

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 161**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

C07K 14/62 (2006.01)

C12N 15/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2010 PCT/EP2010/059436**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11003822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2010 E 10730443 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2451437**

54 Título: **Preparados acuosos de insulina que comprenden metionina**

30 Prioridad:

06.07.2009 DE 102009031748
27.03.2010 DE 102010013134

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2017

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

SCHOETTLE, ISABELL;
HAGENDORF, ANNIKA;
FUERST, CHRISTIANE;
HAUCK, GERRIT;
SIEFKE-HENZLER, VERENA;
KAMM, WALTER y
SCHNIEDERS, JULIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkingen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 614 161 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

Preparados acuosos de insulina que comprenden metionina

5 El invento se refiere a una formulación farmacéutica acuosa que comprende una insulina, un compuesto análogo de insulina o un derivado de insulina y metionina; así como a su producción, a su utilización para el tratamiento de la diabetes mellitus y a un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Mundialmente, un número creciente de seres humanos padece de diabetes mellitus. Entre ellos se encuentran muchos denominados diabéticos del tipo I, para los que la sustitución de la secreción faltante de insulina endocrina constituye la única terapia actualmente posible. Por regla general los afectados no pueden prescindir durante toda su vida de inyecciones de insulina varias veces al día. Al contrario que en la diabetes del tipo I, en el caso de la diabetes del tipo II no existe fundamentalmente un déficit de insulina sino que, en un gran número de casos, sobre todo en el estadio avanzado, el tratamiento con insulina, eventualmente en combinación con un agente antidiabético oral, se considera como la más favorable forma de terapia. En el caso de una persona sana la liberación de insulina por el páncreas está acoplada estrictamente con la concentración de la glucosa en sangre. Unos niveles aumentados de glucosa en sangre, tal como los que aparecen después de las comidas, son compensados rápidamente por un correspondiente aumento de la secreción de insulina. En el estado en ayunas el nivel de insulina en plasma disminuye hasta un valor basal, que es suficiente para garantizar un abastecimiento continuo con glucosa de los órganos y tejidos sensibles a la insulina y mantener baja la producción hepática de glucosa durante la noche. El reemplazo de la secreción de insulina propia del cuerpo por una aplicación exógena de insulina, en la mayor parte de los casos por vía subcutánea, por regla general no alcanza ni siquiera aproximadamente la calidad más arriba descrita de la regulación fisiológica de la glucosa en sangre. Con frecuencia se llega a “descarrilamientos” de la glucosa en sangre hacia arriba o hacia abajo, que en sus formas más graves pueden ser amenazadores de la vida. Junto a ello, sin embargo, unos niveles elevados de glucosa en sangre sin síntomas iniciales constituyen un considerable riesgo para la salud. El estudio a gran escala DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) en los EE.UU., demostró inequívocamente que unos niveles crónicamente elevados de glucosa en sangre son responsables esencialmente del desarrollo de daños tardíos diabéticos. Los daños tardíos diabéticos son unos daños micro- y macro vasculares que se manifiestan, en ciertas circunstancias, como una retinopatía, nefropatía o neuropatía y conducen a una ceguera, una insuficiencia renal así como a la pérdida de extremidades y además de ello van acompañados de un riesgo aumentado de contraer enfermedades cardíacas y circulatorias. A partir de esto se puede deducir que una mejorada terapia de la diabetes ha de tener como meta en primer término mantener a la glucosa en sangre dentro del intervalo fisiológico lo más estrechamente que sea posible. Según el concepto de la terapia intensificada con insulina, esto debe de conseguirse por múltiples inyecciones diarias de unos preparados de insulina que actúan rápida y lentamente. Las formulaciones que actúan rápidamente son administradas en las comidas, con el fin de compensar el aumento postprandial de la glucosa en sangre. Las insulinas basales que actúan lentamente deben de asegurar el abastecimiento fundamental con insulina en particular durante la noche, sin conducir a una hipoglucemia.

La insulina es un polipéptido constituido a base de 51 aminoácidos, que se distribuyen en 2 cadenas de aminoácidos: la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos. Las cadenas están unidas una con otra por medio de dos puentes de disulfuro. Los preparados de insulina se emplean desde hace muchos años para la terapia de la diabetes. En tal caso se utilizan no solamente insulinas presentes en la naturaleza sino últimamente también ciertos derivados y compuestos análogos de insulina.

Los compuestos análogos de insulina son unos compuestos análogos de insulina que se presentan en la naturaleza, a saber una insulina humana o unas insulinas animales, que se diferencian por una sustitución de por lo menos un radical de aminoácido, que se presenta en la naturaleza, por otros aminoácidos y/o por una adición/retirada de por lo menos un radical de aminoácido desde la correspondiente insulina presente en la naturaleza, que por lo demás es igual. Puede tratarse en tales casos también de unos aminoácidos que no se presentan en la naturaleza.

Los derivados de insulina son unos derivados de una insulina presente en la naturaleza o de un compuesto análogo de insulina, que se obtienen por modificación química. La modificación química puede consistir p.ej. en la adición de uno o más grupos químicos determinados junto a uno o más aminoácidos. Por regla general, los derivados de insulina y los compuestos análogos de insulina tienen un efecto algo alterado con respecto a una insulina humana.

50 Unos compuestos análogos de insulina con una iniciación acelerada del efecto se describen en los documentos de patentes europeas EP 0 214 826, EP 0 375 437 y EP 0 678 522. El documento EP 0 214 826 se refiere, entre otras, a unas sustituciones en B27 y B28. El documento EP 0 678 522 describe unos compuestos análogos de insulina que en la posición B29 tienen diferentes aminoácidos, de manera preferida prolina, pero no ácido glutámico. El documento EP 0 375 437 comprende unos compuestos análogos de insulina con lisina o arginina en B28, que 55 opcionalmente pueden estar modificados adicionalmente en B3 y/o A21.

En el documento EP 0 419 504 se divulgan unos compuestos análogos de insulina, que están protegidos contra modificaciones químicas, en los que se han modificado la asparagina en B3 y por lo menos otro aminoácido en las posiciones A5, A15, A18 o A21.

5 Por regla general, los derivados de insulina y los compuestos análogos de insulina tienen un efecto algo alterado con respecto a una insulina humana.

El documento de patente de los EE.UU. US 6 852 694 divulga una composición de insulina estabilizada, que comprende una mezcla de especies de insulina. En esta composición, a partir de las dos especies de insulina, se forman unos compuestos complejos heterodímeros, que tienen una mayor estabilidad que los complejos homodímeros en unas composiciones que solamente contienen una especie de insulina.

10 El documento de solicitud de patente internacional WO 2008/133908 divulga unas formulaciones en suspensión de péptidos insulínotropicos, tales como por ejemplo GLP-1 o exendina-4. La formulación en suspensión comprende una formulación en partículas que comprende un péptido insulínotropico, un disacárido, metionina y un tampón y un vehículo de suspensión no acuoso, que comprende uno o varios polímeros de pirrolidona y uno o varios disolventes.

15 El documento US 2006/0093576 divulga una formulación de interleucina-2 estabilizada, que se había preparado poniendo en contacto la interleucina-2 con un aminoácido y un tampón. El aminoácido es escogido entre arginina, lisina, ácido aspártico y ácido glutámico. La formulación puede contener adicionalmente metionina en una cantidad suficiente como para inhibir la oxidación de por lo menos un radical de metionina en la interleucina-2.

El documento WO 99/62558 divulga una formulación pulverulenta o líquida para la alimentación de niños, que había sido suplementada con insulina, con el fin de reducir el riesgo de que los niños enfermen de diabetes

20 El documento WO 2009/048959 divulga unas composiciones de insulina inyectables de acción rápida. La formulación contiene un agente quelante con zinc, tal como por ejemplo EDTA o EGTA.

El documento WO 2008/124522 divulga unas composiciones que comprenden una insulina, un agente quelante con zinc y un disolvente en combinación con un compuesto mimético de GLP-1 o un compuesto análogo de GLP-1.

