

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 610**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/605** (2006.01)

**A61K 38/26** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2009 PCT/US2009/067469**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO2010068735**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009 E 09832522 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2373681**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de albiglutide**

30 Prioridad:

**10.12.2008 US 121229 P**

**01.09.2009 US 238723 P**

**27.03.2009 US 163995 P**

**09.02.2009 US 150909 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.06.2017**

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.;  
STEWART, MURRAY, W. y  
YANG, YONGHONG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 620 610 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

Composiciones farmacéuticas de albiglutide

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un ser humano usando compuestos que tienen actividad GLP-1.

### Antecedentes

Los agentes hipoglucémicos se pueden usar en el tratamiento tanto de diabetes tipo I como de tipo II para disminuir la concentración de glucosa en sangre. Los péptidos insulíntrópicos se han implicado como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de diabetes. Los péptidos insulíntrópicos incluyen, pero no se limitan a, hormonas incretinas, por ejemplo, el péptido inhibidor gástrico (GIP, del inglés *gastric inhibitory peptide*) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, del inglés *glucagón like peptide-1*), así como fragmentos, variantes y/o conjugados de los mismos. Los péptidos insulíntrópicos también incluyen, por ejemplo, exendina 3 y exendina 4. EL GLP-1 es una hormona incretina de 36 aminoácidos de longitud secretada por las células L en el intestino en respuesta a la ingestión de alimento. Se ha demostrado que el GLP-1 estimula la secreción de insulina de manera fisiológica y dependiente de glucosa, reduce la secreción de glucagón, inhibe el vaciado gástrico, disminuye el apetito, y estimula la proliferación de células  $\beta$ . En experimentos no clínicos, el GLP-1 promueve la competencia continua de las células beta mediante la estimulación de la transcripción de genes importantes para la secreción de insulina dependiente de la glucosa y mediante la promoción de la neogénesis de las células beta (Meier, y col. *Biodrugs*. 2003; 17 (2): 93-102).

En un individuo sano, el GLP-1 juega un importante papel regulando los niveles de glucosa postprandial en sangre estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa por el páncreas, dando lugar a una mayor absorción de glucosa en la periferia. El GLP-1 también suprime la secreción de glucagón, lo que conduce a una reducción de la producción de glucosa hepática. Además, el GLP-1 retrasa el vaciado gástrico y disminuye la motilidad del intestino delgado, retrasando la absorción de alimento.

En las personas con Diabetes Mellitus Tipo II (DMT2), el aumento normal postprandial en GLP-1 está ausente o reducido (Vilsboll T, y col., *Diabetes*. 2001. 50; 609-613). Por consiguiente, una razón para administrar GLP-1 exógeno, una hormona incretina o un mimético de incretina, es mejorar, reemplazar o complementar el GLP-1 endógeno para aumentar la secreción de insulina relacionada con el alimento, reducir la secreción de glucagón y/o disminuir la motilidad gastrointestinal. El GLP-1 nativo tiene una semivida en suero muy corta (<5 minutos). Por consiguiente, actualmente no es factible administrar de forma exógena GLP-1 nativo como un tratamiento terapéutico para la diabetes. Los miméticos de incretina disponibles comercialmente tales como exenatida (Byetta®) mejoran el control glucémico reduciendo las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandial cuando se administran de forma subcutánea (5  $\mu$ g o 10  $\mu$ g dos veces al día) a pacientes con DMT2.

Por lo tanto, hay una necesidad no satisfecha de procedimientos de administración de agentes hipoglucémicos en los que el agente hipoglucémico se administre en una dosis eficaz semanalmente o mensualmente.

### 35 Breve descripción de los dibujos

Figura 1. SEQ ID NO.: 1.

Figura 2: Efectos del albiglutide, Exenatida y placebo en las dianas glucémicas HbA1c y ADA.

Figura 3: Efectos del albiglutide, Exenatida y placebo en las dianas glucémicas HbA1c y ADA.

40 Figura 4: Transcurso de náuseas y vómitos como acontecimientos adversos entre los pacientes que reciben albiglutide, exenatida y placebo.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un ser humano que comprenden al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1, en el que dicho al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 es la SEQ ID NO 1 y se administra semanalmente a dicho ser humano a una dosis inicial de 30 mg y posteriormente hasta una dosis titulada de 50 mg.

### Definiciones

"Composición agonista de GLP-1" tal como se usa en el presente documento significa cualquier composición capaz de estimular la secreción de insulina, o, de otro modo, aumentar el nivel de insulina, incluyendo, pero sin limitarse a una hormona incretina y a un mimético de incretina.

50 "Hormona incretina" tal como se usa en el presente documento significa cualquier hormona que potencia la secreción de insulina o aumenta de otro modo el nivel de insulina en un mamífero. Un ejemplo de una hormona incretina es GLP-1. El GLP-1 es una incretina secretada por las células L intestinales en respuesta a la ingesta de alimento. En un individuo sano, el GLP-1 juega un importante papel regulando los niveles de glucosa postprandial en sangre estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa por el páncreas, dando lugar a una mayor absorción de

glucosa en la periferia. El GLP-1 también suprime la secreción de glucagón, lo que conduce a una reducción de la producción de glucosa hepática. Además, el GLP-1 retrasa el tiempo de vaciado gástrico y ralentiza la motilidad del intestino delgado, retrasando la absorción de alimento. El GLP-1 promueve la competencia continua de las células beta mediante la estimulación de la transcripción de genes importantes para la secreción de insulina dependiente de la glucosa y mediante la promoción de la neogénesis de las células beta (Meier, y col. *Biodrugs* 2003; 17 (2): 93-102).

"Actividad GLP-1" tal como se usa en el presente documento significa una o más de las actividades del GLP-1 humano que tienen lugar de forma natural, incluyendo, pero sin limitación, reducir la glucosa en sangre y/o plasma, estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa o, de otro modo, aumentar el nivel de insulina, suprimir la secreción de glucagón, reducir la fructosamina, aumentar el suministro de glucosa y el metabolismo al cerebro, retrasar el vaciado gástrico, y promover la competencia de células beta, y/o la neogénesis. Cualquiera de estas actividades y otra actividad asociada con la actividad GLP-1 se puede provocar de forma directa o indirecta mediante una composición que tenga actividad GLP-1 o un agonista de GLP-1. A modo de ejemplo, una composición que tiene actividad GLP-1 puede estimular directa o indirectamente la insulina dependiente de glucosa mientras que la estimulación de la producción de insulina puede reducir indirectamente los niveles de glucosa en plasma en un mamífero.

Un "mimético de incretina" tal como se usa en el presente documento es un compuesto capaz de potenciar la secreción de insulina o aumentar de otro modo el nivel de insulina. Un mimético de incretina puede ser capaz de estimular la secreción de insulina, aumentar la neogénesis de células beta, inhibir la apoptosis de células beta, inhibir la secreción de glucagón, retrasar el vaciado gástrico e inducir saciedad en un mamífero. Un mimético de incretina puede incluir, pero sin limitación, cualquier polipéptido que tenga actividad GLP-1, incluyendo, pero sin limitación, exendina 3 y exendina 4, incluyendo cualquier fragmento y/o variante y/o conjugados de las mismas.

"Agente hipoglucémico" tal como se usa en el presente documento significa cualquier compuesto o composición que comprenda un compuesto capaz de reducir la glucosa en sangre. Un agente hipoglucémico puede incluir, pero sin limitación, cualquier agonista de GLP-1 que incluya hormonas incretinas o miméticos de incretina, GLP-1 y/o fragmentos, variantes y/o conjugados de los mismos. Otros agentes hipoglucémicos incluyen, pero no se limitan a, fármacos que aumentan la secreción de insulina (por ejemplo, sulfonilureas (SU) y meglitinidas), inhiben la rotura del GLP-1 (por ejemplo, inhibidores DPP-IV), aumentan la utilización de glucosa (por ejemplo, glitazonas, tiazolidindionas (TZD) y/o agonistas de PPAR), reducen la producción de glucosa hepática (por ejemplo, metformina), y retrasan la absorción de glucosa (por ejemplo, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa). Los ejemplos de sulfonilureas incluyen pero no se limitan a acetohexamida, clorpropamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida (gliburida) gliquidona y glimepirida. Los ejemplos de glitazonas incluyen, pero no se limitan a, rosiglitazona y pioglitazona.

"Polinucleótido(s)" generalmente se refiere a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido que puede ser ARN o ADN sin modificar o ADN o ARN modificado. "Polinucleótido(s)" incluye, sin limitación, ADN mono y bicatenario, ADN que sea una mezcla de regiones mono y bicatenarias, o regiones mono, bi y tricatenarias, ARN mono y bicatenario, y ARN que sea una mezcla de regiones mono y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser regiones monocatenarias o, más típicamente, bicatenarias, o tricatenarias, o una mezcla de regiones mono y bicatenarias. Además, "polinucleótido" tal como se usa en el presente documento se refiere a regiones tricatenarias que comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. Las hebras en tales regiones pueden ser de la misma molécula o de moléculas diferentes. Las regiones pueden incluir todas de una o más de las moléculas, pero implican más típicamente solo una región de algunas de las moléculas. Una de las moléculas de una región de triple hélice es con frecuencia un oligonucleótido. Tal como se usa en el presente documento, el término "polinucleótido(s)" también incluye los ADN o ARN tal como se describe más adelante que comprende una o más bases modificadas. Así pues, los ADN o ARN con modificaciones en la cadena principal por estabilidad o por otras razones son "polinucleótido(s)" tal como se entiende este término en el presente documento. Además, los ADN o ARN que comprenden bases inusuales, tales como inosina, o bases modificadas, tales como bases tritiladas, por nombrar solo dos ejemplos, son polinucleótidos tal como se usa el término en el presente documento. Se apreciará que se han hecho una gran diversidad de modificaciones a ADN y ARN que sirven a muchos propósitos útiles conocidos por los expertos en la materia. El término "polinucleótido(s)" tal como se usa en el presente documento incluye tales formas de polinucleótidos modificadas química, enzimática o metabólicamente, así como las formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, incluyendo, por ejemplo, células sencillas y complejas. "Polinucleótido(s)" también incluye polinucleótidos cortos denominados a menudo oligonucleótido(s).

"Polipéptido" se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados, es decir, isoésteres peptídicos. "Polipéptido" se refiere tanto a cadenas cortas, normalmente denominados péptidos, oligopéptidos u oligómeros, y a cadenas más largas, generalmente denominadas proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos codificados por los genes. "Polipéptidos" incluye secuencias de aminoácidos modificados ya sea mediante procesos naturales, tales como procesamiento postraduccional, o mediante técnicas de modificación química que se conocen bien en la materia. Dichas modificaciones se describen bien en textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una gran cantidad de bibliografía de investigación. Las modificaciones pueden aparecer en cualquier parte de un polipéptido, incluyendo la cadena principal peptídica, las cadenas laterales de aminoácidos y los extremos amino y carboxilo terminales. Se apreciará que puede estar presente el mismo tipo de modificación en grados iguales o variantes en varios sitios de un polipéptido dado. Además, un polipéptido dado puede contener muchos tipos de modificaciones. Los polipéptidos pueden ramificarse como resultado de la ubiquitinación, y pueden ser cíclicos, con o

sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados y cíclicos con ramificación pueden ser resultado de procesos naturales postraduccionales o pueden hacerse mediante procedimientos sintéticos. Las modificaciones incluyen acetilación, acilación, ribosilación de ADP, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de un resto hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente de un lípido o un derivado lipídico, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cisteína, formación de piroglutamato, formilación, carboxilación gamma, glucosilación, formación de ancla de GPI, hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición de aminoácidos mediada por ARN transferente a proteínas, tal como arginilación y ubiquitinación. 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 NYAcad Sci (1992) 663:48-62.

