

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-077071- -00000-0000
Fecha: 2012-05-10 14:51:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

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 Y METIONINA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 38/26, A61P 3/10,
A61K 47/18

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt,
ALEMANIA

74. APODERADO: DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-077071- -00000-0000 Fecha: 2012-05-10 14:51:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 88
--	--

DIRECCIÓN DE NUE
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/EP2010/067249	Fecha 11/11/2010
Publicación Internacional No.		WO 2011/058082 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 Y METIONINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 38/26, A61P 3/10, A61K 47/18			
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		Brüningstrasse 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. BRUNNER-SCHWARZ		ANETTE	ALEMANA
2. MÜLLER		WERNER	ALEMANA
3. SIEFKE-HENZLER		VERENA	ALEMANA
4.			
5.			
6.			
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.			
5.			
6.			
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 052 832.6	2009/11/13
2. ALEMANIA		DE	10 2010 011 919.9	2010/03/18
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
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.				
☐ 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			
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.				
☐ 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			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ 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° 12-0042125, 12-0042127	Fecha: Abril 30, 2012	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Margarita Castellanos Abondano 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: 25		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 6		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 - 0042125
		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. 12-077071- -00000-0000
Fecha: 2012-05-10 14:51:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0042127
		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
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00 300.000.00
			\$300.000.00
			=====

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-077071- -00000-0000
Fecha: 2012-05-10 14:51:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

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 fábrica de servicio, colectivas o defensivas; depósitos de nombres y enseñas 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

Brüningsstraße 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 (unsere) industriellen Eigentums, und zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten, damit sie uns vertreten vor jedweder Behörde oder Person der Verwaltung, im Verwaltungsstreife fahren 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 Namensoder 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, kassiert, 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.

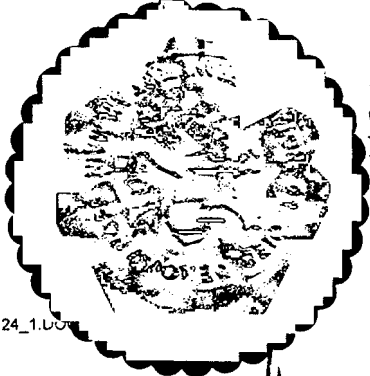
To document the power of representation regarding Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, (formerly: Aventis Pharma Deutschland GmbH), Frankfurt am Main, a certified copy of an instrument dated July 18, 2005 granting "Handlungsvollmacht" to Dr. Dieter Breuer for Sanofi-Aventis Deutschland GmbH is attached; 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.

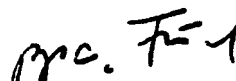
Sie sind ermächtigt, innerhalb Ihres Aufgabengebietes im Rahmen der jeweils gültigen Unterschriftenrichtlinie von Aventis Pharma Deutschland GmbH zu zeichnen. Hierbei ist nach § 57 HGB der Zusatz „i.V.“ vor Ihrem Namen zu verwenden.

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

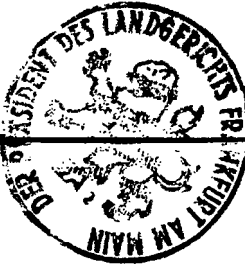
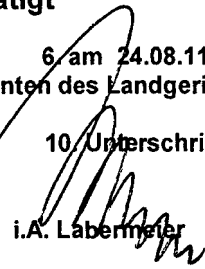
Bestätigt

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)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 SET 20 11:42
DELEGACIONES
BOGOTA, C.

APOSTILLE

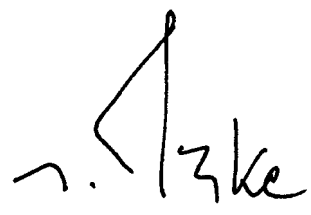
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 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

INSTRUMENTADO
RELACIONES EXTERIORES
695183
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
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)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/058082 A1

PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP2010/067249

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. November 2010 (11.11.2010)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102009052832.6

13. November 2009 (13.11.2009)

DE

102010011919.9

18. März 2010 (18.03.2010)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünningstraße 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):

BRUNNER-SCHWARZ, Anette [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE). MÜLLER, Werner [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).
- (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, LV, 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), curasisches (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)



WO 2011/058082 A1

- (54) Title:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GLP-1 AGONIST AND METHIONINE
- (54) Bezeichnung :

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG UMFASSEND EINEN GLP-1-AGONISTEN UND METHIONIN
- (57) Abstract:

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

Flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten 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 und/oder mit langwirksamen Insulinen/Insulinderivaten.

Beschreibung

Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten und Methionin

- 5 Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist eine flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, wobei die Zusammensetzung dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Methionin enthält.
- 10 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 Behandlung von Diabetes mellitus. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen
- 15 Zusammensetzung, umfassend Formulieren eines GLP-1-Agonisten oder/und eines pharmakologisch tolerierbaren Salzes davon mit Methionin und gegebenenfalls mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff. Noch ein weiterer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung, umfassend Verabreichen der
- 20 Zusammensetzung an den Patienten.
- Übliche Zusammensetzungen von GLP-1-Verbindungen enthalten ein Isotonisierungsmittel, einen Puffer zur Einstellung des pH-Wertes und einen Konservierungsstoff.
- 25 WO2001/04156 (Zealand Pharmaceuticals) offenbart eine flüssige Zusammensetzung aus des Ser³⁹-Exendin-4(1-39)-NH₂), Natriumdihydrogenphosphat und Konservierungsmitteln.
- 30 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 Modifikationen der Aminosäurebausteine von Exendin-4(1-39) bewirkt, z.B. an den Positionen Gln13, Met14, Trp25 oder Asn28.

- 5 WO 2005/021022 (Novo Nordisk) offenbart eine flüssige Zusammensetzung umfassend acetyliertes GLP-1, Phenol als Konservierungsstoff, Mannitol und Glycerin als Isotonisierungsmittel und optional einen Puffer.
- 10 WO 2006/051110 (Novo Nordisk) offenbart flüssige Zusammensetzungen, welche Liraglutid (GLP-1-Verbindung), Poloxamer 188 oder Poloxamer 407 (Pluronic F-127) als oberflächenaktive Substanz, Phenol, Propylenglycol und Natriumphosphat (pH 7,7) enthält. Zugabe von Poloxamer-188 oder Poloxamer-407 führten zu einer Stabilisierung.
- 15 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-Agonisten.
- 20
- 25 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)
- 30 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.

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 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 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)

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)

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)

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)

5

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, die Stabilität von flüssigen Formulierungen umfassend einen GLP-1-Agonisten zu erhöhen. Insbesondere soll die physikalische und chemische Integrität verbessert werden. Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, dass der GLP-1-Agonist mit Methionin formuliert wurde.

10

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

15

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass durch den Zusatz von Methionin die Lagerstabilität einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung verbessert werden kann, indem der Anteil der Oxidationsprodukte von Methionin, der Proteine mit hohem Molekulargewicht und der gesamten Verunreinigungen verringert wird. Diese Parameter sind einzeln oder zusammen ein Maß für die chemische Integrität der

20

Zusammensetzungen.

Ferner wurde überraschenderweise gefunden, dass die biologische Aktivität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen durch den Zusatz von Methionin erhöht wurde.

25

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

30

Eine Reihe üblicher Bestandteile von Formulierungen von GLP-1-Agonisten können nachteilig für die chemische oder/und physikalische Integrität und die Lagerstabilität von Formulierungen sein, welche einen GLP-1-Agonisten enthalten. Dies sind zum Beispiel

Polysorbat 20, Polysorbat 80, Poloxamer 188, Benzalkoniumchlorid und Lysin. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind daher bevorzugt frei von diesen Bestandteilen.

- 5 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, wobei die Zusammensetzung dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Methionin enthält.
- 10 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. Methionin kann in 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.
- 15 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 insbesondere frei von Partial- und Fettsäureester und -ether des Glycerins und Sorbitols
- 20 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 Zusammensetzung frei von mindestens einer Substanz ausgewählt aus Polysorbat,
- 25 Polysorbat und Poloxamer.
- Insbesondere ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im wesentlichen frei, bevorzugt frei von Polysorbat, wie z. B. Polysorbat 20.
- 30 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.

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

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

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

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann eine oder mehrere Substanzen
15 enthalten, welche üblicherweise zur Pufferung des pH-Wertes verwendet werden (Puffersubstanzen). Beispiele derartiger Puffersubstanzen sind Acetat, Citrat und Phosphat z.B. in Mengen von bis zu 5 mg/ml, bis zu 4 mg/ml, bis zu 3 mg/ml oder bis zu 2 mg/ml.

20 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ebenso im wesentlichen frei von Puffersubstanzen sein. Ebenso kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Puffersubstanzen sein.

Die erfindungsgemäße Erfindung kann im wesentlichen frei von Citrat, Acetat und/oder
25 Phosphat sein, oder auch frei von Citrat, Acetat und/oder Phosphat sein.

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

30 Insbesondere enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung kein Insulin.

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 physiologischer pH liegt bevorzugt im Bereich von pH 2,5 -8,5, stärker bevorzugt pH 4,0 bis 8,5, noch stärker
5 bevorzugt pH 4,0 bis 6,0. Besonders bevorzugt ist ein pH-Wert von etwa 4,5. Zur Einstellung des pH-Wertes sind physiologisch unbedenkliche verdünnte Säuren (typischerweise HCl) bzw. Laugen (typischerweise NaOH) geeignet.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ein geeignetes Konservierungsmittel
10 enthalten. Geeignete Konservierungsmittel sind z.B. Phenol, m-Kresol, Benzylalkohol und/oder p-Hydroxybenzoesäureester. Bevorzugt ist m-Kresol.

Ferner kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung geeignete Isotonisierungsmittel enthalten. Geeignet sind z.B. Glycerin, Dextrose, Lactose, Sorbitol, Mannitol, Glucose,
15 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.

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

25 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 wenigstens 98% der Aktivität zum Ausgangszeitpunkt auf.

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

- Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine biologische Aktivität des GLP-1-Agonisten von wenigstens 89% oder wenigstens 90% bei Lagerung für 6 Monate bei 25°C auf. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung weist
- 5 vorzugsweise eine biologische Aktivität des GLP-1-Agonisten von wenigstens 45% oder wenigstens 50% bei Lagerung für 6 Monate bei 40°C auf.

Die erfindungsgemäße Formulierung weist insbesondere nach Lagerung von 1 Monat, 2 Monaten, 3 Monaten, 4 Monaten oder 6 Monaten eine chemische Integrität auf.

- 10 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 wenigstens 98% des Wirkstoffs zum Ausgangszeitpunkt in im wesentlichen chemisch unveränderter Form enthält.
- 15 Chemische Integrität kann die chemische Integrität des GLP-1-Agonisten bedeuten. GLP-1-Agonisten können einen Methioninrest enthalten (z.B. Position 14 in AVE0010). Chemische Integrität des GLP-1-Agonisten bedeutet insbesondere, dass die Oxidation dieses Methioninrestes verhindert wird. Hierbei bedeutet chemische Integrität insbesondere, dass der Anteil an oxidiertem Methionin in Bezug auf das gesamte
- 20 Methionin im GLP-1-Agonisten bei Lagerung für 1, 2, 3, 4 oder 6 Monate kleiner als 0,7%, kleiner als 0,6%, kleiner als 0,5 %, kleiner als 0,4% oder kleiner als 0,3 % ist. Die Lagerung kann z.B. bei 5°C, 25°C oder 40°C erfolgen. Bevorzugt ist eine Lagerung für 6 Monate bei 5°C, wobei der Anteil an oxidiertem Methionin kleiner als 0,3% ist. Ebenso bevorzugt ist eine Lagerung für 6 Monate bei 25°C, wobei der Anteil an oxidiertem
- 25 Methionin kleiner als 0,7%, kleiner als 0,6%, kleiner als 0,5 %, kleiner als 0,4% oder kleiner als 0,3 % ist. ist. Ebenso bevorzugt ist eine Lagerung für 6 Monate bei 40°C, wobei der Anteil an oxidiertem Methionin kleiner als 1 %, kleiner als 0,7%, kleiner als 0,6%, kleiner als 0,5 %, kleiner als 0,4% oder kleiner als 0,3 % ist.
- 30 Chemische Integrität kann ein möglichst geringer Anteil an gesamten Verunreinigungen in der erfindungsgemäßen Formulierung bedeuten. Der Anteil der gesamten Verunreinigungen in Bezug auf die Gesamtmasse des in der Formulierung

vorhandenen GLP-1-Agonisten bei Lagerung für 6 Monate bei 40°C ist insbesondere kleiner als 50%, kleiner als 10% bei Lagerung bei 25°C oder/und kleiner als 1,8% bei Lagerung bei 5°C.

- 5 Chemische Integrität kann ein möglichst geringer Anteil an Proteinen mit hohem Molekulargewicht in der erfindungsgemäßen Formulierung bedeuten. Der Anteil an Proteinen mit hohem Molekulargewicht in Bezug die Gesamtmasse des in der Formulierung vorhandenen GLP-1-Agonisten bei Lagerung für 6 Monate bei 40°C ist insbesondere kleiner als 5%, kleiner als 4%, kleiner als 3% oder kleiner als 2%. Bei
- 10 Lagerung für 6 Monate bei 25°C ist der Anteil an Proteinen mit hohem Molekulargewicht in Bezug die Gesamtmasse des in der Formulierung vorhandenen GLP-1-Agonisten insbesondere kleiner als 0,8%, kleiner als 0,7% oder kleiner als 0,6%.

- Die erfindungsgemäße Formulierung weist insbesondere nach Lagerung von 1 Monat, 2
- 15 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 wenigstens 98% des Wirkstoffs zum Ausgangszeitpunkt in im wesentlichen physikalisch unveränderter Form enthält.

- 20 Physikalische Integrität kann die Integrität des GLP-1-Agonisten bedeuten. Physikalische Integrität bedeutet insbesondere, dass der GLP-1-Agonist keine Aggregationen bilden, wie z.B. Fibrillen.

- 25 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.

- 30 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 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.

5

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.

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 entsprechenden Positionen in Exendin-3), wobei auch nicht-natürliche Aminosäuren wie Met(O) (Methioninsulfioxid 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.

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

30

Pharmazeutisch tolerierbare Salze können in einem weiteren Verfahrensschritt nach Abschluss der Syntheseyklen des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellt werden. Die Herstellung von pharmazeutisch tolerierbaren Salzen von Peptiden ist dem Fachmann bekannt. Ein bevorzugtes pharmazeutisch tolerierbares Salz ist Acetat.