25 En el documento WO 92/00321 se describen unos compuestos análogos de insulina, en cuyos casos por lo menos un aminoácido de las posiciones B1-B6 ha sido reemplazado por lisina o arginina. Tales insulinas tienen, según ese documento WO 92/00321, un efecto prolongado. Un efecto retardado lo tienen también los compuestos análogos de insulina que se describen en el documento EP-A 0 368 187. El concepto de la terapia intensificada con insulina intenta disminuir el riesgo para la salud, pretendiéndose un control estable del nivel de azúcar en la sangre mediante administración temprana de insulinas basales. Un ejemplo de una insulina basal corriente es el medicamento Lantus[®] (Sustancia activa: Insulina Glargin = Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) Insulina humana). Generalmente, en el caso del desarrollo de nuevas insulinas basales mejoradas, se trata de reducir al mínimo el número de los sucesos hipoglucémicos. Una insulina basal ideal actúa en tal caso con seguridad en cada paciente por lo menos durante 24 horas. Idealmente, el efecto de una insulina se inicia de modo retardado y con un perfil de tiempo/efecto lo más aplanado que sea posible, por lo que se reduce al mínimo de manera manifiesta el peligro de una hipoglucemia a corto plazo y la aplicación puede efectuarse incluso sin previa ingestión de alimentos. Un buen abastecimiento con una insulina basal se presenta en el caso de que el efecto de la insulina se mantenga igual durante el tiempo más largo que sea posible, es decir que el cuerpo es abastecido con una cantidad constante de insulina. Por consiguiente es pequeño el peligro de sucesos hipoglucémicos y se reduce al mínimo la variabilidad específica para un paciente y un día. El perfil farmacocinético de una insulina basal ideal debería estar caracterizado por lo tanto por una iniciación retardada de la acción y por un efecto retardado, es decir largamente persistente y uniforme.

40 Los preparados de insulina, que se encuentran en el mercado, a base de insulinas presentes en la naturaleza para la sustitución de insulina se diferencian en la procedencia de la insulina (p.ej. insulina de vacuno, de porcino, insulina humana) así como en la composición, con la que se puede influir sobre el perfil de acción. Mediante una combinación de diferentes preparados de insulina se pueden conseguir diferentes perfiles de acción y se puede
45 ajustar en lo posible unos valores fisiológicos de azúcar en la sangre. La tecnología de ADN recombinante hace posible hoy en día la producción de tales insulinas modificadas. Entre ellas se cuenta la insulina Glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Insulina humana con una duración prolongada de la acción. La insulina Glargin es inyectada como una solución transparente de carácter ácido y en virtud de sus propiedades de disolución en el margen fisiológico del pH del tejido subcutáneo, precipita como un compuesto asociado hexámero estable. La insulina
50 Glargin es inyectada diariamente una vez y se distingue, en comparación con otras insulinas de acción prolongada, por su perfil en suero aplanado y la reducción, vinculada con ello, del peligro de hipoglucemias nocturnas (Schubert-Zsilavec y colaboradores, 2:125-130(2001)). El preparado específico de la insulina Glargin, que conduce a la duración prolongada de la acción, está caracterizado, al contrario que los preparados descritos hasta ahora, por una solución transparente con un valor de pH ácido. Precisamente en el caso de un valor del pH ácido, las insulinas
55 muestran sin embargo una estabilidad disminuida y una tendencia aumentada a la conglomeración en el caso de una carga térmica y físico-mecánica, que se puede hacer apreciable en forma de enturbiamientos y precipitaciones (formaciones de partículas) (Brange y colaboradores, J. Ph.Sci 86:517-525(1997)).

Se encontró que tales compuestos análogos de insulina conducen al deseable perfil de tiempo/efecto basal que se ha descrito, cuando los compuestos análogos de insulina están caracterizados por las particularidades de que

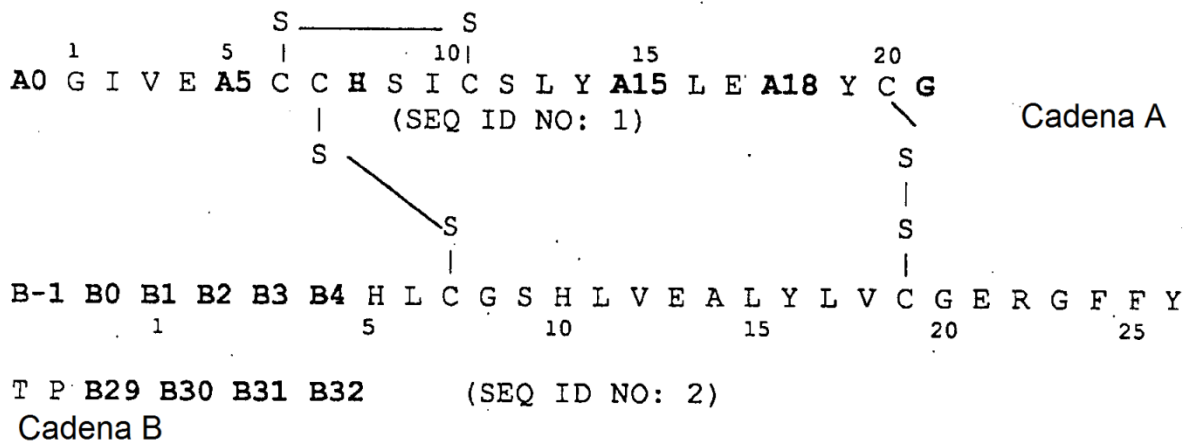
- el extremo de la cadena B se compone de un radical de aminoácido de carácter básico amidado tal como la amida de lisina o respectivamente de arginina, es decir en el que en el radical de aminoácido de carácter básico amidado en el extremo de la cadena B el grupo carboxilo del aminoácido terminal se presenta en su forma amidada, y
- el radical de aminoácido terminal de N de la cadena de insulina A es un radical de lisina o arginina, y
- la posición de aminoácido A8 está ocupada por un radical de histidina, y
- la posición de aminoácido A21 está ocupada por un radical de glicina, y
- dos sustituciones de aminoácidos neutros por aminoácidos de carácter ácido, dos adiciones de radicales de aminoácidos cargados negativamente o en cada caso una tal sustitución o una tal adición se efectúa cada vez en las posiciones A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4

Para todas las formulaciones acuosas de insulinas, compuestos análogos de insulina y derivados de insulina es común el hecho de que las mencionadas proteínas no son completamente estables químicamente sino que, en dependencia del tiempo, de la temperatura de almacenamiento, al que es sometido la formulación y de otros factores más, pueden transcurrir una serie de procesos moleculares en las insulinas, compuestos análogos de insulina y derivados de insulina, que son desventajosos para la calidad de la formulación. Una sustancia, que perjudica a la estabilidad química de las insulinas, de los compuestos análogos de insulina y de los derivados de insulina, es el oxígeno, cuyo contacto con las correspondientes formulaciones, a causa de su presencia en el aire - en particular en el caso de formulaciones dispuestas dentro de envases para administraciones múltiples - no puede evitarse. Se supone que, entre otras cosas, es el potencial oxidante del oxígeno el que provoca los perjuicios para la estabilidad química.

Se encontró por fin, de modo sorprendente, que la adición del aminoácido metionina a formulaciones de insulinas, compuestos análogos de insulina y derivados de insulina conduce a una estabilidad mejorada de estas proteínas.

Un objeto del invento es por lo tanto una formulación farmacéutica acuosa que comprende una insulina, un compuesto análogo de insulina o un derivado de insulina o una sal farmacológicamente tolerable de la misma, y metionina, siendo de 4,5 o más pequeño el valor del pH de la formulación.

En la formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, el compuesto análogo de insulina se escoge entre un conjunto que se compone de Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-Insulina humana, Lys(B3), Glu(B29)-Insulina humana, Asp(B28)-Insulina humana, Lys(B28) Pro(B29)-Insulina humana, Des(B30)-Insulina humana y un compuesto análogo de insulina de la Fórmula I,



correspondiendo

- A0 a Lys o Arg;
- A5 a Asp, Gln o Glu;
- A15 a Asp, Glu o Gln;
- A18 a Asp, Glu o Asn;
- B-1 a Asp, Glu o a un grupo amino;

ES 2 614 161 T3

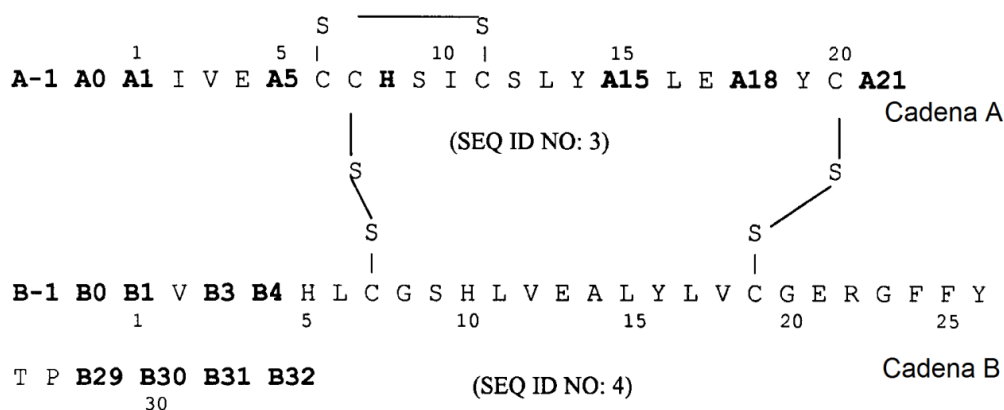
- B0 a Asp, Glu o a un enlace químico
- B1 a Asp, Glu o Phe;
- 5 B2 a Asp, Glu o Val;
- B3 a Asp, Glu o Asn;
- B4 a Asp, Glu o Gln;
- 10 B29 a Lys o a un enlace químico
- B30 a Thr o a un enlace químico
- 15 B31 a Arg, Lys o a un enlace químico
- B32 a Arg-Amida, Lys-Amida o a un grupo amino

20 correspondiendo dos radicales de aminoácidos del conjunto que se compone de A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu, estando escogido el compuesto análogo de insulina en particular a partir de un conjunto que se compone de:

- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- 25 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu(A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- 30 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- 35 Arg (A0), His(A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- 40 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- 45 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- 50 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg(B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
- 55 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Arg (B31)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Lys (B31)-NH₂ Insulina humana.