"Variante" tal 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 que retiene las propiedades esenciales. Una variante típica de un polinucleótido difiere en la secuencia de nucleótidos de otro polinucleótido de referencia. Los cambios en la secuencia de nucleótidos de la variante pueden o no alterar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido codificado por el polinucleótido de referencia. Los cambios en los nucleótidos pueden dar como resultado sustituciones, adiciones, eliminaciones, fusiones y truncamientos de aminoácidos en el polipéptido codificado por la secuencia de referencia, tal como se analiza a continuación. Una variante típica de un polipéptido difiere en la secuencia de aminoácidos de otro polipéptido de referencia. En general, las diferencias se limitan de tal forma que las secuencias del polipéptido de referencia y la variante son estrechamente similares en general y, en muchas regiones, idénticas. Un polipéptido variante y de referencia puede diferir en la secuencia de aminoácidos en una o más sustituciones, adiciones, deleciones en cualquier combinación. Un resto de aminoácido sustituido o insertado puede estar o no codificado por el código genético. Una variante de un polinucleótido o polipéptido puede ser una que se da de forma natural tal como una variante alélica, o puede ser una variante que no se sabe que se da de forma natural. Las variantes de polinucleótidos y polipéptidos que no se dan de forma natural se pueden hacer mediante técnicas de mutagénesis o mediante síntesis directa. Las variantes también incluyen, pero no se limitan a, polipéptidos o fragmentos de los mismos que tienen modificación química de uno o más de sus grupos laterales de aminoácidos. Una modificación química incluye, pero sin limitación, añadir restos químicos, crear nuevos enlaces, y eliminar restos químicos. Las modificaciones en los grupos laterales de aminoácidos incluyen, sin limitación, acilación de grupos lisina-ε-amino, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de los grupos de ácido carboxílico glutámico o aspártico y desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del grupo amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de des-amino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior, y N-acilo. Las modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de amida, amida de alquilo inferior, dialquilamida, y éster de alquilo inferior. Además, se pueden proteger uno o más grupos laterales o grupos terminales mediante grupos protectores conocidos por el experto habitual en química de proteínas.

Tal 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 que parte de la secuencia de aminoácidos, pero no toda, del polipéptido que se da de forma natural. Los fragmentos pueden estar "independientes" o estar comprendidos en un polipéptido mayor del cual forman una parte o región como una única región continua en un polipéptido mayor. A modo de ejemplo, un fragmento de GLP-1 que se da de forma natural puede incluir los aminoácidos 7 a 36 de los aminoácidos 1 a 36 que se dan de forma natural. Además, los fragmentos de un polipéptido pueden ser variantes de la secuencia parcial que se da de manera natural. Por ejemplo, un fragmento de GLP-1 que comprende los aminoácidos 7-30 del GLP-1 que se da de manera natural también puede ser una variante que tiene sustituciones de aminoácidos en su secuencia parcial.

Tal como se usa en el presente documento, "conjugado" (sustantivo) o "conjugado" (adjetivo) se refiere a dos moléculas que se unen entre sí. Por ejemplo, un primer polipéptido puede unirse de forma covalente o no covalente a un segundo polipéptido. El primer polipéptido puede unirse de forma covalente mediante un enlazador químico o puede fusionarse genéticamente al segundo polipéptido, en el que el primer y el segundo polipéptido comparten una cadena principal de polipéptidos común.

Tal como se usa en el presente documento "orientados en tándem" se refiere a dos o más polipéptidos que están adyacentes entre sí como parte de la misma molécula. Pueden estar enlazados tanto de forma covalente como de forma no covalente. Dos o más polipéptidos orientados en tándem pueden formar parte de la misma cadena principal de polipéptidos. Los polipéptidos orientados en tándem pueden tener orientación directa o invertida y/o estar separados mediante otras secuencias de aminoácidos.

Tal como se usa en el presente documento, "reducir" o "que reduce" la glucosa en sangre o en plasma se refiere a una disminución en la cantidad de glucosa en sangre observada en la sangre de un paciente tras la administración de un agente hipoglucémico. Las reducciones de glucosa en sangre o plasma se pueden medir y evaluar por individuo o como un cambio en la media para un grupo de sujetos. Además, las reducciones en la media de glucosa en sangre o plasma se pueden medir y evaluar para un grupo de sujetos tratados como un cambio medio respecto del inicio y/o

como un cambio medio comparado con el cambio medio en la glucosa en sangre o plasma entre los sujetos a los que se les ha administrado placebo.

5 Tal como se usa en el presente documento "mejora en la actividad GLP-1" se refiere a un aumento en todas y cada una de las actividades asociadas con el GLP-1 que se da de manera natural. A modo de ejemplo, la mejora en la actividad GLP-1 se puede medir tras la administración de al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 a un sujeto y comparar con la actividad GLP-1 en el mismo sujeto antes de la administración del polipéptido que tiene actividad GLP-1 o en comparación con un sujeto al que se le administró un placebo.

Tal como se usa en el presente documento, "enfermedades asociadas con glucosa sanguínea elevada" incluyen, pero no se limitan a, diabetes de tipo I y de tipo II, intolerancia a la glucosa, e hiperglucemia.

10 Tal como se usa en el presente documento, "coadministración" o "coadministrado" se refiere a la administración de dos o más compuestos o dos o más dosis del mismo compuesto al mismo paciente. La coadministración de tales compuestos puede ser simultánea o aproximadamente al mismo tiempo (por ejemplo, en la misma hora) o puede ser en varias horas o días entre sí. Por ejemplo, se puede administrar un primer compuesto una vez a la semana mientras que un segundo compuesto se coadministra diariamente.

15 Tal como se usa en el presente documento "concentración máxima de plasma" o "C<sub>máx</sub>" significa la concentración más alta observada de una sustancia (por ejemplo, un polipéptido que tiene actividad GLP-1 o un agonista de GLP-1) en el plasma de mamíferos tras la administración de la sustancia al mamífero.

20 Tal como se usa en el presente documento "área bajo la curva" o "AUC" (de las siglas en inglés, *Area Under the Curve*) es el área bajo la curva en una gráfica de la concentración de una sustancia en plasma frente al tiempo. El AUC puede ser una medida de la integral de las concentraciones instantáneas durante un intervalo de tiempo y tiene las unidades de masa x tiempo/volumen, que también se pueden expresar como concentración molar x tiempo así como nM x día. El AUC se calcula típicamente mediante el procedimiento trapezoidal (por ejemplo, lineal, log-lineal). El AUC se da normalmente para el intervalo de tiempo cero hasta el infinito, y se indican otros intervalos de tiempo (por ejemplo AUC (t<sub>1</sub>,t<sub>2</sub>) donde t<sub>1</sub> y t<sub>2</sub> son los tiempos inicial y final del intervalo). Así pues, tal como se usa en el presente documento, "AUC<sub>0-24h</sub>" se refiere a un AUC durante un período de 24 horas, y "AUC<sub>0-4h</sub>" se refiere a un AUC durante un período de 4 horas.

Tal como se usa en el presente documento la "media ponderada del AUC" es el AUC dividido entre el intervalo de tiempo durante el cual se calcula el AUC. Por ejemplo, la media ponderada del AUC<sub>0-24h</sub> podría representar el AUC<sub>0-24h</sub> dividido entre 24 horas.

30 Tal como se usa en el presente documento, "intervalo de confianza" o "IC" es un intervalo en el que una medida o ensayo cae en correspondencia con una probabilidad p dada donde p se refiere a un IC del 90 % o el 95 % y se calculan alrededor de una media aritmética, una media geométrica, o una media de mínimos cuadrados. Tal como se usa en el presente documento, la media geométrica es la media de los valores log-transformados naturales transformados de nuevo a través de exponenciación, y la media de mínimos cuadrados puede o no ser una media geométrica también pero proviene del modelo de análisis de la varianza que usa efectos fijos.

35 Tal como se usa en el presente documento, el "coeficiente de variación (CV)" es una medida de dispersión y se define como la proporción de la desviación típica frente a la media. Se indica como porcentaje (%) multiplicando el cálculo anterior por 100 (% CV).

40 Tal como se usa en el presente documento, "T<sub>máx</sub>" se refiere al tiempo observado para alcanzar la concentración máxima de una sustancia en el plasma de un mamífero tras la administración de tal sustancia al mamífero.

Tal como se usa en el presente documento "semivida sérica o del plasma" se refiere al tiempo requerido para que se metabolice o elimine del suero o plasma del mamífero la mitad de la cantidad de una sustancia administrada a un mamífero mediante procesos biológicos normales.

45 Tal como se usa en el presente documento, "dosis" se refiere a cualquier cantidad de compuesto terapéutico que se puede administrar a un mamífero, incluyendo un ser humano. Una dosis eficaz es una dosis de un compuesto que está en una cantidad suficiente como para inducir al menos uno de los efectos intencionados del compuesto terapéutico. Por ejemplo, una dosis eficaz de un agonista del GLP-1 induciría al menos un tipo de actividad GLP-1 en un ser humano cuando se administra a un ser humano, tal como, pero sin limitación, aumentar la producción de insulina en dicho ser humano. Como se entiende en la técnica, se puede medir una dosis eficaz de un compuesto terapéutico mediante un criterio de valoración sustituto. Así pues, a modo de otro ejemplo, se puede medir una dosis efectiva de un agonista de GLP-1 por su capacidad para disminuir la glucosa sérica en un ser humano.

50 Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno cardiovascular" incluye, pero sin limitación, anomalías cardiovasculares, tales como fístula arterio-arterial, fístula arteriovenosa, malformaciones arteriovenosas cerebrales, defectos cardíacos congénitos, atresia pulmonar, y síndrome de Scimitar. Los defectos cardíacos congénitos incluyen, pero no se limitan a, coartación aórtica, corazón triatriado, anomalías de los vasos coronarios, corazón con ventrículos entrecruzados, dextrocardia, ductus arterioso permeable, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, síndrome

del corazón izquierdo hipoplásico, levocardia, tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, ventrículo derecho de doble salida, atresia tricúspide, tronco arterioso persistente, y defectos septales del corazón, tal como defecto septal aortopulmonar, defectos de la almohadilla endocárdica, síndrome de Lutembacher, trilogía de Fallot, defectos septales ventriculares cardíacos.

- 5 Los trastornos cardiovasculares también incluyen, pero no se limitan a, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad cardíaca, tales como arritmias, enfermedad coronaria carinoide, alto gasto cardíaco, bajo gasto cardíaco, tamponamiento cardíaco, endocarditis (incluyendo bacteriana), aneurisma coronario, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía diabética, disnea paroxística, edema cardíaco, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatía congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, rotura cardíaca post-infarto, rotura del septo ventricular, enfermedades de las válvulas cardíacas, enfermedades miocárdicas, isquemia miocárdica, efusión pericárdica, pericarditis (incluyendo constrictiva y tuberculosa), neumopericardio, síndrome postpericardiotomía, enfermedad cardíaca pulmonar, enfermedad cardíaca reumática, disfunción ventricular, hiperemia, complicaciones cardiovasculares del embarazo, síndrome de Scimitar, sífilis cardiovascular y tuberculosis cardiovascular.
- 10
- 15 Las arritmias incluyen, pero no se limitan a, arritmia sinusal, fibrilación auricular, aleteo auricular, bradicardia, extrasístole, síndrome de Adams-Stokes, bloqueo de rama, bloqueo sinoauricular, síndrome del QT largo, parasístole, síndrome de Lown-Ganong-Levine, síndrome de pre-excitación de tipo Mahaim, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome del seno enfermo, taquicardias y fibrilación ventricular. Las taquicardias incluyen taquicardia paroxística, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular acelerado, taquicardia por reentrada nodal auriculoventricular, taquicardia auricular ectópica, taquicardia ectópica de la unión, taquicardia por reentrada nodal sinusal, taquicardia sinusal, Torsades de Pointes, y taquicardia ventricular.
- 20

Las enfermedades de válvula del corazón incluyen, pero no se limitan a, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula aórtica, murmullos cardíacos, prolapso de la válvula aórtica, prolapso de la válvula mitral, prolapso de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula mitral, atresia pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, estenosis de la válvula pulmonar, atresia tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide y estenosis de la válvula tricúspide.

