

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 581**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011 E 16205881 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3216459**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratar un síndrome metabólico**

30 Prioridad:

21.01.2010 EP 10305070

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

11.03.2019

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SOMMERFELD, MARK;
SCHAEFER, HANS-LUDWIG;
BOSCHEINEN, OLIVER;
HABERMANN, PAUL;
RAO, ERCOLE y
DREYER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 703 581 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

Composición farmacéutica para tratar un síndrome metabólico

- 5 La presente invención se dirige a una composición farmacéutica que contiene un compuesto FGF-21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21), al menos un agonista GLP-1R (receptor del péptido 1 similar al glucagón) y opcionalmente al menos un fármaco antidiabético y/o al menos un inhibidor de DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4) para su uso en el tratamiento de diabetes.
- 10 La diabetes mellitus se caracteriza por sus manifestaciones clínicas, en particular la forma no dependiente de insulina o de inicio en la madurez, también conocida como diabetes de tipo 2 y la forma dependiente de insulina o de inicio juvenil, también conocida como diabetes de tipo 1. Las manifestaciones de los síntomas clínicos de la diabetes de tipo 2 y la obesidad subyacente normalmente aparecen a una edad alrededor de los 40. En cambio, la diabetes de tipo uno normalmente muestra un inicio rápido de la enfermedad con frecuencia antes de los 30. La enfermedad es un trastorno
- 15 metabólico en seres humanos con una prevalencia de aproximadamente un uno por ciento de la población general, siendo una cuarta parte de esta diabetes de tipo 1 y tres cuartas partes de esta de tipo 2. La diabetes de tipo dos es una enfermedad caracterizada por niveles altos de glucosa, insulina y corticosteroides en la sangre en circulación.
- Actualmente, hay diferentes procedimientos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, que pueden utilizarse individualmente o en combinación, y que actúan mediante diferentes formas de acción:
- 20 1) la sulfonilurea estimula la secreción de insulina;
2) las biguanidas (metformina) actúan promoviendo el uso de glucosa, reduciendo la producción hepática de glucosa y disminuyendo la descarga de glucosa intestinal;
3) los inhibidores de α -glucosidasa (acarbosa, miglitol) ralentizan la digestión de hidratos de carbono y por
- 25 consiguiente la absorción desde el intestino y reducen la hiperglucemia postprandial;
4) las tiazolidinonas (troglitazona) potencian la acción de la insulina, y así promueven el uso de la glucosa en los tejidos periféricos; y
5) la insulina estimula el uso de la glucosa en los tejidos e inhibe la producción hepática de glucosa.
- 30 Sin embargo, la mayoría de los fármacos tienen una eficacia limitada y no abordan los problemas más importantes, el deterioro de la función de las células β y la obesidad asociada. La obesidad es una enfermedad crónica con una alta prevalencia en la sociedad moderna y está asociada con numerosos problemas médicos incluyendo la diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hipertensión, hipercolesterolemia y la enfermedad cardíaca coronaria. Además, se correlaciona en gran medida con la diabetes y la
- 35 resistencia a la insulina, estando esta última acompañada por hiperinsulinemia o hiperglucemia, o ambos. Además, la diabetes de tipo 2 está asociada con un riesgo del doble al cuádruple de enfermedad arterial coronaria.
- Los diabéticos de tipo 1 presentan de forma característica un nivel de insulina en el plasma muy bajo o inmensurable con nivel elevado de glucagón. Una respuesta inmunitaria contra células β conduce a la diabetes de tipo 1 porque las
- 40 células β segregan insulina. Los regímenes terapéuticos actuales para la diabetes de tipo 1 intentan minimizar la hiperglucemia que resulta de la falta de insulina natural.
- El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) es un nuevo regulador metabólico producido principalmente por el hígado que ejerce potentes efectos antidiabéticos y de disminución de lípidos en modelos animales de obesidad y de
- 45 diabetes mellitus de tipo 2. Esta hormona contribuye a la regulación del peso corporal y está implicada en la respuesta a la privación nutricional y al estado cetogénico en ratones. Los sitios principales de las acciones metabólicas del FGF21 son el tejido adiposo el hígado y el páncreas. Estudios experimentales han demostrado mejoras en la compensación de la diabetes y la dislipidemia después de la administración de FGF21 en ratones y primates diabéticos (Dostalova *et al.* 2009). Se ha mostrado que el FGF21 estimula la absorción de glucosa en adipocitos 3T3-L1 de ratón en presencia y
- 50 ausencia de insulina, y disminuye los niveles de glucosa, triglicéridos y glucagón en ayunas y después de alimento, en ratones ob/ob y db/db y ratas ZDF de 8 semanas de edad de una forma dependiente de la dosis, proporcionando, por lo tanto, la base para el uso del FGF-21 como una terapia para tratar la diabetes y la obesidad (véase, por ejemplo, el documento WO03/011213).
- 55 Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) son polipéptidos expresados ampliamente en tejidos en desarrollo y adultos. La familia de FGF actualmente consiste en 22 miembros, de FGF-1 a FGF-23. Los miembros de la familia de los FGF están muy conservados tanto en la estructura de genes como en la secuencia de aminoácidos entre las especies de vertebrados. Hay 18 factores de crecimiento de fibroblastos en mamíferos (FGF1–FGF10 y FGF16–
- 60 FGF23) que están agrupados en 6 subfamilias basadas en diferencias en la homología de secuencia y filogenia. Los "FGF" numerados que no están asignados a subfamilias, los factores homólogos a FGF (previamente conocidos como FGF11–FGF14), tienen una identidad de secuencia alta con la familia de FGF pero no activan a los receptores de FGF (FGFR) y por lo tanto, en general no se consideran miembros de la familia de los FGF.

Mientras que la mayoría de los FGF actúan como reguladores locales del crecimiento y la diferenciación celulares, estudios recientes indicaban que los miembros de la subfamilia FGF19, incluyendo FGF15/19, FGF21 y FGF23 ejercen efectos metabólicos importantes de un modo endocrino. Los miembros de la subfamilia FGF19 regulan diferentes procesos fisiológicos que no están afectados por los FGF clásicos. La amplia variedad de actividades metabólicas de estos factores endocrinos incluyen la regulación del metabolismo de los ácidos biliares, hidratos de carbono y lípidos así como la homeostasis de fosfato, calcio y vitamina D (Tomlinson *et al.* 2002, Holt *et al.* 2003, Shimada *et al.* 2004, Kharitonov *et al.* 2005, Inagaki *et al.* 2005, Lundasen *et al.* 2006).

