerol al 85%	aproximadamente 20,0 mg
(e) m-cresol	0,0 mg o aproximadamente 2,7 mg
(f) L-metionina	aproximadamente 3,0 mg
(g) NaOH	c.s. pH 4,5
(h) HCl al 36%	c.s. pH 4,5
(i) agua	hasta 1 ml

La segunda formulación puede tener preferiblemente la siguiente
composición:

(a) insulina glargina	aproximadamente 3,64 mg
(b) cloruro de cinc	aproximadamente 0,06 mg
(c) glicerol al 85%	aproximadamente 20,0 mg
(d) m-cresol	aproximadamente 2,7 mg
(e) NaOH	c.s. pH 4,5
(f) HCl, 36%	c.s. pH 4,5
(g) agua	hasta 1 ml

La presente invención proporciona adicionalmente un método para tratar a un paciente con una composición de acuerdo con la presente invención, que comprende administrar la composición al paciente.

5 La presente invención proporciona además un método para tratar a un paciente con una combinación de acuerdo con la presente invención o con un kit como se describe en este documento. Más particularmente, este método comprende la administración de una combinación de acuerdo con la presente invención que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y, opcionalmente, al menos una composición
10 farmacéutica adicional, comprendiendo cada una al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 y comprendiendo la al menos una insulina y/o el al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones de peso con respecto al peso total de la composición, comprendiendo dicho método:

- (a) seleccionar una dosis de la menos una insulina a administrar,
- 15 b) seleccionar una dosis del al menos un agonista de GLP-1 a administrar,
- c) seleccionar una composición a partir de la primera, segunda y, cuando se usa, al menos una composición adicional de la composición farmacéutica que comprende las dosis de (a) y (b) en una concentración de manera que las dosis de (a) y (b) están presentes en el mismo
20 volumen, y
- d) determinar y administrar una cantidad que se corresponda con las dosis de (a) y (b).

La dosis de acuerdo con la etapa (a) y/o la etapa (b) se determina de acuerdo con la necesidad individual de los pacientes.

25 La etapa (c) del método de tratamiento de acuerdo con la presente invención puede realizarse con respecto a una tabla. Esta tabla puede ser parte de una combinación de acuerdo con la presente invención de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención o del kit de acuerdo con la presente invención. El ejemplo 2 contiene un ejemplo de una tabla de acuerdo con
30 la presente invención.

La composición de acuerdo con la presente invención, la combinación de acuerdo con la presente invención, el compuesto farmacéutico de acuerdo con la presente invención y/o el kit de acuerdo con la presente invención se destina/destinan más particularmente para tratar la diabetes mellitus, más
35 particularmente para tratar la diabetes mellitus de tipo I o de tipo II. Otras posibles

indicaciones son síntomas que están asociados con la diabetes mellitus. Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención se usa para controlar la concentración de glucosa en plasma en ayunas, postprandial y/o postabsortiva, para mejorar la tolerancia a la glucosa, para evitar la hipoglucemia, para evitar la pérdida funcional de las células β del páncreas, para perder peso y/o para evitar ganancia de peso.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de una composición de acuerdo con la presente invención, una combinación de acuerdo con la presente invención, o un kit de acuerdo con la presente invención en la preparación de una composición farmacéutica para tratar diabetes mellitus, más particularmente de tipo I o de tipo II, y/o los síntomas asociados con esta, como se describe en este documento.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para preparar una composición de acuerdo con la presente invención, una combinación de acuerdo con la presente invención, y/o un kit de acuerdo con la presente invención, que comprende la formulación de un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo con una insulina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, metionina y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para preparar una composición de acuerdo con la presente invención, que comprende la formulación de un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo con metionina y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de las composiciones de acuerdo con la invención junto con la administración de metformina, insulina glargina o AVE0010, más particularmente en una terapia complementaria para administrar metformina, insulina glargina o AVE0010.

Más particularmente, la composición comprende des Pro³⁶ exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010) y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma, insulina glargina y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma.

Se prefiere especialmente la terapia complementaria de la composición preferida en pacientes con diabetes de tipo II que no pueden controlarse suficientemente con insulina glargina y/o AVE0010. También se contemplan

pacientes con edad inferior a 50 años y/o que tienen un índice de masa corporal de al menos 30.

En la presente invención, la terapia complementaria implica más particularmente el tratamiento de la diabetes de tipo II con la composición de acuerdo con la presente invención como un complemento para metformina, AVE0010 y/o insulina glargina. La composición de acuerdo con la presente invención puede añadirse en un intervalo de tiempo de 24 horas (dosificación de una vez al día). La metformina, insulina glargina y AVE0010 pueden administrarse por medio de diferentes vías de administración. La metformina puede administrarse por vía oral, AVE0010 y la insulina glargina, en cada caso, por vía subcutánea.

Los pacientes tratados con la terapia complementaria de acuerdo con la presente invención pueden tener un valor de HbA1c (hemoglobina glicosilada) en el intervalo del 7% al 10%. Estos se encuentran preferiblemente en el intervalo de edad de 18 a 50 años.

El uso de la terapia complementaria de acuerdo con la presente invención se aplica más particularmente en pacientes en los que la diabetes de tipo II no está suficientemente controlada con metformina, AVE0010 o insulina glargina. En el caso de un control insuficiente se prefiere la terapia a través de insulina glargina o AVE0010.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de la composición de acuerdo con la presente invención como un complemento para una dieta con objeto de controlar el nivel de azúcar en sangre en pacientes con diabetes de tipo II cuando se indica la aplicación de insulina glargina y AVE0010.

Más particularmente, la metformina se administra de la siguiente manera: al menos 1,0 g/día, preferiblemente al menos 1,5 g/día durante 3 meses.

Adicionalmente la invención se explica mediante las siguientes figuras y ejemplos.

La Figura 1 muestra el contenido de la metionina oxidada Met(ox) en AVE0010 después de 1 mes de almacenamiento a diferentes temperaturas con respecto al inicio del almacenamiento. El marco muestra los valores para las formulaciones de referencia número 1 y 2 de AVE0010.