25

Las enfermedades miocárdicas incluyen, pero no se limitan a, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía diabética, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, estenosis subvalvular aórtica, estenosis subvalvular pulmonar, cardiomiopatía restrictiva, cardiomiopatía de Chagas, fibroelastosis endocárdica, fibrosis endomiocárdica, síndrome de Kearns, lesión por reperfusión miocárdica y miocarditis.

30

Las isquemias miocárdicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad coronaria, tales como angina de pecho, aneurisma coronario, arterioesclerosis coronaria, trombosis coronaria, vasoespasmo coronario, infarto de miocardio y aturdimiento miocárdico.

Las enfermedades cardiovasculares también incluyen enfermedades vasculares, tales como aneurismas, angiodisplasia, angiomatosis, angiomatosis bacilar, enfermedad de Hippel-Lindau, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome de Sturge-Weber, edema angioneurótico, enfermedades aórticas, arteritis de Takayasu, aortitis, síndrome de Leriche, enfermedades oclusivas arteriales, arteritis, enarteritis, poliarteritis nodosa, trastornos cerebrovasculares, angiopatías diabéticas, retinopatía diabética, embolismos, trombosis, eritromelalgia, hemorroides, enfermedad veno-oclusiva hepática, hipertensión, hipotensión, isquemia, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad de Raynaud, síndrome de CREST, oclusión de la vena retinal, síndrome de Scimitar, síndrome de la vena cava superior, telangiectasia, ataxia-telangiectasia, telangiectasia hemorrágica hereditaria, varicocele, venas varicosas, úlcera varicosa, vasculitis, e insuficiencia venosa.

35

40

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

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un ser humano que comprenden al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 en el que dicho al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 es la SEQ ID NO 1 y se administra semanalmente a dicho ser humano a una dosis inicial de 30 mg, y posteriormente a una dosis titulada de hasta 50 mg de dicho polipéptido que tiene actividad GLP-1.

45

También se desvela un polipéptido que puede ser, pero sin limitación, GLP-1 o un fragmento, variante, y/o conjugado del mismo. Los fragmentos del GLP-1 y/o las variantes y/o conjugados de la presente invención típicamente tienen al menos una actividad GLP-1. Un GLP-1 o un fragmento, variante, y/o conjugado del mismo puede comprender albúmina de suero humano. La albúmina de suero humano se puede conjugar con el GLP-1 o un fragmento y/o variante del mismo. La albúmina de suero humano se puede conjugar con una hormona incretina (tal como GLP-1) y/o un mimético de incretina (tal como exendina 3 y exendina 4) y/o fragmentos y/o variantes de los mismos mediante un enlazador químico antes de la inyección o puede enlazarse químicamente a la albúmina de suero humano que se da de forma natural *in vivo* (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 6.593.295 y la Patente de Estados Unidos n.º 6.329.336). Como alternativa, la albúmina de suero humano puede fusionarse genéticamente a un GLP-1 y/o fragmento y/o variante del mismo u otro agonista de GLP-1 tal como exendina-3 o exendina-4 y/o fragmentos y/o variantes del mismo. Se proporcionan ejemplos del GLP-1 y fragmentos y/o variantes del mismo fusionados con la

50

55

albúmina de suero humano en los siguientes documentos: documento WO 2003/060071, documento WO 2003/59934, documento WO 2005/003296, documento WO 2005/077042 y la Patente de Estados Unidos n.º 7.141.547.

Los polipéptidos que tiene actividad GLP-1 pueden comprender al menos un fragmento y/o variante del GLP-1 humano. Los dos fragmentos de GLP-1 humano que se dan de forma natural se representan en la SEQ ID NO: 2.

```

7   8   9   10  11  12  13  14  15  16  17
His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-
18  19  20  21  22  23  24  25  26  27  28
Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-
29  30  31  32  33  34  35  36  37
Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Xaa (SEQ ID NO.: 2)

```

5

en donde: Xaa en la posición 37 es Gly (designado en adelante "GLP-1(7-37)"), o -NH<sub>2</sub> (designado en adelante "GLP-1(7-36)"). Los fragmentos de GLP-1 pueden incluir, pero no se limitan a, moléculas de GLP-1 que comprenden, o como alternativa, que consisten en, los aminoácidos 7 a 36 del GLP-humano (GLP-1 (7-36)). Las variantes de GLP-1 o fragmentos de los mismos pueden incluir, pero no se limitan a, una, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituciones de aminoácidos en el GLP-1 de tipo silvestre o en los fragmentos de GLP-1 que se dan de forma natural mostrados en la SEQ ID NO: 2. Las variantes de GLP-1 o fragmentos de GLP-1 pueden incluir, pero no se limitan a, sustituciones de un resto de alanina análogo a la alanina 8 del GLP-1 de tipo silvestre, mutando tal alanina a glicina (designada en adelante "A8G") (Véase, por ejemplo, los mutantes desvelados en la Patente de Estados Unidos n.º 5.545.618).

10

En algunos aspectos de la divulgación, al menos un fragmento y variante de GLP-1 comprende GLP-1(7-36(A8G)) y se fusiona genéticamente a la albúmina de suero humano. En un aspecto adicional de la divulgación, los polipéptidos comprenden uno, dos, tres, cuatro, cinco, o más moléculas de GLP-1 orientadas en tándem y/o fragmentos y/o variantes del mismo fusionadas al N- o C-terminal de la albúmina de suero humano o una variante de la misma. Otras realizaciones de la divulgación tienen tales polipéptidos de A8G fusionados al N- o C-terminal de la albúmina o variante de la misma. Un ejemplo de dos fragmentos de GLP-1 (7-36)(A8G) orientados en tándem y/o variantes fusionadas al N-terminal de la albúmina de suero humano comprende la SEQ ID NO:1, que se presenta en la Figura 1. En otro aspecto, al menos un fragmento y variante del GLP-1 comprende al menos dos GLP-1 (7-36)(A8G) en tándem y genéticamente fusionadas a la albúmina de suero humano. Al menos dos GLP-1 (7-36)(A8G) pueden estar genéticamente fusionados al N-terminal de la albúmina de suero humano.

15

20

Las variantes de GLP-1(7-37) pueden denotarse por ejemplo como Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, que designa una variante de GLP-1 en la que la glicina que normalmente se encuentra en la posición 22 del GLP-1(7-37)OH se ha reemplazado con ácido glutámico; Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH designa un compuesto de GLP-1 en el que la alanina que normalmente se encuentra en la posición 8 y la glicina que normalmente se encuentra en la posición 22 del GLP-1(7-37)OH se han reemplazado con valina y ácido glutámico, respectivamente. Los ejemplos de las variantes de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a,

25

Val <sup>8</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -GLP-1(7-37)OH	Glu <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)O- H
Asp <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Arg <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Lys <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH
Cys <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Asp <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Arg <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Lys <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Cys <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH
Gly <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Asp <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Arg <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH
Gly <sup>8</sup> -Lys <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Cys <sup>22</sup> -GLP-1(7-37)OH	Glu <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH
Asp <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Arg <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Lys <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH
Cys <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Val <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Val <sup>8</sup> -Asp <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH
Val <sup>8</sup> -Arg <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Val <sup>8</sup> -Lys <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Val <sup>8</sup> -Cys <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH
Gly <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Gly <sup>8</sup> -Asp <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Gly <sup>8</sup> -Arg <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH
Gly <sup>8</sup> -Lys <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Gly <sup>8</sup> -Cys <sup>22</sup> -GLP-1(7-36)OH	Lys <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Lys <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Lys <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH	His <sup>24</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -His <sup>24</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -His <sup>24</sup> -GLP-1(7-37)OH	Lys <sup>24</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Lys <sup>24</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Lys <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH	Glu <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Glu <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Glu <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Asp <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Asp <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Asp <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gln <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Gln <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Gln <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Tyr <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Tyr <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Tyr <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Ser <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Ser <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Ser <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	His <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -His <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -His <sup>30</sup> -GLP-1(7-37)OH	Glu <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Glu <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Glu <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH	Ala <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Ala <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Ala <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Gly <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Gly <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH	Ala <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Ala <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Ala <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Lys <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Lys <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Lys <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	His <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -His <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -His <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Pro <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Pro <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Pro <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Glu <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH
Gly <sup>8</sup> -Glu <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Ala <sup>27</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -His <sup>37</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -Lys <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -Glu <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -Ala <sup>27</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Gly <sup>34</sup> -Lys <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -His <sup>37</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -His <sup>37</sup> -GLP-1(7-37)OH
Val <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -Ala <sup>27</sup> -GLP-1(7-37)OH	Gly <sup>8</sup> -Glu <sup>22</sup> -Ala <sup>27</sup> -GLP-1(7-37)OH	Val <sup>8</sup> -Lys <sup>22</sup> -Glu <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH
Gly <sup>8</sup> -Lys <sup>22</sup> -Glu <sup>23</sup> -GLP-1(7-37)OH.	Val <sup>8</sup> -Glu <sup>35</sup> -GLP-1(7-37)OH	

Las variantes de GLP-1 tal como se desvelan también pueden incluir, pero no se limitan a, GLP-1 o fragmentos de GLP-1 que tienen modificación química de uno o más de sus grupos laterales de aminoácidos. Una modificación química incluye, pero sin limitación, añadir restos químicos, crear nuevos enlaces, y eliminar restos químicos. Las modificaciones en los grupos laterales de aminoácidos incluyen, sin limitación, acilación de grupos lisina-ε-amino, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de los grupos de ácido carboxílico glutámico o aspártico y desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del grupo amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de des-amino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior y N-acilo. Las modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de amida, amida de alquilo inferior, dialquilamida, y éster de alquilo inferior. Además, se pueden proteger uno o más grupos laterales o grupos terminales mediante grupos protectores conocidos por el experto habitual en química de proteínas.

Los fragmentos de GLP-1 o variantes también pueden incluir polipéptidos en los que uno o más aminoácidos se añaden al N-terminal y/o al C-terminal del GLP-1(7-37)OH de dicho fragmento o variante. Los aminoácidos en GLP-1