El FGF21 originalmente se aisló de embriones de ratón. El ARNm del FGF21 se expresaba con más abundancia en el hígado y en menor medida en el timo (Nishimura *et al.* 2000). El FGF21 humano es muy similar (aproximadamente 75% de identidad de aminoácidos) al FGF21 de ratón. Entre los miembros de la familia de FGF humanos, el FGF21 es el más parecido (aproximadamente 35% de identidad de aminoácidos) al FGF19 (Nishimura *et al.* 2000). El FGF21 carece de los efectos proliferativos y tumorigénicos (Kharitonov *et al.* 2005, Huang *et al.* 2006, Wente *et al.* 2006) que son típicos para la mayoría de los miembros de la familia de los FGF (Ornitz and Itoh 2001, Nicholes *et al.* 2002, Eswarakumar *et al.* 2005).

La administración de FGF21 a ratones obesos *ob/ob* deficientes en leptina y *db/db* deficientes en el receptor de leptina y ratas ZDF obesas disminuyó significativamente la glucosa y los triglicéridos en la sangre, disminuyó los niveles de insulina en ayunas y mejoró la eliminación de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. El FGF21 no afectó a la ingestión de alimento o al peso corporal/composición de ratones y ratas diabéticos o delgados a lo largo del transcurso de 2 semanas de administración. Es importante que el FGF21 no indujo mitogenicidad, hipoglucemia o ganancia de peso en ninguna de las dosis ensayadas en animales diabéticos o sanos, o cuando era sobreexpresado en ratones transgénicos (Kharitonov *et al.* 2005). Los ratones transgénicos que sobreexpresaban FGF21 eran resistentes a la obesidad inducida por la dieta.

La administración de FGF21 a monos rhesus diabéticos durante 6 semanas redujo los niveles de glucosa, fructosamina, triglicéridos, insulina y glucagón en el plasma en ayunas. Es importante, que no se observó hipoglucemia durante el estudio a pesar de los significativos efectos de disminución de la glucosa. La administración de FGF21 también disminuyó significativamente el colesterol LDL y aumentó el colesterol HDL y, a diferencia con los ratones (Kharitonov *et al.* 2005), disminuyó ligeramente pero de forma significativa el peso corporal (Kharitonov *et al.* 2007).

Se puede encontrar información adicional en las siguientes referencias:

1. DOSTALOVA I. et al.: Fibroblast Growth Factor 21: A Novel Metabolic Regulator With Potential Therapeutic Properties in Obesity/Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiol. Res.* 58: 1-7, 2009.
2. ESWARAKUMAR V.P. et al.: Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 16: 139-149, 2005.
3. HOLT J.A. et al.: Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev.* 17: 1581-1591, 2003.
4. HUANG X. et al.: Forced expression of hepatocytespecific fibroblast growth factor 21 delays initiation of chemically induced hepatocarcinogenesis. *Mol. Carcinog.* 45: 934-942, 2006.
5. INAGAKI T. et al.: Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab.* 5: 415-425, 2007.
6. KHARITONENKOV A. et al.: FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 115: 1627-1635, 2005.
7. KHARITONENKOV A. et al.: The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 148: 774-781, 2007.
8. LUNDÅSEN T. et al.: Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man. *J. Intern. Med.* 260: 530-536, 2006.
9. NICHOLLES K. et al.: A mouse model of hepatocellular carcinoma: ectopic expression of fibroblast growth factor 19 in skeletal muscle of transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 160: 2295-2307, 2002.
10. NISHIMURA T. et al.: Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim. Biophys. Acta* 1492: 203-206, 2000.
11. ORNITZ D.M. et al.: Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2: REVIEWS3005, 2001.
12. SHIMADA T. et al.: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res.* 19: 429-435, 2004.
13. TOMLINSON E. et al.: Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology* 143: 1741-1747, 2002.
14. WENTE W. et al.: Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 55: 2470-2478, 2006.

El péptido intestinal, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona incretina y es secretada de una forma dependiente de los nutrientes. Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa. El GLP-1 también promueve la proliferación de células β y controla la glucemia mediante acciones adicionales en los sensores que glucosa, inhibición

del vaciado gástrico, ingestión de alimento y secreción de glucagón. Además, el GLP-1 estimula la secreción de insulina y reduce la glucosa en la sangre en seres humanos con diabetes de tipo 2. La administración exógena de GLP-1 bioactivo, GLP-1(7-27) o GLP-1(7-36 amida), con dosis que elevan las concentraciones en el plasma en aproximadamente 3-4 los niveles fisiológicos postprandiales, normaliza completamente la hiperglucemia en ayunas en pacientes diabéticos de tipo 2 (Nauck, M. A. et al. (1997) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 105, 187-197). El receptor de GLP-1 humano (GLP-1R) es un receptor acoplado a la proteína G heptahelicoidal de 463 aminoácidos ampliamente expresado en islotes pancreáticos, riñón, pulmón, corazón y regiones múltiples del sistema nervioso central y periférico. Dentro de los islotes, el GLP-1R está localizado predominantemente en las células β de los islotes. La activación de la señalización de GLP-1R inicia un programa de diferenciación hacia un fenotipo más de tipo endocrino, en particular, la diferenciación de progenitores derivados de islotes humanos en células β en funcionamiento (Drucker, D. J. (2006) *Cell Metabolism*, 3, 153-165).

Desgraciadamente, tanto el FGF-21 como el GLP-1 bioactivo, así como otros fármacos conocidos, tienen una eficacia limitada por sí mismos frente a las disfunciones metabólicas complejas y multifactoriales que se pueden observar en la diabetes de tipo 2 u otros trastornos metabólicos. Esto también se aplica para la eficacia en la disminución de los niveles de glucosa en la sangre mediante estos compuestos.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado sorprendentemente que la combinación de FGF-21 y un agonista del GLP-1R disminuye significativamente los niveles de glucosa en la sangre de una forma sinérgica hasta niveles glucémicos normales.

Por lo tanto, una realización de la invención se dirige a una composición farmacéutica que contienen al menos un compuesto FGF-21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21) y al menos un agonista de GLP-1R (receptor del péptido 1 similar al glucagón) para su uso en el tratamiento de diabetes, tal como se define en la reivindicación 1.

Un "compuesto FGF-21" se define como un compuesto que presenta actividad de FGF-21, que comprende en particular (i) FGF-21 nativo, en especial FGF-21 humano, en particular FGF-21 humano como se muestra en el ID SEC N°: 1, o (ii) un mimético de FGF-21 con actividad de FGF-21.

