

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 731**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 17169192 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3228320**

54 Título: **Combinación de una insulina y un agonista de GLP-1**

30 Prioridad:

17.10.2008 DE 102008051834

24.10.2008 DE 102008053048

20.08.2009 DE 102009038210

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

08.07.2020

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

(100.0%)

Brüningstrasse 50

65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

WERNER, ULRICH;

ROTHÄUSER, BÄRBEL y

SMITH, CHRISTOPHER, JAMES

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 772 731 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

Combinación de una insulina y un agonista de GLP-1

5 La invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 40 a 500 U/ml, y (b) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 10 a 300 µg/ml.

10 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 40 a 500 U/ml, y (b) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 10 a 300 µg/ml.

15 A nivel mundial, aproximadamente 250 millones de personas padecen diabetes mellitus. Para el tipo 1 de diabéticos entre éstas, la substitución de la secreción de insulina endocrina deficiente es la única terapia posible actualmente. Los afectados dependen de las inyecciones de insulina de por vida, generalmente cada día. En contrapartida a la diabetes tipo 1, en el caso de diabetes tipo 2 no existe en principio una falta de insulina, pero en muchos casos, sobre todo en estado avanzado, se considera el tratamiento con insulina, en caso dado en combinación con un antidiabético oral, como forma de terapia conveniente.

20 En personas sanas, la liberación de insulina por el páncreas está acoplada estrictamente a la concentración de glucosa en sangre. Niveles de glucosa en sangre elevados, como se producen tras las comidas, se compensan rápidamente mediante un correspondiente aumento de la secreción de insulina. En estado en ayunas, el nivel de insulina en plasma se reduce a un nivel basal, que es suficiente para garantizar un abastecimiento continuo de órganos y tejidos sensibles a insulina, y para mantener reducida la producción de glucosa hepática durante la noche. La substitución de la secreción de insulina endógena por medio de aplicación exógena de insulina, en la mayor parte de los casos subcutánea, no se aproxima generalmente a la calidad de regulación fisiológica de glucosa en sangre descrita anteriormente. Frecuentemente se producen fluctuaciones de glucosa en sangre hacia un nivel superior o inferior, que pueden suponer peligro de muerte en sus formas más graves. No obstante, también un nivel de glucosa en sangre elevado durante años sin síntomas iniciales constituye un considerable riesgo para la salud. El estudio a gran escala DCCT en los USA (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) identifica claramente que los niveles de glucosa en sangre elevado de manera crónica son responsables esencialmente del desarrollo de daños posteriores diabéticos. Daños prolongados diabéticos son daños micro- y macrovasculares, que se manifiestan, bajo ciertas circunstancias, como retinopatía, nefropatía o neuropatía, y llevan a la ceguera, a fallos renales, así como a la pérdida de extremidades, y además van acompañados de un elevado riesgo de enfermedades cardíacas/coronarias. De esto se deduce que una terapia mejorada de la diabetes debe tener por objetivo en primer término mantener la glucosa en sangre lo más estrechamente posible en el intervalo fisiológico. Según el concepto de terapia de insulina intensificada, ésto se debe conseguir mediante inyecciones diarias reiteradas de preparados de insulina de acción rápida y lenta. Las formulaciones de acción rápida se añaden a las comidas, para equilibrar el aumento postprandial de glucosa en sangre. Las insulinas basales de acción lenta deben asegurar el abastecimiento básico con insulina en especial durante la noche, sin conducir a una hipoglucemia.

40 La insulina es un polipéptido constituido por 51 aminoácidos, que se distribuyen en 2 cadenas de aminoácido: la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos. Las cadenas están unidas entre sí mediante 2 puentes disulfuro. Los preparados de insulina se emplean desde hace muchos años para la terapia de la diabetes. En este caso se emplean no solo insulinas presentes en la naturaleza, sino también, recientemente, derivados y análogos de insulina.

45 Los análogos de insulina son análogos de insulinas que se presentan en la naturaleza, esto es, insulina humana o insulinas animales, que se diferencian en la substitución de al menos un resto aminoácido presente en la naturaleza por otros aminoácidos y/o adición/eliminación de al menos un resto aminoácido de la correspondiente insulina, presente en la naturaleza, por lo demás análoga. En este caso se puede tratar también de aminoácidos que no se presentan en la naturaleza.

50 Los derivados de insulina son derivados de insulina presente en la naturaleza o de un análogo de insulina, que se obtienen mediante modificación química. La modificación química puede estar constituida, por ejemplo, en la adición de uno o varios grupos químicos determinados a uno o varios aminoácidos. Por regla general, los derivados de insulina y análogos de insulina frente a insulina humana tienen una acción modificada en cierta medida.