La Figura 2 muestra el contenido de impurezas de AVE0010 sin Met(ox) después de 1 mes de almacenamiento a diferentes temperaturas con respecto al inicio del almacenamiento.

Los marcos-muestran los valores de las formulaciones de referencia de AVE0010 a 25°C y a 40°C.

La Figura 3 muestra el contenido de impurezas de insulina glargina después de 1 mes de almacenamiento a diferentes temperaturas con respecto al inicio del almacenamiento. Los marcos estrechos muestran los valores de las formulaciones de referencia de insulina glargina a 25°C y a 40°C. Los marcos anchos indican las formulaciones que tienen las menores fracciones de impurezas de AVE0010.

La Figura 4: muestra el concepto de “3 cartuchos que cubren todo”.

10 Ejemplo 1

1. Propósito del estudio

Se ensayó la estabilidad física y química de las composiciones que comprenden un agonista de GLP-1 (AVE0010) y una insulina (insulina glargina, Lantus).

15 2. Formulaciones usadas

Para las formulaciones ensayadas, las sustancias se usaron en las siguientes concentraciones/cantidades:

Sustancia	Farmacopea	Fabricante	Nombre	Cantidad usada [mg/ml]
Insulina glargina		Sanofi-Aventis		3,63 7,27 10,67
AVE0010		Poly Peptide LabTorrance CA, USA		0,1 0,025
Metionina	USP	MP Biomedicals		3
Cloruro de cinc	Ph. Eur., USP, BP	Merck		0,03 0,06 0,09

Sustancia	Farmacopea	Fabricante	Nombre	Cantidad usada [mg/ml]
Glicerol, 85%	Ph. Eur., JP	Hedinger, Stuttgart		20 18
m-Cresol	Ph. Eur., USP	Hedinger, Stuttgart		2,7
Polisorbato 20	Ph. Eur., JP	Koib	Tween 20	0,02
Polisorbato 80	Ph. Eur.	SEPPIC	Tween 80	0,02
Poloxámero 188		BASF, Ludwigshafen	Lutrol F68	0,02
Cloruro de benzalconio	Ph. Eur., JP	Sigma-Aldrich		0,02
L-Lisina		Resum, F-Ham, Degussa		1,0 5,0
Acetato				1,75 3,5
NaOH	Ph. Eur., JP	Merck		0,1 N, para ajustar a pH 4,0 ó 4,5
HCl	Ph. Eur., JP	Merck		0,1 N, para ajustar a pH 4,0 ó 4,5
Agua				Hasta 1 ml

5 Cuando se menciona un factor junto con un constituyente de una formulación (por ejemplo, 1/2, 1/4, 2x, 3x, 5x como en acetato 1/2, lisina 5x, Lantus 2x y Lantus 3x), las concentraciones de la sustancia en cuestión se usaron a una concentración reducida o aumentada dependiendo del factor.

3. Método de ensayo

3.1. Estabilidad física

3.1.1. Ensayo de THT

La tioflavina T (THT) se une específicamente a las fibrillas de las proteína,
5 lo que conduce a un cambio en la fluorescencia de la THT. LA THT no se une a AVE0010 ni a insulina. La cinética de la formación de fibrillas puede medirse en presencia de la THT como el cambio de fluorescencia.

Un aumento en la fluorescencia se corresponde con la formación de
fibrillas. La forma de las curvas permite extraer conclusiones sobre la tendencia de
10 una formulación para formar fibrillas.

Las mediciones de fluorescencia se realizaron sobre un instrumento de
medición de fluorescencia Tecan Infinite 200. Para el análisis de la cinética de
fibrilación, se usó un lector de microplaca de fluorescencia a temperatura elevada
Photomed FluoDia 770. El espectro de fluorescencia de la tioflavina T se realizó
15 con un instrumento de medición de fluorescencia Tecan Infinite 200 a 23°C. La insulina (900 µl) se mezcló con 10 µl de tioflavina T (1 mM en H₂O). Después la mezcla se distribuyó en una placa de 96 pocillos negros con forma de V de Biozym (100 µl por pocillo). La emisión de fluorescencia se midió entre 470 y 600 nm (en incrementos de 1 nm) después la excitación a 450 nm con un aumento de 100, un
20 tiempo de integración de 200 µs y 25 lecturas a temperatura ambiente.

La cinética de unión de tioflavina T se midió sobre un lector de microplaca
de fluorescencia a temperatura elevada Photomed FluoDia 770. El instrumento
comprende esencialmente una lámpara halógena de cuarzo de 50 W para la
excitación, ruedas de filtro para la excitación y emisión conteniendo cada una
25 hasta 4 conjuntos de filtros y un detector PMT (tubo fotomultiplicador). La placa térmica para las placas de 96 pocillos permite una gran precisión con respecto a la temperatura (mejor de $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$).

Se añadió una solución (10 µl) de tioflavina T (10,1 mM en agua ultrapura)
a 1 ml de las formulaciones y se mezcló suavemente invirtiendo los tubos
30 pequeños varias veces. Después la mezcla se distribuyó en una placa de 96 pocillos oscuros en forma de V de Biozym (100 µl por pocillo, 8 pocillos por muestra). Todas las mediciones se realizaron con los siguientes parámetros:

Número de ciclos:	181
Filtro de excitación:	450 nm
Intervalo:	1 min

Filtro de emisión: 486 nm
Tiempo de integración: 20 ms
Control de temperatura: Temperatura convencional-modo control
Número de promedios: 4
Temperatura diana: 70°C
Atenuación: 4

Los valores medios de fluorescencia se determinaron a partir de 8 mediciones en paralelo.