La "actividad de FGF-21" normalmente se mide en un ensayo de actividad de FGF-21 conocido en general por el experto en la técnica. Un ensayo de actividad de FGF-21 es, p. ej., un "ensayo de absorción de glucosa" como describen Kharitonov, A. et al. (2005), 115; 1627, N° 6. Como ejemplo del ensayo de absorción de glucosa, se priva de alimento a adipocitos durante 3 horas en DMEM/BSA al 0,1%, se estimulan con FGF-21 durante 24 horas y se lavan dos veces con tampón KRP (HEPES 15 mM, pH 7,4, NaCl 118 mM, KCl 4,8 mM, MgSO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 1,3 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, BSA al 0,1%), y se añaden 100 μ l de tampón KRP que contiene 2-desoxi-D-[¹⁴C]glucosa (2-DOG) (0,1 μ Ci, 100 μ M) a cada pocillo. Los pocillos de control contienen 100 μ l de tampón KRP con 2-DOG (0,1 μ Ci, 10 mM) para el seguimiento de la no especificidad. La reacción de absorción se lleva a cabo durante 1 hora a 37°C, se termina por adición de citocalasina B (20 μ M), y se mide usando un contador Wallac 1450 MicroBeta (PerkinElmer, EE.UU.).

Ejemplos de miméticos de FGF-21 son (a) proteínas que tienen una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos aproximadamente 96%, en particular 99% con la secuencia de aminoácidos mostrada en el ID SEQ N°: 1 y que tienen actividad de FGF-21, (b) una proteína de fusión de FGF-21 o (c) un conjugado de FGF-21, p. ej., una muteína FGF-21, una proteína de fusión FGF-21-Fc, una proteína de fusión FGF-21-HSA o un FGF-21 PEGilado.

Ejemplos de muteínas FGF-21 se describen, p. ej., en los documentos WO2005/061712, WO2006/028595, WO2006/028714, WO2006/065582 o WO2008/121563. Las muteínas de ejemplo son muteínas que tienen una capacidad reducida para la O-glicosilación cuando son expresadas, p. ej. en levaduras, comparadas con FGF-21 humano genéticamente intacto, p.ej. FGF-21 humano con una sustitución en la posición 167 (serina), p. ej. FGF-21 humano con una de las siguientes sustituciones: Ser167Ala, Ser167Glu, Ser167Asp, Ser167Asn, Ser167Gln, Ser167Gly, Ser167Val, Ser167His, Ser167Lys o Ser167Tyr. Otro ejemplo es una muteína que presenta menor desamidación comparada con FGF-21 humano genéticamente intacto, p. ej., una muteína con una sustitución en la posición 121 (asparagina) de FGF-21 humano, p. ej. Asn121Ala, Asn121Val, Asn121Ser, Asn121Asp o Asn121Glu. Una muteína alternativa es FGF-21 humano que tiene uno o más aminoácidos codificados de forma no natural, p. ej. como se describe mediante la fórmula general en la reivindicación 29 del documento WO2008/121563. Otras muteínas comprenden una sustitución de un aminoácido cargado (p. ej. aspartato, glutamato) o polar pero no cargado (p. ej. serina, treonina, asparagina, glutamina) por, p. ej., un aminoácido polar pero no cargado o cargado, respectivamente. Son ejemplos Leu139Glu, Ala145Glu, Leu146Glu, Ile152Glu, Gln156Glu, Ser163Glu, Ile152Glu, Ser163Glu o Gln54Glu. Otra muteína es una muteína que presenta una susceptibilidad menor por la degradación proteolítica cuando es expresada, p. ej. en levaduras, comparada con FGF-21 humano, en particular FGF-21 humano con una sustitución de Leu153 por un aminoácido seleccionado de Gly, Ala, Val, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Asn, Asp, Gln, Glu, Cys o Met. Una muteína FGF-21 preferida es FGF-21 mutado de acuerdo con el ID SEC N°: 2 que lleva una eliminación de los aminoácidos 1-28 de FGF-21 humano (ID SEC N°: 1) y contiene una glicina adicional en el extremo N.

Ejemplos de proteínas de fusión de FGF-21 se describen p. ej. en los documentos WO2004/110472 o WO2005/113606, por ejemplo una proteína de fusión FGF-21-Fc o una proteína de fusión FGF-21-HAS. "Fc" significa la parte Fc de una inmunoglobulina, p. ej. la parte Fc de la IgG4. "HSA" significa albúmina de suero humana.

Ejemplos de conjugados de FGF-21 se describen p. ej. en los documentos WO2005/091944, WO2006/050247 o WO2009/089396, por ejemplo compuestos FGF-21 unidos a glicol. Dichos compuestos FGF21 unidos a glicol normalmente llevan un polietilenglicol (PEG), p. ej. en un resto de aminoácido cisteína o lisina o en un sitio de glicosilación introducido unido a N o unido a O (denominado en lo sucesivo "FGF-21 PEGilado"). Dichos compuestos FGF-21 PEGilados en general muestran un tiempo de acción prolongado comparado con el FGF-21 humano. Los PEG adecuados tienen un peso molecular de aproximadamente 20.000 a 40.000 daltons.

Un "agonista del GLP-1R" se define como un compuesto que se une a y activa el receptor del GLP-1, como GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón). Las acciones fisiológicas de GLP-1 y/o del agonista de GLP-1R se describen p. ej. en Nauck, M. A. et al. (1997) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 105, 187-195. Estas acciones fisiológicas en sujetos normales, en particular en seres humanos, incluyen p. ej. la estimulación dependiente de glucosa de la secreción de insulina, la supresión de la secreción de glucagón, estimulación de la biosíntesis de (pro)insulina, reducción de la ingestión de alimento, desaceleración del vaciado gástrico y/o la sensibilidad a la insulina equivocada.

Se describen ensayos adecuados para descubrir agonistas del GLP-1R p. ej. en Thorkildsen, Chr. et al. (2003), *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307, 490-496; Knudsen, L. B. et al. (2007), *PNAS*, 104, 937-942, N° 3; Chen, D. et al. (2007), *PNAS*, 104, 943-948, N° 3; o documento US2006/0003417 A1 (véase p. ej. el ejemplo 8). En resumen, en un "ensayo de unión al receptor", una fracción de membrana purificada de células eucariotas que albergan p. ej. el receptor de GLP-1 recombinante humano, p. ej. células CHO, BHK o HEK293, se incubó con el compuesto o compuestos de ensayo en presencia p. ej. GLP-1 humano, p. ej. amida de GLP-1 (7-36) que está marcada p. ej. con ¹²⁵I (p. ej. 80 kBq/pmol). Normalmente se usan diferentes concentraciones del compuesto o compuestos de ensayo y los valores de CI₅₀ se determinan como las concentraciones que disminuyen la unión específica al GLP-1 humano. En un "ensayo funcional de receptor", se prepararon membranas plasmáticas aisladas de células eucariotas, p. ej. como se ha descrito antes, que expresaban p. ej. el receptor de GLP-1 humano y se incubaron con un compuesto de ensayo. El ensayo funcional que se lleva a cabo midiendo el cAMP como respuesta a la estimulación por el compuesto de ensayo. En un "ensayo de gen indicador", se cultivan células eucariotas, p. ej. como se ha descrito antes, que expresan p. ej. el receptor de GLP-1 humano y que contienen p. ej. un plásmido indicador de luciferasa dirigido por un elemento de respuesta múltiple/elemento de respuesta al cAMP en presencia de un compuesto de ensayo. Las actividades de la luciferasa dirigidas por el elemento de respuesta al cAMP se miden como una respuesta a la estimulación por el compuesto de ensayo.