En la formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, el compuesto análogo de insulina se escoge alternativamente entre un conjunto que se compone de un compuesto análogo de insulina de la Fórmula II

ES 2 614 161 T3



correspondiendo

- 5 A-1 a Lys, Arg o a un grupo amino;
- A0 a Lys, Arg o a un enlace químico
- A1 a Arg o Gly;
- 10 A5 a Asp, Glu o Gln;
- A15 a Asp, Glu o Gln;
- 15 A18 a Asp, Glu o Asn;
- A21 a Ala, Ser, Thr o Gly;
- B-1 a Asp, Glu o a un grupo amino;
- 20 B0 a Asp, Glu o a un enlace químico
- B1 a Asp, Glu, Phe o a un enlace químico
- B3 a Asp, Glu o Asn;
- 25 B4 a Asp, Glu o Gln;
- B29 a Arg, Lys o a un aminoácido que se escoge entre un conjunto que se compone de los aminoácidos Phe, Ala, Thr, Ser, Val, Leu, Glu o Asp, o a un enlace químico
- 30 B30 a Thr o a un enlace químico
- B31 a Arg, Lys o a un enlace químico
- 35 B32 a Arg-Amida o Lys-Amida

no correspondiendo más de un radical de aminoácido del conjunto que se compone de A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu, estando escogido el compuesto análogo de insulina particularmente entre un conjunto que se compone de:

- 40 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
- 45 Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
- Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,

- Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 5 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 10 Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 15 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH-Insulina humana,
 20 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂-Insulina humana,
 His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana.

- En otra alternativa, en la formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, el derivado de insulina se escoge
 25 entre un conjunto que se compone de B29-N-miristoil-des(B30) Insulina humana, B29-N-palmitoil-des(B30) Insulina
 humana, B29-N-miristoil Insulina humana, B29-N-palmitoil Insulina humana, B28-N-miristoil Lys^{B28}Pro^{B29} Insulina
 humana, B28-N-palmitoil-Lys^{B28}Pro^{B29} Insulina humana, B30-N-miristoil-Thr^{B29}Lys^{B30} Insulina humana, B30-N-
 palmitoil-Thr^{B29}Lys^{B30} Insulina humana, B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B39) Insulina humana, B29-N-(N-litocolil-
 Y-glutamil)-des(B30) Insulina humana, B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil)-des(B30) Insulina humana y B29-N-(ω-
 30 carboxiheptadecanoil) Insulina humana.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, que comprende
 de 0,001 a 0,2 mg/ml de zinc,
 de 0,1 a 5,0 mg/ml de un agente conservante y
 de 5,0 a 100 mg/ml de un agente isotonzante.

- 35 Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que está presente un
 agente conservante escogido entre un conjunto que se compone de fenol, m-cresol, clorocresol, alcohol bencílico y
 los parabenos.

- Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que está presente un
 40 agente isotonzante escogido entre un conjunto que se compone de manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa, trehalosa,
 cloruro de sodio y glicerol.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, con un valor del pH situado
 en el intervalo de pH 2,5 - 4,5, de manera preferida de pH 3,0 - 4,0, de manera especialmente preferida en la región
 de valores del pH de 3,75.

- 45 Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, presentándose la insulina,
 el compuesto análogo de insulina y/o el derivado de insulina en una concentración de 240 - 3.000 nmol/ml.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que el glicerol se
 presenta en una concentración de 20 a 30 mg/ml.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que el glicerol se
 presenta en una concentración de 25 mg/ml.

- 50 Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que el m-cresol se
 presenta en una concentración de 1 a 3 mg/ml, de manera preferida de 2 mg/ml.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que el zinc se
 presenta en una concentración de 0,01 o 0,03 o 0,08 mg/ml.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que todavía se contiene adicionalmente un péptido similar a glucagón 1 (GLP1) o un compuesto análogo o derivado del mismo, o exendina-3 o respectivamente -4 o un compuesto análogo o derivado de la misma, preferiblemente exendina-4.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que un compuesto análogo de exendina-4 se escoge entre un conjunto que se compone de

5 H-desPro³⁶-Exendina-4-Lys₆-NH₂,
 H-des(Pro^{36,37})-Exendina-4-Lys₄-NH₂ y
 H-des(Pro^{36,37})-Exendina-4-Lys₅-NH₂,
 o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, o en la que un compuesto análogo de exendina-4 se escoge

10 entre un conjunto que se compone de
 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),
 15 desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-2 (1-39),
 desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]Exendina-2 (1-39),
 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4 (1-39) y
 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]Exendina-4 (1-39),
 o una sal farmacológicamente tolerable del mismo.

20 Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que a los extremos terminales de C de los compuestos análogos de exendina-4 está unido el péptido -Lys₆-NH₂

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que un compuesto análogo de exendina-4 se escoge entre un conjunto que se compone de

25 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂
 des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ Exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 30 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 35 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ Exendina-4(1-39)-NH₂,
 40 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 45 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 50 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 o una sal farmacológicamente tolerable del mismo.

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que adicionalmente está contenida Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε(γ-glutamil(N^α-hexadecanoil))) GLP-1 (7-37) [liraglutida] o una sal farmacológicamente tolerable de la misma.

55

Otro objeto del invento es una formulación farmacéutica como más arriba se ha descrito, en la que la metionina está presente en la región de concentraciones de hasta 10 mg/ml, de manera preferida de hasta 3 mg/ml.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la producción de una formulación como más arriba se ha descrito, en el que

60 (a) los componentes se introducen en una solución acuosa y

(b) se ajusta el valor del pH.

Otro objeto del invento es una utilización de una formulación como más arriba se ha descrito, para el tratamiento de la diabetes mellitus.

- 5 Otro objeto del invento es un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus, que se compone de una formulación como más arriba se ha descrito.

En lo sucesivo, la solicitud se describirá con ayuda de algunos Ejemplos que en ningún caso debe actuar limitando:

Leyendas de las Figuras:

- 10 Fig. 1: El efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina según la Fórmula I en ratas
 Fig. 2: El efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina según la Fórmula I en perros
 Fig. 3: El efecto reductor del azúcar en la sangre del YKL205 en perros
 Fig. 4: La dependencia con respecto del zinc del efecto hipoglucémico del YKL205 en perros
 15 Fig. 5: El efecto reductor del azúcar en la sangre de compuestos análogos de insulina conformes al invento de la Fórmula II en ratas
 Fig. 6 El efecto reductor del azúcar en la sangre de la insulina Glargin en ratas.

Ejemplos:

Los siguientes Ejemplos deben explicar la idea del invento con más detalle, sin actuar de manera limitadora.

- 20 Ejemplo 1: Estudios para el envasado de la solución mediando utilización de nitrógeno, de oxígeno y el envasado en condiciones normales.

La producción de la solución se efectúa disponiendo previamente HCl 0,1 M a alrededor de 25 % y añadiendo a ello una solución madre de Polisorbato 20 al 0,2 %. Consecutivamente se añaden a ello SAR161271 y la solución madre de cloruro de zinc y se agita. Por adición de HCl 1 M en el caso de un valor del pH de pH 2 se disuelve el SAR161271. La solución se agita, luego se efectúa la adición de NaOH 1 M para el ajuste del valor del pH a un pH de 4,0. Con agua para finalidades de inyección se completa la magnitud de la tanda hasta 90 %. A la solución se le añaden consecutivamente glicerol al 85 % y m-cresol mediando agitación. Con agua para finalidades de inyección se completa hasta el peso final deseado. La solución se filtra mediante una jeringa con prolongación de filtro. La tanda se divide en tres partes: una no gaseada (como referencia), una gaseada con nitrógeno y una gaseada con oxígeno (como testigo positivo). El gaseo se efectuó como recubrimiento con el respectivo gas.

