

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 236**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/00** (2006.01)

**C07K 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 06839697 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 1965823**

54 Título: **Procedimientos para administrar agentes hipoglucémicos**

30 Prioridad:

**04.11.2005 US 733920 P**

**06.12.2005 US 742600 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**13.10.2016**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centerville  
Road, Suite 400  
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**BUSH, MARK A. y  
O'NEILL, MARY COLLEEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 586 236 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos para administrar agentes hipoglucémicos

### Antecedentes

5 Se pueden utilizar agentes hipoglucémicos en el tratamiento de la diabetes de Tipo I y de Tipo II para disminuir la concentración de glucosa en sangre. Se han implicado péptidos insulínotropicos como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes. Los péptidos insulínotropicos incluyen hormonas incretinas tales como, pero no de forma limitativa péptido inhibidor gástrico (GIP) y péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) así como fragmentos, variantes y conjugados de los mismos. Los péptidos insulínotropicos incluyen también exendina 3 y exendina 4. GLP-1 es una hormona incretina de 30 aminoácidos de longitud segregada por las células L en el intestino. GLP-1 ha mostrado  
10 estimular la secreción de insulina de una manera fisiológica y dependiente de la glucosa, disminuye la secreción de glucagón, inhibe el vaciado gástrico, disminuye el apetito, y estimula la proliferación de células  $\beta$ .

La insulina y los péptidos insulínotropicos pueden administrarse mediante inyección subcutánea, tal como con un dispositivo que contiene una aguja, por ejemplo, un inyector de tipo pluma, y/o una jeringuilla. Los pacientes pueden necesitar inyectarse varias veces al día para controlar la glucosa en sangre, lo que puede ser laborioso, así como doloroso. De esta manera, existe una necesidad de procedimientos de administrar agentes hipoglucémicos menos frecuentemente y mediante procedimientos que minimicen dichos regímenes laboriosos, así como el dolor de la inyección en el sitio.  
15

El documento US 2005/054570 describe moléculas de ácido nucleico, vectores y células hospedadoras que codifican las proteínas de fusión de la albúmina que se van a usar en los procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades, trastornos o dolencias relacionadas con la diabetes mellitus. El documento US 5.545.618 describe análogos de los péptidos GLP-1 activos, 7-34, 7-35, 7-36, y 7-37, que se pueden usar en el tratamiento de la diabetes de Tipo II. El documento EP1408050 describe procedimientos de producir GLP-1 7-36 y un análogo de GLP-1 mediante genes consecutivos. Caffrey y col. Diabetes Health (2004) describe la diferencia entre jeringuillas de insulina comercialmente disponibles.  
20

### Sumario de la invención

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición agonista de GLP-1 que comprende al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un paciente que lo necesita, caracterizado porque la composición se administra por vía subcutánea mediante un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene una aguja de calibre 28 o más, y en el que dicha composición se  
30 administra una vez semanalmente, y además, en el que dicha composición comprende 0,01 mg a 104 mg de dicho polipéptido, que tiene actividad GLP-1. El polipéptido puede ser, pero no de forma limitativa, GLP1 o un fragmento, variante, y/o conjugado del mismo. Determinadas realizaciones de un GLP1 o un fragmento, variante, o conjugado del mismo comprenden albúmina de suero humano. La albúmina de suero humano, las variantes y/o los fragmentos de las mismas, pueden conjugarse con un GLP-1 o fragmento o variante del mismo. La albúmina de suero humano  
35 puede conjugarse a través de un enlace químico, enlaces disulfuro que se producen de forma natural o se han diseñado mediante ingeniería genética, o mediante fusión genética con GLP-1, o un fragmento o variante del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene un calibre de 28 o más y que comprende además una composición agonista de GLP-1 para su uso con los procedimientos descritos en el presente documento.  
40

### Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Un dispositivo para la administración de un agente hipoglucémico liofilizado y/o un agonista de GLP-1 a  
Figura 2: SEQ ID NO: 1 que comprende dos GLP-1 (7-36) (A8G) orientados en tándem fusionados en el extremo N de la albúmina de suero humano.

### Definiciones

45 "Composición agonista de GLP-1" como se usa en el presente documento significa cualquier composición capaz de estimular la secreción de insulina, incluyendo, pero no de forma limitativa, una hormona incretina.