5

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.

- 10 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,

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

15 davon.

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

desPro³⁶[Asp²⁸]Exendin-4 (1-39),

20 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),

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

25 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.

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.

- 5 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,

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

- 10 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,

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

- 15 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,

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

- 20 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,

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,

H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

5 desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]Exendin-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸] Exendin-4(1-39)-NH₂,

desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-

10 NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-

(Lys)₆-NH₂ und pharmakologisch tolerierbaren Salzen davon.

Ebenso kann der GLP-1-Agonist ausgewählt sein aus GLP-1 und Analoga und

15 Derivaten von GLP-1. Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoyl)))GLP-1(7-37) [Liraglutide] und einem pharmakologisch tolerierbaren Salz davon.

Ein weiterer bevorzugter GLP-1-Agonist ist AVE0010. AVE0010 weist die Sequenz

20 desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ auf (SEQ ID NO:1). Ebenso sind pharmakologisch tolerierbare Salze von AVE0010 bevorzugt.

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.

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

- (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (z.B. etwa 0,1 mg/mL),
- (b) Natriumacetat-Trihydrat (etwa 3,5 mg/mL),
- (c) m-Kresol (etwa 2,7 mg/mL),
- (d) L-Methionin (etwa 3 mg/mL),
- 5 (e) 85%iges Glycerin (etwa 18 mg/mL),
- (f) etwa 0,1N Salzsäure, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5 erforderlich,
- (g) etwa 0,1N NaOH-Lösung, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5 erforderlich, und
- 10 (h) Wasser.

Insbesondere besteht die erfindungsgemäße Formulierung aus den genannten Bestandteilen (a) bis (h).

- 15 "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 vorhanden sein können.

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

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

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

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist insbesondere zur Behandlung von Diabetes mellitus vorgesehen, insbesondere zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II. Weitere mögliche Indikationen sind Symptome, welche mit Diabetes mellitus assoziiert sind. Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur

5 Einstellung der nüchternen, der postprandialen oder/und der postabsorptiven Plasmaglukosekonzentration, zur Verbesserung der Glucosetoleranz, zur Prävention einer Hypoglykämie, zur Prävention eines Funktionsverlustes der β -Zellen des Pankreas, zur Gewichtsabnahme oder/und zur Prävention einer Gewichtszunahme eingesetzt.

10

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung 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.

15

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.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zusammen mit der Verabreichung von Metformin, Sulfonylharnstoff oder Glitazonen, einem langwirksamen Insulin/Insulinderivat und/oder einer

25 Kombination davon, insbesondere in einer add-on Therapie zur Verabreichung von Metformin.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Patienten, deren Blutzucker nicht hinreichend durch die Gabe von Metformin, Sulfonylharnstoff oder Glitazonen, einem langwirksamen Insulin/Insulinderivat und/oder einer Kombination davon, kontrolliert bzw. eingestellt werden kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Patienten mit Diabetes Typ II als Zusatz zu einer Diät, um die Blutzuckereinstellung/Kontrolle zu verbessern.

5

Insbesondere enthält die Zusammensetzung des Pro³⁶ Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010) Liraglutide und/oder ein pharmakologisch tolerierbares Salz zusammen mit Methionin und/oder ein pharmakologisch tolerierbares Salz.

- 10 Als langwirksames Insulinderivat wird insbesondere Lantus[®], N^{EB29}-tetradecanoyl des (B30) Humaninsulin oder Insuman[®] genannt.

Besonders bevorzugt ist die add-on Therapie mit Metformin und/oder einem langwirksamen Insulin/Insulinderivat und/oder einem pharmakologisch tolerierbarem

- 15 Salz davon zur Behandlung von Diabetes Typ II und/oder Obesity, insbesondere von Patienten, die jünger sind als 50 Jahre und/oder einen Bodymaß Index von mindestens 30 haben.

In der vorliegenden Erfindung beinhaltet die add-on Therapie insbesondere die

- 20 Behandlung von Diabetes Typ II mit Metformin und AVE0010. Metformin und AVE0010 kann verabreicht werden in einem Zeitintervall von 24 h. Metformin und AVE0010 kann jeweils verabreicht werden in einer one-a-day Dosierung. Metformin und AVE0010 können verabreicht werden mittels verschiedener Verabreichungswege. Metformin kann oral verabreicht werden, AVE0010 subkutan.

- 25 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.

Die Verwendung in der erfindungsgemäßen add-on Therapie ist insbesondere

- 30 anwendbar an Patienten, bei denen Diabetes Typ II nicht hinreichend mit Metformin alleine kontrolliert werden kann.

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

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

5

Legenden

Die Figuren 1 und 2 zeigen den prozentualen Gehalt an oxidiertem Methionin Met(ox) in Bezug auf das gesamte in AVE0010 vorhandene Methionin nach Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen. 1: Ausgangszeitpunkt t0. 2: Lagerung für 1 Monat. 3: Lagerung für 3 Monate. 3: Lagerung für 6 Monate. Figur 1: Ansatz 894. Figur 2: Ansatz 897.

Die Figuren 3 und 4 zeigen den prozentualen Gehalt an Proteinverunreinigungen mit hohem Molekulargewicht (in Bezug auf AVE0010) nach Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen. 1: Ausgangszeitpunkt t0. 2: Lagerung für 1 Monat. 3: Lagerung für 3 Monate. 3: Lagerung für 6 Monate. Figur 3: Ansatz 894. Figur 4: Ansatz 897.

Die Figuren 5 und 6 zeigen den prozentualen Gesamtgehalt an Verunreinigungen (in Bezug auf AVE0010) nach Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen. 1: Ausgangszeitpunkt t0. 2: Lagerung für 1 Monat. 3: Lagerung für 3 Monate. 3: Lagerung für 6 Monate. Figur 5: Ansatz 894. Figur 6: Ansatz 897.

25 Beispiel 1

Flüssige Zusammensetzung umfassend AVE0010 und Methionin

Ziel der Untersuchung ist die Beurteilung der chemischen oder/und physikalischen Stabilität von Formulierungen von AVE0010 (Lösung zur Injektion, 0,1 mg/ml) mit und ohne Methionin, wenn das Produkt in Patronen unter Langzeitbedingungen und beschleunigten Bedingungen für bis zu 6 Monate gelagert wird.

Folgende Zusammensetzungen werden getestet:

- 5 Zusammensetzung A (2 parallele Ansätze AVE0010_09_894_A und AVE0010_09_897_A)

Substanz	Spezifikation gemäß Arzneibuch	Menge pro Einheit
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Natriumacetat-Trihydrat	Ph.Eur./USP	3,50 mg
m-Kresol	Ph.Eur./USP	2,70 mg
85%iges Glycerin	Ph.Eur./USP	18,00 mg
0,1N Salzsäure	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
0,1N NaOH-Lösung	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
Wasser zur Injektion (Wfi)	Ph.Eur./USP	ad 1,0 ml

- 10 Zusammensetzung B (2 parallele Ansätze AVE0010_09_894_B und AVE0010_09_897_B)

Substanz	Spezifikation gemäß Arzneibuch	Menge pro Einheit
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Natriumacetat-Trihydrat	Ph.Eur./USP	3,50 mg
m-Kresol	Ph.Eur./USP	2,70 mg
L-Methionin	Ph.Eur./USP	3,00 mg
85%iges Glycerin	Ph.Eur./USP	18,00 mg
0,1N Salzsäure	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
0,1N NaOH-Lösung	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
Wasser zur Injektion (Wfi)	Ph.Eur./USP	ad 1,0 ml

Die Formulierungen werden in Einheiten gelagert, welche für klinische Studien und zum Vertrieb vorgesehen sind

Bezeichnung	Beschreibung
Injektionskartusche	Kartusche, 3 ml farblos, Typ I-Glas (Ph.Eur.), SAP-Nr. 100922
Bördeldeckel und darin eingelegt eine graue Dichtungsscheibe	7,5 mm Bördeldeckel: Aluminium Dichtungsscheibe (außen): Isoprengummi, Mat. Nr. 7773/35 Dichtungsscheibe (innen): Brombutylgummi, , Mat. Nr. 4780/40 Typ I-Verschluß (Ph. Eur./USP) SAP-Nr. 164571
Kolbenstopfen	9,2 x 11 mm Brombutylgummi, schwarz SAP-Nr. 120521

5

Lagerzeiten, Lagerbedingungen, Testzeitpunkte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Bedingung	Testintervalle (Monate)			
	0	1	3	6
Langzeitlagerung				
+5 ± 3°C	x	x	x	x
Beschleunigte Bedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit)				
+25 ± 2°C/60 ± 5% RH		x	x	x
+40 ± 2°C/75 ± 5% RH		x	x	x

10

Die Formulierungen werden liegend gelagert. RH bedeutet relative Luftfeuchte. Testzeitpunkt 0 ist der Ausgangszeitpunkt. Die Messergebnisse zum Zeitpunkt 0

werden als Referenz für alle getesteten Bedingungen verwendet. Während der Tests werden die Proben bei $+5 \pm 3^\circ\text{C}$ gelagert.

Die physikalische und chemische Stabilität der gelagerten Formulierungen wird anhand der folgenden Tests bestimmt.

- Beschreibung
- Klarheit der Lösung und deren Farbe
- pH
- Chemische Stabilität (Reinheit und Verunreinigungen, bestimmt durch HPLC, insbesondere Anteil der Oxidationsprodukte und der gesamten Verunreinigungen)
- Proteine mit hohem Molekulargewicht, bestimmt durch HPSEC
- Sichtbare Partikel
- biologische Aktivität der Formulierungen

15 Ergebnisse

Die Formulierungen wurden getrennt für die parallelen Ansätze (894 und 897) auf folgende Parameter untersucht:

- **Biologische Aktivität von AVE0010.** Bei 5°C und 25°C betrug die Aktivität auch nach 6 Monaten mindestens 96% der Ausgangsaktivität. Die Aktivitäten der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen waren größer als die Aktivitäten der Vergleichszusammensetzungen. Bei 40°C betrug die Aktivität nach 6 Monaten in Abwesenheit von Methionin etwa 43%. In Anwesenheit von Methionin betrug die Aktivität etwa 51 %, war also deutlich größer als in Abwesenheit von Methionin.
- **Oxidationsprodukte.** 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. Bei 5°C betrug der Anteil an oxidiertem Methionin Met(ox) in AVE0010 in Abwesenheit

von Methionin 0,3 %. Bei 25 °C betrug der Anteil von 0,6 - 0,8 %, bei 40 °C 1,3 %.

Enthielt die Formulierung Methionin, so war der Anteil an oxidiertem Methionin deutlich geringer. Er betrug bei allen getesteten Bedingungen maximal 0,2 %. Bei 25 °C war der Anteil also nur etwa 1/4 bis 1/3 der Gehaltes in Abwesenheit von Methionin, bei 40°C sogar nur etwa 1/6 (siehe Figuren 1 und 2).

- **Proteine mit hohem Molekulargewicht.** Bei 5°C betrug der Anteil zwischen 0,1 und 0,3 % und blieb während der gesamten Lagerzeit im wesentlichen unverändert. Bei 25°C stieg der Anteil in Abwesenheit von Methionin auf 0,9 bzw. 1,3 % an. In Anwesenheit von Methionin betrug der Anteil 0,4 bis 0,5 %, war also weniger als halb so groß. Bei 40°C betrug der Anteil in Abwesenheit von Methionin 5,4 % bzw. 6,2%, während er in Anwesenheit von Methionin nur 1,6 bzw. 1,7 % betrug, also deutlich geringer war (siehe Figuren 3 und 4).

- **Gesamte Verunreinigungen.** Bei 5°C stiegen die gesamten Verunreinigungen über die Lagerzeit von 6 Monaten geringfügig von 1,2 bis 1,8 bzw. 1,9 % an (Abwesenheit von Methionin). War Methionin vorhanden, so war der Anstieg etwas geringer. Bei 25 °C wurde ein Anstieg auf 10,6 % bzw. 11,8 % beobachtet. In Anwesenheit von Methionin lagen die Werte unter 10%. Bei 40°C stieg der Anteil auf bis zu 54 % an (ohne Methionin). War Methionin vorhanden, so betrug der Anteil nur etwa 47 % (siehe Figuren 5 und 6).

Die %-Werte sind Gehaltswerte (%-Werte von Verunreinigungen) der Oxidationsprodukte, der Summe von Verunreinigungen und der höher molekularen Proteine (HMWP).

Alle Werte sind per HPLC bestimmt worden, mit der sogenannten 100 %-Methode.

Dabei handelt es sich im Speziellen um eine Reverse-Phase-HPLC (C 18 column), bei der eine Gradienten-Methode der mobilen Phase benutzt wurde:

a) 0,1 % TFA, 15 % ACN und b) 0,1 % TFA, 75 % ACN.

Detektion bei 215 nm (UV).

Die hoch molekularen Proteine (HMWP) sind detektiert worden mit HPSEC, beschrieben in der Europäischen Pharmacopoe 6.0 für injizierbare Insulin

Präparationen.