No tratada

- 35 Contenido de SAR161271
 1 M + 5° C: 3,67 mg/ml
 1 M + 25° C: 3,46 mg/ml
 1 M + 37° C: 3,41 mg/ml
 Impurezas
 1 M + 5° C: 3,0 %
 1 M + 25° C: 3,6 %
 40 1 M + 37° C: 5,6 %
 Proteínas de más alto peso molecular
 1 M + 5° C: 0,2 %
 1 M + 25° C: 0,3 %
 1 M + 37° C: 1,4 %

45 Tratada con nitrógeno

- Contenido de SAR161271
 1 M + 5° C: 3,73 mg/ml
 1 M + 25° C: 3,50 mg/ml
 50 1 M + 37° C: 3,35 mg/ml
 Impurezas
 1 M + 5° C: 3,1 %
 1 M + 25° C: 3,5 %
 1 M + 37° C: 5,2 %
 55 Proteínas de más alto peso molecular
 1 M + 5° C: 0,2 %
 1 M + 25° C: 0,3 %
 1 M + 37° C: 1,2 %

Tratada con oxígeno

Contenido de SAR161271

- 5
1 M + 5° C: 3,54 mg/ml
1 M + 25° C: 3,34 mg/ml
1 M + 37° C: 3,26 mg/ml

Impurezas

- 10
1 M + 5° C: 3,2 %
1 M + 25° C: 3,9 %
1 M + 37° C: 7,2 %

Proteínas de más alto peso molecular

- 1 M + 5° C: 0,2 %
1 M + 25° C: 0,5 %
1 M + 37° C: 2,9 %

- 15 El envasado mediando utilización de nitrógeno no mostró después de 1 mes ninguna manifiesta disminución de las cantidades de impurezas, comparado con las de la muestra sin tratar. El envasado mediando utilización de oxígeno mostró unas cantidades insignificamente más altas de impurezas y de proteínas de peso molecular más alto. Sobre la base de estos resultados se escogió el envasado en condiciones normales.

Ejemplo 2: Estudio acerca de la estabilidad con 3 diferentes antioxidantes

- 20 La solución se preparó, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Adicionalmente, entre la adición de glicerol al 85 % y de m-cresol se añadieron a la formulación los agentes antioxidantes metionina o glutatión o ácido ascórbico, con el fin de disminuir el contenido del producto secundario oxidante. Las formulaciones, que contenían o bien glutatión (0,183 mg/ml) o ácido ascórbico (0,105 mg/ml), mostraron, ya después de un almacenamiento durante 3 meses, una manifiesta descoloración. La formulación que contenía metionina (0,089 mg/ml) no mostró descoloraciones de
25 ningún tipo y después de un almacenamiento durante 1 mes era estable a 5° C.

Contenido de SAR161271

- 30
1 M + 5° C: 3,43 mg/ml
1 M + 25° C: 3,43 mg/ml
1 M + 37° C: 3,53 mg/ml

Impurezas

- 35
1 M+5°C: 2,9 %
1 M + 25° C: 3,4 %
1 M + 37° C: 5,7 %

Proteínas de más alto peso molecular

- 1 M + 5° C: 0,2 %
1 M + 25° C: 0,3 %
1 M + 37° C: 1,1 %

Ejemplo 3: Formulación de los derivados de insulina amidados

- 40 Los Ejemplos 3 hasta 7 sirven solamente para la determinación de las propiedades biológicas, farmacológicas y físico-químicas de unos compuestos de insulina según la fórmula I, en donde se ponen a disposición en primer lugar unas formulaciones de los mismos (Ejemplo 3) y se llevan a cabo luego unos ensayos correspondientes (Ejemplos 4 hasta 7). A partir de los compuestos se preparó una solución de la siguiente manera: el compuesto análogo de
45 insulina conforme al invento se disolvió con una concentración diana de $240 \pm 5 \mu\text{M}$ en 1 mM de ácido clorhídrico con 80 $\mu\text{g/ml}$ de zinc (como cloruro de zinc).

Como medio de disolución se utilizaron las siguientes composiciones

- a) 1 mM de ácido clorhídrico
b) 1 mM de ácido clorhídrico, 5 $\mu\text{g/ml}$ de zinc (añadidos como cloruro de zinc o ácido clorhídrico)
50 c) 1 mM de ácido clorhídrico, 10 $\mu\text{g/ml}$ de zinc (añadidos como cloruro de zinc o ácido clorhídrico)
d) 1 mM de ácido clorhídrico, 15 $\mu\text{g/ml}$ de zinc (añadidos como cloruro de zinc o ácido clorhídrico)
e) 1 mM de ácido clorhídrico, 30 $\mu\text{g/ml}$ de zinc (añadidos como cloruro de zinc o ácido clorhídrico)
f) 1 mM de ácido clorhídrico, 80 $\mu\text{g/ml}$ de zinc (añadidos como cloruro de zinc o ácido clorhídrico)
g) 1 mM de ácido clorhídrico, 120 $\mu\text{g/ml}$ de zinc (añadidos como cloruro de zinc o ácido clorhídrico)

- 55 Para esto, a partir del material liofilizado se pesó e introdujo en primer lugar una cantidad más alta en aproximadamente 30 % que la que se necesitaba en virtud del peso molecular y de la concentración pretendida. Después de esto, la concentración presente se determinó mediante una HPLC analítica y la solución se completó a continuación hasta el volumen necesario para la consecución de la concentración diana con 5 mM de ácido clorhídrico con 80 $\mu\text{g/ml}$ de zinc. Caso de que fuera necesario, se ajustó posteriormente en este caso el valor del pH a $3,5 \pm 0,1$. Después del análisis definitivo mediante una HPLC para asegurar la concentración diana de $240 \pm 5 \mu\text{M}$,

la solución acabada se transfirió mediante una jeringa con prolongación de filtro de 0,2 µm a un frasquito estéril cerrado con un septo y una caperuza rebordeada. Para el ensayo en una sola vez a corto plazo de los derivados de insulina conformes al invento no se llevó a cabo ninguna optimización de las formulaciones, p.ej. en lo que se refiere a una adición de agentes isotónicos, agentes conservantes o sustancias tamponadoras.

5 Ejemplo 4: Evaluación del efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina en ratas

10 El efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina escogidos se ensaya en ratas Wistar machos normoglucémicas sanas. A las ratas machos se les inyecta por vía subcutánea una dosis de 9 nmol/kg de un compuesto análogo de insulina. Inmediatamente antes de la inyección del compuesto análogo de insulina y a intervalos regulares hasta ocho horas después de la inyección, se extraen de los animales muestras de sangre y en ellas se determina el contenido de azúcar en la sangre. El experimento muestra con claridad (compárese la Fig. 1) que el compuesto análogo de insulina conforme al invento que se ha empleado conduce a una iniciación de la acción manifiestamente retardada y a una duración de la acción uniforme y más larga.

15 Ejemplo 5: Evaluación del efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina en perros

20 El efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina escogidos se ensaya en perros machos Beagle normoglucémicos sanos. A los animales machos se les inyecta por vía subcutánea una dosis de 6 nmol/kg de un compuesto análogo de insulina. Inmediatamente antes de la inyección del compuesto análogo de insulina y a intervalos regulares hasta cuarenta y ocho horas después de la inyección se extraen muestras de sangre de los animales y en ellas se determina el contenido de azúcar en la sangre. El experimento muestra con claridad (compárese la Fig. 2) que el compuesto análogo de insulina conforme al invento que se ha empleado conduce a una iniciación de la acción manifiestamente retardada y a una duración de la acción uniforme y más larga.

Ejemplo 6: Evaluación del efecto reductor del azúcar en la sangre en perros en el caso de una dosis aumentada al doble

25 El efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina escogidos se ensaya en perros Beagle machos normoglucémicos sanos. A los animales machos se les inyectan subcutáneamente unas dosis de 6 nmol/kg y de 12 nmol/kg de un compuesto análogo de insulina. Inmediatamente antes de la inyección del compuesto análogo de insulina y a intervalos regulares hasta cuarenta y ocho horas después de la inyección se extraen muestras de sangre de los animales y en ellas se determina el contenido de azúcar en la sangre.

30 El experimento muestra con claridad (compárese la Fig. 3) que el compuesto análogo de insulina conforme al invento que se ha empleado actúa de un modo dependiente de la dosis, pero que sin embargo, a pesar de una dosis aumentada al doble, la evolución del efecto transcurre de una manera aplanada, es decir no se observa ningún punto bajo pronunciado (nadir). A partir de esto se puede deducir que las insulinas conformes al invento conducen a manifiestamente menos sucesos hipoglucémicos en comparación con las insulinas retardadas conocidas.