3.2 Estabilidad química

5 Las formulaciones se ensayaron para determinar la estabilidad química después de la preparación (t0) o después del almacenamiento durante 1 mes a 4°C, 25°C (humedad relativa del 60%) y 40°C (humedad relativa del 75%). Las mediciones se realizaron en un instrumento de HPLC (modelo: alliance) de Water Systems, usando el método del área máxima al 100%. Para la separación, se usó un gradiente de TFA al 0,1% y acetonitrilo como la fase móvil y una columna de fase inversa C18 (Jupiter) como la fase estacionaria. Para el análisis, la formulación se trató con una solución de acetato de cinc, que condujo a la precipitación de la insulina glargina. Los precipitados se centrifugaron y sólo se analizó el sobrenadante.

15 Impurezas de insulina glargina: la cantidad de impurezas se determinó con una HPLC (Water Systems), usando el método del área máxima al 100%. Para la separación, se usó una solución tamponada con fosfato de sódico (pH 2,5) con gradientes de NaCl y acetonitrilo como la fase móvil. Se usó una columna de fase inversa C18 como la fase estacionaria.

20 4. Resumen de datos experimentales sobre la estabilidad física

Formulación		Composición	pH	THT 3 h, intensidad de fluorescencia relativa a 70°C a 486 nm
Nº	Lote			
1	630	AVE0010 convencional, escala industrial	4,5	536
2	567	AVE0010 convencional, reciente	4	518

Formulación		Composición	pH	THT 3 h, intensidad de fluorescencia relativa a 70°C a 486 nm
Nº	Lote			
3	631	Lantus convencional, escala industrial	4,0	2952
4	560	Lantus convencional, reciente	4	1566
5	568	Forma Lantus, AVE0010	4	2037
6	569	Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2	4	11763
7	570	Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato	4	69184
8	582	Forma Lantus, AVE0010, metionina	4	2053
9	583	Forma Lantus, AVE0010, tampón de acetato 1/2, metionina	4	18814
10	584	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20	4	8183
11	585	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, metionina	4	6731
12	586	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, tampón acetato 1/2	4	13897
13	587	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, tampón acetato 1/2, metionina	4	22200

Formulación		Composición	pH	THT 3 h, intensidad de fluorescencia relativa a 70°C a 486 nm
Nº	Lote			
14	588	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, tampón acetato, metionina	4	134093
15	590	Forma Lantus, AVE0010, lisina	4	3362
16	591	Forma Lantus, AVE0010, lisina, tampón acetato 1/2	4	19677
17	592	Forma Lantus, AVE0010, lisina, tampón acetato 1/2, polisorbato 20	4	30176
18	593	Forma Lantus, AVE0010 1/4	4	3107
19	594	Forma Lantus, AVE0010 1/4, lisina 5x	4	74662
20	595	Lantus 2x, AVE0010	4	4504
21	596	Lantus 3x, AVE0010	4	30251
22	604	Forma Lantus, AVE0010	4,5	4357
23	605	Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2	4,5	36338
24	606	Forma Lantus, AVE0010, tampón	4,5	72370

Formulación		Composición	pH	THT 3 h, intensidad de fluorescencia relativa a 70°C a 486 nm
Nº	Lote			
		acetato		
25	607	Forma Lantus, AVE0010, metionina	4,5	5429
26	608	Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2, metionina	4,5	34714
27	609	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20	4,5	1166
28	610	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, metionina	4,5	5564
29	611	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, tampón acetato 1/2	4,5	12115
30	612	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, tampón acetato 1/2, metionina	4,5	16397
31	613	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, tampón acetato, metionina	4,5	779
32	614	Forma Lantus, AVE0010, lisina	4,5	9726
33	615	Forma Lantus, AVE0010, lisina, tampón acetato 1/2	4,5	74027

Formulación		Composición	pH	THT 3 h, intensidad de fluorescencia relativa a 70°C a 486 nm
Nº	Lote			
34	616	Forma Lantus, AVE0010, lisina, tampón acetato 1/2, polisorbato 20	4,5	9520
35	617	Forma Lantus, AVE0010 1/4x	4,5	3713
36	618	Forma Lantus, AVE0010 1/4x, lisina 5x	4,5	83384
37	619	Lantus 2x, AVE0010	4,5	13120
38	620	Lantus 3x, AVE0010	4,5	41684
39	657	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 80, metionina	4	9309
40	658	Forma Lantus, AVE0010, poloxamer 188, metionina	4	767
41	659	Forma Lantus, AVE0010, cloruro de benzalconio, metionina	4	1040
42	660	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 80, metionina	4,5	16803
43	661	Forma Lantus, AVE0010, poloxamer 188, metionina	4,5	689

Formulación		Composición	pH	THT 3 h, intensidad de fluorescencia relativa a 70°C a 486 nm
Nº	Lote			
44	662	Forma Lantus, AVE0010, cloruro de benzalconio, metionina	4,5	942

5. Ensayo de THT

La metionina no tiene ninguna influencia sobre la tendencia a formar fibrillas. Las formulaciones tienen valores de fluorescencia parecidos a los de las formulaciones de la referencia (nº 2 y 4). Con valores aproximadamente inferiores a 6000, sin presentar tendencia a formar fibrillas.

Nº	Composición	Intensidad de fluorescencia a 486 nm
2	AVE0010 convencional	518
4	Lantus convencional	1566
8	Forma Lantus, AVE0010, metionina, pH 4	2053
25	Forma Lantus, AVE0010, metionina, pH 4,5	5429

Cuando se combinan AVE0010, Lantus y metionina con tampón acetato con o sin polisorbato 20 a pH 4, existe una mayor tendencia a formar fibrillas:

Nº	Composición	Intensidad de fluorescencia a 486 nm
2	AVE0010 convencional	518
4	Lantus convencional	1566
9	Forma Lantus, AVE0010, acetato 1/2, Met, pH 4	18814
13	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato	22200

Nº	Composición	Intensidad de fluorescencia a 486 nm
	20, acetato 1/2, Met, pH 4	
14	Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, acetato, Met, pH 4	134093

Los valores para las formulaciones 13 y 14 están claramente por encima del umbral para una tendencia a formar fibrillas.