Die Daten sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

5

Mittelwerte AVE0010_09_894_A + B								
	AVE0010_09_894_A				AVE0010_09_894_B			
5°C	t ₀	1Mon.	3Mon.	6Mon.	t ₀	1Mon.	3 Mon.	6 Mon.
Gesamte Verunreinigungen	1,2	1,5	2,1	1,8	1,1	1,3	1,5	1,7
Test AVE0010	101,5	99,6	98,0	97,8	101,1	100,5	99,4	98,6
Proteine mit hohem Molekulargewicht	0,3	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3
Oxidationsprodukte	0,3	0,4	0,4	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1
25°C	t ₀	1Mon.	3Mon.	6Mon.	t ₀	1Mon.	3 Mon.	6 Mon.
Gesamte Verunreinigungen	1,2	3,0	6,4	11,8	1,1	2,5	5,7	9,8
Test AVE0010	101,5	97,9	94,0	88,6	101,1	98,7	94,8	90,9
Proteine mit hohem Molekulargewicht	0,3	0,4	0,6	1,3	0,2	0,3	0,3	0,5
Oxidationsprodukte	0,3	0,4	0,5	0,8	0,1	0,2	0,2	0,2
40°C	t ₀	1Mon.	3Mon.	6Mon.	t ₀	1Mon.	3 Mon.	6 Mon.
Gesamte Verunreinigungen	1,2	13,4	34,3	54,1	1,1	12,1	30,4	46,8
Test AVE0010	101,5	87,1	66,6	42,5	101,1	88,8	70,8	50,9
Proteine mit hohem Molekulargewicht	0,3	1,0	2,6	6,2	0,2	0,5	0,9	1,7
Oxidationsprodukte	0,3	0,6	0,9	1,3	0,1	0,2	0,2	0,2

Mittelwerte AVE0010_09_897_A + B								
	AVE0010_09_897_A				AVE0010_09_897_B			
5°C	t ₀	1Mon.	3Mon.	6Mon.	t ₀	1Mon.	3 Mon.	6 Mon.
Gesamte Verunreinigungen	1,2	1,6	1,8	1,9	1,0	1,3	1,5	1,7
Test AVE0010	99,2	98,2	97,5	96,7	99,5	99,2	98,0	97,1
Proteine mit hohem Molekulargewicht	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Oxidationsprodukte	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1
25°C	t ₀	1Mon.	3Mon.	6Mon.	t ₀	1Mon.	3 Mon.	6 Mon.
Gesamte Verunreinigungen	1,2	3,3	6,7	10,6	1,0	2,7	5,8	9,1
Test AVE0010	99,2	96,6	92,8	87,4	99,5	97,8	93,6	90,0
Proteine mit hohem Molekulargewicht	0,1	0,2	0,5	0,9	0,1	0,1	0,2	0,4
Oxidationsprodukte	0,3	0,4	0,5	0,6	0,1	0,1	0,2	0,2

40°C	t ₀	1Mon.	3Mon.	6Mon.	t ₀	1Mon.	3 Mon.	6 Mon.
Gesamt-Verunreinigungen	1,2	13,1	33,5	53,9	1,0	11,8	29,8	47,0
Test AVE0010	99,2	86,8	66,5	42,6	99,5	88,0	70,7	51,0
Proteine mit hohem Molekulargewicht	0,1	0,8	2,2	5,4	0,1	0,4	0,9	1,6
Oxidationsprodukte	0,3	0,5	0,8	1,3	0,1	0,1	0,2	0,2

Schlussfolgerung

- 5 Der Anteil der Oxidationsprodukte, der Proteine mit hohem Molekulargewicht und der gesamten Verunreinigungen sind einzeln oder zusammen ein Maß für die chemische Integrität der Zusammensetzungen. Aus den oben beschriebenen Ergebnissen mit den Beispielzusammensetzungen folgt, dass die erfindungsgemäßen flüssigen Zusammensetzungen umfassend
- einen GLP-1-Agonisten oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon
 - 10 (insbesondere AVE0010 oder/und ein pharmakologisch tolerierbares Salz davon),
 - gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff,
 - und Methionin,
- eine verbesserte Stabilität oder/und chemischen Integrität aufweisen. Der Anteil an oxidiertem Methionin, an Gesamtverunreinigungen und an Proteinen mit hohem
- 15 Molekulargewicht ist in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geringer als in den Vergleichszusammensetzungen. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung (Ansätze 894_B und 897_B) und die Vergleichszusammensetzungen (Ansätze 894_A und 897_A) unterscheiden sich durch das Vorhandensein von Methionin. Daher kann die Verbesserung der Stabilität oder/und chemischen Integrität auf den Bestandteil
- 20 Methionin in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zurückgeführt werden.

Beispiel 2

In einem weiteren Versuch wurde untersucht, wie sich Na-EDTA und Histidin in einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung auswirken.

5 Zusammensetzung B (wie in Beispiel 1)

Substanz	Spezifikation gemäß Arzneibuch	Menge pro Einheit
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Natriumacetat-Trihydrat	Ph.Eur./USP	3,50 mg
m-Kresol	Ph.Eur./USP	2,70 mg
L-Methionin	Ph.Eur./USP	3,00 mg
85%iges Glycerin	Ph.Eur./USP	18,00 mg
0,1N Salzsäure	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
0,1N NaOH-Lösung	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
Wasser zur Injektion (Wfl)	Ph.Eur./USP	ad 1,0 ml

Zusammensetzung C

Substanz	Spezifikation gemäß Arzneibuch	Menge pro Einheit
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Natriumacetat-Trihydrat	Ph.Eur./USP	3,50 mg
EDTA Natrium	Ph.Eur./USP	1,00 mg
m-Kresol	Ph.Eur./USP	2,70 mg
L-Methionin	Ph.Eur./USP	3,00 mg
L-Histidin	Ph.Eur./USP	3,10 mg
85%iges Glycerin	Ph.Eur./USP	18,00 mg
0,1N Salzsäure	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
0,1N NaOH-Lösung	Ph.Eur./USP	ad pH 4,5
Wasser zur Injektion (Wfl)	Ph.Eur./USP	ad 1,0 ml

Nach einem Standard-Studiendesign wurden Kaninchen mit Zusammensetzung B oder C oder einer Saline über den subkutanen (s.c.) oder intramuskulären (i.m.) Weg behandelt. Jeweils die Hälfte der Kaninchen wurde nach 24 h oder 120 h getötet, um die akuten oder subakuten Wirkungen der Verabreichung histologisch zu bestimmen. Außerdem wurde bestimmt, ob eine Reparatur/Regeneration möglicher Veränderungen stattfindet.

Bei subkutaner Injektion von Zusammensetzung C zeigten die Tiere nach 24 h im Unterschied zur Salinekontrolle eine leichte bis moderate inflammatorische Reaktion im subkutanen Bindegewebe. 120 h nach subkutaner Injektion war eine klare Tendenz zur Reparatur der beobachteten Veränderungen durch eine fibroblastische Reaktion zu beobachten. Damit konnte die Verträglichkeit noch als moderat (anstatt als unverträglich) beurteilt werden.

Bei Zusammensetzung B zeigten die Tiere nach subkutaner Injektion keine oder minimale Unterschiede zur Salinekontrolle (gute Verträglichkeit).

Nach intramuskulärer Injektion von Zusammensetzung C zeigten die Tiere eine muskuläre Nekrose (multifocal oder disseminiert), welche klar von den Salinekontrollen zu unterscheiden war, bei denen nur der Injektionskanal als klar umschriebener nekrotischer Bereich sichtbar war. Nach 120 h wurde bei Zusammensetzung C eine Mineralisierung des nekrotischen muskulären Gewebes beobachtet, welche sogar bei der Sektion der Tiere zu sehen war. Obwohl kleine bzw. fokale Mineralisierungen bei Kaninchen an unterschiedlichen Stellen nicht ungewöhnlich sind, waren die Mineralisierungen nach Injektion von Zusammensetzung C klar mit den nekrotischen Bereichen assoziiert. Damit ist die Reversibilität der durch die Injektion hervorgerufenen Läsionen mehr als fraglich. Aufgrund dieser Befunde wurde die Zusammensetzung C nach intramuskulärer Injektion in Kaninchen als unverträglich beurteilt.

Zusammensetzung B zeigte nach intramuskulärer Injektion eine gute Verträglichkeit (keine oder minimale Unterschiede zur Salinekontrolle).

Aus diesen Daten folgt, dass die Zusammensetzung B im Vergleich zu Zusammensetzung C eine verbesserte Verträglichkeit bei intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung aufwies. Die subkutane Injektion ist der bevorzugte Verabreichungsweg für die in dieser Anmeldung beschriebenen Zusammensetzungen umfassend einen GLP-1-Agonisten, insbesondere AVE0010.

Damit können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, welche einen GLP-1-Agonisten umfassen, insbesondere AVE0010, frei von EDTA oder/und Histidin sein.

10 Ebenso können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im Wesentlichen frei von EDTA und Histidin sein.

Patentansprüche:

1. Flüssige Zusammensetzung umfassend einen GLP-1-Agonisten oder/und ein
pharmakologisch tolerierbares Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen
5 pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass sie Methionin
enthält.
2. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie
einen pharmazeutisch akzeptablen Konservierungsstoff enthält, insbesondere m-
10 Kresol.
3. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
dass sie 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,
dadurch gekennzeichnet, dass sie Methionin in einer Menge von 0,5 mg/mL bis 20
20 mg/mL enthält, bevorzugt 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
Temperatur von +25°C eine chemische Integrität aufweist.
25
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, dadurch gekennzeichnet, dass sie die folgenden Bestandteile aufweist:

- (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- 10 (b) Natriumacetat,
- (c) m-Kresol,
- (d) L-Methionin,
- (e) 85%iges Glycerin,
- (f) etwa 0,1N Salzsäure, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5
15 erforderlich,
- (g) etwa 0,1N NaOH-Lösung, soweit zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 4,5 erforderlich, und
- (h) Wasser.

20 10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es eine injizierbare Zusammensetzung ist.

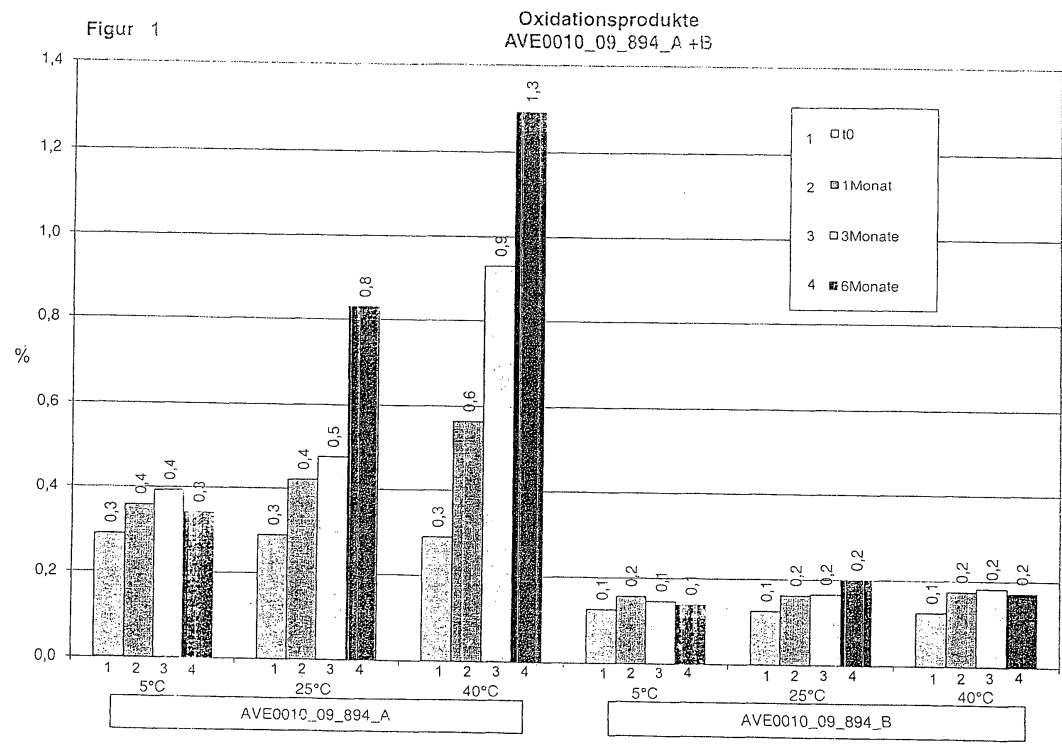
11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Diabetes mellitus.

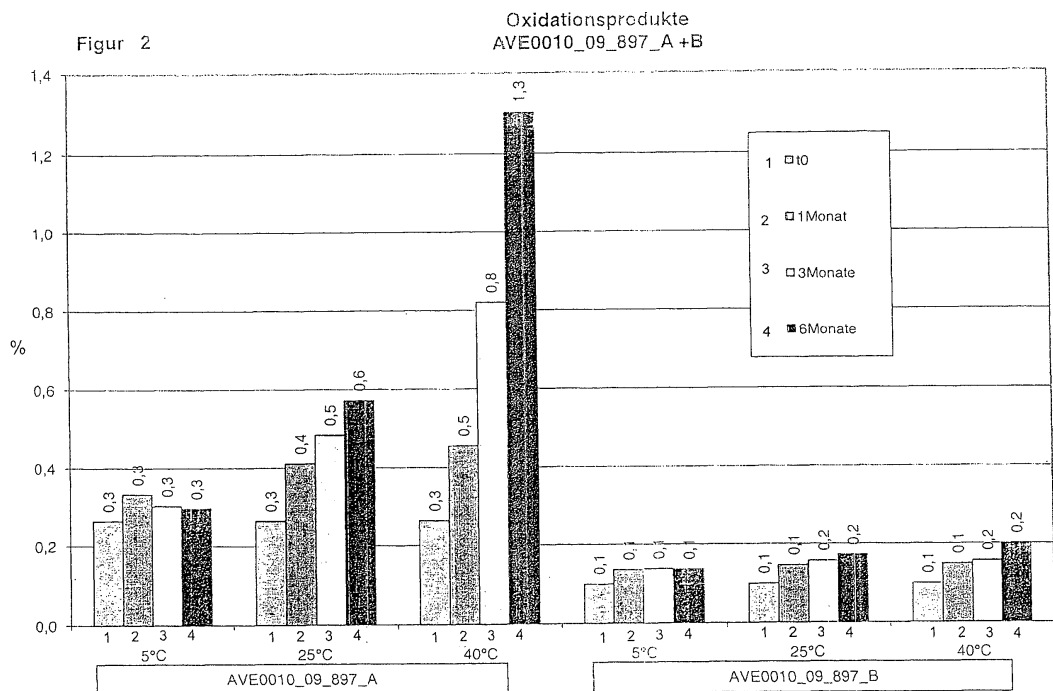
25 12. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes mellitus, insbesondere Diabetes Typ II.