35 Ejemplo 7: Evaluación del efecto reductor del azúcar en la sangre en perros en el caso de diferentes concentraciones de zinc en la formulación

40 Los experimentos se llevaron a cabo tal como se ha descrito en el Ejemplo 5. La Figura 4 muestra el resultado. Después de esto se puede influir sobre la curva de tiempo y efecto del compuesto análogo de insulina conforme al invento mediante el contenido de iones de zinc en la formulación en el caso de la misma concentración de insulina, de manera tal que en el caso de un contenido de zinc nulo o pequeño se observa una rápida iniciación del efecto y este efecto se mantiene durante 24 horas, mientras que en el caso de un contenido más alto de zinc se observa una iniciación aplanada del efecto y el efecto de la insulina persiste manifiestamente durante más largo tiempo que 24 horas.

Ejemplo 8: Formulación de los derivados de insulina amidados

45 Los Ejemplos 8 hasta 10 sirven solamente para la determinación de las propiedades biológicas, farmacológicas y físico-químicas de compuestos análogos de insulina según la Fórmula II, en donde se ponen a disposición en primer lugar unas formulaciones de éstos (Ejemplo 8) y luego se llevan a cabo unos correspondientes ensayos (Ejemplos 9 y 10). El compuesto análogo de insulina conforme al invento fue disuelto con una concentración diana de $240 \pm 5 \mu\text{M}$ en ácido clorhídrico 1 mM con 80 µg/ml de zinc (como cloruro de zinc). Para esto, del material liofilizado se pesó e introdujo en primer lugar una cantidad más alta en aproximadamente 30 % que la que se necesitaba en virtud del peso molecular y de la concentración pretendida. Después de esto, la concentración presente se determinó mediante una HPLC analítica y la solución se completó a continuación con 80 µg/ml de zinc hasta el volumen de ácido clorhídrico 5 mM que se necesitaba para alcanzar la concentración diana. Caso de que fuese necesario, el valor del pH se ajustó posteriormente a $3,5 \pm 0,1$. Después del análisis definitivo por HPLC para asegurar la concentración diana de $240 \pm 5 \mu\text{M}$ la solución acabada se transfirió mediante una jeringa con una prolongación de filtro de 0,2 µm a una botellita estéril cerrada con un septo y una cápsula rebordeada. Para el ensayo único a corto

plazo de los derivados de insulina conformes al invento no se llevó a cabo ninguna optimización de las formulaciones, p.ej. en lo que se refiere a una adición de agentes isotónicos, agentes conservantes o sustancias tamponadoras.

5 Ejemplo 9: Evaluación del efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina en ratas

10 El efecto reductor del azúcar en la sangre de unos nuevos compuestos análogos de insulina escogidos se ensaya en ratas Wistar machos normoglucémicas sanas. A unas ratas machos se les inyecta por vía subcutánea una dosis de 9 nmol/kg de un compuesto análogo de insulina. Inmediatamente antes de la inyección del compuesto análogo de insulina y a intervalos regulares hasta de ocho horas después de la inyección se extrajeron muestras de sangre de los animales y en ellas se determinó el contenido de azúcar en la sangre. El experimento muestra con claridad (compárese la Fig. 5) que el compuesto análogo de insulina conforme al invento conduce a una iniciación de la acción manifiestamente retardada y a una duración de la acción uniforme y más larga.

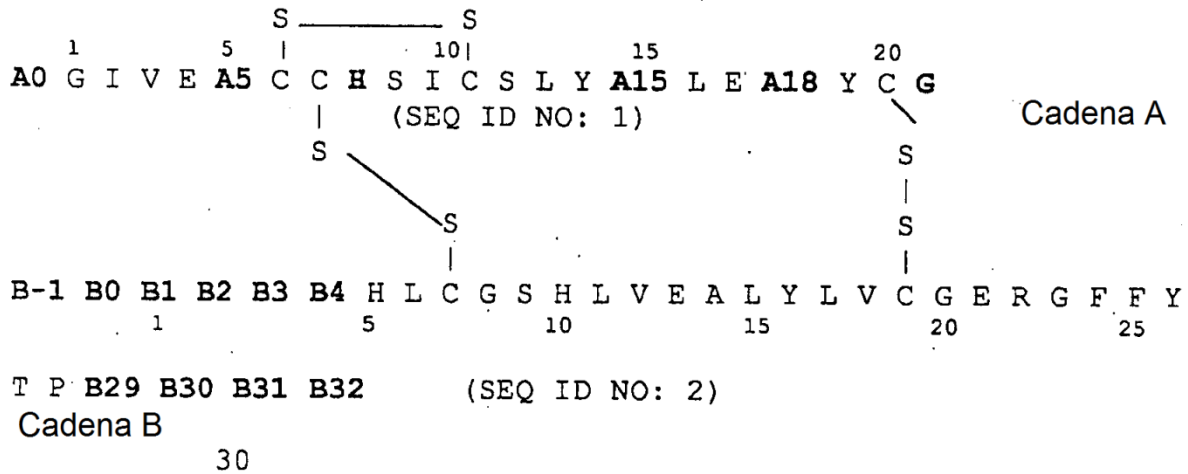
Ejemplo 10: Evaluación del efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina en perros

15 El efecto reductor del azúcar en la sangre de nuevos compuestos análogos de insulina escogidos se ensaya en perros Beagle machos normoglucémicos sanos. A los animales machos se les inyecta por vía subcutánea una dosis de 6 nmol/kg de un compuesto análogo de insulina. Inmediatamente antes de la inyección del compuesto análogo de insulina y a intervalos regulares hasta cuarenta ocho horas después de la inyección se extraen muestras de sangre de los animales y en ellas se determina el contenido de azúcar en la sangre. El experimento muestra con claridad
20 que el compuesto análogo de insulina conforme al invento conduce a una iniciación de la acción aplanada retardada manifiestamente y a una duración de la acción uniforme y más larga.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica acuosa que contiene un compuesto análogo de insulina o un derivado de insulina, o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, y metionina, siendo el valor del pH de la formulación de 4,5 o más pequeño y

5 (I) siendo escogido el compuesto análogo de insulina entre un conjunto que se compone de Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-Insulina humana, Lys(B3), Glu(B29)-Insulina humana, Asp(B28)-Insulina humana, Lys(B28) Pro(B29)-Insulina humana, Des(B30)-Insulina humana y un compuesto análogo de insulina de la Fórmula I,



correspondiendo

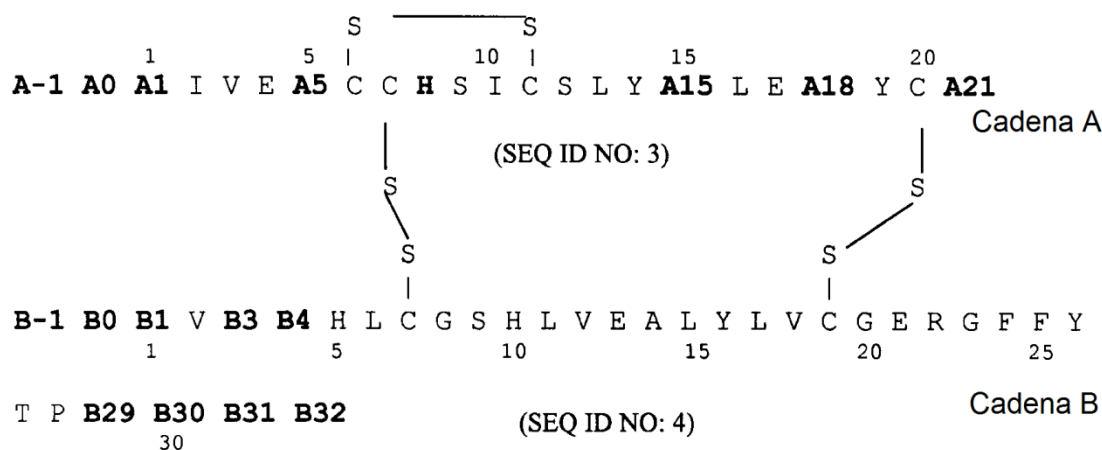
- 10 A0
 a Lys o Arg;
- A5
 a Asp, Gln o Glu;
- 15 A15
 a Asp, Glu o Gln;
- A18
 a Asp, Glu o Asn;
- 20 B-1
 a Asp, Glu o a un grupo amino;
- B0
 a Asp, Glu o a un enlace químico
- B1
 a Asp, Glu o Phe;
- 25 B2
 a Asp, Glu o Val;
- B3
 a Asp, Glu o Asn;
- B4
 a Asp, Glu o Gln;
- 30 B29
 a Lys o a un enlace químico
- B30
 a Thr o a un enlace químico
- 35 B31
 a Arg, Lys o a un enlace químico
- B32
 a Arg-Amida, Lys-Amida o a un grupo amino