6.1 Resumen

5 El polisorbato 20 y el polisorbato 80 pueden producir un enturbiamiento, que puede detectarse en el ensayo de doble refracción. Por lo tanto, estas dos sustancias pueden conducir a la inestabilidad física de una formulación de AVE0010 e insulina.

La adición de metionina no conduce a inestabilidad física.

10 7. Estabilidad química

7.1 Estabilidad en el momento t0

Las formulaciones que comprenden metionina (con y sin acetato sódico) tienen las cantidades de impurezas más bajas (en su totalidad, aproximadamente de 1,2 a 1,5%). Las siguientes formulaciones tienen cantidades bajas de impurezas:

15

- 8 Forma Lantus, AVE0010, metionina, pH 4
- 9 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2, metionina, pH 4
- 11 Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, metionina, pH 4
- 13 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2, polisorbato 20, metionina, pH 4
- 14 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato, polisorbato 20, metionina, pH 4
- 25 Forma Lantus, AVE0010, metionina, pH 4,5
- 26 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2, metionina, pH 4,5
- 28 Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, metionina, pH 4,5
- 30 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2, polisorbato 20, metionina, pH 4,5
- 31 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato, polisorbato 20, metionina, pH 4,5

Las formulaciones que no comprenden metionina muestran una mayor fracción de impurezas.

El polisorbato 20 no tiene influencia negativa sobre la estabilidad química de las formulaciones.

El tampón de acetato no tiene influencia negativa sobre la estabilidad química cuando éste se combina con metionina y polisorbato 20.

5 Cuando en las formulaciones existe lisina, la suma de impurezas es mayor. Lo mismo ocurre en las formulaciones que comprenden polisorbato 80, poloxamer 188 y cloruro de benzalconio.

La determinación de las impurezas de la insulina glargina reveló que todas las formulaciones tenían cantidades comparables de impurezas (del 0,3 al 0,4%).

10 7.2 Estabilidad después de 1 mes

7.2.1 Impurezas de AVE0010

Se analizó el contenido de metionina oxidada en las formulaciones. La secuencia de AVE0010 tiene un resto de metionina en la posición 14. La secuencia de la insulina glargina no tiene restos de metionina. Por lo tanto, el contenido de metionina oxidada es indicativo de oxidación de AVE0010 en el resto de metionina. Los datos se resumen en la figura 1. En su conjunto, los datos demuestran que, sin metionina a un pH de 4,5, la fracción de Met(ox) es superior a un pH de 4.0. Sin metionina como un constituyente de las formulaciones, las fracciones de Met(ox) son más altas cuando se aumenta el contenido de insulina glargina o se reduce el contenido de AVE0010..

Generalmente, las fracciones más altas de Met(ox) se midieron después del almacenamiento a 40°C/humedad relativa al 75%. En este caso, las fracciones más bajas de Met(ox)-AVE0010 (<1%) se encuentran en las formulaciones 8, 9, 11, 13, 14,25,26,28, 30 y 31. Los valores de estas formulaciones se encuentran en el intervalo de los valores para las formulaciones de referencia nº 1 y 2 de AVE0010 (marco en la figura 1).

Las impurezas de AVE0010 después de 1 mes sin Met(ox) se representan en la figura 2. Los marcos muestran los valores de las formulaciones de referencia de AVE0010 a 25°C y a 40°C. Las formulaciones que tienen los mismos o mejores valores de impureza que las formulaciones de referencia de AVE0010 se encuentran dentro o por debajo de los marcos. Lo mismo ocurre en las formulaciones 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 33 y 34 (40°C). Los valores de impureza que se encuentran por encima de los valores de impureza de las formulaciones de referencia de AVE0010 indican impurezas de insulina glargina. Generalmente, las

formulaciones que tienen un pH de 4,5 tienen menores impurezas que a un pH de 4,0.

Las siguientes formulaciones tienen, después del almacenamiento durante 1 mes a 40°C, el contenido más bajo de Met(ox) y, de manera simultánea, el contenido más bajo de otras impurezas (comparación de las figuras 1 y 2). Son mejores o iguales que las formulaciones de referencia de AVE0010:

25 Forma Lantus, AVE0010, metionina, pH 4,5

26 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2, metionina, pH 4,5

28 Forma Lantus, AVE0010, polisorbato 20, metionina, pH 4,5

30 Forma Lantus, AVE0010, tampón acetato 1/2, polisorbato 20, metionina, pH 4,5

Estas formulaciones también pertenecen a aquellas formulaciones que en el momento t0 tienen las cantidades más bajas de impurezas de AVE0010. Todas las formulaciones comprenden metionina. El polisorbato 20 no tiene efectos negativos sobre las impurezas.

Las impurezas de la insulina glargina se representan en la figura 3. Las formulaciones 3 y 4 son formulaciones de referencia para la insulina glargina. Los valores de esas formulaciones se indican como marcos estrechos. Todas las formulaciones que se identificaron con respecto a las impurezas de AVE0010 como las mejores formulaciones (marcos anchos, más particularmente las formulaciones 25, 26, 28 y 30) son, con respecto a las impurezas de la insulina glargina, mejores que las formulaciones de referencia de la insulina glargina (aproximadamente de 1,5 al 2,4% a 40°C).

Por lo tanto, puede deducirse de este experimento que la metionina engendra una estabilidad de almacenamiento aumentada de una composición que comprende una insulina (por ejemplo, Lantus) y un agonista de GLP-1 (por ejemplo AVE0010). La adición de metionina engendra integridad química de esta composición.

25 8. Conclusiones

Los datos descritos en este documento conducen a las siguientes conclusiones:

- La metionina conduce a una estabilidad química aumentada y no tiene efectos negativos sobre la estabilidad física de las formulaciones de una combinación de un agonista de GLP-1, más particularmente AVE0010, y una insulina, más particularmente Lantus. Por lo tanto, la metionina es ventajosa como un constituyente de estas composiciones.