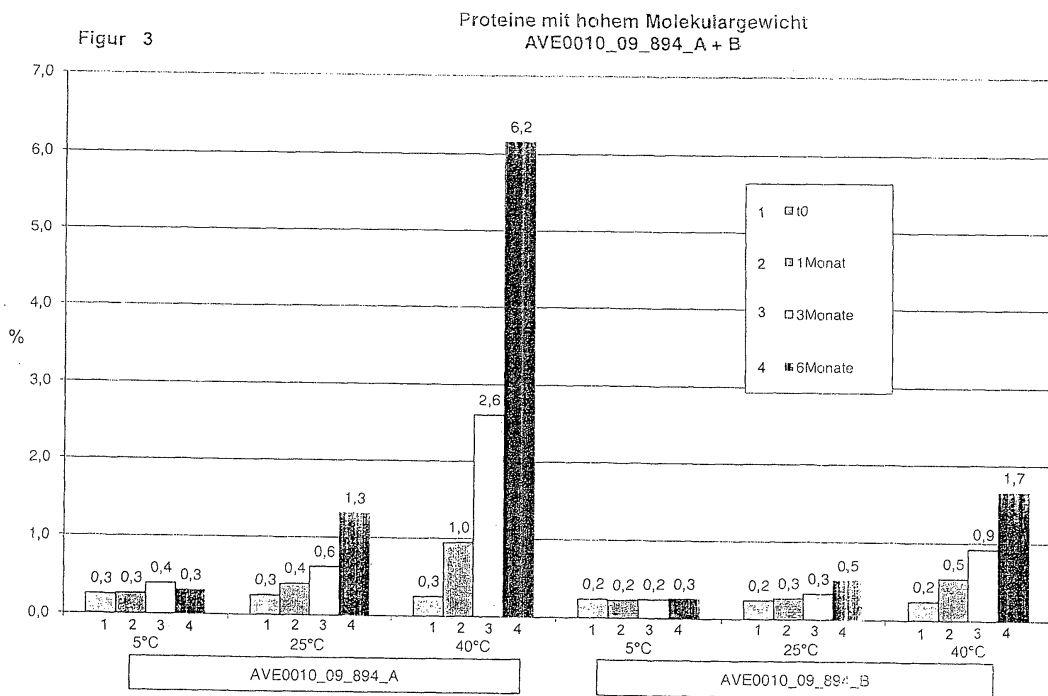
30 13. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, umfassend Formulieren eines GLP-1-Agonisten oder/und eines

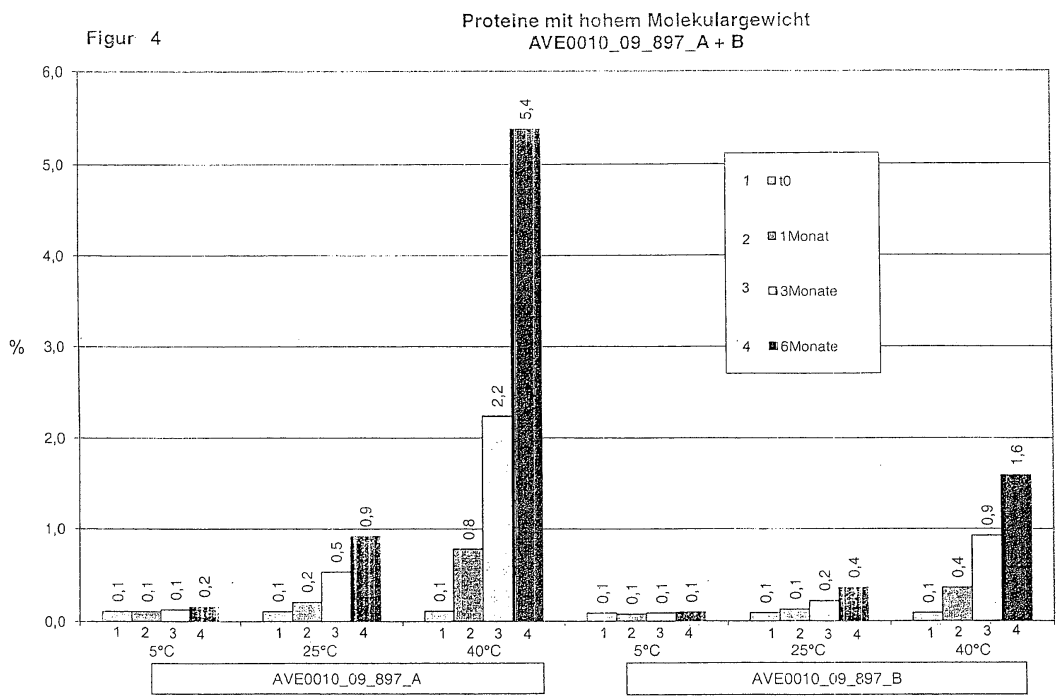
pharmakologisch tolerierbaren Salzes davon mit Methionin und gegebenenfalls mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff.

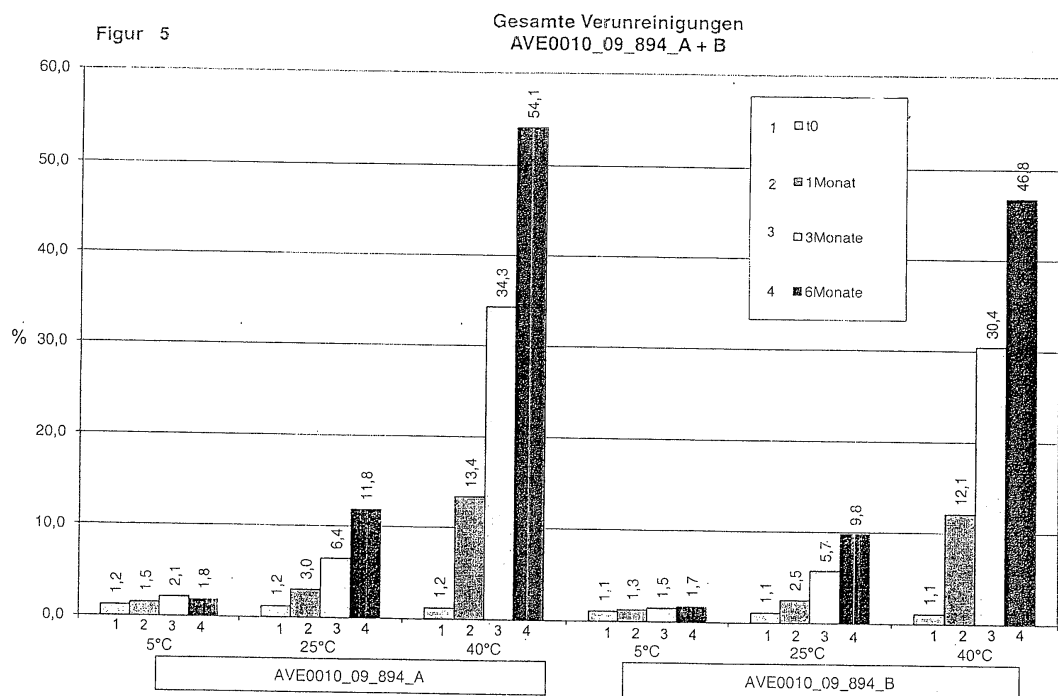
14. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Zusammensetzung gemäß
5 einem der Ansprüche 1 bis 11, umfassend Verabreichen der Zusammensetzung an den Patienten.
15. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche
1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass diese zusammen mit einer Verabreichung
10 von Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Glitazone und/oder einem langwirksamen Insulin/Insulinderivat und/oder einer Kombination davon und/oder einem pharmakologisch tolerierbaren Salz erfolgt.
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine
15 add-on Therapie in Patienten handelt, die keine hinreichende Blutzuckerkontrolle mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Glitazone und/oder einem langwirksamen Insulin/Insulinderivat erreichen konnte.
17. Verwendung der Zusammensetzung gemäß der Ansprüche 15 oder 16, dadurch
20 gekennzeichnet, dass die behandelten Patienten einen HbA1c Wert von 7 % bis 10 % haben.
18. Verwendung der Zusammensetzung gemäß der Ansprüche 15, 16 oder 17 zur
25 Behandlung von Diabetes Typ II und/oder Obesity.
19. Verwendung der Zusammensetzung gemäß der Ansprüche 1 bis 11 zur
Verabreichung in Patienten mit Diabetes Typ II als Zusatz zu einer Diät, um die
Blutzuckerkontrolle zu verbessern.
- 30 20. Verwendung der Zusammensetzung gemäß der Ansprüche 1 bis 19 zur Verabreichung in Patienten einmal täglich.

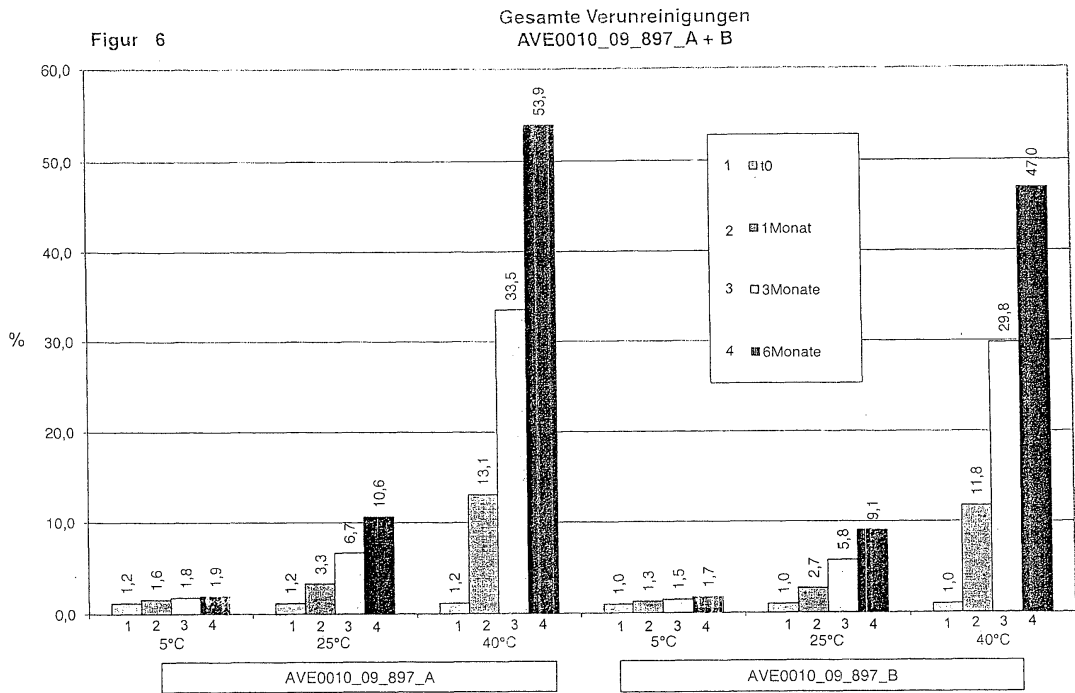












INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/067249		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/26 A61K47/18 ADD. A61P3/10		
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.
X	WO 2004/035623 A2 (ZEALAND PHARMA AS [DK]; EBBEHOEJ KIRSTEN [DK]; JEPSEN TRINE [DK]; KNUD) 29 April 2004 (2004-04-29) cited in the application page 4, line 23 - line 30 page 8, line 32 - page 9, line 3 page 12, line 10 - page 16, line 6 page 17, line 21 - page 18, line 19 page 19, line 10 - line 26 page 20, line 1 - line 5 ----- -/--	1-20
☒ 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 26 January 2011		Date of mailing of the international search report 04/02/2011
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 Giró, Annalisa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/067249

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/260840 A1 (ALESSI THOMAS R [US] ET AL) 23 October 2008 (2008-10-23) paragraph [0007] - paragraph [0009] paragraph [0050] - paragraph [0053] paragraph [0080] - paragraph [0083] paragraph [0088] - paragraph [0091] paragraph [0106] - paragraph [0109] paragraph [0127] - paragraph [0131] examples 1-5 -----	1-20
X	US 2008/146490 A1 (JOABSSON FREDRIK [SE] ET AL) 19 June 2008 (2008-06-19) paragraph [0001] paragraph [0031] paragraph [0079] paragraph [0087] - paragraph [0090] paragraph [0118] - paragraph [0128] example 10 -----	1-14, 18-20
X	US 2001/012829 A1 (ANDERSON KEITH [US] ET AL) 9 August 2001 (2001-08-09) paragraph [0004] paragraphs [0007], [0008] paragraph [0022] paragraph [0038] - paragraph [0191] paragraph [0222] - paragraph [0224] paragraphs [0233], [237] -----	1-14,19, 20
X	WO 2005/028516 A2 (NOVO NORDISK AS [DK]; DOERWALD FLORENCIO ZARAGOZA [DK]; PESCHKE BERND) 31 March 2005 (2005-03-31) page 8, line 13 - page 9, line 10 page 15, line 1 - page 18, line 11 page 26, line 1 - page 27, line 24 page 34, line 20 - page 35, line 19 -----	1-20
X	WO 2009/102467 A2 (INTARCIA THERAPEUTICS INC [US]; ALESSI THOMAS R [US]; LEUNG KARLING AL) 20 August 2009 (2009-08-20) paragraph [0164] - paragraph [0166] paragraph [0186] - paragraph [0187] examples 1,4,7,8 -----	1-20
X,P	WO 2010/044867 A1 (INTARCIA THERAPEUTICS INC [US]; ALESSI THOMAS R [US]; MERCER RYAN D [U]) 22 April 2010 (2010-04-22) paragraphs [0010], [0 14] paragraph [0062] - paragraph [0066] paragraphs [0109], [0111] paragraph [0187] - paragraph [0190] paragraph [0205] - paragraph [0210] -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/067249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035623 A2	29-04-2004	AU 2003268621 A1	04-05-2004
		AU 2009201477 A1	07-05-2009
		BR 0314996 A	09-08-2005
		CA 2500295 A1	29-04-2004
		EP 1546200 A2	29-06-2005
		JP 2006517908 T	03-08-2006
		KR 20050083713 A	26-08-2005
		MX PA05003335 A	05-07-2005
		RU 2376314 C2	20-12-2009
		US 2009208565 A1	20-08-2009
		US 2006194719 A1	31-08-2006
		ZA 200502571 A	22-02-2006
US 2008260840 A1	23-10-2008	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
		WO 2008133908 A2	06-11-2008
US 2008146490 A1	19-06-2008	CA 2609810 A1	14-12-2006
		CN 101217940 A	09-07-2008
		EP 1888031 A1	20-02-2008
		WO 2006131730 A1	14-12-2006
		JP 2008542437 T	27-11-2008
		US 2008124394 A1	29-05-2008
US 2001012829 A1	09-08-2001	NONE	
WO 2005028516 A2	31-03-2005	EP 1667724 A2	14-06-2006
		JP 2007537981 T	27-12-2007
WO 2009102467 A2	20-08-2009	EP 2240155 A2	20-10-2010
		US 2009202608 A1	13-08-2009
WO 2010044867 A1	22-04-2010	US 2010092566 A1	15-04-2010