- en los que los aminoácidos se han añadido al N-terminal o C-terminal se denotan con el mismo número que el correspondiente aminoácido en el GLP-1(7-37)OH. Por ejemplo, el aminoácido N-terminal de un compuesto de GLP-1 obtenido mediante adición de dos aminoácidos al N-terminal del GLP-1(7-37)OH está en la posición 5; y el aminoácido C-terminal de un compuesto de GLP-1 obtenido mediante adición de un aminoácido al C-terminal del GLP-1(7-37)OH está en la posición 38. Así pues, la posición 12 está ocupada por fenilalanina y la posición 22 está ocupada por glicina en ambos de estos compuestos GLP-1, como en GLP-1(7-37)OH. Los aminoácidos 1-6 de un GLP-1 con aminoácidos añadidos al N-terminal pueden ser los mismos o una sustitución conservativa del aminoácido en la correspondiente posición de GLP-1(1-37)OH. Los aminoácidos 38-45 de un GLP-1 con aminoácidos añadidos al C-terminal pueden ser los mismos o una sustitución conservativa del aminoácido en la correspondiente posición de glucagón o exendina-4.
- 10 En otra realización de la divulgación, la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un ser humano, una vez cada siete días. En otro aspecto, la composición farmacéutica consiste en 30 mg/ml de la SEQ ID NO:1, fosfato sódico, trehalosa, manitol, polisorbato 80 y agua y se mantiene a pH 7,2. En otro aspecto, la composición farmacéutica consiste en 50 mg/ml de la SEQ ID NO:1, fosfato sódico, trehalosa, manitol, polisorbato 80 y agua y se mantiene a pH 7,2.
- 15 La composición farmacéutica puede administrarse por vía subcutánea. La composición farmacéutica se puede administrar como una inyección seleccionada del grupo de: al menos una inyección de 0,32 ml, al menos una inyección de 0,65 ml, y al menos una inyección de 1,0 ml. La composición farmacéutica puede coadministrarse en dos inyecciones, que pueden ser la misma dosis o pueden ser diferentes dosis de la misma composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en el mismo sitio de inyección o en sitios diferentes. Las inyecciones subcutáneas de la invención se pueden administrar como inyecciones únicas, lo que significa que la dosis entera se administra como una única inyección, en donde el volumen entero de la inyección se administra todo de una vez. Una única inyección difiere de una administración continua que puede administrarse durante varios minutos y/u horas y/o días.
- 20 La composición farmacéutica reduce la HbA1c en dicho ser humano y/o glucosa sérica en dicho ser humano. La semivida en suero de dicho al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1, que es la SEQ ID NO:1, es de aproximadamente 5 días. En otro aspecto, el ser humano tiene una enfermedad asociada con niveles de glucosa elevados que puede incluir hiperglucemia, diabetes, diabetes de tipo II. En otro aspecto más, las composiciones farmacéuticas de la presente invención causan pérdida de peso en un ser humano cuando se administran a un ser humano.
- 25 En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una monoterapia. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se coadministran con al menos un segundo agente hipoglucémico. Se puede seleccionar un segundo agente hipoglucémico de: un agonista de GLP-1, una hormona incretina, un mimético de incretina, un agente para aumentar la secreción de insulina, sulfonilurea, meglitinida, acetohexamida, clorpropamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida (gliburida) gliquidona, glimepirida, un agente para inhibir la rotura del GLP-1, un inhibidor de DPP-IV, un agente para aumentar la utilización de glucosa, glitazonas, tiazolidindionas, rosiglitazona, pioglitazona, agonistas de pPAR, un agente para reducir la producción de glucosa hepática, metformina, un agente para retrasar la absorción de glucosa, un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, insulina glargina y/o insulina. En algunos aspectos, el segundo agente hipoglucémico es metformina. En la presente invención, el polipéptido que tiene actividad GLP-1 se administra a dicho ser humano a una dosis inicial de 30 mg y posteriormente se titula hasta 50 mg. El experto en la materia comprenderá que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a seres humanos que ya no responden a su terapia actual. Es decir, un sujeto puede tener un período de descanso de la terapia actual mientras comienza simultáneamente o secuencialmente la terapia con una composición farmacéutica de la presente invención.
- 30 Como se entiende en la materia, se pueden emplear diversos procedimientos para recoger, medir y evaluar los datos farmacocinéticos tales como la concentración de un compuesto activo en sangre, plasma y/u otro tejido. Como también se entiende en la materia, se pueden emplear diversos procedimientos para recoger, medir y evaluar diversos datos farmacodinámicos tales como, pero sin limitación, glucosa, insulina, péptido C, glucagón y otros niveles de biomarcador en sangre y/o plasma y/u otros tejidos.
- 35 Un experto en la materia entenderá diversos procedimientos para medir y calcular los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, pero sin limitarse a,  $C_{máx}$ , AUC,  $T_{máx}$ , semivida en suero) y farmacodinámicos (por ejemplo, pero sin limitarse a, niveles de glucosa en suero y/o plasma sanguíneo y/o niveles de HbA1c) descritos en el presente documento. Además, el experto en la materia entenderá diversos métodos para hacer comparaciones estadísticas (por ejemplo, pero sin limitarse a, comparaciones del cambio desde el inicio hasta después del tratamiento y/o comparaciones entre los grupos de tratamiento) y/o análisis de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos descritos en el presente documento. Además, el experto en la materia entenderá y será capaz de emplear diversos otros procedimientos para recoger y analizar datos farmacocinéticos, farmacodinámicos y otros datos clínicos.
- 40 Además, la presente invención incluye procedimientos para usar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden usar en el tratamiento o para tratar de manera profiláctica, prevenir y/o prevenir el empeoramiento de cualquier síntoma de cualquier enfermedad o afección asociada con la glucosa elevada, la obesidad, los trastornos cardiovasculares,
- 45
- 50
- 55
- 60

incluyendo, pero sin limitarse a infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca crónica, y/o pérdida de memoria.

### **Ejemplos**

5 Para los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, la SEQ ID NO:1 también citada como Albiglutide (ALB) en el presente documento se formuló como 50 mg/ml a partir de una forma liofilizada que comprende el 2,8 % de manitol, el 4,2 % de trehalosa dihidratada, el 0,01 % de polisorbato 80, 10 a 20 mM de tampón fosfato a pH 7,2. Las composiciones que comprenden SEQ ID NO: 1 se diluyeron con agua para inyección según sea necesario para la dosificación respectiva.

*Ejemplo 1: El potencial de Albiglutide, un mimético de GLP-1 de acción prolongada, en la diabetes tipo 2: Un ensayo controlado aleatorio que explora la dosificación semanal, bisemanal y mensual*

10 Este estudio se diseñó para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de dosis en aumento de albiglutide (ALB), un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada, administrado con 3 pautas de tiempo en los pacientes diabéticos de tipo 2 controlados de forma inadecuada con dieta y ejercicio o una monoterapia de metformina. El albiglutide (ALB) consiste en un dímero de GLP-1 resistente a DPP-4 fusionado a una albúmina humana. Con una semivida de ~5 días, el ALB tiene un potencial para una dosificación semanal o menos frecuente. En este estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble ocultación, un grupo paralelo de 356 sujetos de diabetes tipo 2 con características de partida  
15 similares (edad de 53,4 años, duración de la diabetes de 5 años, IMC 32 kg/m<sup>2</sup>, A1C del 8,0 %), los pacientes recibieron un placebo subcutáneo, albiglutide [semanalmente (4, 15 o 30 mg), cada dos semanas (bisemanalmente; 15, 30 o 50 mg) o mensualmente (50 o 100 mg)], o exenatida como una referencia activa sin ocultación (dos veces al día por etiquetado solo en pacientes con metformina) durante 16 semanas, seguido de un período de descanso de 11  
20 semanas. La principal medida de resultado fue el cambio respecto de los valores iniciales de A1C, en la semana 16 frente a los del placebo.

Los estudios de los resultados muestran que una intervención temprana para mejorar el control glucémico reduce las complicaciones microvasculares en la diabetes de tipo 2 (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (UKPDS 33). Lancet 352:837-853, 1998; Gerstein, y col. N Engl J Med (358) 2545-2559; 2008; Patel S, y col. N Engl J Med (358) 2560-2572; 2008; y Abirair, y col. Diabetes Obes Metab 2008;DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00933.x) y pueden proporcionar un beneficio macrovascular a largo plazo (Holma, y col. N Engl J Med (359) 1577-1589; 2008). A pesar de las numerosas terapias disponibles, más la mitad de los pacientes con diabetes de tipo 2 son incapaces de lograr el nivel diana (<7%) del AC1 de la American Diabetes Association (ADA) (Saydah, y col. USA 291:335-342, 2004; Saaddine, y col. Ann Intern Med 144(7):465-474, 2006; Ong KL, y col. Ann Epidemiol 18:222-229, 2008). Además, el aumento de peso y los episodios de hipoglucemia inducidos por el tratamiento (Carver. Diabetes Educ 32:910-917, 2006 y Kahn, y col. N Engl J Med (355) 2427-2443; 2006) son las principales barreras para lograr el control glucémico (Bray GM. Exenatida. Am J Health Syst Pharm 63:411-418, 2006). Las terapias contra la diabetes, basadas en un péptido-1 similar a glucagón (GLP-1), retienen la capacidad del GLP-1 nativo para estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa y suprimir la secreción inapropiadamente elevada de glucagón postprandial (Drucker, y col. Proc Natl Acad Sci USA 84:3434-3438; 1987; Kreyman, y col. Lancet 2:1300-1304, 1987). El GLP-1 nativo también  
35 ralentiza el vaciado gástrico y reduce la ingesta de alimentos, conduciendo a una modesta pérdida de peso en los pacientes con DMT2. (Hols, y col. Trends Moled Med 14(4): 161-168, 2008). Sin embargo, el GLP-1 nativo se inactiva rápidamente (semivida: 1-2 minutos) mediante la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), limitando su potencial terapéutico (Deacon, y col. Am J Physiol 271(3 Pt 1):E458-E464, 1996). Exenatida (semivida: 2,4 horas) mejora el control glucémico en combinación con metformina, sulfonilurea o una tiazolidindiona. (inyección de exenatida BYETTA®. Información de prescripción; DeFronzo, y col. Diabetes Care 28:1092-1100, 2005; Kendall, y col. Diabetes Care 28:1083-1091, 2005; Zinman, y col. Ann Intern Med 146:477-485, 2007; Buse, y col. Diabetes Care 27:2628-2635, 2004). A pesar de la modesta pérdida de peso y el control glucémico mejorado, la intolerancia gastrointestinal (IG) y la necesidad de dos inyecciones diarias a menudo lleva a la interrupción (Fineman, y col. Diabetes Metab Res Rev 45 20:411-417, 2004).

El albiglutide es un agonista del receptor de GLP-1 desarrollado mediante fusión de dos análogos de GLP-1 humanos resistentes a la DPP-4 a albúmina humana (Matthews, y col. J Clin Endocrinol Metab. 2008;DOI: 10.1210/jc.2008-1518). Su extensa semivida (~5 días) puede permitir una dosificación semanal o menos frecuente. Este estudio se diseñó para explorar un intervalo amplio de dosis (4-100 mg) y pautas (desde semanalmente a mensualmente) para evaluar el control glucémico y los perfiles de acontecimientos adversos. La exenatida se incluyó como una referencia sin ocultación para proporcionar una perspectiva clínica para un agonista del receptor de GLP-1.

### **DISEÑO Y PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACIÓN**

#### Protocolo

55 Este ensayo de fase 2 fue un estudio de grupo paralelo, prospectivo, aleatorizado, con doble ocultación, controlado por placebo, que tuvo lugar entre abril de 2007 y mayo de 2008 en 118 sitios en los Estados Unidos (n = 106), México (n = 9), Chile (n = 2) y la República Dominicana (n = 1). Fueron elegibles para su inclusión a hombres y mujeres de 18-75 años de edad, potencialmente sin hijos, si habían sido diagnosticados de diabetes tipo 2 ≥3 meses antes de la selección. Los sujetos fueron exentos de medicamentos (dieta y ejercicio) o fueron tratados con dieta y ejercicio más

una monoterapia estable de metformina durante >3 meses antes de la preselección (1 semana antes de la visita de selección). Solo fueron elegibles los sujetos tratados con la monoterapia de metformina para la sección de exenatida (de acuerdo con el marcado). Los criterios de inclusión incluyeron: IMC  $\geq 20$  y  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup> y A1C en la selección  $\geq 7$  % y  $\leq 10$  %.

- 5 Los criterios de exclusión incluyeron: cualquier monoterapia oral de diabetes (excepto metformina)  $\leq 3$  meses antes de la selección o insulina < 1 mes antes de la selección y no usada durante > 7 días; pancreatitis < 5 años; enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, renal o hepatobiliar importante; triglicéridos en suero en ayunas  $\geq 800$  mg/dl (9 mmol/l) en la selección; y perfiles hematológicos considerados como clínicamente importantes. Los sujetos que toman medicamentos hipolipemiantes deben haberse mantenido en la misma dosis durante 3 meses antes de la inscripción.
- 10 No se permitieron medicamentos para la pérdida de peso prescritos o sin receta.

El protocolo de estudio se aprobó por una Junta de Revisión Institucional y se llevó a cabo de acuerdo con la Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos en la preselección. Un Comité de Seguimiento de Seguridad de Datos de expertos independientes evaluó los datos de seguridad de forma continua.