- El acetato puede conducir a la inestabilidad física. Esta inestabilidad es mayor con el aumento de la concentración de acetato. Por lo tanto, las formulaciones de una combinación de un agonista de GLP-1, más particularmente AVE0010 y una insulina, más particularmente Lantus, sin acetato son ventajosas en comparación con las composiciones correspondientes con acetato.
- El polisorbato 20 no tiene influencia negativa sobre la estabilidad física y química de las formulaciones de una combinación de un agonista de GLP-1, más particularmente AVE0010, y una insulina, más particularmente Lantus. Combinando acetato en concentraciones más bajas (acetato 1/2) con polisorbato 20, los efectos negativos del acetato pueden compensarse parcialmente. En composiciones sin acetato, la adición de polisorbato 20 no conduce a ninguna ventaja. Por lo tanto, las formulaciones de una combinación de un agonista de GLP-1, más particularmente AVE0010, y una insulina, más particularmente Lantus, deben prepararse sin polisorbato 20.
- Lisina (a concentraciones normales y más altas), cloruro de benzalconio, polisorbato 80 y poloxamer 188 ya mostraban inestabilidad química al comienzo de los estudios (t0). Para la lisina, esto también es cierto para los resultados del ensayo de THT.

20 Ejemplo 2

El concepto "3 cartuchos que cubren todo" (figura 4)

- 3 cartuchos premezcla que tienen 3 proporciones diferentes predeterminadas:
 - (a) Mezcla A: Lantus 100 U + 66,66 µg de AVE0010 por ml
 - (b) Mezcla B: Lantus 100 U + 40 µg de AVE0010 por ml
 - (c) Mezcla C: Lantus 100 U + 25 µg de AVE0010 por ml
- Uso de los 3 cartuchos premezcla: La tabla del ejemplo en la figura 4 procede de un intervalo terapéutico de 15 a 80 U por dosis de Lantus y de 10 a 20 µg de AVE0010. Para un paciente particular, se establece o se predetermina una dosis de Lantus a administrar. La dosis predeterminada se encuentra en la columna de la izquierda. Cuando se menciona una dosis de AVE0010 correspondiente en el intervalo de 10 a 20 µg en las columnas MEZCLA A – MEZCLA C, la MEZCLA correspondiente se selecciona, se dosifica y se administra. Los intervalos se solapan: por ejemplo, cuando se necesitan de 26 a 30 U de Lantus, podría seleccionarse la Mezcla A o la

- MEZCLA B (que tienen una mayor dosis de AVE0010). Por consiguiente, ocurre lo mismo para la MEZCLA B y C. Si, por ejemplo, se determina una dosis de 50 U de insulina, entonces deben dosificarse 0,5 ml de la MEZCLA B o de la MEZCLA C. Esta dosis contiene 20 µg (MEZCLA B) o 12,5 µg (MEZCLA C) de AVE0010.
- 5
- Conclusión: Suponiendo que se consigue un efecto probable de AVE0010 en el intervalo de 10 a 15 µg y un efecto terapéutico en el intervalo de 15 a 22 µg, casi todos los pacientes que reciben dosis de Lantus de 15-80 U pueden recibir del mismo modo dosis terapéuticas de AVE0010 en el
- 10
- intervalo de 10 a 20 µg cuando usan uno de los tres cartuchos de premezcla, que contienen tres proporciones Lantus : AVE0010 diferentes (Mezcla A, B o C). Debido al amplio intervalo de proporciones posibles de Lantus con respecto a AVE0010, las proporciones en los cartuchos pueden ajustarse con precisión de manera por cada dosis de Lantus en al menos un
- 15
- cartucho se incluya una dosis de AVE0010 deseada.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida que comprende un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, una insulina y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición comprende metionina.
5
2. La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición comprende un conservante farmacéuticamente aceptable y/o un agente de isotonicidad farmacéuticamente aceptable.
10
3. La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende m-cresol y/o glicerol.
15
4. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene un pH en el intervalo de 3,5 a 5.
- 20 5. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende metionina en una cantidad que varía de 0,5 mg/ml a 20 mg/ml, más particularmente en una cantidad que varía de 1 mg/ml a 5 mg/ml.
- 25 6. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición presenta integridad química después del almacenamiento durante 6 meses a una temperatura de +25°C.
7. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición presenta integridad física después del almacenamiento durante 6 minutos a una temperatura de 25°C.
30
8. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agonista de GLP-1 se selecciona del grupo constituido por GLP-1 y análogos y derivados del mismo, exendina-3 y análogos y
35

derivados de la misma, exendina-4 y análogos y derivados de la misma, en la que el agonista de GLP-1 se selecciona preferiblemente del grupo constituido por desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y exendina 4.

5 9. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la insulina se selecciona del grupo constituido por insulinas humanas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas.

10 10. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la insulina se selecciona del grupo constituido por insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32), insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29}, insulina humana B28Asp e insulina humana B29Lys(ε-tetradecanoil),desB30.

15 11. La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene los siguientes constituyentes:

(a) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

(b) insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32),

(c) cloruro de cinc,

20 (d) m-cresol (opcional),

(e) L-metionina,

(f) glicerol,

(g) ácido clorhídrico, necesario para el ajuste a un pH de aproximadamente 4,5,

(h) solución de NaOH, necesario para el ajuste a un pH de aproximadamente 4,5, y

25 (i) agua.

12. La composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una composición inyectable.

30 13. La composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

14. Una combinación que comprende una primera composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y una segunda
35 composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, y, opcionalmente, al menos una composición farmacéutica adicional como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo cada una al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 y conteniendo la al menos una insulina y/o el al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones de peso con respecto al peso total de la composición.

15. La combinación como se reivindica en la reivindicación 14, en la que las fracciones de peso de la al menos una insulina y del al menos un agonista de GLP-1 pueden seleccionarse en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica, y, cuando se usa, la al menos una composición farmacéutica adicional de manera que las composiciones farmacéuticas contengan diferentes proporciones de insulina con respecto al agonista de GLP-1, basándose en la fracción de peso.