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/067249

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K38/26 A61K47/18

ADD. A61P3/10

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.
X	WO 2004/035623 A2 (ZEALAND PHARMA AS [DK]; EBBEHOEJ KIRSTEN [DK]; JEPSEN TRINE [DK]; KNUD) 29. April 2004 (2004-04-29) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 23 - Zeile 30 Seite 8, Zeile 32 - Seite 9, Zeile 3 Seite 12, Zeile 10 - Seite 16, Zeile 6 Seite 17, Zeile 21 - Seite 18, Zeile 19 Seite 19, Zeile 10 - Zeile 26 Seite 20, Zeile 1 - Zeile 5 ----- -/--	1-20



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

26. Januar 2011

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/02/2011

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

Giró, Annalisa

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/067249

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2008/260840 A1 (ALESSI THOMAS R [US] ET AL) 23. Oktober 2008 (2008-10-23) Absatz [0007] - Absatz [0009] Absatz [0050] - Absatz [0053] Absatz [0080] - Absatz [0083] Absatz [0088] - Absatz [0091] Absatz [0106] - Absatz [0109] Absatz [0127] - Absatz [0131] Beispiele 1-5 -----	1-20
X	US 2008/146490 A1 (JOABSSON FREDRIK [SE] ET AL) 19. Juni 2008 (2008-06-19) Absatz [0001] Absatz [0031] Absatz [0079] Absatz [0087] - Absatz [0090] Absatz [0118] - Absatz [0128] Beispiel 10 -----	1-14, 18-20
X	US 2001/012829 A1 (ANDERSON KEITH [US] ET AL) 9. August 2001 (2001-08-09) Absatz [0004] Absätze [0007], [0008] Absatz [0022] Absatz [0038] - Absatz [0191] Absatz [0222] - Absatz [0224] Absätze [0233], [237] -----	1-14, 19, 20
X	WO 2005/028516 A2 (NOVO NORDISK AS [DK]; DOERWALD FLORENCIO ZARAGOZA [DK]; PESCHKE BERND) 31. März 2005 (2005-03-31) Seite 8, Zeile 13 - Seite 9, Zeile 10 Seite 15, Zeile 1 - Seite 18, Zeile 11 Seite 26, Zeile 1 - Seite 27, Zeile 24 Seite 34, Zeile 20 - Seite 35, Zeile 19 -----	1-20
X	WO 2009/102467 A2 (INTARCIA THERAPEUTICS INC [US]; ALESSI THOMAS R [US]; LEUNG KARLING AL) 20. August 2009 (2009-08-20) Absatz [0164] - Absatz [0166] Absatz [0186] - Absatz [0187] Beispiele 1,4,7,8 -----	1-20
X,P	WO 2010/044867 A1 (INTARCIA THERAPEUTICS INC [US]; ALESSI THOMAS R [US]; MERCER RYAN D [U]) 22. April 2010 (2010-04-22) Absätze [0010], [0 14] Absatz [0062] - Absatz [0066] Absätze [0109], [0111] Absatz [0187] - Absatz [0190] Absatz [0205] - Absatz [0210] -----	1-14

55

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/067249

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004035623 A2	29-04-2004	AU 2003268621 A1	04-05-2004
		AU 2009201477 A1	07-05-2009
		BR 0314996 A	09-08-2005
		CA 2500295 A1	29-04-2004
		EP 1546200 A2	29-06-2005
		JP 2006517908 T	03-08-2006
		KR 20050083713 A	26-08-2005
		MX PA05003335 A	05-07-2005
		RU 2376314 C2	20-12-2009
		US 2009208565 A1	20-08-2009
		US 2006194719 A1	31-08-2006
		ZA 200502571 A	22-02-2006
US 2008260840 A1	23-10-2008	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
		WO 2008133908 A2	06-11-2008
US 2008146490 A1	19-06-2008	CA 2609810 A1	14-12-2006
		CN 101217940 A	09-07-2008
		EP 1888031 A1	20-02-2008
		WO 2006131730 A1	14-12-2006
		JP 2008542437 T	27-11-2008
		US 2008124394 A1	29-05-2008
US 2001012829 A1	09-08-2001	KEINE	
WO 2005028516 A2	31-03-2005	EP 1667724 A2	14-06-2006
		JP 2007537981 T	27-12-2007
WO 2009102467 A2	20-08-2009	EP 2240155 A2	20-10-2010
		US 2009202608 A1	13-08-2009
WO 2010044867 A1	22-04-2010	US 2010092566 A1	15-04-2010

Descripción

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

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

La presente solicitud se refiere además a la composición de acuerdo con la presente invención para tratar diabetes mellitus. La presente solicitud se refiere
10 además al uso de una composición de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un compuesto farmacéutico para tratar diabetes mellitus. La presente solicitud se refiere además a un método para fabricar una composición de acuerdo con la presente invención, que comprende formular un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo con metionina y, opcionalmente, al
15 menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente solicitud se refiere además a un método para tratar a un paciente con una composición de acuerdo con la presente invención, que comprende administrar la composición al paciente.

Las composiciones habituales de compuestos de GLP-1 comprenden un modificador de tonicidad, un tampón para ajustar el pH y un conservante.

20 El documento WO 2001/04156 (Zealand Pharmaceuticals) describe una composición líquida de Ser³⁹-exendina-4 (1-39)-NH₂), dihidrogenofosfato sódico y conservantes.

El documento WO 2004/035623 (Zealand Pharmaceuticals) describe una composición líquida que comprende una exendina estabilizada, histidina 50 mM,
25 sacarosa de 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 mediante ciertas modificaciones de los constituyentes básicos de los aminoácidos de exendina-4 (1-39), por ejemplo, en las posiciones Gln13, Met14, Trp25 o Asn28.

El documento WO 2005/021022 (Novo Nordisk) describe una composición
30 líquida que comprende GLP-1 acetilado, fenol como conservante, manitol y glicerol como un modificador de tonicidad y, opcionalmente, un tampón.

El documento WO 2006/05110 (Novo Nordisk) describe composiciones líquidas que comprenden liraglutida (compuesto GLP-1), poloxámero 188 o poloxámero 407 (Pluronic F-127) como una sustancia superficialmente activa, fenol,
35 propilenglicol, y fosfato sódico (pH 7,7). La adición de poloxámero-188 o

poloxámero-407 condujo a estabilización.

Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden reducir las concentraciones de glucosa en sangre. Las exendinas tienen una cierta similitud con la secuencia de GLP-1 (7-36) (53%, Goke et al. J. Biol. Chem 268, 19650-55).

5 La exendina-3 y exendina-4 estimulan un aumento de la producción de AMPc celular en las células acinares de páncreas de cobaya interaccionando con receptores de exendinas (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.

10 El péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) es una hormona endocrina que potencia la respuesta a la insulina tras la ingestión oral de glucosa o grasa. En general, GLP-1 disminuye las concentraciones de glucagón, ralentiza el vaciado gástrico, estimula la síntesis de (pro)insulina, potencia la sensibilidad a insulina, y estimula la síntesis de glucógeno independiente de insulina (Holst (1999), Curr. Med. Chem 6:1005, Nauck et al. (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 187, 15 López-Delgado et al. (1998) Endocrinology 139:2811). 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 de GLP-1 incluyen GLP-1 (7-36) y GLP-1 (7-37).

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

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

La síntesis en fase sólida de AVE0010 se describe en el documento WO 01/04156 A1. AVE0010 tiene la secuencia: desPro³⁶exendina-4 (1-39)-Lys₆-NH₂. 30 Esta sustancia se ha publicado 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-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-
35 P-P-S-NH₂ (SEC ID N° 2)

La exendina-3 tiene la secuencia (J. Bio. Chem., 267, 1992, 17402-7405):
H-His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-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)

5 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
(SEC ID N° 4).

Un objeto de la presente invención es aumentar la estabilidad de
formulaciones líquidas que comprenden un agonista de GLP-1. Más
10 particularmente, un objeto de la presente invención es mejorar la integridad física y
química. Hemos descubierto que este objeto se logra formulando el agonista de
GLP-1 con metionina.

Se descubrió que la metionina es capaz de aumentar la estabilidad durante
el almacenamiento de una composición que comprende un agonista de GLP-1 tal
15 como AVE0010. La metionina no afecta a la integridad física de estas
composiciones.

Se descubrió que, sorprendentemente, la adición de metionina es capaz de
mejorar la estabilidad durante el almacenamiento de una composición de acuerdo
con la presente invención reduciendo la proporción de productos de oxidación de
20 metionina, de proteínas de alto peso molecular, y de impurezas totales. Estos
parámetros, individualmente o en conjunto, una medida de la integridad química de
las composiciones.

Se encontró además que, sorprendentemente, la actividad biológica de las
composiciones de acuerdo con la presente invención aumenta con la adición de
25 metionina.

La estabilidad de los polipéptidos farmacéuticamente activos puede verse
afectada por diversos mecanismos. Éstos incluyen pH, temperatura, luz y los
efectos de ciertos constituyentes.

Un intervalo de constituyentes habituales de formulaciones de agonistas de
30 GLP-1 puede ser desventajoso para la integridad química y/o física y la estabilidad
durante el almacenamiento de formulaciones que comprenden un agonista de GLP-
1. Estos son, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero 188, cloruro
de benzalconio y lisina. Las composiciones de acuerdo con la presente invención,
por tanto, están preferiblemente libres de estos constituyentes.

35 La presente invención, en consecuencia, proporciona una composición

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

5 La composición de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente metionina en una cantidad que varía entre 0,5 mg/ml a 20 mg/ml, más preferiblemente en una cantidad que varía entre 1 mg/ml y 5 mg/ml. Puede usarse la metionina en la forma D. De igual forma, puede usarse la metionina en forma L. De igual forma pueden usarse mezclas de la forma D y la forma L en cualquier proporción deseada.

10 Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención está libre de tensioactivos, tales como polioles y ésteres de ácidos grasos y parciales y éteres de alcoholes polihídricos tales como los del glicerol y sorbitol. Las composiciones de acuerdo con la presente invención están más particularmente libres de ésteres de ácidos grasos y parciales y éteres de glicerol y sorbitol
15 seleccionados entre el grupo que consiste en Span®, Tween®, Myrj®, Brij®, Cremophor®. Además, las composiciones de acuerdo con la presente invención están más particularmente libres de polioles seleccionados entre el grupo que consiste en propilenglicoles, polietilenglicoles, poloxámeros, Pluronics, Tetronics. Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención está
20 libre de al menos una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en polisorbato, polisorbato y poloxámero.

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

25 Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención está sustancialmente libre, preferiblemente libre, de polisorbato 80.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención está sustancialmente libre, preferiblemente libre, de poloxámero, tal como por ejemplo poloxámero 188.

30 Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención está sustancialmente libre, preferiblemente libre, de cloruro de benzalconio.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención está sustancialmente libre, preferiblemente libre, de histidina.

35 Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención está sustancialmente libre, preferiblemente libre, de EDTA, más particularmente

EDTA sódico.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender una o más sustancias que se usan habitualmente para tamponar el pH (sustancias tampón).

5 Son ejemplos de tales sustancias tampón acetato, citrato, fosfato, por ejemplo, en cantidades de hasta 5 mg/ml, hasta 4 mg/ml, hasta 3 mg/ml o hasta 2 mg/ml.

La composición de acuerdo con la presente invención puede de igual forma estar sustancialmente libre de sustancias tampón. De igual forma, la composición
10 de acuerdo con la presente invención puede estar libre de sustancias tampón.

La composición de acuerdo con la presente invención puede estar sustancialmente libre de citrato, acetato y/o fosfato, o bien libre de citrato, acetato y/o fosfato.

Más particularmente, la composición de acuerdo con la presente invención
15 está sustancialmente libre, preferiblemente libre, de histidina y EDTA sódico.

Más particularmente, no hay insulina presente en la composición de acuerdo con la presente invención.

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
20 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, aún más preferiblemente pH 4,0 a 6,0. Un pH especialmente preferido es de aproximadamente 4,5. Para ajustar el pH son adecuados los ácidos diluidos fisiológicamente seguros (típicamente HCl) y álcalis (habitualmente NaOH).

25 La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender un conservante adecuado. Son conservantes adecuados, por ejemplo, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, y/o ésteres de p-hidroxibenzoato. Se prefiere m-cresol.

Además, la composición de acuerdo con la presente invención puede comprender modificadores de tonicidad adecuados. Son modificadores de tonicidad
30 adecuados, por ejemplo, glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos de calcio o magnesio tales como CaCl_2 , etc. Las concentraciones de glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa están habitualmente en el intervalo de 100 a 250 mM, NaCl en una concentración de hasta 150 mM. Se prefiere el glicerol.

35 Más particularmente, se pretende que la composición se administre por vía

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 inyección una vez al día.

5 Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención tiene, después de 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 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 98% de la actividad al comienzo del almacenamiento.

En la presente solicitud, "actividad" se refiere a la actividad del agonista de GLP-1 que se usa en la formulación de acuerdo con la presente invención. La
10 persona experta en la técnica conoce los métodos para determinar la actividad de un agonista de GLP-1.

Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención tiene una actividad biológica de agonista de GLP-1 de al menos 89% o al menos 90% después de un almacenamiento durante 6 meses a 25°C. La composición de
15 acuerdo con la presente invención tiene preferiblemente una actividad biológica de agonista de GLP-1 de al menos 45% o al menos 50% después de un almacenamiento durante 6 meses a 40°C.

Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención presenta integridad química después del almacenamiento durante 1 mes, 2 meses,
20 3 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 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 98% de la sustancia activa en comparación con el comienzo del almacenamiento,
25 de una forma sustancialmente no modificada químicamente.

La integridad química puede significar la integridad química del agonista de GLP-1. Los agonistas de GLP-1 pueden comprender un resto metionina (por ejemplo, la posición 14 en AVE0010). La integridad química del agonista de GLP-1 significa, más particularmente, que se evita la oxidación del resto metionina. Aquí,
30 la integridad química significa, más particularmente, que la proporción de metionina oxidada con respecto al contenido total de metionina del agonista de GLP-1 después de almacenamiento durante 1, 2, 3, 4 ó 6 meses está por debajo de 0,7%, por debajo de 0,6%, por debajo de 0,5%, por debajo de 0,4%, o por debajo de 0,3%. El almacenamiento puede efectuarse, por ejemplo, a 5°C, 25°C, o 40°C. Se
35 prefiere el almacenamiento durante 6 meses a 5°C, en cuyo caso la proporción de

metionina oxidada está por debajo de 0,3%. De igual forma se prefiere almacenamiento durante 6 meses a 25°C, en cuyo caso la proporción de metionina oxidada está por debajo de 0,7%, por debajo de 0,6%, por debajo de 0,5%, por debajo de 0,4% o por debajo de 0,3%. De igual forma, se prefiere el
5 almacenamiento durante 6 meses a 40°C, en cuyo caso la proporción de metionina oxidada está por debajo de 1%, por debajo de 0,7%, por debajo de 0,6%, por debajo de 0,5%, por debajo de 0,4%, o por debajo de 0,3%.