"Hormona incretina" como se usa en el presente documento significa cualquier hormona que potencia la secreción de insulina. Un ejemplo de una hormona incretina es GLP-1. GLP-1 es una incretina secretada por las células L intestinales en respuesta a la ingestión de alimento. En un individuo sano, GLP-1 juega un importante papel regulando los niveles de glucosa en sangre postprandiales estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa por el páncreas dando como resultado una absorción de glucosa aumentada en la periferia. GLP-1 suprime también la secreción de glucagón conduciendo a una salida de la glucosa hepática reducida. Además, GLP1 retrasa el tiempo de vaciado gástrico y ralentiza la motilidad del intestino delgado retrasando la absorción del alimento. GLP-1 promueve la competencia continuada de células beta estimulando la transcripción de genes implicados en la secreción de insulina dependiente de glucosa y promoviendo la neogénesis de células beta (Meier, y col. "Glucagon-  
55

Like Peptide 1 and Gastric Inhibitory Polypeptide Potential Applications in Type 2 Diabetes Mellitus" *Biodrugs* 2003; 17 (2): 93-102).

5 "Actividad de GLP-1" como se usa en el presente documento, significa una o más de las actividades de GLP-1 natural, incluyendo, pero no de forma limitativa, estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprimir la secreción de glucagón, retrasar el vaciado gástrico, y promover la competencia de células beta y la neogénesis.

10 Un "mimético de incretina" como se usa en el presente documento es un compuesto capaz de potenciar la secreción de insulina. Un mimético de incretina puede ser capaz de estimular la secreción de insulina, aumentar la neogénesis de las células beta, inhibir la apoptosis de células beta, inhibir la secreción de glucagón, retrasar el vaciado gástrico e inducir la saciedad en un mamífero. Un mimético de incretina puede incluir, pero no de forma limitativa, cualquier polipéptido que tenga una actividad GLP-1, incluyendo, pero no de forma limitativa, exendina 3 y exendina 4, incluyendo cualesquiera fragmentos y/o variantes y/o conjugados de los mismos.

15 "Agente hipoglucémico" como se usa en el presente documento significa cualquier compuesto o composición que comprende un compuesto capaz de reducir la glucosa en sangre. Un agente hipoglucémico puede incluir, pero no de forma limitativa, cualquier agonista de GLP-1 incluyendo hormonas incretinas o miméticos de incretina, GLP-1 o un fragmento, variante y/o conjugado del mismo. Otros agentes hipoglucémicos incluyen, pero no de forma limitativa, fármacos que aumentan la secreción de insulina (por ejemplo, sulfonilureas (SU) y meglitinidas), aumentan la utilización de la glucosa (por ejemplo, glitazonas), reducen la producción de glucosa hepática (por ejemplo, metformina), y retrasan la absorción de glucosa (por ejemplo, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa).

20 "Polipéptido" se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados, es decir, isómeros peptídicos. "Polipéptido" se refiere a cadenas cortas, comúnmente denominadas péptidos, oligopéptidos u oligómeros, y a cadenas más largas, denominadas generalmente proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos diferentes de los 20 aminoácidos codificados por genes. Los "polipéptidos" incluyen secuencias de aminoácidos modificadas tanto mediante procedimientos naturales, tales como procesamiento posttraduccional, o mediante técnicas de modificación química que son bien conocidas en la materia. Dichas modificaciones están bien descritas en los textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una voluminosa bibliografía de investigación. Se pueden producir modificaciones en cualquier parte de un polipéptido, incluyendo la estructura del péptido, las cadenas secundarias de aminoácidos y los extremos amino o carboxilo. Se apreciará que el mismo tipo de modificación puede estar presente en el mismo o en grados variables en varios sitios en un polipéptido dado. También, un polipéptido dado puede contener muchos tipos de modificaciones. Los polipéptidos pueden estar ramificados como resultado de la ubiquitinación y pueden ser cíclicos, con o sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados y cíclicos ramificados pueden ser el resultado de procedimientos naturales post-traduccionales o pueden prepararse mediante procedimientos sintéticos. Las modificaciones incluyen acetilación, acilación, ribosilación del ADP, amidación, unión covalente de la flavina, unión covalente de un resto hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente de un lípido o derivado de lípido, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de retículas covalentes, formación de cisteína, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación del anclaje de GPI, hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición mediada por ARN de transferencia de aminoácidos a proteínas tales como arginilación, y ubiquinación. Véase, por ejemplo, *PROTEINS - STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES*, 2ª Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, Nueva York, 1993 y Wold, F., *Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects*, págs. 1-12 en *POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS*, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; Seifter, y col., "Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors", *Meth. Enzymol.* (1990) 182:626-646 y Rattan, y col., "Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging", *Ann NY Acad Sci* (1992) 663:48-62.