Agonistas del GLP-1R adecuados se seleccionan de un GLP-1 bioactivo, un análogo de GLP-1 o un sustituto de GLP-1, como se describe p. ej. en Drucker, D. J. (2006) *Cell Metabolism*, 3, 153-165; Thorkildsen, Chr. (2003; véase antes); Chen, D. et al. (2007; véase antes); Knudsen, L. B. et al. (2007; véase antes); Liu, J. et al. (2007) *Neurochem Int.*, 51, 361-369, N° 6-7; Christensen, M. et al. (2009), *Drugs*, 12, 503-513; Maida, A. et al. (2008) *Endocrinology*, 149, 5670-5678, N° 11 y documento US2006/0003417. Los compuestos de ejemplo son GLP-1(7-37), amida de GLP-1(7-36), exendina-4, liraglutida, CJC-1131, albugón, albiglutida, exenatida, exenatida-LAR, oxintomodulina, lixisenatida, geniprosida, AVE-0010, un péptido corto con actividad agonista del GLP-1R y/o un compuesto orgánico pequeño con actividad agonista del GLP-1R.

En detalle, el GLP-1(7-37) humano tiene la secuencia de aminoácidos del ID SEQ N°: 3. La amida de GLP-1(7-36) humano tiene la secuencia de aminoácidos del ID SEQ N°: 4. La extendina-4 tiene la secuencia de aminoácidos del ID SEC N°: 5. La exenatida tiene la secuencia de aminoácidos del ID SEC N°: 6 y la oxintomodulina tiene la secuencia de aminoácidos del ID SEC N°: 7. La secuencia de aminoácidos de la lixisenatida se muestra en el ID SEC N°: 8. La estructura de la lixisenatida se basa en la extendina-4(1-39) modificada en el C terminal con 6 restos de lisina adicionales con el fin de resistir la degradación fisiológica inmediata por la DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4). La secuencia de aminoácidos de AVE0010 se muestra en el ID SEC N°: 9

La estructura química de la liraglutida se muestra en la figura 1. La liraglutida se obtuvo por sustitución de la Lys 34 del GLP-1(7-37) por Arg, y por adición de un ácido graso C16 en la posición 26 usando un espaciador ácido γ-glutámico. El nombre químico es [N-epsilon(gamma-L-glutamoyl(N-alfa-hexadecanoyl)-Lys²⁶,Arg³⁴-GLP-1(7-37)].

La estructura química de CJC-1131 se muestra en la figura 2. La albúmina se une al C terminal del GLP-1 con una sustitución de d-alanina en la posición 8. CJC-1131 muestra una combinación muy buena de estabilidad y bioactividad.

Otros péptidos con actividad agonista del GLP-1R se describen como ejemplo en el documento US 2006/0003417 y compuestos orgánicos pequeños con actividad agonista del GLP-1R se describen como ejemplo en Chen et al. 2007,

PNAS, 104, 943-948, Nº 3 o Knudsen et al., 2007, *PNAS*, 104, 937-942.

En una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además al menos un fármaco antidiabético y/o al menos un inhibidor de DPP-4.

5 Ejemplos de fármacos antidiabéticos son
a) insulina,
b) tiazolidinadiona, p. ej. rosiglitazona o pioglitazona (véase p. ej. el documento WO2005/072769), metformina (diamida *N,N*-dimetilimidodicarbonimídica), o

10 c) sulfonilurea, tal como clorpropamida (4-cloro-*N*-(propilcarbamoil)-bencenosulfonamida), tolazamida (*N*-[(azepan-1-ilamino)carbonil]-4-metil-bencenosulfonamida), gliclazida (*N*-(hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il-carbamoil)-4-metilbencenosulfonamida), o glimepirida (3-etil-4-metil-*N*-(4-[*N*-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexilcarbamoil)-sulfamoil]fenetil)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxamida).

15 De acuerdo con la presente invención, "insulina" significa insulina natural, insulina modificada o un análogo de insulina, incluyendo sus sales y sus combinaciones, p. ej. combinaciones de una insulina modificada y un análogo de insulina, por ejemplo insulinas que tienen intercambios/delecciones/adiciones de aminoácidos, así como otras modificaciones tales como acilación u otra modificación química. Un ejemplo de este tipo de compuesto es la insulina detemir, es decir la insulina LysB29-tetradecanoil/des(B30) humana. Otro ejemplo pueden ser insulinas en las que se ha incorporado un aminoácido no natural o aminoácidos que normalmente no son codificados en eucariotas, tales como D-aminoácidos (Geiger, R. et al., *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* (1976) 357, 1267-1270; Geiger, R. et al., *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* (1975) 356, 1635-1649, Nº 10; Krail, G. et al., *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* (1971) 352, 1595-1598, Nº 11). Otros ejemplos más son análogos de insulina en los que el ácido carboxílico C terminal de la cadena A o de la cadena B, o de ambas, se sustituye por una amida.

25 La "insulina modificada" se selecciona preferiblemente de insulina acilada con actividad de insulina, en particular en la que uno o más aminoácidos en la cadena A y/o B se acilan, preferiblemente insulina humana acilada en la posición B29 (Tsai, Y. J. et al. (1997) *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86, 1264-1268, Nº 11). Otras insulinas acetiladas son insulina desB30 humana o insulina B01 bovina (Tsai, Y. J. et al., véase antes). Otros ejemplos de insulina acilada se describen, p. ej. en los documentos US 5.750.497 y US 6.011.007. Se proporciona una visión general de las relaciones estructura-actividad para insulinas modificadas en Mayer, J. P. et al. (2007) *Biopolymers*, 88, 687-713, Nº 5. Las insulinas modificadas normalmente se preparan por manipulación química y/o enzimática de la insulina, o un precursor de insulina adecuado tal como proinsulina, proinsulina o análogos truncados de los mismos