40 correspondiendo dos radicales de aminoácidos del conjunto que se compone de A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu,

y estando escogido el compuesto análogo de insulina en particular a partir de un conjunto que se compone de:
 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,

ES 2 614 161 T3

- Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu(A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Glu (A15), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 5 Arg (A0), His(A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 10 Arg (A0), His(A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 15 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 20 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 25 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg(B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Glu (A15), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 30 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Asp (B1), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Arg (B31)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Asp (A18), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30), Lys (B31)-NH₂ Insulina humana,
- 35 (II) siendo escogido el compuesto análogo de insulina entre un conjunto que se compone de un compuesto análogo de insulina de la fórmula (II):



correspondiendo

- 40 A-1 a Lys, Arg o a un grupo amino;
 A0 a Lys, Arg o a un enlace químico
 A1 a Arg o Gly;
 45 A5 a Asp, Glu o Gln;
 A15

- a Asp, Glu o Gln;
- A18 a Asp, Glu o Asn;
- A21 a Ala, Ser, Thr o Gly;
- 5 B-1 a Asp, Glu o a un grupo amino;
- B0 a Asp, Glu o a un enlace químico
- 10 B1 a Asp, Glu, Phe o a un enlace químico
- B3 a Asp, Glu o Asn;
- B4 a Asp, Glu o Gln;
- 15 B29 a Arg, Lys o a un aminoácido que se escoge entre un conjunto que se compone de los aminoácidos Phe, Ala, Thr, Ser, Val, Leu, Glu o Asp, o a un enlace químico;
- B30 a Thr o a un enlace químico;
- 20 B31 a Arg, Lys o a un enlace químico;
- B32 a Arg-Amida o Lys-Amida;
- 25

no correspondiendo más de un radical de aminoácido del conjunto que se compone de A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu,

y siendo escogido el derivado de insulina en particular entre un conjunto que se compone de

- 30 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
 35 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B30)-NH₂ Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Lys (B30)-NH₂ Insulina humana,
 40 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 45 Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 50 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂-Insulina humana,
 55 Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH-Insulina humana,
 Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Arg (B30)-NH₂-Insulina humana,
 Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Lys (B30)-NH₂-Insulina humana,
 60 His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂-Insulina humana, o
 (III) siendo escogido el derivado de insulina entre un conjunto que se compone de B29-N-miristoil-des(B30) Insulina humana, B29-N-palmitoil-des(B30) Insulina humana, B29-N-miristoil Insulina humana, B29-N-palmitoil Insulina humana, B28-N-miristoil Lys^{B28}Pro^{B29} Insulina humana, B28-N-palmitoil-Lys^{B28}Pro^{B29} Insulina humana, B30-N-miristoil-Thr^{B29}Lys^{B30} Insulina humana, B30-N-palmitoil-Thr^{B29}Lys^{B30} Insulina humana, B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B39) Insulina humana, B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30) Insulina humana, B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil)-des(B30) Insulina humana y B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil) Insulina humana.

2. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0,001 a 0,2 mg/ml de zinc, de 0,1 a 5,0 mg/ml de un agente conservante y de 5,0 a 100 mg/ml de un agente isotonzante.
- 5 3. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el agente conservante se escoge entre un conjunto que se compone de fenol, m-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, los parabenos y/o un agente isotonzante escogido entre un conjunto que se compone de manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa, trehalosa, cloruro de sodio y glicerol.
- 10 4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, con un valor del pH situado en el intervalo de pH 2,5 - 4,5, de manera preferida en el intervalo de pH de 3,0 - 4,0 y de manera especialmente preferida en la región de valores del pH de 3,75.
5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, presentándose el compuesto análogo de insulina y/o el derivado de insulina en una concentración de 240 - 3.000 nmol/ml.
- 15 6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 5, en la que el glicerol se presenta en una concentración de 20 a 30 mg/ml, de manera preferida en una concentración de 25 mg/ml.
7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 6, en la que el m-cresol se presenta en una concentración de 1 a 3 mg/ml, de manera preferida en una concentración de 2 mg/ml.
8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, en la que el zinc se presenta en una concentración de 0,01 o 0,03 o 0,08 mg/ml.
- 20 9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 8, en la que todavía se contiene adicionalmente un péptido similar al glucagón-1 (GLP1) o un compuesto análogo o derivado del mismo, o exendina-3 o respectivamente -4 o un compuesto análogo o derivado de la misma.
10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que se contiene:
- (i) exendina-4,
- 25 (ii) un compuesto análogo de exendina-4 escogido entre el conjunto que se compone de H-desPro³⁶-Exendina-4-Lys₆-NH₂, H-des(Pro^{36,37})-Exendina-4-Lys₄-NH₂ y H-des(Pro^{36,37})-Exendina-4-Lys₅-NH₂, o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, o
- 30 (iii) un compuesto análogo de exendina-4 escogido entre un conjunto que se compone de 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),
- 35 desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-2 (1-39), desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]Exendina-2 (1-39), desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4 (1-39) y desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]Exendina-4 (1-39), o una sal farmacológicamente tolerable del mismo.
- 40 estando unido el péptido -Lys₆-NH₂ eventualmente a los terminales de C de los compuestos análogos de exendina-4.
11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 9, en la que el compuesto análogo de exendina-4 se escoge entre un conjunto que se compone de H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ Exendina-4(1-39)-NH₂,
- 45 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂, H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂, des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 50 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂, H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]Exendina-4(1-39)-NH₂, H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂, H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂, des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 55 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

- des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ Exendina-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
5 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵ Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]Exendina-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵ Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-NH₂,
10 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵ Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵ Asp²⁸]Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] Exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
o una sal farmacológicamente tolerable del mismo.
- 15 12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que adicionalmente se contiene Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε(γ-glutamil(N^α-hexadecanoil))) GLP-1 (7-37) [liraglutida] o una sal farmacológicamente tolerable de la misma.
13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12, en la que la metionina está presente en la región de concentraciones de hasta 10 mg/ml, de manera preferida de hasta 3 mg/ml.
- 20 14. Un procedimiento para la producción de una formulación de acuerdo con una varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, en el que
(a) los componentes se incorporan en una solución acuosa y
(b) se ajusta el valor del pH.
- 25 15. Una utilización de una formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes mellitus.
16. Un medicamento para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus, que se compone de una formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13.