La integridad química puede significar una proporción muy baja de impurezas totales en la formulación de acuerdo con la presente invención. La
10 proporción de impurezas totales con respecto a la masa completa del agonista de GLP-1 presente en la formulación después del almacenamiento durante 6 meses a 40°C está, más particularmente, por debajo de 50%, por debajo de 10% después del almacenamiento a 25°C, y/o por debajo de 1,8% después del almacenamiento a 5°C.

15 La integridad química puede significar una proporción muy baja de proteínas de alto peso molecular en la formulación de acuerdo con la presente invención. La proporción de proteínas de alto peso molecular con respecto a la masa completa del agonista de GLP-1 presente en la formulación después del almacenamiento durante 6 meses a 40°C está, más particularmente, por debajo de 5%, por debajo
20 de 4%, por debajo de 3%, o por debajo de 2%. Después del almacenamiento durante 6 meses a 25°C, la proporción de proteínas de alto peso molecular con respecto a la masa completa del agonista de GLP-1 presente en la formulación está, más particularmente, por debajo de 0,8%, por debajo de 0,7%, o por debajo de 0,6%.

25 Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención muestra integridad física después de almacenamiento durante 1 mes, 2 meses, 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 80%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 98% de la
30 sustancia activa, en comparación con el comienzo del almacenamiento de una forma sustancialmente no modificada físicamente.

La integridad física puede significar la integridad del agonista de GLP-1. La integridad física significa, más particularmente, que el agonista de GLP-1 no forma agregados, tales como, por ejemplo, fibrillas.

35 El agonista de GLP-1 se selecciona preferiblemente entre el grupo que

consiste en exendina-3 y análogos y derivados de la misma, exendina-4 y análogos o derivados de la misma y, en cuyo caso, el agonista de GLP-1 se selecciona más preferiblemente entre el grupo que consiste en AVE0010 y exendina-4.

La exendina-3, los análogos y derivados de exendina-3, exendina-4 y los
5 análogos y derivados de exendina-4 pueden encontrarse en los documentos WO 01/04156, WO 98/30231, US 5.424.286, solicitud EP 99 610043.4 y documento WO 2004/005342. Estos documentos se incorporan a la presente memoria por referencia. La exendina-3, exendina-4 y análogos y derivados de las mismas descritos en estos documentos pueden sintetizarse mediante los métodos descritos
10 en los mismos, después de lo cual se realizan modificaciones opcionalmente.

Las secuencias de AVE0010 (SEC ID N° 1), exendina-4 (SEC ID N° 2) y exendina-3 (SEC ID N° 3) muestran un alto grado de similitud. Las secuencias de AVE0010 y exendina-4 son idénticas en las posiciones 1-37. La secuencia 1-39 de exendina-4 está en 37 de 39 posiciones (94%) idéntica a la secuencia de exendina-
15 3 en las posiciones 48-86. Con referencia a las secuencias, una persona experta en la materia puede convertir fácilmente las posiciones especificadas en la presente memoria, que se refieren a una secuencia particular (por ejemplo, la secuencia de AVE0010 o exendina-4), en otras secuencias.

Los análogos y derivados de exendina-3 y/o exendina-4 contienen más
20 particularmente una secuencia de aminoácidos modificada. Por ejemplo, los aminoácidos individuales pueden delecionarse (por ejemplo, desPro³⁶, desPro³⁷, desAsp²⁸, desMet(O)¹⁴ en exendina-4 y las posiciones correspondientes en exendina-3). De igual forma, las posiciones individuales pueden sustituirse (por ejemplo, Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸, Asp²⁸ Pro³⁸ en exendina-4 y las posiciones
25 correspondientes en exendina-3), en cuyo caso pueden usarse aminoácidos no naturales tales como Met(O) (sulfóxido de metionina o metionina sulfona), Trp(O₂) (N-formilquinurenina), y/o IsoAsp (β-aspartato o isoaspartato). Los aminoácidos no naturales pueden insertarse fácilmente en la secuencia, en forma de los constituyentes básicos de los aminoácidos correspondientes.

Adicionalmente, el extremo C y/o el extremo N puede modificarse, por
30 ejemplo mediante una secuencia adicional tal como -(Lys)-, -(Lys)₂-, -(Lys)₃-, -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆-, -Asn-(Glu)₅-, en cuyo caso se prefieren -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆-, -Asn-(Glu)₅-. El grupo carboxilo en el extremo C se modifica preferiblemente a un grupo amida (-NH₂). Opcionalmente, la modificación del extremo C y/o el
35 extremo N se realiza como una etapa adicional tras completarse la síntesis.

Las sales farmacéuticamente tolerables pueden fabricarse en una etapa adicional después de completarse los ciclos de síntesis del método de acuerdo con la presente invención. La fabricación de sales farmacéuticamente tolerables de péptidos la conoce una persona experta en la materia. Una sal farmacéuticamente tolerable preferida es acetato.

El agonista de GLP-1 se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en exendina-4, análogos y derivados de exendina-4 y sales farmacológicamente tolerables de la misma.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es un análogo de exendina-4 seleccionado entre el grupo que consiste en:

H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂,

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

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

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es un análogo de exendina-4 seleccionado entre el grupo que consistente en:

desPro³⁶[Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶[IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

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),

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

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es un análogo de exendina-4 seleccionado entre un grupo como se ha descrito en el párrafo anterior, en el que el péptido -Lys₆-NH₂ se une a los extremos C de los análogos de exendina-4.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es un análogo de exendina-4 seleccionado entre el grupo que consistente en:

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,

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,
 H-desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵]exendina-4 (1-39)-NH₂,
 5 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,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]exendina-4 (1-39)-(Lys)₆-
 10 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,
 15 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,
 20 desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendina-4 (1-39)-NH₂,
 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,
 25 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]exendina-4 (1-39)-
 (Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]exendina-4 (1-
 39)-(Lys)₆-NH₂ y sales farmacológicamente tolerables de los mismos.

De igual forma, el agonista de GLP-1 puede seleccionarse entre el grupo
 30 que consiste en GLP-1 y análogos y derivados de GLP-1. Un agonista de GLP-1
 preferido adicional se selecciona entre el grupo que consiste en Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-
 glutamil(N^α-hexadecanoil)))GLP-1 (7-37) [liraglutida] y una sal farmacológicamente
 tolerable de la misma.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es AVE0010. AVE0010 tiene la
 35 secuencia desPro³⁶exendina-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ (SEC ID N° 1). De igual forma, se

prefieren las sales farmacológicamente tolerables de AVE0010.

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 una realización particular, la formulación de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes constituyentes:
- (a) desPro³⁶exendina-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ (por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/ml),
 - (b) acetato sódico trihidrato (aproximadamente 3,5 mg/ml),
 - (c) m-cresol (aproximadamente 2,7 mg/ml),
 - (d) L-metionina (aproximadamente 3 mg/ml),
 - (e) glicerol al 85% (aproximadamente 18 mg/ml),
 - (f) ácido clorhídrico aproximadamente 0,1 N, si se requiere un ajuste a un pH de aproximadamente 4,5,
 - (g) solución de NaOH aproximadamente 0,1 N, si se requiere un ajuste a un pH de aproximadamente 4,5, y
 - (h) agua.

Más particularmente, la formulación de acuerdo con la presente invención consiste en los constituyentes mencionados en (a) a (h).

- En la presente solicitud, "aproximadamente" significa que los constituyentes pueden estar presentes, por ejemplo, dentro de los intervalos de ± 10 , ± 20 o $\pm 30\%$ alrededor de los valores especificados en las composiciones de acuerdo con la presente invención.

Si la composición de acuerdo con la presente invención comprende más de un agonista de GLP-1, entonces estos agonistas de GLP-1 se seleccionan independientemente entre sí.

- El envasado adecuado para la composición de acuerdo con la presente invención es, por ejemplo, una jeringa o un recipiente de vidrio con un cierre adecuado, desde el que las dosis individuales terapéuticamente eficaces pueden extraerse según sea necesario. Son igualmente adecuados los lápices de inyección para administrar las dosis; dichos lápices comprenden un recipiente (por ejemplo, un cartucho) que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

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.

- La composición de acuerdo con la presente invención está destinada más

particularmente para tratar diabetes mellitus, más particularmente para tratar diabetes mellitus tipo I o tipo II. Otras posibles indicaciones son síntomas que están asociados con diabetes mellitus. Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención se usa para controlar la concentración de glucosa en plasma en ayuno, posprandial y/o post-absorción, para mejorar la tolerancia a glucosa, para evitar la hipoglucemia, para evitar la pérdida funcional de las células β del páncreas, para efectuar la pérdida de peso y/o para evitar la ganancia de peso.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de una composición de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un compuesto farmacéutico para tratar diabetes mellitus, más particularmente de tipo I o de tipo II y/o los síntomas asociados con la misma, como se describe en la presente memoria.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para fabricar una composición de acuerdo con la presente invención, que comprende formular 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 la composición de acuerdo con la presente invención junto con la administración de metformina, sulfonilurea o glitazonas, una insulina/derivado de insulina de acción prolongada, y/o una combinación de los mismos, más particularmente como una terapia de adición en la administración de metformina.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de la composición de acuerdo con la presente invención en pacientes cuyos niveles de azúcar en sangre no pueden controlarse suficientemente mediante la administración de metformina, sulfonilurea o glitazonas, una insulina/derivado de insulina de acción prolongada y/o una combinación de los mismos.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de la composición de acuerdo con la presente invención en pacientes con diabetes de tipo II como un complemento a la dieta para mejorar el control de azúcar en sangre.

Más particularmente, la composición comprende desPro³⁶exendina-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010), liraglutida y/o una sal farmacológicamente tolerable junto con metionina y/o una sal farmacológicamente tolerable.

Más particularmente, Lantus®, N^εB²⁹-tetradecanoil des(B30)insulina humana o Insuman® es útil como un derivado de insulina de acción prolongada.

Se prefiere especialmente la terapia de adición con metformina y/o

insulina/derivado de insulina de acción prolongada y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo para tratar diabetes tipo II y/u obesidad, más particularmente en pacientes que son menores de 50 años y/o tienen un índice de masa corporal de al menos 30.

5 En la presente invención, la terapia de adición implica más particularmente el tratamiento de diabetes tipo II con metformina y AVE0010. La metformina y el AVE0010 pueden administrarse en un intervalo de tiempo de 24 horas. Cada uno de metformina y AVE0010 pueden administrarse en una dosificación de una vez al día. La metformina y el AVE0010 pueden administrarse por diferentes vías de
10 administración. La metformina puede administrarse por vía oral, el AVE0010 por vía subcutánea.

Los pacientes tratados con la terapia de adición de acuerdo con la presente invención pueden tener un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10%. Preferiblemente están en el intervalo de edad de 18 a 50 años.

15 El uso de la terapia de adición de acuerdo con la presente invención es más particularmente aplicable a pacientes en los que la diabetes tipo II no puede controlarse suficientemente con metformina sola.

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.

20 La invención se aclara adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y figuras.

Leyendas

Las Figuras 1 y 2 muestran el contenido porcentual de metionina oxidada Met(ox) con respecto al contenido total de metionina de AVE0010 después del
25 almacenamiento a diferentes temperaturas. 1: inicio del almacenamiento t0. 2: almacenamiento durante 1 mes. 3: almacenamiento durante 3 meses. 3: almacenamiento durante 6 meses. Figura 1: lote 894. Figura 2: lote 897.

Las Figuras 3 y 4 muestran el contenido porcentual de impurezas proteicas de alto peso molecular (con respecto a AVE0010) después del almacenamiento a
30 diferentes temperaturas. 1: inicio del almacenamiento t0. 2: almacenamiento durante 1 mes. 3: almacenamiento durante 3 meses. 3: almacenamiento durante 6 meses. Figura 3: lote 894. Figura 4: lote 897.

Las Figuras 5 y 6 muestran el contenido porcentual de todas las impurezas (con respecto a AVE0010) después del almacenamiento a diferentes temperaturas.
35 1: inicio del almacenamiento t0. 2: almacenamiento durante 1 mes. 3:

almacenamiento durante 3 meses. 3: almacenamiento durante 6 meses. Figura 5: lote 894. Figura 6: lote 897.

Ejemplo 1

Composición líquida que comprende AVE0010 y metionina

- 5
- El propósito del estudio es la evaluación de la estabilidad química y/o física de las formulaciones de AVE0010 (solución para inyección, 0,1 mg/ml) con y sin metionina, cuando el producto se almacena en cartuchos en condiciones a largo plazo y condiciones aceleradas durante hasta 6 meses.

Se ensayaron las siguientes composiciones:

- 10
- Composición A (2 lotes paralelos: AVE0010_09_894_A y AVE0010_09_897_A)

Sustancia	Especificación de acuerdo con la farmacopea	Cantidad por unidad
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Acetato sódico trihidrato	Ph. Eur./USP	3,50 mg
m-Cresol	Ph. Eur./USP	2,70 mg
Glicerol al 85%	Ph. Eur./USP	18,00 mg
Ácido clorhídrico 0,1 N	Ph. Eur./USP	hasta pH 4,5
Solución de NaOH 0,1 N	Ph. Eur./USP	Hasta pH 4,5
Agua para inyección (Api)	Ph. Eur./USP	Hasta 1,0 ml

Composición B (2 lotes paralelos: AVE0010_09_894_B y AVE0010_09_897_B)

Sustancia	Especificación de acuerdo con la farmacopea	Cantidad por unidad
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Acetato sódico trihidrato	Ph. Eur./USP	3,50 mg
m-Cresol	Ph. Eur./USP	2,70 mg
L-Metionina	Ph. Eur./USP	3,00 mg
Glicerol al 85%	Ph. Eur./USP	18,00 mg
Ácido clorhídrico 0,1 N	Ph. Eur./USP	hasta pH 4,5
Solución 0,1 N de NaOH	Ph. Eur./USP	hasta pH 4,5
Agua para inyección (Api)	Ph. Eur./USP	hasta 1,0 ml

Las formulaciones se almacenan en unidades que están destinados a estudios clínicos y para venta y distribución.