35 Un "análogo de insulina" se selecciona preferiblemente de insulina con actividad de insulina que tiene una o más mutaciones, sustituciones, delecciones y/o adiciones, en particular una insulina con truncado C y/o N terminales o extensión en la cadena A y/o B, preferiblemente insulina des(B30), insulina PheB1, insulina B1-4, insulina AspB28 humana (insulina asparto), insulina LysB28/ProB29 humana (insulina lispro), insulina LysB03/GluB29 humana (insulina glulisina) o insulina GlyA21/ArgB31/ArgB32 humana (insulina glargina). La única condición de un análogo de insulina es que tenga suficiente actividad de insulina. Se proporciona una visión general de las relaciones estructura-actividad para los análogos de insulina, con discusión de los intercambios, delecciones y o/adiciones de aminoácidos que son toleradas en Mayer, J.P. et al. (2007; véase antes). Los análogos de insulina son preferiblemente aquellos en los que uno o más de los restos de aminoácidos naturales, preferiblemente uno, dos o tres de ellos, se han sustituido por otro resto de aminoácido. Otros ejemplos de análogos de insulina son derivados truncados en el extremo C tales como la insulina des(B30) humana; análogos de insulina truncados en el extremo N de la cadena B tales como insulina des PheB1 o insulina des B1-4; análogos de insulina en los que la cadena A y/o la cadena B tienen una extensión N terminal, incluyendo las llamadas "preinsulinas" en las que la cadena B tiene una extensión N terminal; y análogos de insulina en los que la cadena A y/o la cadena B tienen la extensión C terminal. Por ejemplo, se pueden añadir 1 ó 2 Arg en la posición B1. Los ejemplos de análogos de insulina se describen en las siguientes patentes y equivalentes de las mismas: US 5.618.913, EP 0254516 A2 y EP 0280534 A2. Se proporciona una visión general de análogos de insulina en uso clínico en Mayer J.P. et al. (2007, véase antes). Los análogos de insulina o sus precursores se preparan típicamente usando técnicas de tecnología de genes conocidas por el experto en la técnica, típicamente en bacterias o levaduras, con posterior manipulación enzimática o sintética, si es necesario. Alternativamente, los análogos de insulina se pueden preparar químicamente (Cao, Q.P. et al. (1986) *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, 367, 135-140, Nº 2). Los ejemplos de análogos de insulina específicos son insulina aspartato (es decir, insulina AspB28 humana); insulina lispro (es decir, insulina LysB28, ProB29 humana); insulina glulisina (es decir, insulina LysB03, GluB29 humana); e insulina glargina (es decir, insulina GlyA21, ArgB31, ArgB32 humana).

60 Inhibidores de DPP-4 de ejemplo son
sitagliptina: (R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-pirazin-7(8*H*)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina,
vildagliptina: (S)-1-[*N*-(3-hidroxi-1-adamantil)glicil]pirrolidina-2-carbonitrilo,

saxagliptina: (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)-acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, linagliptina: 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-7-(but-2-in-1-il)-3- metil-1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona)

5 adogliptina (2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)-benzonitrilo, y berberina que es una sal de amonio cuaternaria del grupo de los alcaloides de isoquinolina, encontrados en raíces, rizomas, troncos y cortezas de plantas tales como *Berberis*, hidrastis (*Hydrastis canadensis*), y *Coptis chinensis*.

10 Los compuestos individuales de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden combinar en una formulación o estar contenidos en varias formulaciones para, p. ej. la administración o administraciones simultáneas o posteriores, es decir secuenciales, o combinaciones de las mismas.

15 De acuerdo con la presente invención, la combinación de al menos un compuesto FGF-21 y al menos un agonista de GLP-1R dieron como resultado sorprendentemente un efecto sinérgico en la disminución de los niveles de glucosa en el plasma como se muestra en los modelos animales en los ejemplos. Los modelos animales son un ratón ob/ob u obeso y un ratón db/db. El ratón ob/ob es un ratón mutante que no puede producir la hormona leptina que regula el apetito. Por consiguiente, el ratón ob/ob come en exceso y se convierte en profundamente obeso. Es un modelo animal convencional para la hiperglucemia, resistencia a la insulina y obesidad. Otro modelo animal convencional para la diabetes es el ratón db/db que lleva una actividad deficiente del receptor de leptina. Este ratón también se caracteriza por obesidad, hiperglucemia y resistencia a la insulina.

20 La composición farmacéutica de la presente invención comprende cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos individuales y en general un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en agua estéril, disolución salina bacteriostática, es decir, disolución salina que contiene alcohol bencílico aproximadamente al 0,9% en mg/ml, disolución de Hank, lactato de Ringer, lactosa, dextrosa, sacarosa, 25 trealosa, sorbitol y manitol. La composición en general es una disolución o suspensión. Se puede administrar por vía oral, subcutánea, intramuscular, pulmonar, por inhalación y/o por administraciones de liberación sostenida. Preferiblemente, la composición se administra por vía subcutánea.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa, en general, la cantidad de un compuesto que da como resultado el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado sin producir efectos secundarios inaceptables. Un intervalo de dosificación típico es de aproximadamente 0,01 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día. Un intervalo de dosificación preferido para cada compuesto terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 mg por día a aproximadamente 100 mg por día y un intervalo de dosificación más preferido es de aproximadamente 1,0 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, en particular aproximadamente 1-5 mg/día.

35 En el caso de la administración o administraciones posteriores, los compuestos individuales de la composición farmacéutica se administran durante un periodo de tiempo en el que el efecto sinérgico del compuesto FGF-21 y del agonista GLP-1R sea todavía medible, p. ej., en una "prueba de tolerancia a la glucosa", como se muestra, p. ej., en los ejemplos. La prueba de tolerancia a la glucosa es un ensayo para determinar cómo de rápido se elimina la glucosa de la sangre después de la administración de glucosa. La glucosa se administra con más frecuencia por vía oral ("prueba de tolerancia a la glucosa oral" o "PTGO"). El periodo de tiempo para la posterior administración de los compuestos individuales, en particular el compuesto FGF-21 y del agonista de GLP-1R, normalmente es una hora, preferiblemente 40 media hora, lo más preferiblemente 15 min, en particular 5 min.

45 En general, la aplicación de la composición farmacéutica a un paciente es una o varias veces al día, o una o varias veces a la semana, o incluso durante periodos de tiempo más largos según sea el caso. La aplicación más preferida de la composición farmacéutica es una aplicación subcutánea de una a tres veces al día en una dosis combinada.

50 La composición farmacéutica de la presente invención disminuye los niveles de glucosa en la sangre hasta niveles glucémicos normales y aumenta el gasto energético mediante el uso más rápido y eficaz de la glucosa, y por lo tanto es útil para tratar la diabetes de tipo 1 o la diabetes de tipo 2, en particular la diabetes de tipo 2.