16. La combinación como se reivindica en la reivindicación 14 ó 15, en la que la primera, segunda y, cuando se usa, composición (o composiciones) adicional contienen la al menos una insulina en una fracción de peso sustancialmente idéntica y el al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones de peso.

17. La combinación como se reivindica en la reivindicación 14 ó 15, en la que la primera, segunda y, cuando se usa, composición (o composiciones) adicional contienen el al menos un agonista de GLP-1 en una fracción de peso sustancialmente idéntica y la al menos una insulina en diferentes fracciones de peso.

18. Un kit que comprende una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17.

19. El uso de una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de una combinación como se reivindica en las reivindicaciones 14 a 17 o de un kit como se reivindica en la reivindicación 18 en la preparación de un compuesto farmacéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus.

20. Un método para preparar una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una combinación como se reivindica en las reivindicaciones 14 a 17 o un kit como se reivindica en la reivindicación 18, que comprende formular un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo con una insulina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, metionina y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Un método para tratar un paciente con una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una combinación como se reivindica en las reivindicaciones 14 a 17 o un kit como se reivindica en la reivindicación 18, que comprende administrar la composición al paciente.

22. El uso de la composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 18 junto con la administración de metformina, una insulina y/o un agonista de GLP-1, y/o una sal farmacológicamente tolerable.

23. El uso como se reivindica en la reivindicación 22, que comprende una terapia complementaria, más particularmente con una insulina y/o un agonista de GPL-1.

24. El uso de la composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 22 y 23, en la que la terapia se aplica a pacientes en los que la diabetes de tipo II no se controla suficientemente con una insulina y/o un agonista de GLP-1.

25. El uso de la composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 como un complemento para una dieta con objeto de controlar el nivel de azúcar en sangre en pacientes con diabetes de tipo II cuando se indica la aplicación de una insulina o de un agonista de GLP-1.

26. El uso de la composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 22 y 23, en la que los pacientes tratados tienen un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10%.

27. El uso de la composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 22, 23 y 24 para tratar la diabetes de tipo II y/o la obesidad.

RESUMEN

Una composición líquida que comprende un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, una insulina y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma, y, opcionalmente, al menos un
5 excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición comprende metionina, como terapia complementaria con metformina cuando sea apropiado.

Figura 1: Productos de oxidación después de 1 mes de almacenamiento

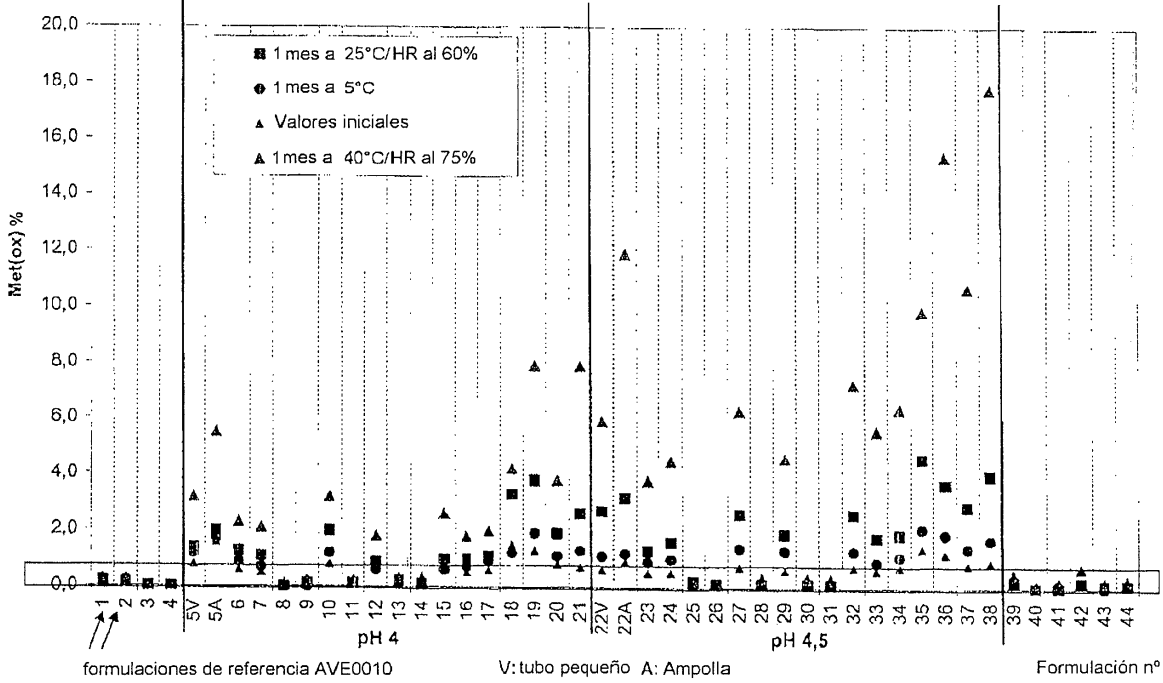


Figura 2: Impurezas después de 1 mes de almacenamiento sin Met(ox)