50 "Variante" como se usa el término en el presente documento, es un polinucleótido o polipéptido que difiere de un polinucleótido o polipéptido de referencia respectivamente, pero retiene las propiedades esenciales. Una variante típica de un polinucleótido difiere en la secuencia de nucleótidos entre sí, del polinucleótido de referencia. Los cambios en la secuencia de nucleótidos de la variante pueden alterar o no la secuencia de aminoácidos de un polipéptido codificado por el polinucleótido de referencia. Los cambios de nucleótidos pueden dar como resultado sustituciones, adiciones, deleciones, fusiones y truncamientos en el polipéptido codificado por la secuencia de referencia, como se analiza a continuación. Una variante típica de un polipéptido difiere en la secuencia de aminoácidos entre sí, del polipéptido de referencia. Generalmente, las diferencias están limitadas de tal manera que las secuencias del polipéptido de referencia y la variante son estrechamente similares globalmente y, en muchas regiones, idénticas. Una variante y el polipéptido de referencia pueden diferir en la secuencia de aminoácidos en una o más sustituciones, adiciones, deleciones en cualquier combinación. Un resto aminoácido sustituido o insertado puede estar o no codificado por el código genético. Una variante de un polinucleótido o polipéptido puede producirse naturalmente tal como una variante alélica, o puede ser una variante que no es conocida por producirse naturalmente. Las variantes que no se producen naturalmente de polinucleótidos y polipéptidos pueden prepararse mediante técnicas de mutagénesis o mediante síntesis directa.

Como se usa en el presente documento "conjugado" o "conjugados" se refiere a dos moléculas que se unen entre sí. Por ejemplo, un primer polipéptido puede unirse covalentemente o no covalentemente a un segundo polipéptido. El primer polipéptido puede unirse covalentemente mediante un engarce químico o puede fusionarse genéticamente al segundo polipéptido, en el que el primer y el segundo polipéptido comparten una estructura polipeptídica común.

5 Como se usa en el presente documento "orientado en tándem" se refiere a dos o más polipéptidos que son adyacentes entre sí como parte de la misma molécula. Pueden unirse tanto de forma covalente como no covalente. Dos o más polipéptidos orientados en tándem pueden formar parte de la misma estructura polipeptídica. Los polipéptidos orientados en tándem pueden tener orientación directa o invertida y/o pueden separarse mediante otras secuencias de aminoácidos.

10 Como se usa en el presente documento "fragmento", cuando se usa en referencia a un polipéptido, es un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es la misma como parte, pero no toda la secuencia de aminoácidos del polipéptido completo que se produce naturalmente. Los fragmentos pueden ser "autónomos" o comprendidos en un polipéptido más grande del cual forman una parte o región como una única región continua en un único polipéptido más grande. A modo de ejemplo, un fragmento de GLP-1 que se produce naturalmente incluiría los aminoácidos 7 a 36 de los aminoácidos 1 a 36 que se producen naturalmente. Además, los fragmentos de un polipéptido pueden ser también variantes de la secuencia parcial que se produce naturalmente. Por ejemplo, un fragmento de GLP-1 que comprende los aminoácidos 7-30 de un GLP-1 que se produce naturalmente puede ser también una variante que tiene sustituciones de aminoácidos en su secuencia parcial.

20 Como se usa en el presente documento "reduce" o "que reduce" la glucosa en sangre se refiere a una disminución en la cantidad de glucosa en sangre después de la administración de un agente hipoglucémico.

Como se usa en el presente documento "enfermedad asociada con un elevado nivel de glucosa en sangre" incluye, pero no de forma limitativa, diabetes de Tipo I t Tipo II e hiperglucemia.

25 Como se usa en el presente documento, "coadministración" o "coadministrar" como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de dos o más compuestos al mismo paciente. La coadministración de dichos compuestos puede ser a aproximadamente el mismo tiempo (por ejemplo, a la misma hora) o puede ser a diversas horas o días entre sí. Por ejemplo, un primer compuesto puede administrarse una vez a la semana mientras que se coadministra un compuesto diariamente.