15 Asignación aleatoria

- Los sujetos se asignaron al azar a 1 de las 10 secciones de tratamiento: placebo con doble ocultación (asociado con las secciones de albiglutide); albiglutide semanalmente (4, 15 o 30 mg), bisemanalmente (15, 30 o 50 mg) o mensualmente (50 o 100 mg); o exenatida sin ocultación (5  $\mu$ g dos veces al día durante 4 semanas seguido de 12 semanas de 10  $\mu$ g dos veces al día). El albiglutide y el placebo se administraron en el consultorio médico durante el transcurso de 16 semanas. A los sujetos que recibieron 4 mg de albiglutide les dieron 1,0 ml (solución de 4 mg/ml). A los sujetos que recibieron 15 mg, 30 mg o 50 mg de albiglutide les dieron 0,32 ml, 0,65 ml o 1,0 ml (solución de 50 mg/ml). A los sujetos que recibieron 100 mg de albiglutide les dieron 2 inyecciones de 1,0 ml (solución de 50 mg/ml, >2,54 cm de separación). Los volúmenes de placebo coincidieron con el tratamiento activo. Las inyecciones de albiglutide/placebo fueron subcutáneas en el abdomen usando agujas del calibre 30. Se observó a los sujetos durante  $\geq 30$  minutos para controlar las reacciones en el lugar de inyección. Los sujetos que recibieron exenatida iniciaron el tratamiento en el consultorio médico y posteriormente se la administraron ellos mismos de acuerdo con el prospecto. Después de 16 semanas, los sujetos estuvieron en una fase de descanso de 11 semanas, principalmente para evaluar la seguridad e inmunogenicidad.
- 20
- 25

Evaluaciones

30 *Durante la terapia:*

Se realizaron medidas del A1C y de la glucosa en plasma en ayunas (FPG, del inglés *fasting plasma glucose*) en la selección, inicio, y semanas 2 (solo FPG), 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15 y 16. Se midió la fructosamina, el péptido-C, el glucagón, la insulina y los lípidos en ayunas al inicio y en las semanas 8, 12 y 16. La función de las células  $\beta$  se calculó usando la evaluación del modelo homeostático (HOMA) (Matthews, y col. Diabetologia 28:412-419, 1985).

- 35 Se realizaron evaluaciones de acontecimientos adversos y análisis de seguridad (incluyendo electrocardiogramas, medidas de signos vitales y exámenes físicos) durante todo el estudio. Las náuseas y vómitos se controlaron en cuanto a su aparición y duración. Se realizaron evaluaciones de inmunogenicidad con muestras tomadas al inicio y en las semanas 1, 4, 8 y 12 y 16. Las muestras se seleccionaron para anticuerpos anti-albiglutide mediante ELISA (Matthews, y col. J Clin Endocrinol Metab. 2008; DOI: 10.1210/jc.2008-1518). Se recogieron muestras de plasma para caracterizar la farmacocinética (PK) del albiglutide (cuantificado por ELISA al inicio y en las semanas 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15 y 16). Se realizó análisis de PK de la población usando un enfoque de modelado no lineal de efectos mixtos con el software NONMEM (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD).
- 40

*Descanso de 11 semanas:*

- Las evaluaciones de inmunogenicidad se examinaron en las semanas 20, 23 y 27; El A1C y la FPG se obtuvieron en las semanas 17, 18, 20, 23 y 27; los perfiles de fructosamina, péptido-C, glucagón, insulina y lípidos en ayunas se obtuvieron en las semanas 20 y 27; y las concentraciones de albiglutide se obtuvieron en las semanas 17, 18, 20, 23 y 27.
- 45

Análisis estadístico

- El objetivo principal fue evaluar la respuesta a la dosis de albiglutide para la seguridad y la eficacia. Con 30 sujetos planeados en cada sección de tratamiento, un intervalo de confianza de dos colas del 95 % para cada respuesta media de grupo de tratamiento tuvo una mitad de anchura del 0,36 % en la escala de medida de A1C, suponiendo una desviación típica (DT) del 1,0 %.
- 50

- El criterio de valoración primario de la eficacia fue el cambio desde el A1C inicial a la semana 16 frente al placebo entre las diferentes dosis dentro de cada programa (semanalmente, bisemanalmente y mensualmente)- El análisis primario fue un modelo ANCOVA con efectos principales para el grupo de tratamiento y la terapia de metformina previa,
- 55

ajustando para el A1C inicial. La respuesta a la dosis se evaluó usando contrastes dentro del marco del modelo ANCOVA. Se realizaron comparaciones emparejadas en el mismo modelo ANCOVA. Los criterios de valoración secundarios se analizaron de manera similar. El análisis de respuesta y la incidencia de la hipoglucemia se resumieron mediante estadísticas de grupo. No se realizaron comparaciones estadísticas formales frente a exenatida (sin ocultación). Los datos de seguridad y tolerabilidad se recogieron categóricamente.

Se realizaron comparaciones en la población que se pretendía tratar, definida como todos los sujetos asignados de manera aleatoria con al menos una evaluación post-inicial del criterio de valoración primario, usando la última observación realizada. La población de seguridad incluyó a todos los pacientes asignados al azar que recibieron al menos una dosis de cualquier medicación después de haber sido asignados al azar. Se llevó a cabo un análisis intermedio a las 8 semanas con fines administrativos mediante un grupo de análisis estadístico independiente; la ocultación se mantuvo para los investigadores del estudio y el personal del estudio con responsabilidad operacional diaria. No se realizaron pruebas de hipótesis inferenciales formales intermedias, el estudio no terminó temprano, ni se cambió basándose en el resultado del análisis intermedio.

También se evaluó a los pacientes en cuanto a la glucosa en plasma en ayunas (FPG) y la reducción de HbA1c basándose en el tratamiento de fondo de metformina (MET).

## RESULTADOS

### Disposición del sujeto y características iniciales

Se seleccionaron un total de 774 sujetos. De 361 sujetos distribuidos aleatoriamente, 356 (con una media de edad de 53 años, IMC 32,1 kg/m<sup>2</sup>) recibieron tratamiento y se incluyeron en el análisis de seguridad; 345 sujetos se incluyeron en el análisis de eficacia, y 255 completaron el ensayo de 16 semanas. Las tasas de retirada fueron similares entre los grupos; las razones más frecuentes de la retirada fueron los acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos más frecuentes (que se dieron en > 1 paciente) que llevaron a la retirada incluían hiperglucemia (0 - 11,8 %), acontecimientos gastrointestinales (0 - 11,4 %), acontecimientos asociados con el lugar de inyección (0 - 9,7 %) e hipertrigliceridemia (5,7 %). Otras razones de retirada incluyeron la pérdida del seguimiento, las violaciones del protocolo, y la retirada voluntaria.

La demografía y las características iniciales fueron comparables entre los grupos. La duración media de la diabetes fue de 5 años, y los niveles iniciales de A1C (media del 8,0 %) se distribuyeron uniformemente entre las secciones. Una proporción similar de sujetos que recibieron placebo o albiglutide fueron exentos de medicamentos (25,7 - 34,4 %) o recibieron metformina como monoterapia. Todos los sujetos que recibieron exenatida tuvieron una monoterapia de metformina de fondo. Los grupos eran similares en términos de raza y etnia (43,8 - 64,5 % blancos; el 87,1 % y el 12,9 % de los sujetos era de clínicas de Estados Unidos y de Latinoamérica, respectivamente), glucagón en ayunas (intervalo de 94,4 - 108,9 ng/l) y tasas de dislipidemia, hipertensión, y enfermedad de la arteria coronaria (intervalos: 50,0 - 80,0 %; 47,1 - 67,6 %; y 0 - 15,2 %, respectivamente).

### Eficacia

Tras 16 semanas, el albiglutide redujo de manera significativa el A1C generalmente en una forma dependiente de la dosis dentro de cada pauta de dosificación (Tabla 1, Figura 2A). Las reducciones medias de A1C desde el inicio en los sujetos que habían recibido las dosis más altas en cada pauta de tratamiento fueron del - 0,87 %, - 0,70 % y - 0,87 % para 30 mg semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente, respectivamente, frente al placebo (- 0,17 %) o exenatida (- 0,54 %). Las reducciones del A1C (basadas en el modelo ANCOVA) para las dosis más altas en comparación con el placebo fueron estadísticamente significativas: 30 mg semanalmente, - 0,62 % (IC 95 % - 1,03, - 0,22), *P* = 0,003; 50 mg bisemanalmente - 0,57 % (95 % IC 0,96, - 0,19), *P* = 0,003; y 100 mg mensualmente - 0,60 % (95 % IC, - 0,99, - 0,22) y *P* = 0,002. Como era de esperar, las mejores reducciones numéricas en A1C se observaron en sujetos con un A1C ≥ 8,5 %.

En la semana 16, el A1C y la FPG se redujeron en función de la glucosa en todas las pautas de dosificación del albiglutide. El A1C se redujo de manera similar con 30 mg de albiglutide semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente (- 0,9, - 0,8 y - 0,9 %; respectivamente, *p* < 0,005) frente al placebo (- 0,2 %). Los resultados se resumen en las Tablas 1 y 2. La HbA1c y el cambio medio de la diana glucémica de la American Diabetes Association desde el inicio se muestran para todos los grupos en la Figura 2 y la Figura 3.

Tabla 1

	Dosificación (n)	A1C (%) <sup>†</sup>	FPG (mmol/l) <sup>†</sup>	A1C < 7,0 % (%)
Placebo	(51)	-0,17 ± 1,0	-0,10 ± 2,9	20

50

ES 2 620 610 T3

(continuación)

	Dosificación (n)	A1C (%)†	FPG (mmol/l)†	A1C < 7,0 % (%)
Exenatida	5/10 µg (35)	-0,5 ± 0,9	-0,80 ± 2,5	35,3
ALB semanalmente	4 mg (35)	-0,1 ± 1,2	-0,47 ± 3,1	17,6
	15 mg (35)	-0,5 ± 0,7	-0,72 ± 1,7	35,3
	30 mg (31)	-0,9 ± 0,7*	-1,44 ± 2,0*	51,7
ALB bisemanalmente	15 mg (33)	-0,6 ± 1,0	-1,28 ± 2,4	26,7
	30 mg (32)	-0,8 ± 1,0*	-1,58 ± 2,1*	50,0
	50 mg (35)	-0,8 ± 1,0*	-1,32 ± 3,5*	52,9
ALB mensualmente	50 mg (35)	-0,6 ± 1,0	-0,72 ± 2,8	22,9
	100 mg (34)	-0,9 ± 0,9*	-1,22 ± 3,5*	48,4

\*p<0,05 frente a PBO; † Media±DT (Δ del BL)

Tabla 2. Cambio desde el inicio en los parámetros glucémicos a las 16 semanas

	Placebo	Albiglutide											
		Exenatida <sup>†</sup>		Semanalmente				Bisemanalmente				Mensualmente	
		Dos veces al día		4 mg	15 mg	30 mg	15 mg	30 mg	50 mg	100 mg	50 mg	100 mg	
N	51	35	35	31	33	32	35	35	34				
A1C inicial (%)	7,9	7,9	8,0	8,1	8,0	8,2	8,0	8,0	8,0	7,9	8,0	8,0	8,0
Media ± DT	± 0,9	± 0,9	± 1,0	± 0,9	± 0,9	± 1,0	± 1,0	± 1,0	± 0,7	± 0,8	± 1,0	± 1,0	± 1,0
Δ A1C a las 16 semanas frente a la inicial	-0,17	-0,54	-0,11	-0,49	-0,87*	-0,56	-0,79*	-0,79*	-0,79*	-0,55	-0,87*	-0,87*	-0,87*
% ±DT	± 1,01	± 0,91	± 1,16	± 0,74	± 0,65	± 0,97	± 0,98	± 1,04	± 1,01	± 1,01	± 0,87	± 0,87	± 0,87
FPG inicial, mmol/l ±DT	10,0	9,4	10,8	9,7	9,5	10,2	9,5	10,1	9,3	9,3	9,7	9,7	9,7
	± 3,8	± 2,4	± 3,8	± 2,9	± 3,1	± 2,7	± 3,3	± 3,2	± 2,7	± 2,7	± 3,8	± 3,8	± 3,8
Δ FPG a las 16 semanas frente a la inicial,	-0,10	-0,80	-0,47	-0,72	-1,44*	-1,28	-1,58*	-1,32*	-0,72	-0,72	-1,22*	-1,22*	-1,22*
% ±DT	± 2,90	± 2,48	± 3,12	± 1,68	± 2,03	± 2,43	± 2,06	± 3,52	± 2,77	± 2,77	± 3,50	± 3,50	± 3,50

FPG, glucosa en plasma en ayunas; A1C, hemoglobina glicosilada; DT, desviación típica.

\*p < 0,05 frente a placebo.

Se usó <sup>†</sup>Exenatida para proporcionar una referencia clínica: no se realizaron análisis estadísticos.