Se describen análogos de insulina con acción acelerada en los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437 y EP 0 678 522. El documento EP 0 214 826 se refiere, entre otras cosas, a substituciones de B27 y B28. El documento EP 0 678

522 describe análogos de insulina que presentan diversos aminoácidos en la posición B29, preferentemente prolina, pero no ácido glutámico. El documento EP 0 375 437 comprende análogos de insulina con lisina o arginina en B28, que pueden estar modificados adicionalmente en B3 y/o A21. También presentan una acción acelerada los análogos de insulina descritos en el documento EP-A-0 885 961.

- 5 El documento WO 2005/046716 da a conocer una composición farmacéutica que comprende un péptido insulínico (liraglutida) y un péptido de insulina para las comidas (de acción rápida) (aspartato de insulina).

En el documento EP 0 419 504 se dan a conocer análogos de insulina, que están protegidos frente a modificaciones químicas, estando modificados asparagina en B3 y al menos otro aminoácido en las posiciones A5, A15, A18 o A21.

- 10 En el documento WO 92/00321 se describen análogos de insulina, en los cuales al menos un aminoácido de las posiciones B1-B6 está substituido por lisina o arginina. Según el documento WO 92/00321, tales insulinas presentan una acción prolongada. También presentan una acción retardada los análogos de insulina descritos en el documento EP-A 0 368 187, y los descritos en las solicitudes de patente alemanas N° 10 2008 003 568.8 y 10 2008 003 566.1 y en la solicitud internacional WO 2009/087081.

- 15 El documento WO 2006/051103 da a conocer una composición farmacéutica estable al almacenaje que comprende un péptido insulínico, una insulina basal, un agente conservante aceptable desde el punto de vista farmacéutico, una sustancia zwitteriónica tensioactiva y un poloxámero o polisorbato 20 a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5.

El documento WO 2003/020201 da a conocer una composición farmacéutica que comprende exendin-4 e insulina glargina.

- 20 Los preparados de insulina de insulinas presentes en la naturaleza que se encuentran en el mercado para la substitución de insulina se diferencian en el origen de la insulina (por ejemplo insulina de vaca, cerdo, insulina humana), así como en la composición, con lo que se puede influir sobre el perfil de acción (comienzo de acción y tiempo de acción). mediante combinación de diversos preparados de insulina se pueden obtener los más diversos perfiles de acción y ajustar en lo posible valores fisiológicos de azúcar en sangre. La tecnología de ADN recombinante
 25 posibilita actualmente la producción de tales insulinas modificadas. Entre éstas cuentan insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) con un tiempo de acción prolongado. Insulina glargina se inyecta como disolución ácida, clara, y precipita como asociado hexámero estable en el intervalo de pH fisiológico del tejido subcutáneo debido a sus propiedades de disolución. Insulina glargina se inyecta una vez al día, y se distingue por su perfil en suero, plano
 30 frente a otras insulinas de efecto duradero, y a la reducción del peligro de hipoglucemias nocturnas vinculado al mismo (Schubert-Zsilavec et al., 2:125-130(2001)).

El preparado específico de insulina glargina, que conduce a un tiempo de acción prolongado, está caracterizado por una disolución clara con valor de pH ácido.

- 35 El péptido 1 tipo glucagón (GLP-1) es una hormona endocrina, que aumenta la respuesta de insulina tras ingesta oral de glucosa o grasa. GLP-1 regula generalmente las concentraciones de glucagón, retarda el vaciado del estómago, estimula la biosíntesis de (pro-)insulina, aumenta la sensibilidad frente a insulina, y estimula la biosíntesis de glicógeno dependiente de insulina (Holst (1999), Curr. Med. Chem 6:1005, Nauck et al. (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 187, Lopez-Delgado et al. (1998) Endocrinology 139:2811).

GLP-1 presenta 37 restos aminoácido (Heinrich et al., Endocrinol. 115:2176 (1984), Uttenthal et al., J Clin Endocrinol Metabol (1985) 61:472). Los fragmentos activos de GLP-1 incluyen amida GLP-1 (7-36) y GLP-1 (7-37).

- 40 Las exendinas son otro grupo de péptidos que pueden reducir las concentraciones de glucosa en sangre. Las exendinas presentan una cierta similitud de la secuencia con GLP-1 (7-36) (53%, Goke et al. J. Biol Chem 268, 19650-55). Exendina-3 y exendina-4 estimulan un aumento de la producción de cAMP celular en células pancreáticas acinares de conejillo de indias mediante interacción con receptores de exendina (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61:1-18). Exendina-3, en contrapartida a exendin-4, provoca un aumento de la liberación de amilasa en células pancreáticas
 45 acinares.