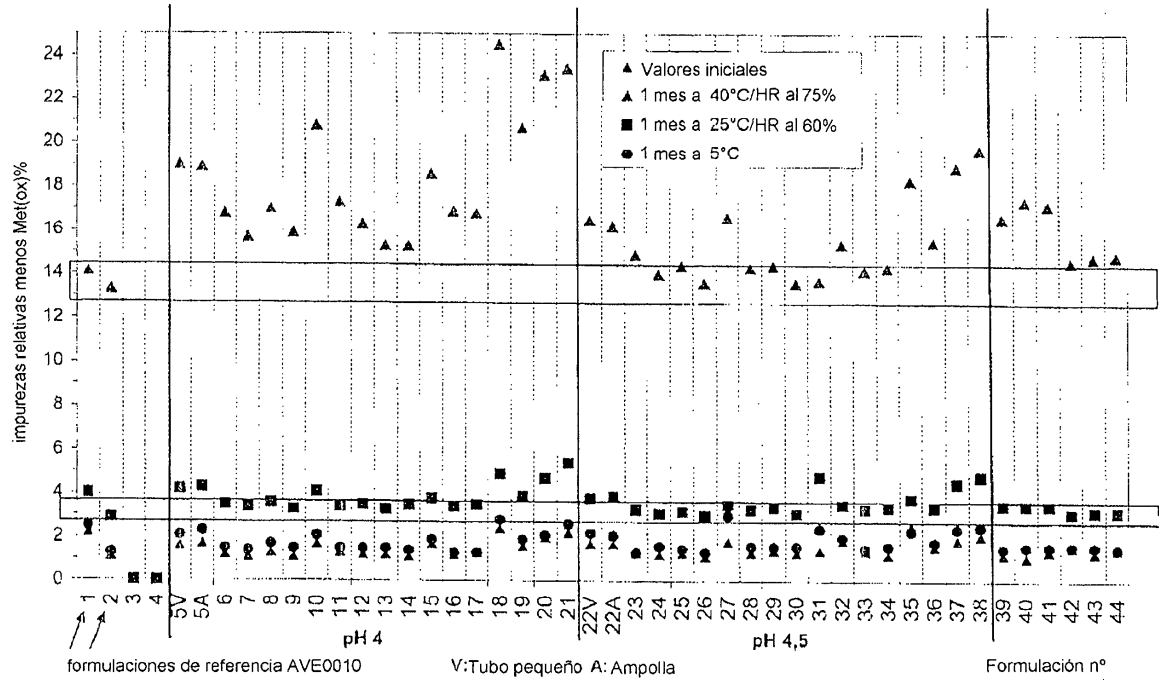
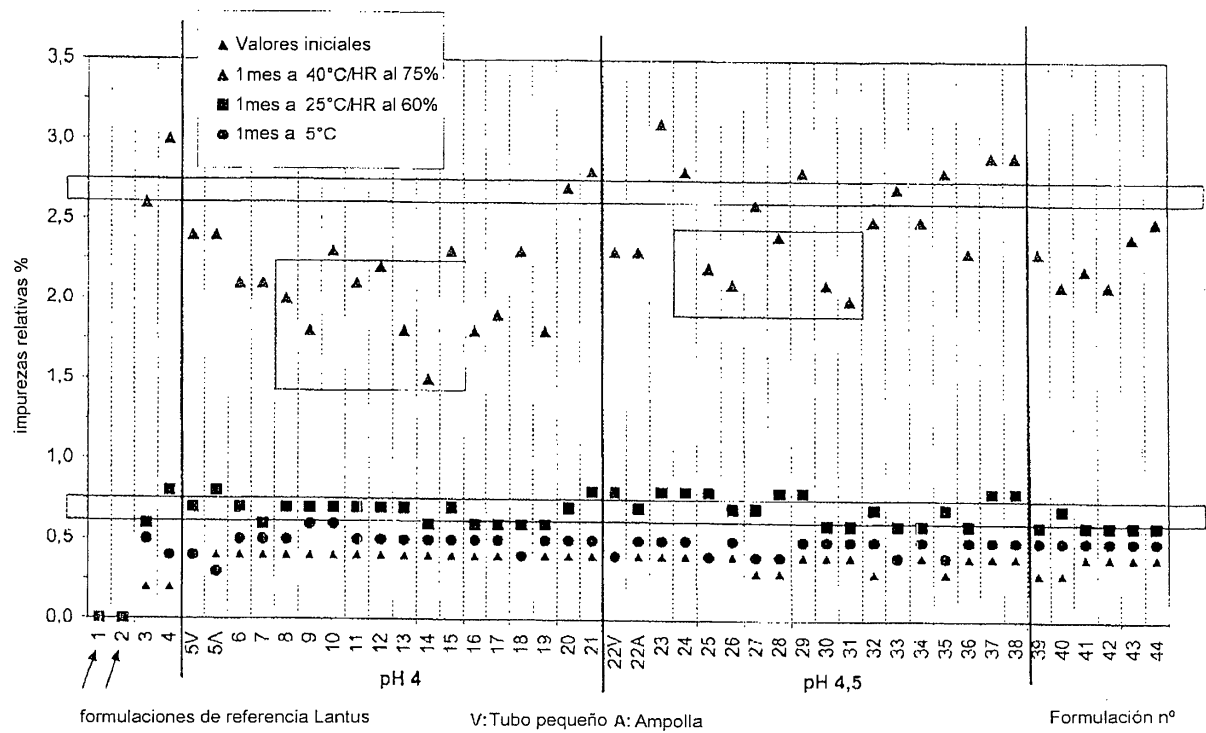