Término	Descripción
Cartucho para lápiz de inyección	Cartucho, de 3 ml incoloro, vidrio de tipo I (Ph. Eur.), número SAP 100922
Tapa corrugada e insertada dentro de un disco de sellado gris	7,5 mm Tapa corrugada: aluminio Disco de sellado (exterior): goma de isopreno, número de material 7773/35 Disco de sellado (interior): goma de bromobutilo, número de material 4780/40 Cierre Tipo I (Ph. Eur./USP) Número SAP 164571
Émbolo	9,2 x 11 mm Goma de bromobutilo, negra Número SAP 120521

5 Los tiempos de almacenamiento, condiciones de almacenamiento y puntos temporales se resumen en la siguiente tabla.

Condición	Intervalo de ensayo (meses)			
	0	1	3	6
Almacenamiento a largo plazo				
+ 5 ± 3°C	X	X	X	X
Condiciones aceleradas (temperatura, humedad)				
+25 ± 2°C/60 ± 5% HR		X	X	X
+40 ± 2°C/75 ± 5% HR		X	X	X

Las formulaciones se almacenan horizontalmente. HR significa humedad relativa. El punto temporal 0 es el inicio del almacenamiento. Las mediciones en el punto temporal 0 se usan como una referencia para todas las condiciones

10

ensayadas. Durante los ensayos, las muestras se almacenan a $+ 5 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

La estabilidad física y química de las formulaciones almacenadas se determina con ayuda de los siguientes ensayos:

- Descripción
- 5 • Transparencia de la solución y color de la misma
- pH
- Estabilidad química (pureza e impurezas, determinadas por HPLC, más particularmente la proporción de productos de oxidación y de impurezas totales)
- Proteínas de alto peso molecular, determinadas por HPSEC
- 10 • Partículas visibles
- Actividad biológica de las formulaciones

Resultados

Las formulaciones se estudiaron por separado para los lotes paralelos (894 y 897) con respecto a los siguientes parámetros:

- 15 • **Actividad biológica de AVE0010.** A 5°C y 25°C la actividad después de 6 meses era al menos 96% de la actividad inicial. Las actividades de las composiciones de acuerdo con la presente invención eran mayores que las actividades de las composiciones comparativas. A 40°C , la actividad después de 6 meses en ausencia de metionina era de aproximadamente 43%. En presencia de metionina, la actividad
- 20 era de aproximadamente 51% y, de esta manera, era claramente mayor que en ausencia de metionina.
- **Productos de oxidación.** Las mediciones se realizaron en un instrumento de HPLC (modelo: alliance) de Water Systems, usando el método de 100% del área de pico. Para la separación, se usaron un gradiente de TFA al 0,1% y acetonitrilo como
- 25 fase móvil y una columna de fase inversa C18 (Jupiter) como la fase estacionaria. A 5°C , la proporción de metionina oxidada Met(ox) en AVE0010 en ausencia de metionina era de 0,3%. A 25°C , la proporción estaba en el intervalo de 0,6-0,8%, a 40°C al 1,3%. Cuando la formulación comprendía metionina, la proporción de metionina oxidada era distintivamente menor. Nunca fue menor de 0,2% en todas
- 30 las condiciones ensayadas. A 25°C , la proporción era, por tanto, aproximadamente de sólo 1/4 a 1/3 del contenido en ausencia de metionina, incluso a 40°C aproximadamente sólo 1/6 (véanse las Figuras 1 y 2).
- **Proteínas de alto peso molecular.** A 5°C , la proporción era entre 0,1 y 0,3% y permaneció sustancialmente sin cambios durante todo el tiempo de
- 35 almacenamiento. A 25°C , la proporción subió en ausencia de metionina a 0,9 y

1,3%, respectivamente. En presencia de metionina, la proporción era de 0,4 a 0,5% y, de esta manera, menos de la mitad de alta. A 40°C, la proporción en ausencia de metionina era 5,4% y 6,2% respectivamente, mientras que en presencia de metionina era sólo de 1,6 y 1,7% respectivamente y, de esta manera, era
5 claramente menor (véanse las Figuras 3 y 4).

• **Impurezas totales.** A 5°C, las impurezas totales subieron por encima del tiempo de almacenamiento de 6 meses ligeramente de 1,2 a 1,8 o 1,9% (ausencia de metionina). Cuando la metionina estaba presente, el aumento fue un poco menor. A 25°C, se observó un aumento de 10,6% y 11,8%, respectivamente. En presencia de
10 metionina, los valores estaban por debajo de 10%. A 40°C, la proporción subió hasta 54% (sin metionina). Cuando la metionina estaba presente, la proporción era de aproximadamente sólo 47% (véanse las Figuras 5 y 6).

Los valores porcentuales son los valores de contenido (valores porcentuales de impurezas) de los productos de oxidación, de las impurezas totales y de
15 proteínas de alto peso molecular (PAPM).

Todos los valores se determinaron por HPLC con el método denominado del 100%. Aquí, en particular, implica HPLC en fase inversa (columna C18), en la que se usó un método de gradiente para la fase móvil:

a) TFA al 0,1%, ACN al 15% y b) TFA al 0,1%, ACN al 75%.

20 Detección a 215 nm (UV).

Las proteínas de alto peso molecular (PAPM) se detectaron por HPSEC, descrito en la Farmacopea Europea 6.0 para preparaciones de insulina inyectables.

Los datos se resumen en las siguientes tablas:

Valores Medios: AVE0010_09_894_A + B								
	AVE0010_09_894_A				AVE0010_09_894_B			
5°C	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Impurezas Totales	1,2	1,5	2,1	1,8	1,1	1,3	1,5	1,7
Ensayo AVE0010	101,5	99,6	98,0	97,8	101,1	100,5	99,4	98,6
Proteínas de alto peso molecular	0,3	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3
Productos de oxidación	0,3	0,4	0,4	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1
25°C	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Impurezas Totales	1,2	3,0	6,4	11,8	1,1	2,5	5,7	9,8
Ensayo AVE0010	101,5	97,9	94,0	88,6	101,1	98,7	94,8	90,9
Proteínas de alto peso molecular	0,3	0,4	0,6	1,3	0,2	0,3	0,3	0,5

Productos de oxidación	0,3	0,4	0,5	0,8	0,1	0,2	0,2	0,2
40°C	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Impurezas Totales	1,2	13,4	34,3	54,1	1,1	12,1	30,4	46,8
Ensayo AVE0010	101,5	87,1	66,6	42,5	101,1	88,8	70,8	50,9
Proteínas de alto peso molecular	0,3	1,0	2,6	6,2	0,2	0,5	0,9	1,7
Productos de oxidación	0,3	0,6	0,9	1,3	0,1	0,2	0,2	0,2
Valores Medios: AVE0010_09_897_ A+B								
	AVE0010_09_897_A				AVE0010_09_897_B			
5°C	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Impurezas Totales	1,2	1,6	1,8	1,9	1,0	1,3	1,5	1,7
Ensayo AVE0010	99,2	98,2	97,5	96,7	99,5	99,2	98,0	97,1
Proteínas de alto peso molecular	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Productos de oxidación	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1
25°C	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Impurezas Totales	1,2	3,3	6,7	10,6	1,0	2,7	5,8	9,1
Ensayo AVE0010	99,2	96,6	92,8	87,4	99,5	97,8	93,6	90,0
Proteínas de alto peso molecular	0,1	0,2	0,5	0,9	0,1	0,1	0,2	0,4
Productos de oxidación	0,3	0,4	0,5	0,6	0,1	0,1	0,2	0,2
40°C	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses	t ₀	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Impurezas Totales	1,2	13,1	33,5	53,9	1,0	11,8	29,8	47,0
Ensayo AVE0010	99,2	86,8	66,5	42,6	99,5	88,0	70,7	51,0
Proteínas de alto peso molecular	0,1	0,8	2,2	5,4	0,1	0,4	0,9	1,6
Productos de oxidación	0,3	0,5	0,8	1,3	0,1	0,1	0,2	0,2

Conclusión

La proporción de productos de oxidación, de proteínas de alto peso molecular y de impurezas totales, individualmente o conjuntamente, son una medida de la integridad química de las composiciones. A partir de los resultados descritos anteriormente con las composiciones ejemplares, se deduce que las composiciones líquidas de acuerdo con la presente invención que comprenden

- un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo (más particularmente, AVE0010 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo),

- opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,
- y metionina

tienen estabilidad y/o integridad química mejoradas. La proporción de metionina oxidada, de impurezas totales y de proteínas de alto peso molecular es menor en las composiciones de acuerdo con la presente invención que en las composiciones comparativas. La composición de acuerdo con la presente invención (lotes 894_B y 897_B) y las composiciones comparativas (lotes 894_A y 897_A) difieren en la presencia/ausencia de metionina. Por lo tanto, la estabilidad y/o la integridad química mejoradas pueden atribuirse al constituyente metionina en las composiciones de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 2

En un experimento adicional, se estudió cómo el EDTA sódico y la histidina tenían un efecto en una composición de acuerdo con la presente invención .

Composición B (como en el Ejemplo 1)

Sustancia	Especificación de acuerdo con la farmacopea	Cantidad por unidad
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Acetato sódico trihidrato	Ph. Eur./USP	3,50 mg
m-Cresol	Ph. Eur./USP	2,70 mg
L-Metionina	Ph. Eur./USP	3,00 mg
Glicerol al 85%	Ph. Eur./USP	18,00 mg
Ácido clorhídrico 0,1 N	Ph. Eur/VUSP	hasta pH 4,5
Solución de NaOH 0,1 N	Ph. Eur./USP	hasta pH 4,5
Agua para inyección (Api)	Ph. Eur./USP	hasta 1,0 ml

Composición C

Sustancia	Especificación de acuerdo con la farmacopea	Cantidad por unidad
AVE0010	Sanofi-Aventis	0,10 mg
Acetato sódico trihidrato	Ph. Eur./USP	3,50 mg
EDTA sódico	Ph. Eur/VUSP	1,00 mg
m-Cresol	Ph. Eur./USP	2,70 mg
L-Metionina	Ph. Eur./USP	3,00 mg

L-Histidina	Ph. Eur./USP	3,10 mg
Glicerol al 85%	Ph. Eur./USP	18,00 mg
Ácido clorhídrico 0,1 N	Ph. Eur./USP	hasta pH 4,5
Solución de NaOH 0,1 N	Ph. Eur./USP	hasta pH 4,5
Agua para inyección (Api)	Ph. Eur./USP	hasta 1,0 ml

En un diseño experimental convencional, se trataron conejos con la composición B o C o una solución salina por vía subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.). En cada caso, la mitad de los conejos se sacrificaron después de 24 horas o 120 horas para determinar los efectos agudos o subagudos de la administración histológicamente. También, se determinó si había ocurrido la reparación/regeneración de cualquier cambio.

Después de la inyección subcutánea de la composición C, los animales mostraron después de 24 horas, en contraste con el control de solución salina, una reacción inflamatoria de ligera a moderada en el tejido conectivo subcutáneo. Después de la inyección subcutánea 120 horas antes, era observable una clara tendencia para los cambios observados de reparación por reacción fibroblástica. De esta manera, la compatibilidad aún podía considerarse como moderada (en lugar de como incompatible).

Con la composición B, después de la inyección subcutánea, los animales mostraron diferencias nulas o mínimas con el control de solución salina (buena compatibilidad).

Después de la inyección intramuscular de la composición C, los animales presentaron necrosis muscular (multifocal o diseminada), diferenciándose claramente de los controles de solución salina, en que sólo el sitio de inyección era visible como un área necrótica claramente circunscrita. Con la composición C, la mineralización del tejido muscular necrótico se observó después de 120 horas, visible incluso en una necropsia de los animales. Aunque la mineralización pequeña o focal en diversos sitios en conejos no deja de ser habitual, la mineralización después de la inyección de la composición C estaba claramente asociada con las áreas necróticas. De esta manera, la reversibilidad de las lesiones provocada por la inyección es más que cuestionable. Basándose en estos hallazgos, la composición C después de la inyección intramuscular en conejos se consideró como incompatible.

La composición B, después de la inyección intramuscular, mostró una buena compatibilidad (diferencias nulas o mínimas con el control de solución salina).

A partir de estos datos, se deduce que la composición B, comparada con la composición C, tenía una compatibilidad mejorada en la administración intramuscular o subcutánea. La inyección subcutánea es la vía de administración preferida para las composiciones que comprenden un agonista de GLP-1, más particularmente AVE0010, descritas en esta solicitud.

De esta manera, las composiciones de acuerdo con la presente invención, que comprenden un agonista de GLP-1, más particularmente AVE0010, pueden estar libres de EDTA y/o histidina. De igual forma, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden estar sustancialmente libres de EDTA e histidina.

REIVINDICACIONES

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

consistente en desPro³⁶exendina-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ y exendina-4.

9. La composición líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene los siguientes
5 constituyentes:

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

(b) acetato sódico,

(c) m-cresol,

(d) L-metionina,

10 (e) glicerol al 85%,

(f) ácido clorhídrico aproximadamente 0,1 N, si se requiere un ajuste a un pH de aproximadamente 4,5,

(g) solución de NaOH aproximadamente 0,1 N, si se requiere un ajuste a un pH de aproximadamente 4,5, y

15 (h) agua.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una composición inyectable.

20 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para tratar diabetes mellitus.

12. El uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un compuesto farmacéutico para tratar
25 diabetes mellitus, más particularmente diabetes tipo II.

13. Un método para fabricar una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende formular un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo con metionina y, opcionalmente, al
30 menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un método para tratar a un paciente con una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende administrar la composición al paciente.

15. El uso de la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 11 junto con la administración de metformina, una sulfonilurea, una glitazona y/o insulina/derivado de insulina de acción prolongada y/o una combinación de los mismos y/o una sal farmacológicamente tolerable.

5

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende una terapia de adición en pacientes en los que no podría conseguirse un control de azúcar en sangre suficiente con metformina, una sulfonilurea, una glitazona y/o insulina/derivado de insulina de acción prolongada.

10

17. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, en el que los pacientes tratados tienen un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10%.

18. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 15, 16 ó 17 para tratar diabetes tipo II y/o u obesidad.