55 Por consiguiente, la presente invención también se dirige al uso de la composición o composiciones farmacéuticas descritas para preparar un medicamento para el tratamiento de al menos una de las enfermedades o trastornos mencionados antes. También se divulga un método para tratar al menos una de las enfermedades mencionadas antes en un paciente. El paciente se selecciona en especial de un paciente diabético de tipo 1, un paciente diabético de tipo 2, en particular un paciente diabético de tipo 2 tratado mediante dieta, un paciente diabético de tipo 2 tratado con sulfonilureas, un paciente diabético de tipo 2 en un estado muy avanzado y/o un paciente diabético de tipo 2 tratado con insulina a largo plazo. El medicamento se puede preparar por métodos que conoce el experto en la técnica, por 60 ejemplo, mezclando cantidades farmacéuticamente eficaces del compuesto o compuestos con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito antes.

Las siguientes figuras y ejemplos tienen sólo el propósito de ilustrar y no se pretende que sean limitantes de la presente invención.

Figuras

- 5
- Fig. 1 muestra la estructura química de la liraglutida.
- Fig. 2 muestra la estructura química de CJC-1131.
- 10 Fig. 3 muestra los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) después de diez días de inyección subcutánea de FGF-21 junto con AVE0010 en ratones *ob/ob*.
- Fig. 4 muestra los niveles de glucosa en el plasma a lo largo del tiempo después de la inyección subcutánea de FGF-21 junto con AVE0010 en ratones *db/db*.
- 15 Fig. 5 muestra los resultados de una PTGO después de veintidós días de inyección subcutánea de FGF-21 junto con AVE0010 en ratones *db/db*.
- Fig. 6 muestra los niveles de glucosa en el plasma a lo largo del tiempo después de la inyección subcutánea de FGF-21 junto con AVE0010 en ratones *db/db*.
- 20

Ejemplos

1. Tratamiento de ratones *ob/ob*

25 Los ratones hembra *ob/ob* (B6.V-LEP OB/J, 6 semanas de edad) se obtuvieron de Charles Rivers Laboratories (Sulzfeld, Alemania). Los ratones se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento o de vehículo, y la asignación aleatoria se clasificó por peso corporal y niveles de glucosa en la sangre después de alimentados. Los animales se alojaron en grupos de 6 a 23°C y en un ciclo de luz-oscuridad de 12 h. Todos los procedimientos experimentales se

30 llevaron a cabo de acuerdo con la ley de protección de animales alemana. Los ratones *ob/ob* se trataron con vehículo (PBS), AVE0010 0,05 mg·kg⁻¹·día⁻¹, (SEQ ID N° 9) FGF-21 humano recombinante 0,75 mg·kg⁻¹·día⁻¹ (SEQ ID N°: 2) o una dosis combinada de FGF-21 (SEQ ID N°: 2) y AVE0010 (SEQ ID N° 9) (0,75 + 0,05 mg·kg⁻¹·día⁻¹) por vía subcutánea una vez al día. Los ratones fueron alimentados *ad libitum* con pienso para roedores estándar durante los periodos de tratamiento con el fármaco. El peso corporal se registró cada

35 dos días, y la ingesta de alimentos se midió una vez a la semana a lo largo del estudio. Un día antes del primer tratamiento y el día 10 del estudio se midió la glucosa en la sangre mediante extracción de sangre de la punta de la cola en condiciones después de alimentados. Como se muestra en la figura 4, los niveles de glucosa en la sangre de los ratones tratados se convirtieron en niveles glucémicos normales. El día 8 del estudio se llevó a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa (PTGO). Los ratones en ayunas se estimularon por vía oral con glucosa 2 g·kg⁻¹. La glucosa en

40 sangre se midió en los tiempos de medición indicados mediante extracción de sangre de la punta de la cola sin anestesia. Los resultados de la PTGO se muestran en la figura 3. Comparado con la administración de FGF-21 solo o AVE0010 solo, la tolerancia a la glucosa había mejorado mucho mediante el tratamiento de combinación. Los animales obesos tratados con la combinación eran incluso más tolerantes a la glucosa que los animales de control delgados.

2. Tratamiento de ratones *db/db*

45 Ratones hembra *db/db* (BKS.Cg-m +/- Leprdb /J, 6 semanas de edad) se trataron con vehículo (PBS), AVE0010 0,05 mg·kg⁻¹·día⁻¹, FGF-21 recombinante humano 0,75 mg·kg⁻¹·día⁻¹ (SEQ ID N°: 2) o una dosis combinada de FGF-21 (SEQ ID N°: 2) y AVE0010 (SEQ ID N° 9) (0,75 + 0,05 mg·kg⁻¹·día⁻¹) por vía subcutánea una vez al día. Los ratones se

50 alimentaron a voluntad. Antes del primer tratamiento, después de una semana y de 4 semanas, se midieron la glucosa y HbA1c en la sangre en condiciones de desnutrición. Después de 21 días de tratamiento se inició una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Los ratones en ayunas se estimularon por vía oral con disolución de glucosa 2 g·kg⁻¹ y se midió la glucosa en la sangre en los tiempos de medición indicados. Los resultados se muestran en las figuras 6 y 7. La administración de la combinación de FGF21 más AVE0010 da como resultado la normalización de la glucosa en

55 la sangre y mejoró drásticamente la tolerancia a la glucosa comparado con el control obeso tratado con vehículo. Por otra parte, el tratamiento solo con FGF21 o AVE0010 comparado con la combinación, conduce sólo a la inhibición del aumento de glucosa en la sangre y a una pequeña mejora de la tolerancia a la glucosa.

Secuencias

60 **FGF-21 humano (SEQ ID N°: 1):**

MDSDETFGEHSGLVWSVLAGLLLGACQAHPIPDSSPLLQPGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGT
 VGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDQALYGLSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQ
 SEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRS
 PSYAS

FGF-21 mutado (G+FGF21 H29-S209 SEQ ID N°: 2):

GHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILG
 VKTSRFLCQRPDQALYGLSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAP
 FLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS

GLP-1(7-37) humano (SEQ ID N°: 3):

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRG-NH₂

5

GLP-1(7-36) humano (SEQ ID N°: 4):

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR-NH₂

Exendina-4 (SEQ ID N°: 5):

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂

10

Exenatida (SEQ ID N°: 6):

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂

Oxintomodulina (SEQ ID N°: 7):

HSQGTFTSDYSKYLDLRRRAQDFVQWLMNTRNRNNIA-NH₂

Lixisenatida (SEQ ID N°: 8):

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK-NH₂

15

AVE0010 (SEQ ID N°: 9):

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK-NH₂

LISTADO DE SECUENCIAS

20

<110> Sanofi

<120> Composición farmacéutica para tratar un síndrome metabólico

25

<130> 589-169 PCTEPT3

<150> EP 10305070.4

<151> 21-01-2010

30

<150> PCT/EP 2011/050793

<151> 21-01-2011

<150> EP 14163127.5

<151> 21-01-2010

35

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

40

<210> 1

<211> 209

<212> PRT

<213> Homo sapiens

45

<400> 1

ES 2 703 581 T3

Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15

Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro
 20 25 30

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Pro Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
 35 40 45