Fig. 1

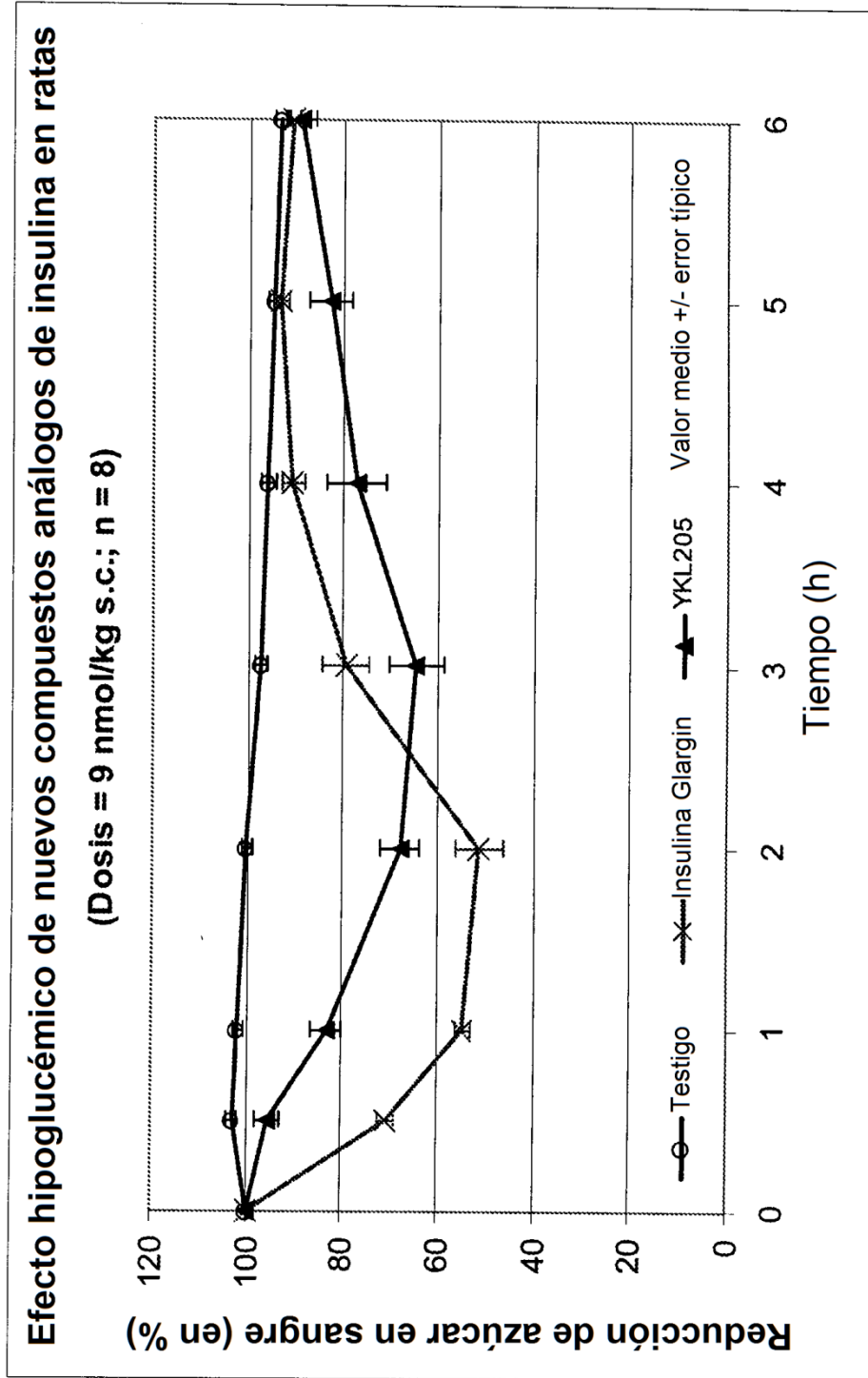


Fig. 2

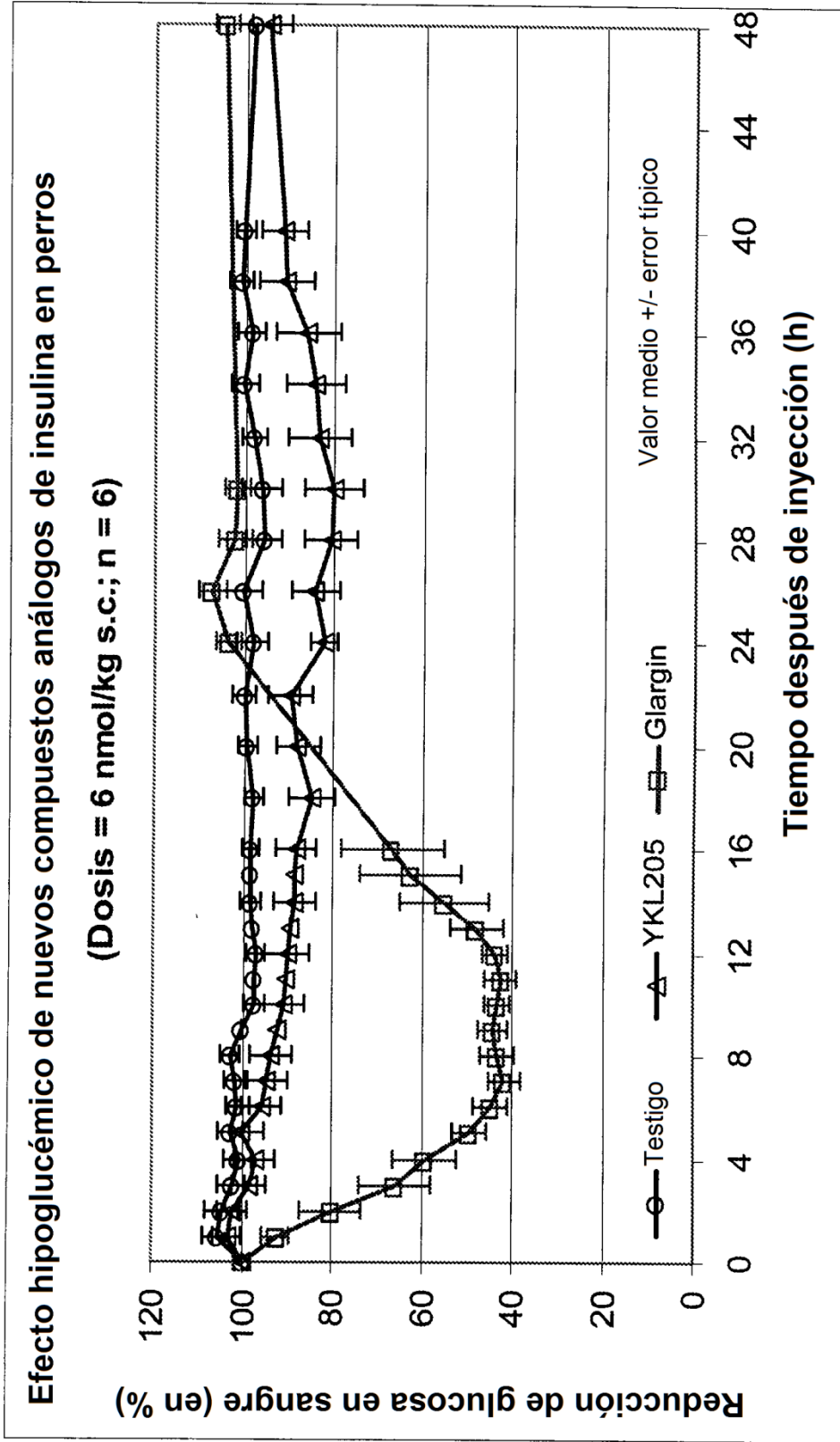


Fig. 3

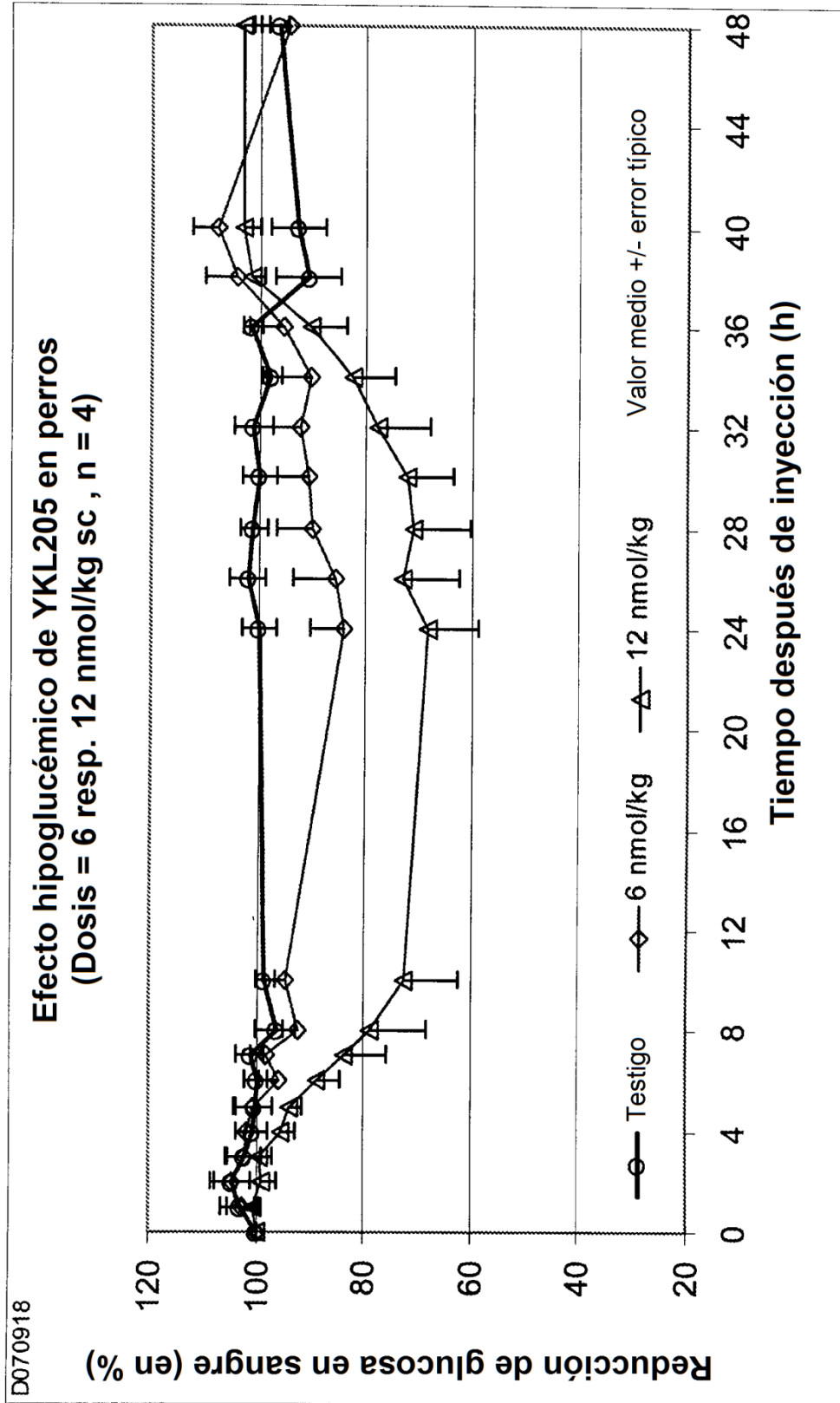


Fig. 4

Dependencia con respecto del zinc del efecto hipoglucémico de YKL205 en perros

(Dosis = 6 nmol/kg s.c.; n = 5-6)