Se propusieron exendina-3, exendina-4 y agonistas de exendina para el tratamiento de diabetes mellitus y la prevención de la hiperglucemia, reduciendo éstas la motilidad y el vaciado del estómago (US 5,424,286 y WO98/05351).

Los análogos de exendina pueden estar caracterizados por sustituciones de aminoácido y/o truncado C-terminal de la secuencia nativa de exendina-4. Tales análogos de exendina se describen en los documentos WO 99/07404, WO 99/25727, WO 99/25728.

5 Por el documento WO 2004/005342 son conocidas combinaciones de insulina y GLP-1 para el tratamiento de la diabetes.

Tews et al. (Horm Metab Res 40:172-180, 2008) dan a conocer una protección elevada frente a apoptosis inducida por citoquina o ácido graso en células β pancreáticas mediante un tratamiento combinado con agonistas del receptor GLP-1 y análogos de insulina en un sistema de ensayo celular in vitro.

10 En la práctica clínica, la cantidad de insulina a administrar se ajusta a la demanda individual de los pacientes aislados. Los pacientes aislados requieren generalmente cantidades de insulina o/y agonista de GLP-1 diferentes en cada caso. Habitualmente se administra la dosis predeterminada administrándose una cantidad determinada de una composición con concentración definida. De esto resulta que una composición que contiene insulina y GLP-1 simultáneamente, posibilita la administración de únicamente una relación determinada de insulina y GLP-1. Esto significa que solo una de ambas cantidades de insulina y GLP-1 se puede adaptar de manera óptima a la demanda del paciente. Ya que en la práctica es esencial el ajuste correcto de la cantidad de insulina administrada, se parte de que, en el caso de administración de una determinada relación de insulina respecto a GLP-1, el agonista de GLP-1 es sub- o sobredosificado, y sin embargo es casualmente correcto.

15 Se conocen diversos sistemas para la inyección de una combinación de productos activos. Los productos activos se pueden formular en una composición y poner a disposición en un dispositivo, por ejemplo en una jeringa precargada. Tal sistema posibilita ciertamente la dosificación de la combinación, pero solo en una relación de productos activos fija, como está contenida en la composición. Como se representa en este caso, esto es desfavorable para la combinación de una insulina con un agonista de GLP-1, ya que se deben administrar diferentes cantidades de insulina y de agonista de GLP-1 según demanda terapéutica.

20 Del mismo modo se pueden administrar dos productos activos en dos formulaciones separadas, que contienen respectivamente uno de ambos productos activos, y se inyectan, independientemente entre sí, con un dispositivo en cada caso (por ejemplo jeringas precargadas). En una terapia de inyección, como por ejemplo la inyección de insulina, la docilidad del paciente es una condición esencial para el éxito de la terapia. En general, en una terapia de inyección, el dolor, una fobia a las agujas, la portabilidad del dispositivo de inyección son un problema, que puede conducir a una menor docilidad. Si el paciente utiliza dos dispositivos separados para la inyección, estos problemas aumentan.

25 Un único dispositivo para la administración de insulina y un agonista de GLP-1 es ventajoso frente al empleo de dos dispositivos separados para la administración de insulina y un agonista de GLP-1 para el paciente/usuario. Además, el empleo de solo un dispositivo en lugar de dos dispositivos puede reducir el número de pasos que debe realizar el paciente/usuario, lo que reduce la frecuencia de errores en la aplicación. De este modo se reduce el riesgo de efectos secundarios no deseados.

30 Los documentos US 4,689,042, US 5,478,323, US 5,253,785 y WO 01/02039 describen dispositivos para la administración simultánea de dos productos inyectables en un paciente. Estos dispositivos contienen dos depósitos, que contienen respectivamente una composición. De este modo se pueden superar ciertamente los inconvenientes que se producen con el empleo de dos dispositivos separados. Mediante la mezcla se diluyen las concentraciones de ambos productos activos. Esto puede repercutir negativamente en la farmacocinética.

35 Mediante la dilución de la insulina en la composición administrada se puede influir sobre la farmacocinética de insulina, en especial de insulina glargina. Por lo tanto, para asegurar una acción fiable de una determinada dosis de insulina, la concentración de insulina se debía mantener lo más constante posible. La dosificación se debía efectuar esencialmente a través del volumen de composición de insulina administrada. Esto es válido también para la administración de una combinación de insulina y un agonista de GLP-1. En el caso de administración de una combinación de insulina y un agonista GLP-1, este requisito se puede cumplir solo si ambas sustancias se dosifican en una proporción fija en una composición. Si ambas sustancias se ponen a disposición en composiciones separadas y se mezclan para inyección en un dispositivo apropiado (por ejemplo del documento WO 01/02039), se puede realizar una concentración de insulina constante solo si la composición de insulina no se diluye sensiblemente a través de la composición del agonista de GLP-1. De este modo es posible una dosificación independiente de insulina y del agonista GLP-1 solo de manera limitada.