### **Descripción detallada de la invención**

30 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición agonista de GLP-1 que comprende al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un paciente que lo necesita, caracterizado porque la composición se administra por vía subcutánea mediante un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene una aguja de calibre 28 o más, y en el que dicha composición se administra una vez a la semana, y en el que además, dicha composición comprende 0,01 mg a 104 mg de dicho polipéptido que tiene actividad GLP-1. Como se entiende en la técnica, los ejemplos de agujas con calibres de 28 o más incluyen, pero no de forma limitativa, agujas de calibre 28, 29 y 30. Como se entiende también en la técnica, cuánto mayor es el calibre de la aguja, más pequeña es la apertura de la aguja. Una realización de la invención comprende un polipéptido que puede ser, pero no de forma limitativa, GLP-1 o un fragmento, variante, o un conjugado de los mismos. Un GLP-1 o un fragmento, variante o conjugado de los mismos puede comprender albúmina de suero humano. La albúmina de suero humano puede conjugarse con el GLP-1 o fragmento o variante del mismo. La albúmina de suero humano puede conjugarse mediante un engarce químico o fusionarse genéticamente con el fragmento o variante de GLP-1. Se proporcionan ejemplos de GLP-1, fragmentos o variantes, fusionados con albúmina de suero humano en las siguientes solicitudes PCT: WO 2003/060071, WO 2003/59934, WO 2005/003296, WO 2005/077042.

45 Una realización adicional de la invención comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, o más moléculas orientadas en tándem de GLP-1 fusionadas al extremo N o C de la albúmina de suero humano o variante de la misma. Los fragmentos de GLP-1 pueden incluir, pero no de forma limitativa, moléculas de GLP-1 que comprenden, o consisten alternativamente en los aminoácidos 7 a 36 de GLP-1 (designados a partir de ahora en el presente documento "GLP-1 (7-36)") Las variantes de GLP-1 o los fragmentos de GLP-1 pueden incluir, pero no de forma limitativa, sustituciones de un resto de alanina análogo a la alanina 8 del GLP-1 natural, mutándose dicha alanina a una glicina (designada a partir de ahora en el presente documento "A8G") (Véanse, por ejemplo, los mutantes divulgados en la Patente de EE.UU. N.º 5.545.618). Otras realizaciones tienen dichos polipéptidos A8G fusionados al extremo N o C o una variante del mismo. Un ejemplo de dos fragmentos/variantes de GLP-1 orientados en tándem (7-36) (A8G) fusionados al extremo N de la albúmina de suero humano comprende las SEQ ID NO: 1, que se presenta en la Figura 2.

55 En otro aspecto de la presente invención, la composición agonista de GLP-1 comprende además uno o más compuestos seleccionados entre el grupo de ligando del receptor activado proliferador de peroxisoma (PPAR), tiazolidinadiona, metformina, insulina, y sulfonilurea. En otro aspecto, la composición para el uso comprende además la etapa de coadministrar al menos un agonista de GLP-1 con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo

de: ligando del receptor activado proliferador del peroxisoma (PPAR), tiazolidinadiona, metformina, insulina, y sulfonilurea. La composición agonista de GLP-1 puede tener uno o más de estos compuestos además de al menos un polipéptido.

5 En otro aspecto, la composición agonista de GLP-1 se liofiliza. En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan procedimientos que comprenden además premezclar dicha composición agonista de GLP-1. En otro aspecto más, la composición agonista de GLP-1 está en forma de solución, y puede ser una solución acuosa.

10 En otro aspecto más de la presente invención, al menos un polipéptido de una composición agonista de GLP-1 puede administrarse a dicho paciente una vez a la semana. En otro aspecto, el paciente padece diabetes de Tipo II. Un dispositivo de inyección de la invención puede ser reutilizable y/o desechable. En un aspecto, un dispositivo de inyección comprende una aguja. En otro aspecto, la inyección de un dispositivo de administración de la invención comprende un catéter.

15 En otro aspecto más, la composición agonista de GLP-1 se administra mediante inyección subcutánea. En otro aspecto, la composición agonista de GLP-1 se autoadministra, lo que significa que un paciente que recibe una inyección administra una composición agonista de GLP-1 por sí mismo. Se pueden administrar inyecciones subcutáneas, por ejemplo, al abdomen, extremidades superiores, y/o muslos.

20 Se describen también procedimientos para administrar un agente hipoglucémico que comprende al menos un polipéptido a un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de inyectar un agente hipoglucémico mediante un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene un calibre de aproximadamente 28 o más, en el que dicho polipéptido se administra no más de una vez al día. La aguja puede tener un calibre de 29 o 30. Se describe también cuando el polipéptido no es insulina.