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
 50 55 60

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
 85 90 95

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
 100 105 110

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
 130 135 140

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
 145 150 155 160

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Pro Pro Glu
 165 170 175

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
 180 185 190

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
 195 200 205

Ser

- <210> 2
- <211> 182
- 5 <212> PRT
- <213> desconocido
- <220>
- 10 <223> G enlazado al fragmento de FGF21 humano de H29 a S209
- <400> 2

ES 2 703 581 T3

Gly His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
 1 5 10 15

Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
 20 25 30

His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
 35 40 45

Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
 50 55 60

Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
 65 70 75 80

Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
 85 90 95

Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
 100 105 110

His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
 115 120 125

Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
 130 135 140

Pro Ala Pro Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
 145 150 155 160

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
 165 170 175

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser

180

<210> 3
 <211> 31
 5 <212> PRT
 <213> desconocido

<220>
 10 <223> Fragmento de GLP-1 humano (7 a 37)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> AMIDACIÓN

ES 2 703 581 T3

<400> 3

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 Gly
 20 25 30

5 <210> 4
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> desconocido

10 <220>
 <223> Fragmento de GLP-1 humano (7- 36)

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (30)...(30)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 4

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
 20 25 30

20 <210> 5
 <211> 39
 <212> PRT
 25 <213> Heloderma suspectum

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)...(39)
 30 <223> AMIDACIÓN

<400> 5

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35 <210> 6
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Heloderma suspectum

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)....(39)
 5 <223> AMIDACIÓN

 <400> 6

 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Thr Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 10
 <210> 7
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)....(37)
 <223> AMIDACIÓN

 20
 <400> 7

 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30

 Arg Asn Asn Ile Ala
 35

 25
 <210> 8
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> desconocido

 30
 <220>
 <223> Péptido similar a GLP-1

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (44)....(44)

 <400> 8

ES 2 703 581 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35 40

5 <210> 9
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> desconocido

10 <220>
 <223> Péptido similar a GLP-1

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)....(44)
 15 <223> AMIDACIÓN

<400> 9

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto FGF-21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21) y al menos un agonista del GLP-1R (receptor del péptido 1 similar al glucagón) para su uso en el tratamiento de diabetes,
- 10 comprendiendo adicionalmente la composición farmacéutica un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en agua estéril, disolución salina que contiene alcohol bencílico aproximadamente al 0,9% en mg/ml, disolución de Hank, lactato de Ringer, lactosa, dextrosa, sacarosa, trealosa, sorbitol y manitol.
- 15 2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en la que la composición contiene, además, al menos un fármaco antidiabético y/o al menos un inhibidor de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4).
- 20 3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en la que el o los compuestos FGF-21, el o los agonistas del GLP-1R, opcionalmente el o los fármacos antidiabéticos y opcionalmente el inhibidor de DPP-4, se combinan en una formulación o están contenidos en varias formulaciones.
- 25 4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en la que las formulaciones del o de los compuestos FGF-21, el o los agonistas del GLP-1R, opcionalmente el o los fármacos antidiabéticos y opcionalmente el inhibidor de DPP-4, son adecuados para la administración o administraciones simultáneas o posteriores.
- 30 5. La composición farmacéutica para el uso de al menos una de las reivindicaciones 1-4, en la que el compuesto FGF-21 se selecciona de FGF-21 o un mimético de FGF-21.
- 35 6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, en la que el mimético de FGF-21 se selecciona de una proteína que tiene al menos aproximadamente el 96% de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID N°: 1 y que tiene actividad de FGF-21, una proteína de fusión FGF-21 y/o un conjugado FGF-21.
- 40 7. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 6, en la que el mimético de FGF-21 se selecciona de una muteína FGF-21, una proteína de fusión FGF-21-Fc, una proteína de fusión FGF-21-HSA y/o una FGF-21 PEGilada.
- 45 8. La composición farmacéutica para el uso de al menos una de las reivindicaciones 1-7, en la que el agonista de GLP-1R se selecciona de un GLP-1 bioactivo, un análogo de GLP-1 o un sustituto de GLP-1.
- 50 9. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 8, en la que el agonista del GLP-1R se selecciona de GLP-1(7-37), amida de GLP-1(7-36), exendina-4, liraglutida, CJC-1131, albugón, albiglutida, exenatida, exenatida-LAR, oxintomodulina, lixisenatida, geniprosida, un péptido corto con actividad agonista de GLP-1R y/o un compuesto orgánico pequeño con actividad agonista de GLP-1R.
- 55 10. La composición farmacéutica para el uso de al menos una de las reivindicaciones 2-9, en la que el fármaco antidiabético se selecciona de metformina, una tiazolidinadiona, una sulfonilurea y/o insulina.
- 60 11. La composición farmacéutica para el uso de al menos una de las reivindicaciones 2-10, en la que el inhibidor de DPP-4 se selecciona de sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, adogliptina y/o berberina.
12. La composición farmacéutica para el uso de al menos una de las reivindicaciones 1-11, en la que la diabetes es diabetes de tipo 2.
13. Uso de una composición farmacéutica como se define en al menos una de las reivindicaciones 1-11, para preparar un medicamento para el tratamiento de diabetes en un paciente.
14. El uso de la reivindicación 13, en la que la diabetes es diabetes de tipo 2.
15. El uso de la reivindicación 13 ó 14, en el que el paciente se selecciona de un paciente diabético de tipo 1, un paciente diabético de tipo 2, en particular un paciente diabético de tipo 2 tratado mediante dieta, un paciente diabético de tipo 2 tratado con sulfonilurea, un paciente diabético de tipo 2 en un estado muy avanzado y/o un paciente diabético de tipo 2 tratado con insulina a largo plazo.