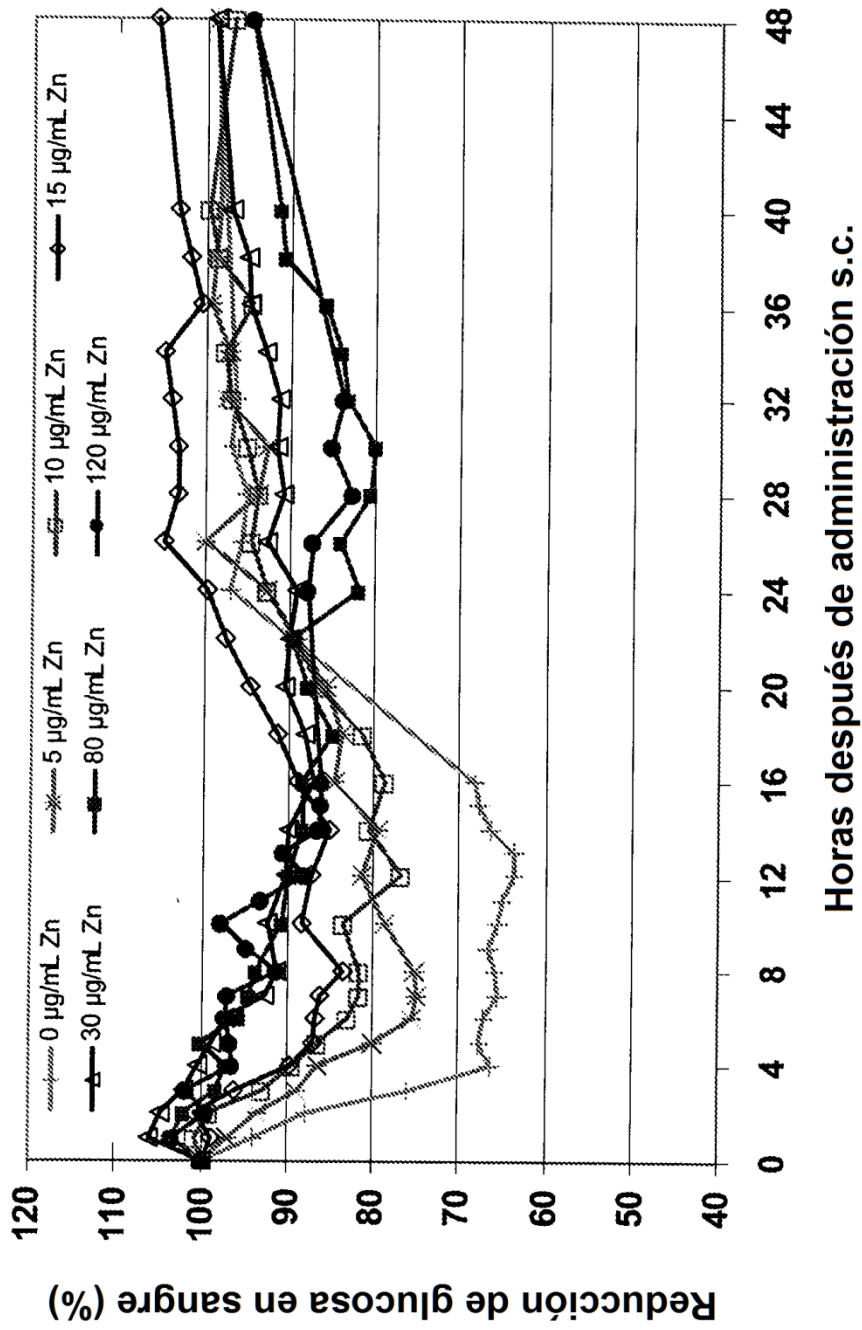


Fig. 5

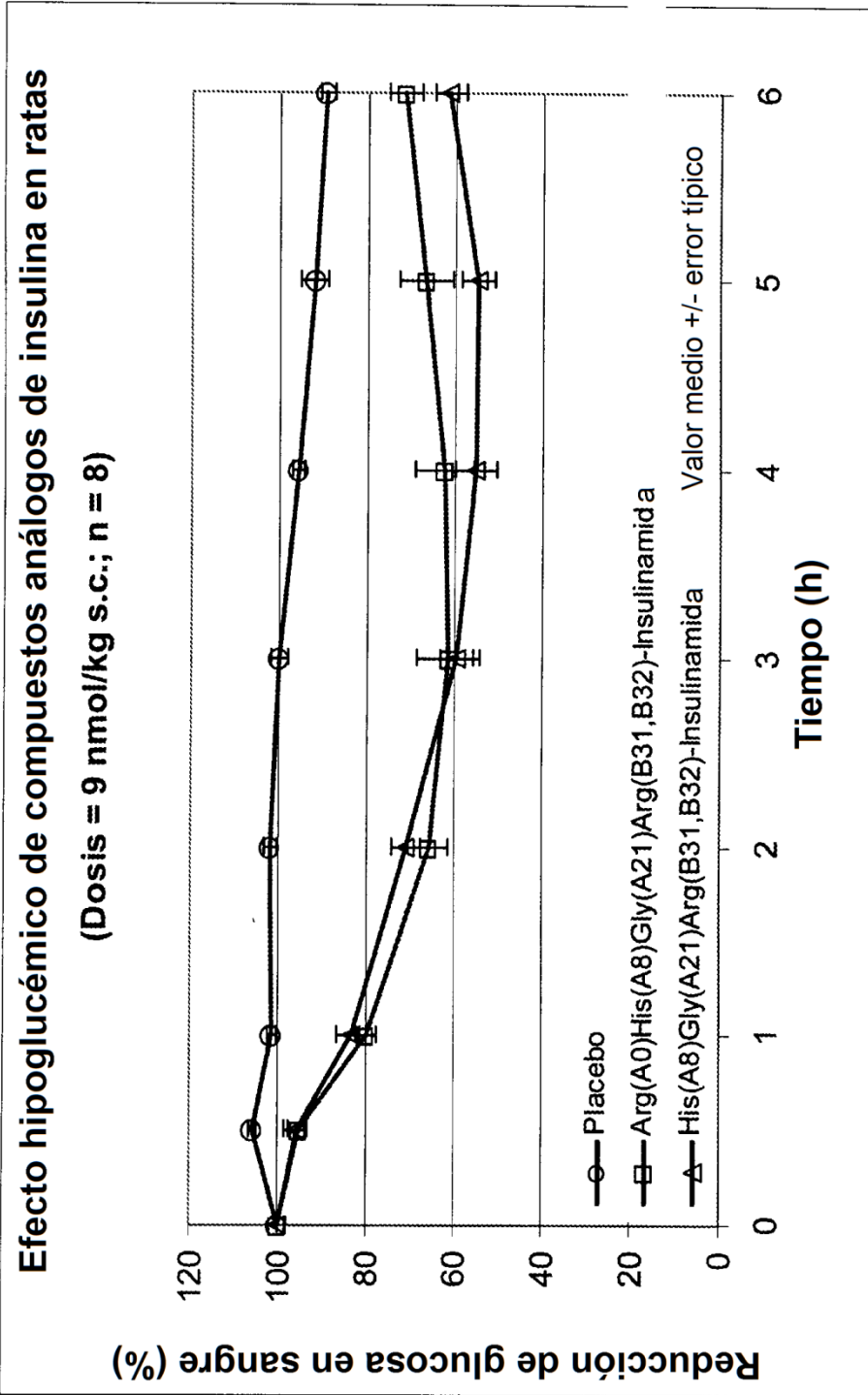


Fig. 6