25 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones para el uso en procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad en un mamífero que los necesita que comprende administrar una composición que comprende al menos un polipéptido que tiene una actividad agonista de GLP-1 una vez a la semana, en el que la composición comprende 0,010 mg a 104 mg de al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1. La enfermedad puede seleccionarse entre el grupo que consiste en diabetes Tipo 1, diabetes Tipo II, obesidad e hiperglucemia. En un aspecto, la enfermedad es diabetes de Tipo II

30 En otro aspecto de la presente invención, el polipéptido que tiene actividad GLP-1 comprende al menos un fragmento o variante de GLP-1 humano fusionado genéticamente con albúmina de suero humano. Este fragmento o variante de GLP-1 puede comprender LP-1(7-36(A8G)). Al menos un fragmento o variante de GLP-1 puede fusionarse genéticamente a la albúmina de suero humano. En otro aspecto, el polipéptido que tiene actividad GLP-1 comprende al menos dos GLP-1(7-36(A8G)) en tándem y fusionados genéticamente a la albúmina de suero humano. En otro aspecto, los dos GLP-1 (7-36(A8G)) se fusionan genéticamente en el extremo N de la albúmina de suero humano. En otro aspecto, al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 comprende la SEQ ID No.: 1. Al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 se puede administrar a una dosis de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 32 mg semanalmente. Algunos ejemplos de dosis para una administración una vez a la semana de un polipéptido que tiene actividad GLP-1 incluyen, pero no de forma limitativa, 0,010 mg/semana, 0,25 mg/semana, 0,5 mg/semana, 0,8 mg/semana, 1,0 mg/semana, 2 mg/semana, 3,2 mg/semana, 8 mg/semana, 12,8 mg/semana, 32 mg/semana, 51,2 mg/semana, y/o 104 mg/semana.

### Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la presente invención. Estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas.

#### Ejemplo 1

Se pueden usar los siguientes dispositivos para administrar una composición hipoglucémica y/o una composición agonista de GLP-1

- 45 1. STATdose®, GSK, autoinyector reutilizable para producto farmacéutico líquido;
2. Autoject mini®, Owen Mumford, autoinyector reutilizable para producto farmacéutico líquido;
3. Penlet®, Becton Dickinson, autoinyector reutilizable para producto farmacéutico líquido;
4. Tigerlily / Snapdragon®, Owen Mumford, autoinyector reutilizable para producto farmacéutico líquido;
5. AutoSafety Injector®, The Medical House, autoinyector reutilizable para producto farmacéutico líquido;
- 50 6. Liquid Dry Injector® Becton Dickinson, inyector en pluma desechable para producto farmacéutico liofilizado; y/o
7. Jeringuillas precargadas

#### Ejemplo 2

55 Un agente hipoglucémico liofilizado y/ una composición agonista de GLP-1 se puede administrar mediante un dispositivo como se muestra en la Figura 1. Este sistema de dispositivo puede contener un polvo que comprende un agente hipoglucémico liofilizado y/o un agonista de GLP-1 y un líquido. Este sistema de dispositivo se puede

sostener en posición vertical para mezclar un polvo y un líquido contenido. Las dos mitades de una pluma de inyección pueden presionarse juntas firmemente hasta que el polvo se disuelve completamente. Una vez disuelto el agente hipoglucémico y/o la composición agonista de GLP-1 se puede administrar al paciente.

**Ejemplo 3**

- 5 Un agente hipoglucémico y/o una composición agonista de GLP-1 puede comprender un polipéptido que tiene actividad GLP-1. Un agente hipoglucémico y/o una composición agonista de GLP-1 que comprende un polipéptido que tiene una actividad GLP-1 se puede administrar mediante inyección subcutánea a una persona que lo necesita, en el que el agente o composición comprende un polipéptido que tiene actividad GLP-1 se puede administrar mediante inyección subcutánea a una persona que lo necesita, en el que el agente o composición comprende un polipéptido que tiene actividad GLP-1 a una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,010 mg a aproximadamente 104 mg una vez a la semana. Algunos ejemplos de dosis para una administración una vez a la semana de una composición agonista de GLP-1 comprenden un polipéptido que tiene actividad GLP-1 que incluye, pero no de forma limitativa, 0,10 mg/semana, 0,25 mg/semana, 0,5 mg/semana, 0,8 mg/semana, 1,0 mg/semana, 2 mg/semana, 3,2 mg/semana, 8 mg/semana, 12,8 mg/semana, 32 mg/semana, 51,2 mg/semana, y/o 104 mg/semana.