Figura 3: Impurezas de insulina glargina después de 1 mes de almacenamiento



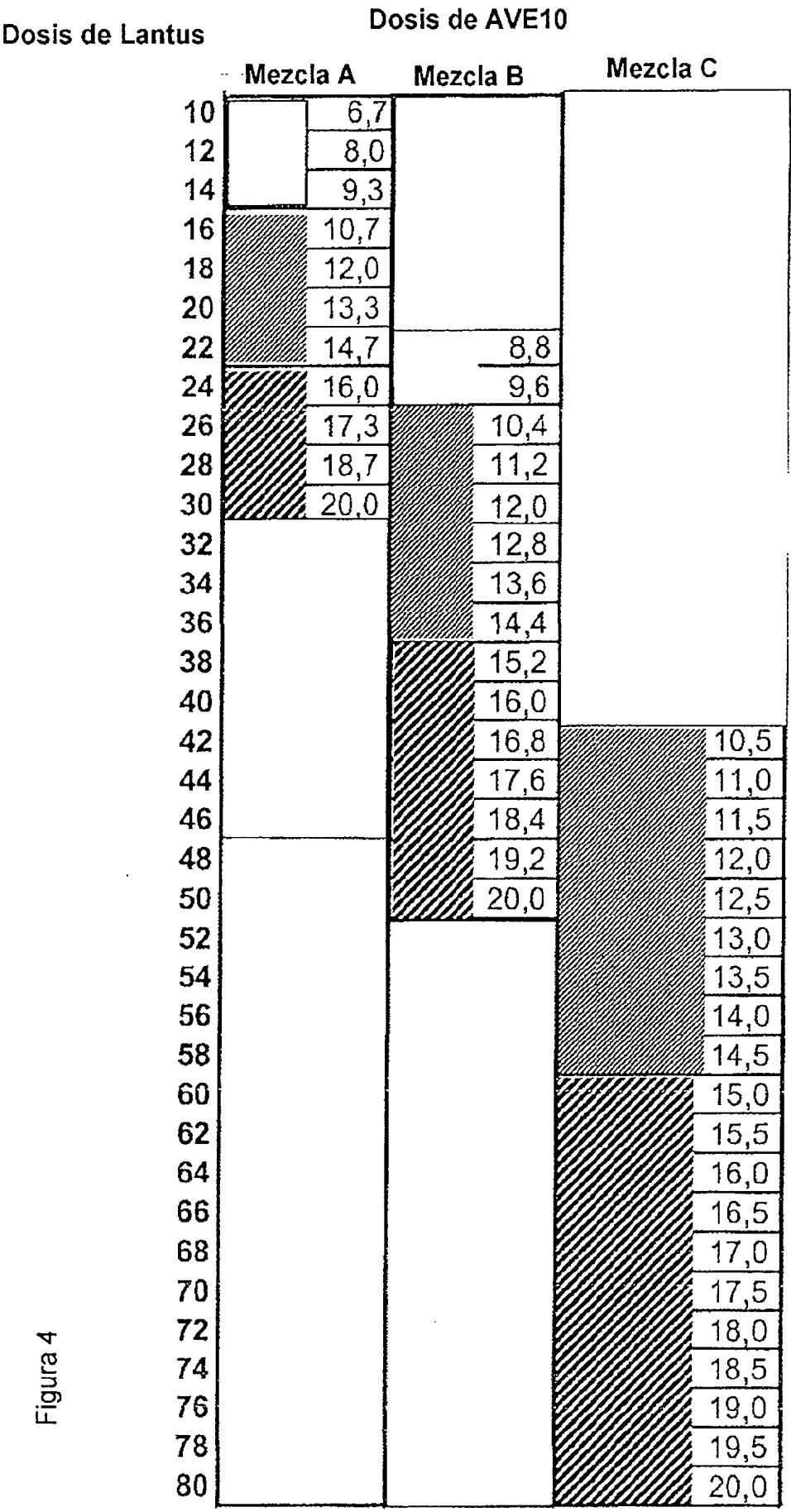


Figura 4

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS				
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____				
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:				
(51) Clasificación Internacional :						
(71) Solicitante(s)		SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH				
(72) Inventor(es)		HAGENDORF, Annika, HAUCK, Gerrit, MÜLLER, Werner, SCHOETTLE, Isabell, SIEFKE-HENZLER, Verena, TERTSCH, Katrin				
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO				
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		10 2009 052 831.8		13/11/2009		DE
		10 2010 020 902.3		18/05/2010		DE
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 19/05/2011		
Fecha de presentación de la solicitud: 11/11/2010				N° publicación: WO 2011/058083 A1		
No. de solicitud PCT/EP2010/067250						
(54) Titulo: COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y METIONINA						

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN		
	___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad <u>X</u> PCT		

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) HAGENDORF, Annika HAUCK, Gerrit MÜLLER, Werner SCHOETTLE, Isabell SIEFKE-HENZLER, Verena TERTSCH, Katrin
(31) No. Prioridad 10 2009 052 831.8, 10 2010 020 902.3	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(32) Fecha 13/11/2009, 18/05/2010	
(33) País DE, DE	
(54) Título COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y METIONINA	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 11/11/2010 No. de solicitud PCT/EP2010/067250	(87) Publicación internacional Fecha 19/05/2011 No. Publicación WO 2011/058083 A1

Resumen reivindicación (es):

- Una composición líquida que comprende un agonista GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, una insulina y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición comprende metionina.
- La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición comprende un conservante farmacéuticamente aceptable y/o un agente de isotonicidad farmacéuticamente aceptable.
- La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende m-cresol y/o glicerol.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene un pH en el intervalo de 3,5 a 5.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende metionina en una cantidad que varía de 0,5 mg/ml a 20 mg/ml, más particularmente en una cantidad que varía de 1 mg/ml a 5 mg/ml.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición presenta integridad química después del almacenamiento durante 6 meses a una temperatura de +25°C.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición presenta integridad física después del almacenamiento durante 6 minutos a una temperatura de 25°C.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agonista de GLP-1 se selecciona del grupo constituido por GLP-1 y análogos y derivados del mismo, exendina-3 y análogos y derivados de la misma, exendina-4 y análogos y derivados de la misma, en la que el agonista de GLP-1 se selecciona preferiblemente del grupo constituido por desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y exendina 4.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la insulina se selecciona del grupo constituido por insulinas humanas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la insulina se selecciona del grupo constituido por insulina se selecciona del grupo constituido por insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32), insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29}, insulina humana B28Asp e insulina humana B29Lys(ε-tetradecanoil), desB30.
- La composición líquida como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene los siguientes constituyentes:
 - desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂
 - insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)
 - cloruro de cinc
 - m-cresol (opcional)
 - L-metionina
 - Glicerol
 - Ácido clorhídrico, necesario para el ajuste a un pH de aproximadamente 4,5
 - Solución de NaOH, necesario para el ajuste a un pH de aproximadamente 4,5, y
 - Agua.

...

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT X

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

X

Indicación que se solicita una PCT

X

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

X

Dibujos de ser estos pertinentes

X

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa X

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