15

19. El uso de la composición, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para administración en pacientes con diabetes tipo II como un complemento a la dieta para mejorar el control del azúcar en sangre.

20

20. El uso de la composición, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19 para administración en pacientes una vez al día.

Resumen

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

Figura 1

Productos de oxidación:
AVE0010_09_894_A+B

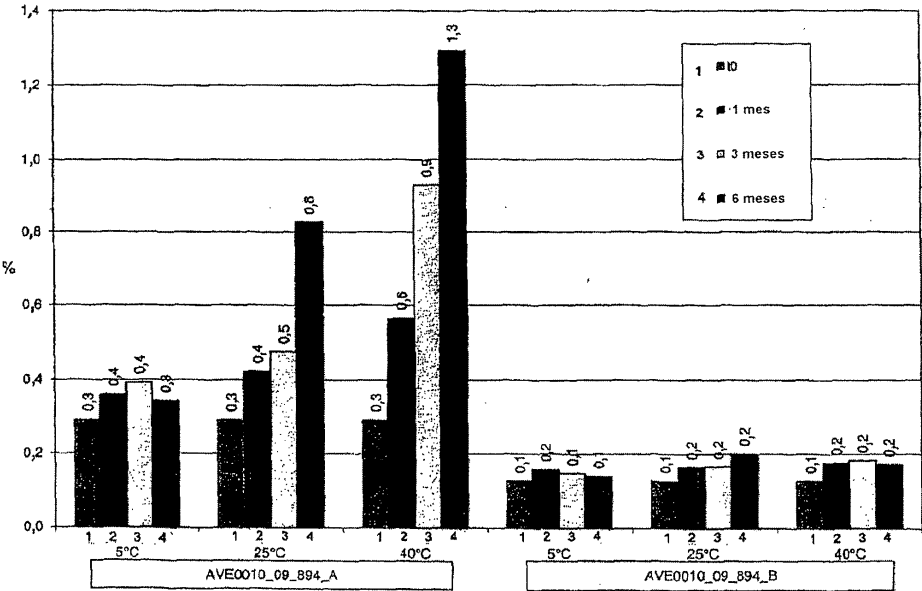
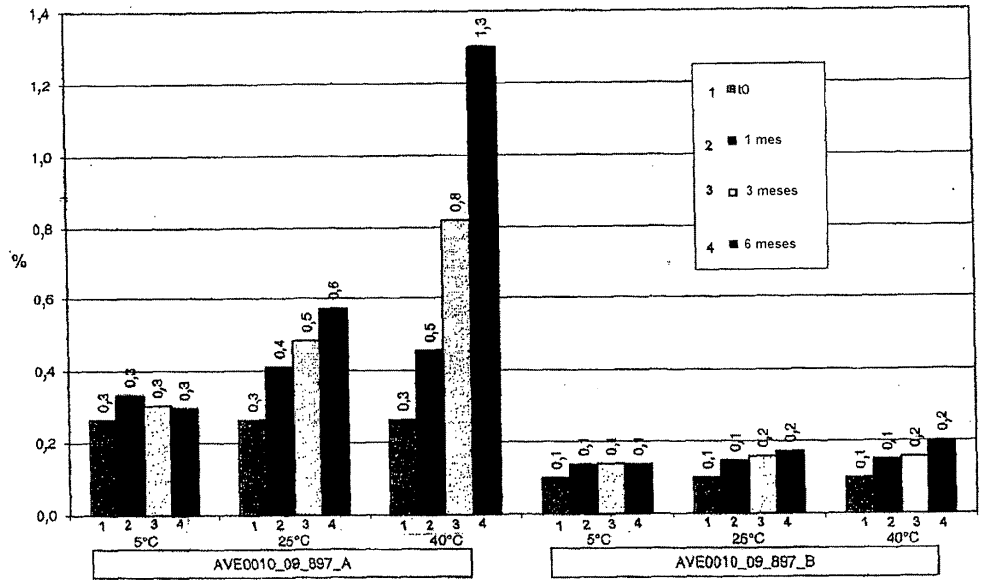
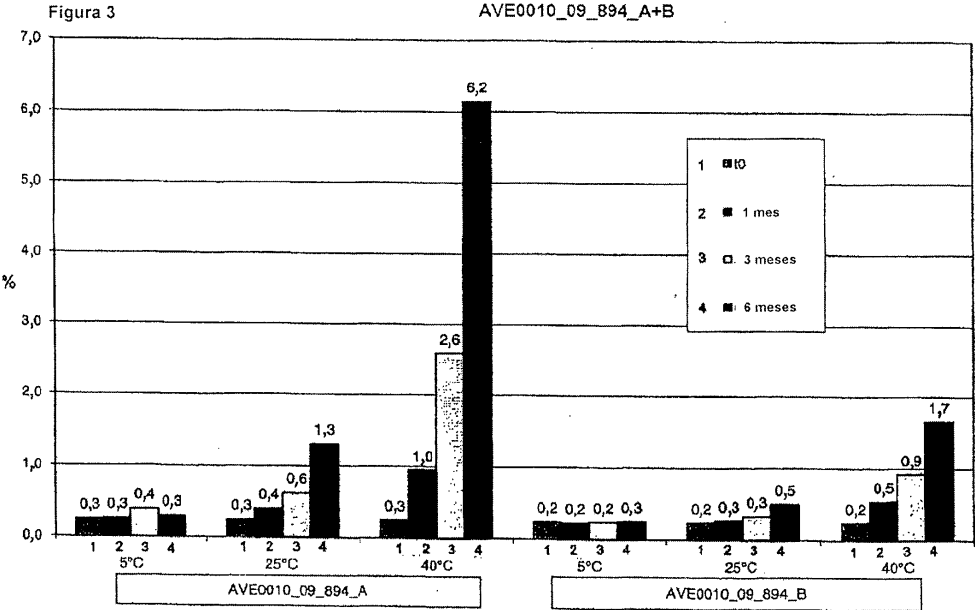


Figura 2

Productos de oxidación:
AVE0010_09_897_A+B



Proteínas de alto peso molecular:
AVE0010_09_894_A+B



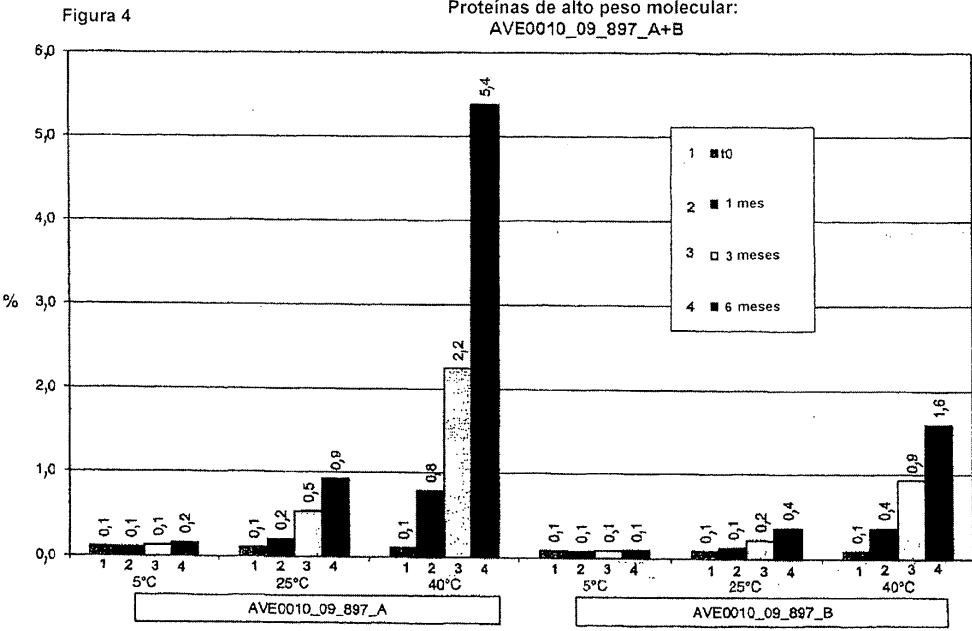
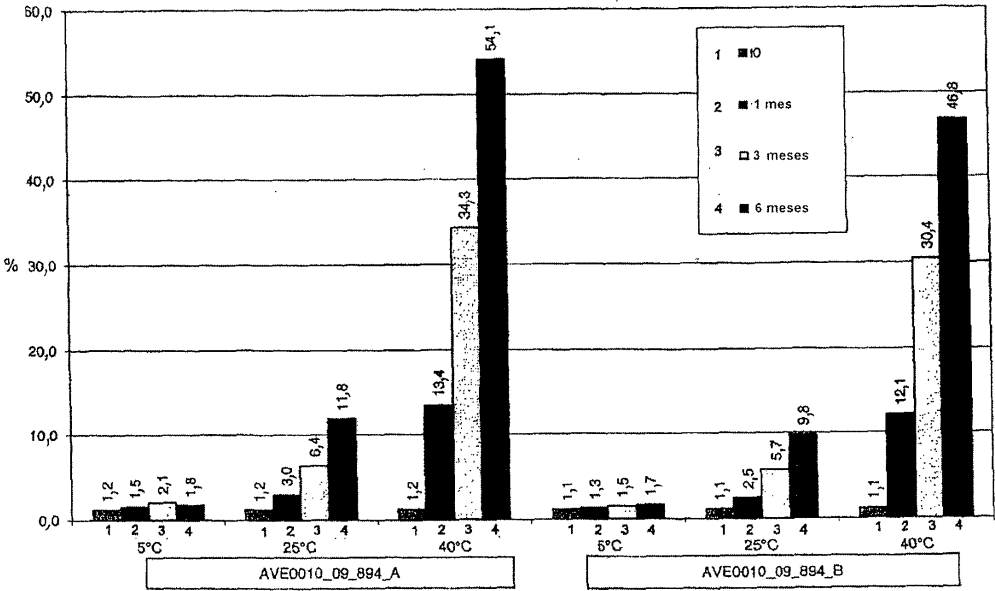


Figura 5

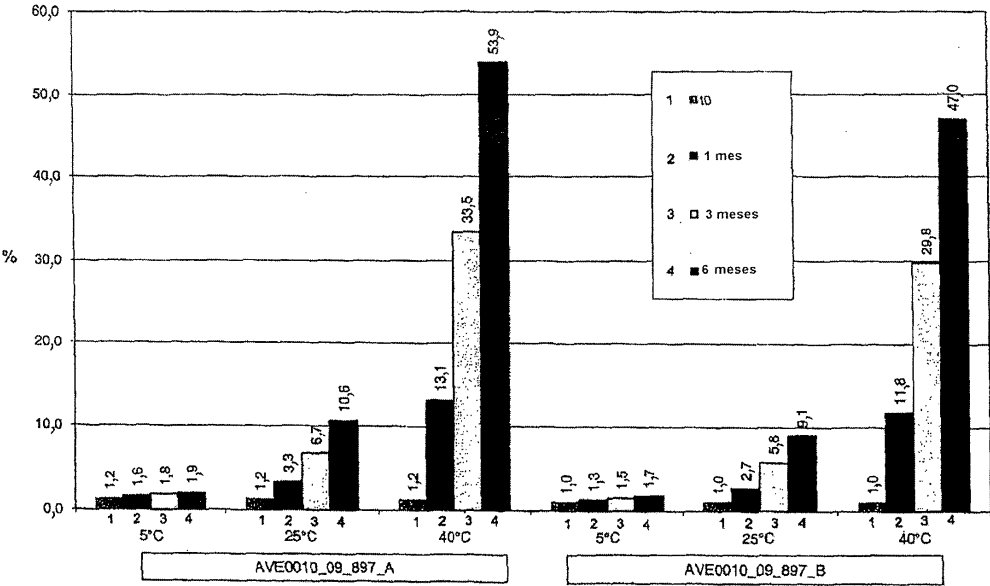
Impurezas totales:
AVE0010_09_894_A+B



9/5

Figura 6

Impurezas totales:
AVE0010_09_897_A+B



 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)		BRUNNER-SCHWARZ, Anette , MÜLLER, Werner, SIEFKE-HENZLER, Verena			
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		10 2009 052 832.6		13/11/2009	DE
		10 2010 011 919.9		18/03/2010	DE
(85) Fecha inicio fase nacional: ● Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11/11/2010 No. de solicitud PCT/EP2010/067249				(87) Publicación internacional Fecha: 19/05/2011 N° publicación: WO 2011/058082 A1	
(54) Titulo:		COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1 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) BRUNNER-SCHWARZ, Anette MÜLLER, Werner SIEFKE-HENZLER, Verena
(31) No. Prioridad 10 2009 052 832.6, 10 2010 011 919.9	
(32) Fecha 13/11/2009, 18/03/2010	
(33) País DE, DE	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(54) Título COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1 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/EP2010/067249	(87) Publicación internacional Fecha 19/05/2011 No. Publicación WO 2011/058082 A1

Resumen reivindicación (es):

- Una composición líquida que comprende un agonista GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo 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, más particularmente m-cresol.
- La composición líquida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende glicerol.
- La composición líquida de acuerdo con 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 de acuerdo con 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, preferiblemente en una cantidad que varía de 1 mg/ml a 5 mg/ml.
- La composición líquida de acuerdo con 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 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición presenta integridad física después del almacenamiento durante 6 meses a una temperatura de 25°C.
- La composición líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agonista de GLP-1 se selecciona entre el grupo que consiste en 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 entre el grupo que consiste en desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y exendina 4.
- La composición líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene los siguientes constituyentes:
 - desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂
 - acetato sódico
 - m-cresol
 - L-metionina
 - Glicerol al 85%
 - Ácido clorhídrico aproximadamente 0,1 N, si se requiere un ajuste a un pH de aproximadamente 4,5
 - Solución de NaOH, aproximadamente 0,1 N, si se requiere un ajuste a un pH de aproximadamente 4,5, y
 - Agua.
- La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una composición inyectable.
- La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para tratar diabetes mellitas.
- El uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un compuesto farmacéutico para tratar diabetes mellitas, más particularmente diabetes tipo II.
- Un método para fabricar una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende formular un agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo con metionina y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Un método para tratar a un paciente con una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende administrar la composición al paciente. ...



No. 12-077071- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 14:51:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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

<u>X</u>	Indicación que se solicita una PCT
<u>X</u>	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
<u>X</u>	Dibujos de ser estos pertinentes
<u>X</u>	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa <u>X</u>	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 ☐