15 **Ejemplos 4**

Un agente hipoglucémico liofilizado y/o una composición agonista de GLP-1 puede reconstituirse con agua para inyección. Los ejemplos de excipientes que pueden estar incluidos en la composición incluyen, pero no de forma limitativa, trehalosa deshidratada, manitol, fosfato de sodio (tal como dibásico, anhidro y monobásico, monohidratado), polisorbato 80, hidróxido de sodio, ácido fosfórico, y agua para inyección.

20

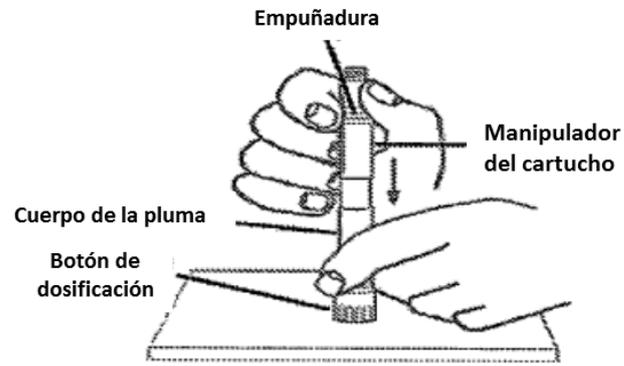
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición agonista de un péptido de tipo glucagón (GLP-1) que comprende al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de la diabetes de Tipo 1, diabetes de Tipo II, obesidad o hiperglucemia, **caracterizado porque** la composición se administra por vía subcutánea mediante un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene un agujero de calibre 28 o superior y en el que dicha composición se administra una vez a la semana, y en el que además dicha composición comprende 0,01 mg a 104 mg de dicho polipéptido que tiene actividad GLP-1.
- 10 2. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos dos fragmentos o variantes de GLP-1, en la que dichos al menos dos fragmentos o variantes de GLP-1 se orientan en tándem.
3. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un polipéptido comprende GLP-1 o un fragmento, variante o conjugado del mismo.
- 15 4. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que al menos un polipéptido comprende además albúmina de suero humano.
5. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la albúmina de suero humano se fusiona genéticamente con el GLP-1, o fragmento o variante del mismo.
6. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que el fragmento de GLP-1 o variante del mismo comprende GLP-1 (7-36(A8G)).
- 20 7. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el fragmento de GLP-1 o la variante del mismo comprende al menos dos GLP-1 (7-36(A8G)) orientados en tándem y fusionados genéticamente a la albúmina de suero humano.
8. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que al menos dos GLP-1 (7-36(A8G)) se fusionan genéticamente en el extremo N de la albúmina de suero humano.
- 25 9. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 comprende la SEQ ID NO: 1.
10. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición agonista de GLP-1 se liofiliza.
11. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además mezclar dicha composición agonista de GLP-1 con un líquido antes de la administración de dicha composición agonista de GLP-1.
- 30 12. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición agonista de GLP-1 está en forma líquida.
13. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición agonista de GLP-1 se administra mediante autoadministración.
- 35 14. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el dispositivo de inyección es reutilizable.
15. La composición agonista de GLP-1 para su uso con cualquier reivindicación anterior, en la que el dispositivo de inyección es desechable.
- 40 16. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el dispositivo de inyección comprende una aguja.
17. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el dispositivo de inyección comprende un catéter.
- 45 18. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 se administra a una dosis de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 32 mg semanalmente.
19. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además la etapa de coadministrar un compuesto seleccionado entre el grupo de: ligando del receptor activado proliferador de peroxisoma, tiazolidinediona, metformina, insulina, y sulfonilurea.
- 50 20. Un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene un calibre de 28 o superior y que comprende además una composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

19.

21. La composición agonista de GLP-1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la enfermedad es diabetes de Tipo II.

**Figura 1**



**Figura 2**

**SEQ ID NO.: 1**

HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRHGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR 60  
DAHKSEVAHRFKDLGEEENFKALVLI AFAQYLQOCPFEDHVKLVNEVTEFAKT CVADESAE 120  
NCDKSLHTL FGDKI CTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNL PRLVRPE 180  
VDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACL 240  
PKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT 300  
KVHTECCHGDLL ECADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLEKSHCIAEVENDEMP 360  
ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEK 420  
CCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQYKFNALLVRYTKKVPQVS 480  
TPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE 540  
SLVNRRCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKA 600  
TKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGK LVAASQAALGL 674