Se observó una pérdida de peso (-0,9 a -1,8 kg) con el albiglutide. La hipoglucemia documentada no aumentó con el albiglutide; los acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia incluyen náuseas, vómitos y cefalea. La incidencia más baja de acontecimientos adversos gastrointestinales fue en aquellos que recibieron 30 mg de albiglutide semanalmente. Ningún sujeto experimentó pancreatitis. La mayoría de las reacciones de la piel fueron pequeñas y localizadas en el sitio de inyección. Los anticuerpos anti-ALB positivos se dieron en 8 sujetos (2,5 %), incluyendo 1 en PLACEBO y 2 en el inicio.

La proporción de sujetos que alcanzaron la meta de ADA para el control glucémico ( $A1C < 7,0$  %) a la semana 16 aumentó con dosis crecientes dentro de cada pauta de dosificación; proporciones similares de sujetos alcanzaron las metas de  $A1C$  con la dosis más alta de albiglutide entre las tres pautas. Por consiguiente, más sujetos que recibieron albiglutide 30 mg semanalmente (52 %), 50 mg bisemanalmente (53 %) y 100 mg mensualmente (48 %) alcanzaron un  $A1C < 7,0$  %, en comparación con el 20,0 % y el 35,3 % de los sujetos que recibieron placebo y exenatida, respectivamente (figura 2B).

El transcurso de los cambios inducidos por albiglutide en la FPG demostró que cada pauta de dosificación de albiglutide provocó una reducción en la FPG dependiente de la dosis durante 16 semanas, sin que se observasen cambios en la FPG en los sujetos que recibieron placebo. Se observaron reducciones rápidas en la FPG, con una reducción de la FPG en el criterio de valoración de la semana 16 similar para cada una de las dosis más altas (Figura 3C). Las reducciones estadísticamente significativas se vieron en cambios de la FPG desde el inicio en comparación con placebo a la semana 16 [-1,38 ( $P = 0,01$ ), -1,16 y ( $P = 0,03$ ) y -1,17 ( $P = 0,02$ ) mmol/l para las dosis de 30 mg de albiglutide semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente, respectivamente]. Los regímenes de dosis de 4 mg y 15 mg de albiglutide semanalmente redujeron la FPG, pero fueron menos eficaces. De manera notable, las fluctuaciones más altas en la FPG a lo largo del tiempo se observaron en sujetos que recibieron el régimen de dosis mensual (Figura 3C). La exenatida se asoció con un perfil de FPG relativamente constante a lo largo del tiempo que fue numéricamente menor que las reducciones de la FPG vistas con las dosis más altas de albiglutide (Figura 3C).

Ni los niveles de insulina ni los de glucagón en ayunas se alteraron de forma uniforme ni significativa. Se observaron pequeñas mejoras en la función de las células  $\beta$  (evaluada mediante HOMA-B) en los sujetos que recibieron albiglutide.

No hubo diferencias significativas en la reducción de peso entre los grupos. Se observó una tendencia constante en la reducción de peso, con un promedio de pérdida de peso que varía de -1,1 a -1,7 kg en sujetos que recibieron albiglutide en los regímenes más altos de dosis en cada pauta de tiempo. Estas reducciones fueron numéricamente mayores que aquellas en las que se recibió placebo (-0,7 kg), pero menores que la pérdida de peso con exenatida (-2,4 kg). El albiglutide y la exenatida tendieron a reducir la presión sanguínea sistólica y diastólica media, pero no cambiaron el perfil de lipoproteínas en plasma de manera significativa.

En todos los grupos de albiglutide y placebo, el 65,6-74,3 % recibieron metformina de fondo (MET). Después de 16 semanas, los sujetos con MET de fondo experimentaron reducciones en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) de -1,26, -2,10, -1,80 y -0,07 mmol/l para las dosis de 30 mg semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente de albiglutide y placebo, respectivamente, frente a -1,44, -1,32, -1,22 y -0,10 mmol/l, respectivamente, para la población total. La exenatida disminuyó la FPG en -0,80 mmol/l.

En los sujetos con MET, las dosis más altas de albiglutide en cada pauta de dosificación redujeron significativamente la HbA1c de manera similar durante 16 semanas: el albiglutide 30 mg semanalmente, -0,78 %; el albiglutide 50 mg bisemanalmente -0,83 %; y el albiglutide 100 mg mensualmente -0,77 % frente a placebo (-0,05 %,  $p < 0,05$ ); la exenatida redujo la HbA1c al -0,54 %. En la población total, la HbA1c se redujo -0,87, -0,79 y -0,87% con las dosis de albiglutide 30 mg semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente, respectivamente, frente al placebo (-0,17 %,  $p < 0,005$ ).

Entre los pacientes con MET, el HbA1c  $< 7$  % se logró en el 43 %, el 50 % y el 46 % de los sujetos que recibieron el albiglutide 30 mg semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente, respectivamente, frente al 15 % con placebo y el 35 % en el grupo de exenatida. Se observó la pérdida de peso con albiglutide tanto en el grupo con MET (-0,4 a -2,1 kg) como en la población total (-0,9 a -1,8 kg). La hipoglucemia documentada no aumentó con el albiglutide, y los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron acontecimientos gastrointestinales. Las tasas de náuseas o vómitos en los sujetos con MET fueron del 18,2 %, 47,8 % y 56,5 % de los pacientes que recibieron dosis de albiglutide de 30 mg semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente, respectivamente, frente al 29,0 %, 54,3 % y 55,9 % en la población total del estudio. El 45,7 % del grupo de exenatida experimentó náuseas y vómitos.

#### Seguridad y tolerabilidad

El porcentaje de pacientes que comunicaron al menos un acontecimiento adverso fue similar en todos los grupos (67-85 %). Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia incluyeron náuseas (11,8 - 54,3 %), vómitos (0 - 41,2 %), cefalea (5,9 - 23,5 %), mareos (5,7 - 14,3 %), nasofaringitis (5,7 - 11,4 %), dolor de espalda (0 - 14,3 %), gripe (0 - 9,7 %), infecciones del tracto respiratorio superior (0 - 15,2 %), y reacciones locales de la piel (2,9 -

28,6 %).

La proporción de sujetos que experimentaron náusea y/o vómitos fue menor con la administración de  $\leq 30$  mg de albiglutide en comparación con la proporción de sujetos que recibió dosis mayores (en otros regímenes de dosis). En la sección de 30 mg semanalmente, el 29,0 % de los sujetos experimentó náuseas y/o vómitos, en comparación con el 54,3 % de los sujetos en el grupo de 50 mg bisemanalmente y el 55,9 % de los pacientes en el grupo de 100 mg mensualmente. El porcentaje de pacientes de exenatida que experimentaron náuseas y/o vómitos también fue numéricamente superior (45,7 %) que el visto en los grupos de 30 mg de albiglutide semanalmente.

El examen del transcurso (Figura 4) de las náuseas y/o vómitos reveló que la proporción de sujetos que experimentaron náuseas y/o vómitos cada semana fue baja en la sección de los 30 mg semanalmente ( $< 10$  %), y disminuyó durante el transcurso del estudio, sin comunicaciones de náuseas o vómitos después de 8 semanas (Figura 4C). Aunque la proporción de náusea y/o vómitos en los pacientes que recibieron dosis de 50 mg de albiglutide bisemanalmente fue mayor que en los sujetos que recibieron 30 mg de albiglutide semanalmente, la incidencia de estos acontecimientos adversos también disminuyó a lo largo del período de estudio (Figura 4D). Los sujetos que recibieron la dosis de 100 mg de albiglutide mensualmente también experimentaron altas tasas de náuseas y/o vómitos, con picos de incidencia que se dieron después de cada administración mensual de la dosis. La tasa total fue más alta para los 100 mg mensuales que para cualquier otro grupo de albiglutide (Figura 4E). La incidencia de náuseas y/o vómitos con exenatida alcanzó el 20 % en la semana 2, la incidencia aumentó en la semana 5 a un pico de incidencia del 29 % (debido a la titulación basada en la etiqueta) y también disminuyó durante el período de estudio (Figura 4B).

Otros acontecimientos adversos fueron menos comunes que los acontecimientos relacionados con el sistema GI y fueron similares en todos los grupos, sin tendencias que dependiesen de la dosis. La hipoglucemia documentada no aumentó con el albiglutide (0 - 3,1 %) con respecto al placebo (3,9 %) y la exenatida (2,9 %). Los acontecimientos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (8 sujetos) se distribuyeron en todos los grupos sin tendencias que dependiesen de la dosis. No se comunicaron episodios de pancreatitis.

Se incluyó un período de descanso de 11 semanas tras el tratamiento para controlar el desarrollo de anticuerpos anti-albiglutide. Se confirmaron un total de ocho sujetos (2,5 %) positivos al menos una vez para los anticuerpos anti-albiglutide en las secciones de placebo y albiglutide tras su medida inicial. Sin embargo, 2 sujetos resultaron positivos antes del tratamiento con albiglutide (1 en cada sección de 4 mg semanalmente y 15 mg semanalmente) y 1 sujeto que recibió placebo. Los 5 sujetos restantes positivos para albiglutide se detectaron en las secciones de albiglutide semanalmente y bisemanalmente. La aparición de anticuerpos anti-albiglutide fue en gran medida transitoria, con 1 sujeto que permaneció positivo en la semana 27. Los anticuerpos fueron no neutralizantes, de bajo título, y en 4 de los 5 sujetos se mostró reactividad cruzada con el GLP-1. No hubo asociación obvia entre la presencia de anticuerpos anti-albiglutide y la eficacia o seguridad.

En el estudio se observaron reacciones locales de la piel en los sitios de inyección, la mayoría de las cuales fueron pequeñas, localizadas en el sitio de inyección, y fueron más comunes en los grupos de albiglutide (2,9 - 28,2 %) en comparación con el placebo (5,9 %) y la exenatida (2,9 %). Las reacciones en el sitio de inyección tendían a aparecer una vez por persona en sujetos que recibieron dosis de 30 mg de albiglutide, y aproximadamente dos veces por persona en sujetos que recibieron dosis más altas de albiglutide. No se asoció ninguna de las reacciones de la piel con anticuerpos IgE positivos o anticuerpos neutralizantes. Las reacciones de la piel no empeoraron tras la administración repetida y no parecen estar relacionadas con la dosis. No se observaron reacciones alérgicas sistémicas atribuibles al albiglutide.

#### Farmacocinética

El albiglutide mostró una semivida de  $\sim 5$  días. Los niveles de estado estacionario de albiglutide se alcanzaron en  $\sim 4$ -5 semanas de la primera dosis. Se observaron mayores fluctuaciones pico/valle en las concentraciones de albiglutide en circulación con la administración menos frecuente de altas dosis de albiglutide.

#### CONCLUSIONES

En este estudio, se evaluaron los efectos del albiglutide dependientes de la dosis y del tiempo y un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada para identificar los regímenes de dosis potenciales para futuros estudios. En cada pauta de dosificación, el albiglutide parecía estar asociado con las reducciones de A1C dependientes de la dosis que fueron significativamente diferentes del placebo. Las dosis máximas usadas para cada pauta (30 mg de albiglutide semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente) desencadenaron respuestas similares en el A1C, proporcionando reducciones significativas en el intervalo del  $\sim 0,8$  - 0,9 % de un A1C medio inicial del 8,0 %.

El albiglutide también redujo la FPG de manera significativa en la semana 16 en comparación con el placebo. Las reducciones en FPG se observaron en el momento de la primera evaluación (dos semanas tras la dosis). En un estudio previo, las reducciones de FPG se observaron tan pronto como 2 días tras una única dosis.

La variabilidad en la respuesta glucémica pareció estar relacionado con las concentraciones de albiglutide en circulación. Con una semivida de  $\sim 5$  días y a suficientes dosis para lograr una respuesta terapéutica uniforme (es decir,

30 mg), la dosificación semanal proporcionó una reducción uniforme de la FPG; las mejores fluctuaciones en la FPG se observaron tras la dosificación bisemanal o mensual a pesar de las reducciones similares de A1C.