Fig. 1

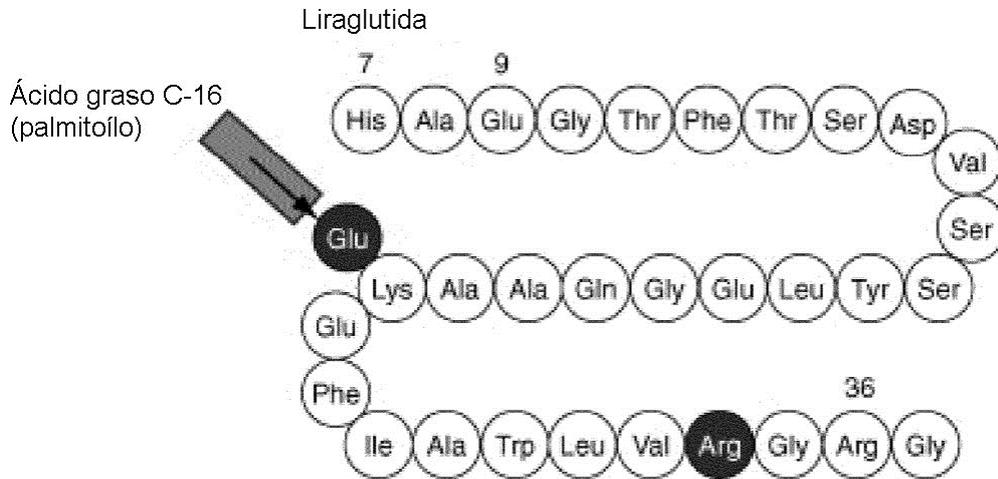


Fig. 2

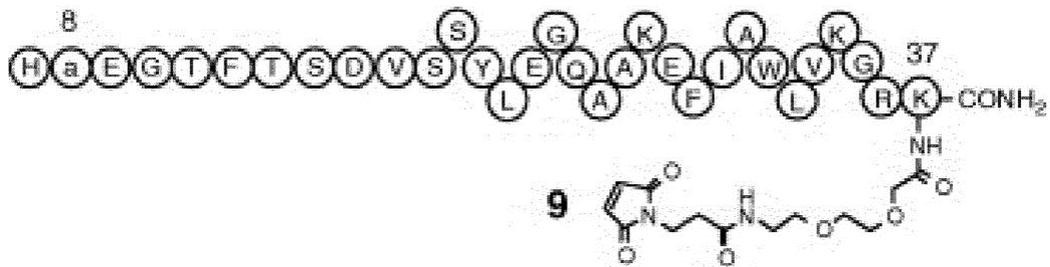


Fig. 3

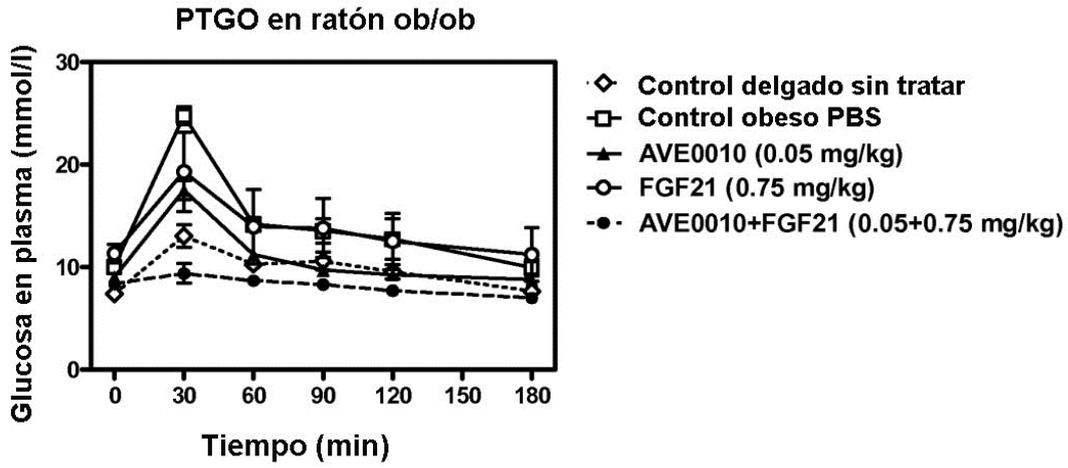


Fig. 4

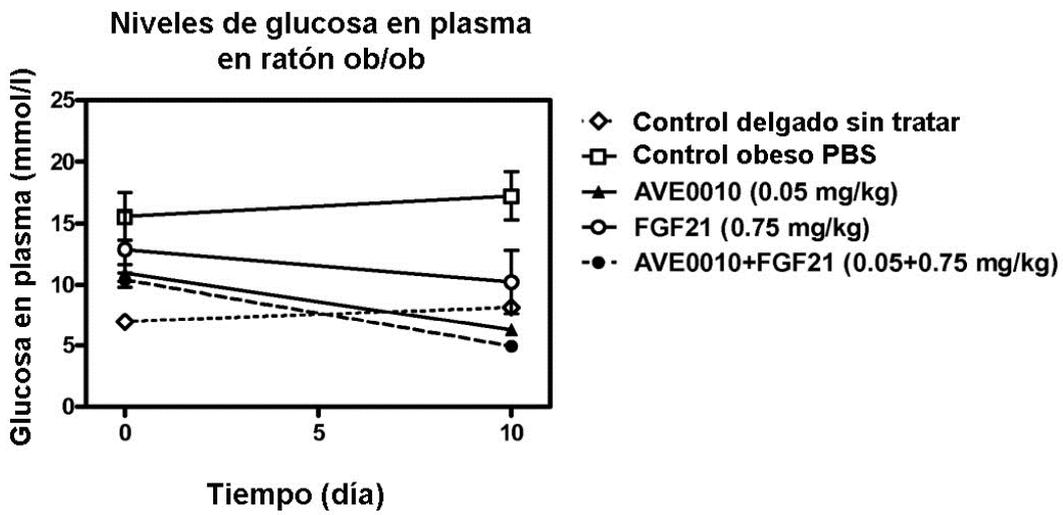


Fig. 5

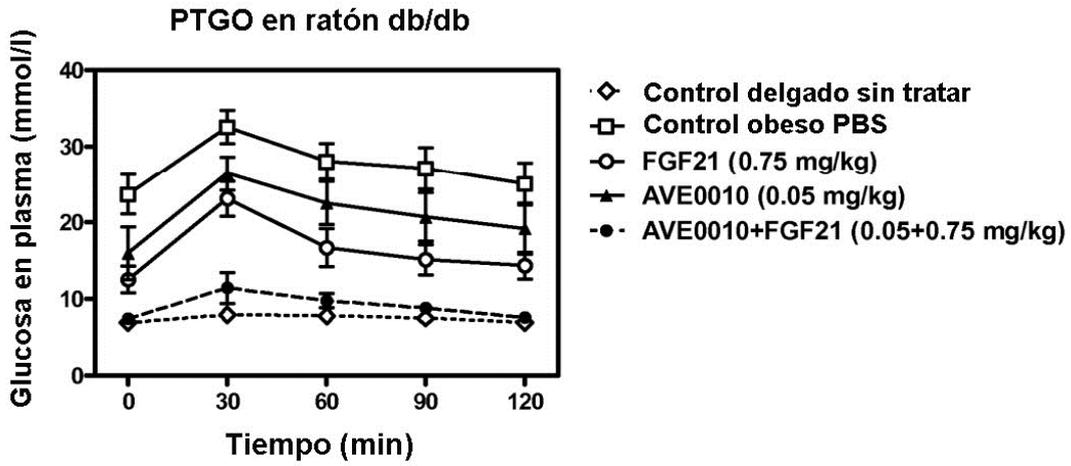


Fig. 6