La dosificación de 30 mg de albiglutide semanalmente desencadenó una mejora estacionaria y constante en las reducciones de la FPG con un perfil de náuseas y vómitos más favorables que el comparador de referencia, exenatida. Cuando se dosificó bisemanalmente, los 50 mg de albiglutide también mejoraron los índices glucémicos, pero con una mayor tasa de acontecimientos adversos del sistema GI, posiblemente relacionados con la alta dosis inicial. En todas las pautas de dosificación, las tasas de náuseas y vómitos disminuyeron a lo largo del tiempo. Una titulación de dosis creciente para el régimen bisemanal podría haber resultado en una frecuencia más baja de acontecimientos GI y se ensayará en futuros estudios. Sin embargo, cuando la dosis era mensual, no parecía que el albiglutide (50 o 100 mg) produjese reducciones estables de la FPG entre las dosificaciones y estaba asociado con mayores tasas de acontecimientos del sistema GI. El aumento en la fluctuación de la FPG y los acontecimientos del sistema GI en los regímenes bisemanal y mensual probablemente se debieron a fluctuaciones en las concentraciones de albiglutide que resultan de una dosificación menos frecuente. En su conjunto, el perfil de eficacia y seguridad en este estudio sugiere que la dosificación semanal con al menos 30 mg de albiglutide proporciona un control glucémico rápido y sostenido acompañado de una tolerabilidad GI favorable. Los futuros estudios pueden diseñarse para investigar si una pauta bisemanal puede ser una opción de mantenimiento atractiva para los pacientes que responden y toleran el régimen semanal inicial.

Mecánicamente, las razones de las diferencias en el perfil de tolerabilidad de albiglutide y exenatida se desconocen, pero pueden deberse a diferencias en la farmacocinética ( $T_{\text{máx}}$  es ~3 días frente a 2,1 horas para el albiglutide y la exenatida, respectivamente) que da como resultado una semivida larga de ~5 días y un estado estacionario logrado tras 4-5 dosis de 30 mg de albiglutide semanalmente. La lenta acumulación de albiglutide puede mejorar la intolerabilidad GI a menudo observada con los miméticos de GLP-1 de acción corta. Además, ya que el albiglutide es relativamente impermeable al sistema nervioso central (Baggio, y col. Diabetes 53:2492-2500, 2004), puede tener un perfil más benigno con respecto a las náuseas y vómitos que la exenatida.

La pérdida de peso fue similar en todas las secciones de albiglutide y numéricamente menos que la sección de exenatida de referencia. Sin embargo, se necesitan estudios más largos y a más largo plazo para determinar el verdadero efecto en el peso y en los parámetros cardiometabólicos.

La inmunogenicidad del albiglutide se controló muy de cerca debido a la posible aparición de anticuerpos neutralizantes o el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediata. En el presente estudio, los anticuerpos anti-albiglutide se detectaron en el 2,5 % (n=8) de los sujetos. Sin embargo, la observación de que se detectaron títulos positivos de anticuerpos anti-albiglutide en 2 sujetos al inicio sugiere que la tasa de inmunogenicidad puede estar sobreestimada. La exenatida, que tiene ~50 % de homología con el GLP-1 humano, (Drucker, y col. Proc Natl Acad Sci USA 84:3434-3438; 1987) se asocia con el desarrollo de anticuerpos emergentes del tratamiento tras la administración con fórmulas (> 40%) dos veces al día (DeFronzo, y col. Diabetes Care 28:1092-1100, 2005; Kendall, y col. Diabetes Care 28:1083-1091, 2005; Zinman, y col. Ann Intern Med 146:477-485, 2007; Buse, y col. Diabetes Care 27:2628-2635, 2004) y semanalmente (Drucker, y col. Lancet 372:1240-1250, 2008). La formación de anticuerpos puede atenuar la eficacia, especialmente entre pacientes que desarrollan altos niveles de anticuerpos anti-exenatida (Drucker, y col. Lancet 372:1240-1250, 2008).

Hay limitaciones para este estudio de fase 2 de búsqueda de dosis y de pautas. En primer lugar, el número de pacientes en cada sección es relativamente pequeño en comparación con estudios de fase 3. En segundo lugar, en relación con el número total de sujetos, la tasa de retirada fue alta, debido a los acontecimientos adversos, la pérdida de seguimiento, y las retiradas voluntarias. En tercer lugar, la duración del tratamiento activo fue de 16 semanas, por lo que la apreciación completa de la magnitud o durabilidad de respuesta no se puede determinar. Finalmente, no se ensayaron dosis crecientes para dosificaciones bisemanales y mensuales que pueden haber atenuado la frecuencia de acontecimientos GI adversos y respuesta de FPG fluctuante.

En resumen, el albiglutide mejora el control de la glucosa en una forma dependiente de la dosis cuando se da semanalmente o bisemanalmente. Las dosis mensuales más altas de albiglutide son eficaces, pero su uso se constriñe por la mayor frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con el sistema GI. En conclusión, el albiglutide administrado semanalmente mejoró de manera significativa el control glucémico frente al placebo, con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable, una modesta pérdida de peso, y sin aumentar el riesgo de hipoglucemia o respuesta inmunológica en sujetos con diabetes de tipo 2. En conclusión, el albiglutide semanalmente mejoró el control glucémico de manera significativa con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable; el albiglutide bisemanalmente puede tener un potencial como una opción de mantenimiento en pacientes con DMT2.

El albiglutide fue eficaz en pacientes que recibieron MET de fondo y numéricamente proporcionó unas mejores reducciones de la HbA1c y la FPG que la exenatida. La tolerabilidad fue más favorable en el grupo de 30 mg de albiglutide semanalmente.

#### *Ejemplo 2: Perfil de acontecimiento adverso gastrointestinal del albiglutide en sujetos con diabetes de tipo 2*

Los acontecimientos gastrointestinales (GI) adversos pueden limitar la adherencia a las terapias de GLP-1. El

transcurso de las náuseas y vómitos (N&V) se evaluó en un estudio de 16 semanas, aleatorizado, multicéntrico, con doble ocultación y de grupo paralelo; 356 sujetos con diabetes tipo 2 (DT2) recibieron placebo (PBO), albiglutide (ALB) [semanalmente (4, 15 o 30 mg), bisemanalmente (15, 30 o 50 mg) o mensualmente (50 o 100 mg)] o exenatida (Ex, sin ocultación) durante 16 semanas. La incidencia combinada de N&V en placebo y exenatida fue del 11,8 % y del 45,7 %, respectivamente. La incidencia combinada de N&V se comunicó por el 29 %, el 54,3% y el 55,9% de los sujetos que recibieron el albiglutide 30 mg semanalmente, 50 mg bisemanalmente y 100 mg mensualmente (duración media: 2,3, 3,3 y 5,8 días). La incidencia de N&V fue baja con dosis más frecuentes y más pequeñas de albiglutide frente a dosis menos frecuentes y mayores de albiglutide. Todos los acontecimientos con 30 mg semanalmente fueron leves; > 90 % de 50 mg bisemanalmente o 100 mg mensualmente fueron leves/moderados. Las N&V se correlacionaron con la exposición al albiglutide, y disminuyeron a lo largo del tiempo. Las N&V se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Semana	PBO	Exenatida	ALB 30 mg semanalmente	ALB 50 mg bisemanalmente	ALB 100 mg mensualmente
1	2/0	14,3/2,9	6,5/3,2	25,7/5,7	29,4/17,6
2	3,9/0	20/5,7	6,5/0	12,1/0	15,2/3
3	0/0	15,2/3	9,7/3,2	18,2/6,1	6,3/3,1
4	2/0	12,5/3,1	6,7/0	3/0	3,1/3,1
5	2/0	29/9,7	3,3/3,3	21,9/9,4	41,9/22,6
6	0/0	29/6,5	6,9/0	6,3/3,1	6,5/3,2
7	0/0	25,8/6,5	6,9/3,4	12,5/6,3	3,2/3,2
8	0/0	19,4/0	3,4/3,4	12,9/3,2	3,2/3,2
9	2,1/2,1	16,1/0	0/0	16,1/6,5	25,8/19,4
10	0/0	19,4/3,2	0/0	10,3/0	6,9/3,4
11	0/0	6,5/0	0/0	7,7/0	7,1/3,6
12	0/0	6,5/0	0/0	4/4	3,7/3,7
13	0/0	6,5/0	0/0	8/8	18,5/11,1
14	2,3/0	3,2/0	0/0	4/0	0/0
15	2,4/0	3,2/0	0/0	0/0	0/0
16	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Datos=N&V/solo vómitos, %					

La Figura 4 muestra el "Transcurso de las náuseas y vómitos como acontecimientos adversos." El porcentaje de sujetos que experimentó acontecimientos adversos de vómitos con o sin náuseas (barras grises) o náuseas (barras blancas) durante cada semana de las 16 semanas de ensayo se muestra para A) placebo, B) exenatida, C) albiglutide 30 mg semanalmente, D) albiglutide 50 mg bisemanalmente y E) albiglutide 100 mg mensualmente.

En conclusión, el albiglutide 30 mg semanalmente muestra un perfil de N&V favorable frente a otros regímenes de albiglutide y exenatida.

*Ejemplo 3: Seguridad, farmacocinética y farmacodinámica del albiglutide en sujetos japoneses con diabetes de tipo 2: un estudio de fase I/II*

El albiglutide (ALB) es un mimético de GLP-1 de acción prolongada que se ha demostrado que mejora los índices de glucemia en poblaciones caucásicas/hispánicas cuando se dosifica semanalmente, una vez cada dos semanas (bisemanalmente) y mensualmente. La farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad/tolerabilidad del albiglutide en sujetos japoneses con diabetes de tipo 2 (DT2) se evaluó en este estudio de 28 días, con ocultación individual, aleatorizado, controlado por placebo (PBO); a 40 sujetos (de media 54,5 años de edad, IMC 24,5 kg/m<sup>2</sup>, rango A1C 6,3 - 10,3 %) se les dio (sc, abdomen) albiglutide: 15 mg o 30 mg una vez a la semana; 50 mg bisemanalmente; o 100 mg

mensualmente. El albiglutide fue bien tolerado, de manera general; los acontecimientos GI se compararon con el placebo en todas las dosis excepto en la de 100 mg mensualmente y las del grupo de 30 mg semanalmente fueron las más bajas numéricamente. En el grupo de 100 mg mensual, los acontecimientos adversos más comunes fueron flatulencia (n=3, 38 %), vómitos (n=3, 38 %) y náuseas (n=2, 25 %). No se comunicaron acontecimientos adversos graves. El albiglutide tenía una t<sub>1/2</sub> en plasma de 5,3 días, CL/F de 68,7 ml/h, y V/F de 12,6 l. La FPG y la media ponderada de la glucosa AUC<sub>0-4</sub> se mejoraron tan pronto como el día 3. En la semana 29, todas las dosis de albiglutide excepto la dosis mensual de 100 mg mostraron un cambio significativo desde el inicio comparado con el PLACEBO para la FPG y la glucosa AUC<sub>0-4</sub>. El albiglutide también redujo significativamente el A1C en todas las dosis el día 29 y 43. Los resultados se resumen a continuación en la tabla 4.

10 Tabla 4

Cambio ajustado por PBO desde el inicio (Diferencia de medias LS)	Dosis de albiglutide			
	15 mg semanalmente (n=8)	30 mg semanalmente (n=8)	50 mg bisemanalmente (n=8)	100 mg mensualmente (n=8)
FPG, mg/dl (día 29)	-34,5*	-35,6*	-31,3*	-13,2
AUC <sub>0-4</sub> glucosa, mg/ml (día 29)	-51,6*	-64,5*	-45,2*	-25,9
A1C, % (día 29/43)	-0,58*/-0,87*	-0,57*/-0,78*	-0,63*/-0,79*	-0,51*/-0,59*
*P<0,05 frente a PBO				

En conclusión, el albiglutide semanal/bisemanal mejoró significativamente el control glucémico con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable en sujetos japoneses con DT2.

*Ejemplo 4: Albiglutide administrado en combinación con insulina glargina*

15 El albiglutide se administra como una dosis semanal inyectada por vía subcutánea de albiglutide en combinación con insulina glargina en comparación con la combinación de insulina glargina e insulina lispro preprandial en sujetos con diabetes de tipo 2. Los sujetos con un diagnóstico histórico de diabetes tipo 2 que se han controlado de manera inadecuada a pesar del uso de insulina glargina u otras insulinas de acción intermedia o de acción prolongada durante >= 6 meses pero < 5 años, con o sin medicaciones orales antidiabéticas, que son incapaces de lograr un valor de hemoglobina glicosilada de < 7 % serán incluidos en el estudio. Los sujetos también deben estar dispuestos y ser capaces de seguir un régimen intensivo de insulina basal y preprandial.

LISTADO DE SECUENCIAS

25 <110> BUSH, Mark A  
STEWART, Murray W.  
YANG, Yonghong

<120> Composiciones farmacéuticas

30 <130> PU63363

<150> 61/121229  
<151> 10-12-2008

35 <150> 61/150909  
<151> 09-02-2009

<150> 61/163995  
<151> 27-03-2009

40 <150> 61/238723  
<151> 01-09-2009

<160> 2

45 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

ES 2 620 610 T3

<210> 1  
 <211> 645  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 1

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	His	Gly
			20					25					30		
Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly	Gln	Ala
		35					40					45			
Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Asp	Ala	His	Lys
	50					55					60				
Ser	Glu	Val	Ala	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Phe	Lys
65					70						75				80
Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln	Gln	Cys	Pro	Phe
				85					90					95	
Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Thr
			100					105					110		
Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr
		115					120					125			
Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Glu	Thr	Tyr
	130					135					140				
Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu
145					150					155					160
Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	Pro	Arg	Leu	Val
				165					170					175	
Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	Asp	Asn	Glu	Glu
			180					185					190		
Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr
		195					200					205			

ES 2 620 610 T3

Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala  
 210 215 220  
 Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln  
 245 250 255  
 Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys  
 260 265 270  
 Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe  
 275 280 285  
 Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu  
 290 295 300  
 Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu  
 305 310 315 320  
 Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys  
 325 330 335  
 Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu  
 340 345 350  
 Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp  
 355 360 365  
 Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp  
 370 375 380  
 Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp  
 385 390 395 400  
 Tyr Ser Val Val Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr  
 405 410 415  
 Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys  
 420 425 430  
 Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile  
 435 440 445  
 Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln  
 450 455 460  
 Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys  
 485 490 495  
 Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr  
 500 505 510  
 Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro  
 515 520 525  
 Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg  
 530 535 540  
 Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys  
 545 550 555 560  
 Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu  
 565 570 575  
 Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu  
 580 585 590  
 Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met  
 595 600 605  
 Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys  
 610 615 620  
 Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln  
 625 630 635 640  
 Ala Ala Leu Gly Leu  
 645

<210> 2  
 <211> 31  
 <212> PRT

ES 2 620 610 T3

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> 31

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> 31

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> 31

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

20 <222> 31

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 2

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

25

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un ser humano, que comprende al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1, en la que dicho al menos un polipéptido que tiene actividad GLP-1 es la SEQ ID NO: 1, y en la que el polipéptido que tiene actividad GLP-1 se administra semanalmente a dicho ser humano en una dosis inicial de 30 mg y posteriormente en una dosis titulada hasta 50 mg.
2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica consiste en 30 mg/ml de la SEQ ID NO: 1, fosfato sódico, trehalosa, manitol, polisorbato 80 y agua y se mantiene a pH 7,2.
- 10 3. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica consiste en 50 mg/ml de la SEQ ID NO: 1, fosfato sódico, trehalosa, manitol, polisorbato 80 y agua y se mantiene a pH 7,2.
4. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, la diabetes de tipo II, o al menos un trastorno cardiovascular.
- 15 5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho uso causa pérdida de peso.
6. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la administración es a través de inyección subcutánea.
- 20 7. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la administración es mediante inyección subcutánea seleccionada del grupo de al menos una inyección de 0,32 ml, al menos una inyección de 0,65 ml y al menos una inyección de 1,0 ml.
- 25 8. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha composición farmacéutica es coadministrada con un compuesto seleccionado de: un segundo agonista de GLP-1, una hormona incretina, un mimético de incretina, un agente para aumentar la secreción de insulina, sulfonilurea, meglitinida, acetohexamida, clorpropamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida (gliburida) gliquidona, glimepirida, un agente para inhibir degradación del GLP-1, un inhibidor de DPP-IV, un agente para aumentar la utilización de glucosa, glitazona, tiazolidindiona, rosiglitazona, pioglitazona, un agonista de pPAR, un agente para reducir la producción de glucosa hepática, metformina, un agente para retrasar la absorción de glucosa, un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, insulina glargina y/o insulina.
- 30 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica se formula como 30 mg/ml de una forma liofilizada que consiste en 30 mg de la SEQ ID NO:1, manitol al 2,8 %, trehalosa dihidratada al 4,2 %, polisorbato 80 al 0,01 %, tampón fosfato de 10 mM a 20 mM y agua para inyección a pH 7,2.
- 35 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica se formula como 50 mg/ml de una forma liofilizada que consiste en 50 mg de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:1, manitol al 2,8 %, trehalosa dihidratada al 4,2 %, polisorbato 80 al 0,01 %, tampón fosfato de 10 mM a 20 mM y agua para inyección a pH 7,2.

**Figura 1**

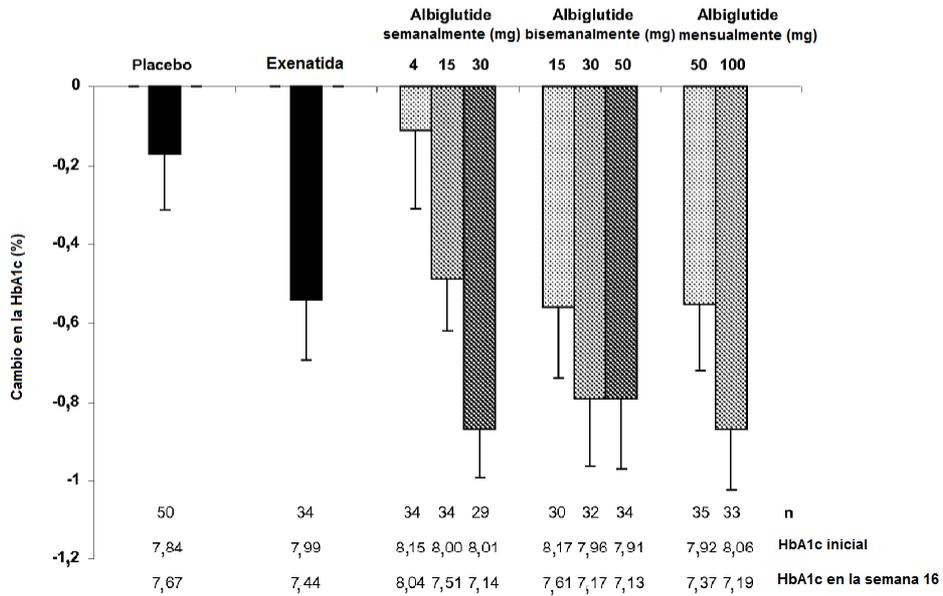
**SEQ ID NO.: 1**

```

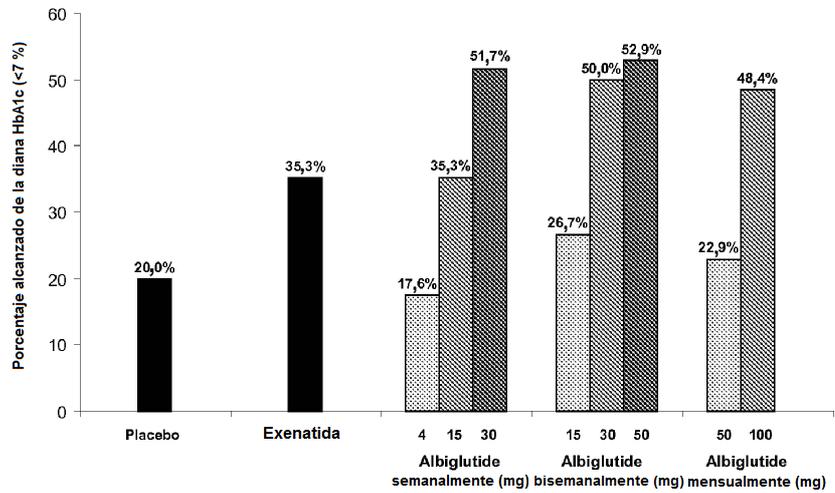
HGEFTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRHGEFTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR 60
DAHKSEVAHRFKDLGEEENFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE 120
NCDKSLHTL FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNI, PRLVRPE 180
VDVMCTAFHDNEETFLLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAAACLL 240
PKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT 300
KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP 360
ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVVLLLLRLAKTYETTLEK 420
CCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQLG EYKFNALLVRYTKKVPQVS 480
TPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE 540
SLVNR RPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKA 600
TKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL 674
    
```

**Figura 2: Efectos del albiglutide en las dianas glucémicas HbA1c y ADA**

A) Cambio en la HbA1c desde el inicio



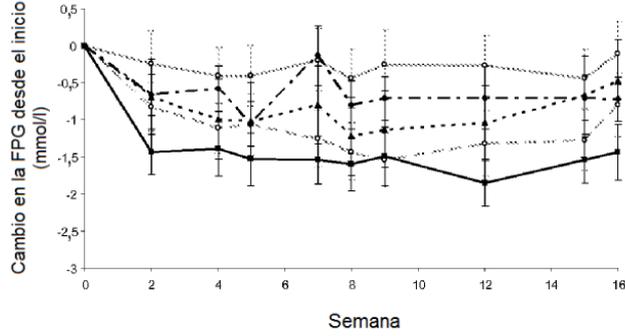
B) Tasas de respuesta de la American Diabetes Association



**Figura 3: Efectos del albiglutide en las dianas glucémicas HbA1c y ADA**

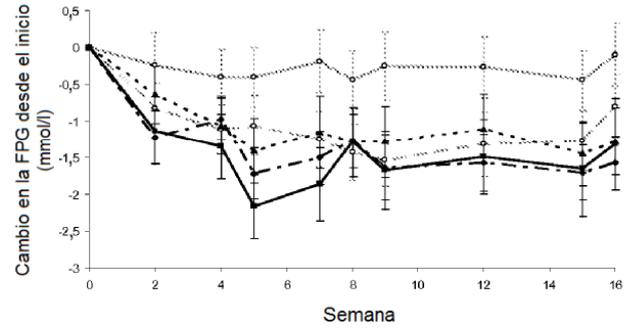
**A. Dosificación semanal**

- Placebo
- Exenatida
- ▲ Albiglutide 4 mg
- ◆ Albiglutide 15 mg
- Albiglutide 30 mg



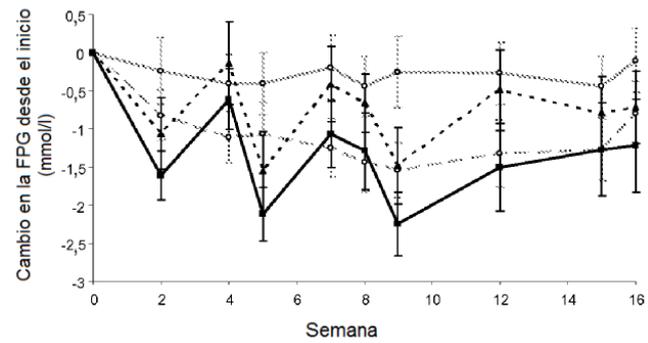
**B. Dosificación bisemanal**

- Placebo
- Exenatida
- ▲ Albiglutide 15 mg
- ◆ Albiglutide 30 mg
- Albiglutide 50 mg



**C. Dosificación mensual**

- Placebo
- Exenatida
- ◆ Albiglutide 50 mg
- Albiglutide 100 mg



**Figura 4: Transcurso de náuseas y vómitos como acontecimientos adversos**