Una solución concebible sería poner a disposición los agonistas de GLP-1 en una concentración tan elevada que la dosificación del agonista GLP-1 no provocara una dilución mencionable de la composición de insulina (por ejemplo no más de un 10 %). Los polipéptidos, como insulinas (por ejemplo insulina glargina, Lantus®) o agonistas de GLP-1, no

5 se pueden concentrar a voluntad. Por una parte, la solubilidad de proteínas es limitada, y concentraciones elevadas pueden modificar el comportamiento de fluidez de la disolución. El problema más importante para la aplicación de disoluciones con concentración de productos activos elevada es la exactitud en la dosificación. A concentraciones elevadas se debían administrar volúmenes reducidos, o dosificar a otra disolución. Son conocidos dispositivos para la dosificación exacta de volúmenes menores o mínimos. No obstante, éstos son costosos y, debido a su manejo, están previstos solo para el empleo por personal formado, por ejemplo en el laboratorio. Ya que los pacientes se inyectan generalmente la insulina y/o agonistas de GLP-1, se excluye el empleo de tales dispositivos para la administración de insulinas y/o agonistas de GLP-1. Los dispositivos descritos, por ejemplo, en los documentos US 4,689,042, US 5,478,323, US 5,253,785 y WO 01/02039, con los que el paciente se puede inyectar disoluciones de productos activos, no son apropiados para la dosificación de volúmenes menores y mínimos.

Para la inyección de una combinación de una insulina y un agonista de GLP-1 se plantean los siguientes problemas:

- la relación de productos activos debe ser variable,
- mediante la concentración/dilución se influye sobre la farmacocinética de al menos uno de los productos activos (de insulina),
- 15 - mediante la concentración/dilución no se influye, o no esencialmente, sobre la farmacocinética de al menos otro producto activo (del agonista de GLP-1).

Por consiguiente, la presente invención tomaba como base la tarea de poner a disposición un medicamento que superara al menos parcialmente los inconvenientes del estado de la técnica descritos. Además se debe conseguir que se efectúe solo una administración al día en lo posible.

20 Sorprendentemente se descubrió que la combinación de una insulina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) con un agonista de GLP-1 (desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) presenta acciones sinérgicas en la regulación de glucosa en sangre en la fase postprandial y postabsortiva, en comparación con la aplicación de insulina o el agonista de GLP-1:

- 25 - mayor eficacia debido a la combinación de las acciones complementarias sobre los valores de glucosa en ayunas y postprandiales, que se complementan (ejemplos 2 y 3). La combinación mostraba un descenso de la concentración de glucosa postprandial (= tolerancia a glucosa mejorada), como en el agonista de GLP-1 por separado, y adicionalmente la reducción de glucosa postabsortiva como una insulina (ejemplo 9).
- Reducción del riesgo de una hipoglucemia (ejemplos 2-4).
- Mejor adaptación de la concentración de glucosa en sangre a valores normoglucémicos (ejemplo 8).
- 30 - Tolerancia a glucosa mejorada y reducción de concentraciones de glucosa postabsortivas (ejemplo 9).
- Las acciones sinérgicas de la combinación sobre la concentración de glucosa se observan en un intervalo de concentración del agonista de GLP-1 de un orden de magnitud (factor 10). (Ejemplo 6 comparado con los ejemplos 4 y 2). Solo en el caso de dosis de GLP-1 más reducidas, o bien mayores relaciones de insulina respecto a GLP-1, predominan las acciones de insulina.
- 35 - Mantenimiento de la función de las células β (ejemplo 10).
- Pérdida de peso/reducción del aumento de peso.
- Todos los ejemplos muestran que los agonistas de GLP-1 y las insulinas no muestran interacciones negativas.
- Mediante las acciones sobre las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas, postprandial y postabsortiva, se posibilita reducir a una vez al día el número de administraciones de la combinación.

40 En este caso se describe un medicamento que comprende al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, formulándose y/o confeccionándose el medicamento de modo que contenga la insulina y el agonista de GLP-1 en una cantidad predeterminada en cada caso, y se pueda administrar en una dosis adaptada respectivamente a la demanda de un paciente.

45 Un objeto según la invención es una combinación farmacéutica que comprende (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 40 a 500 U/ml, y (b) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 10 a 300 μ g/ml.

Otro objeto según la invención es una composición farmacéutica que comprende (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 40

a 500 U/ml, y (b) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 10 a 300 µg/ml.

La combinación o composición según la invención se emplea en especial para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, en especial de pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2.

- 5 Mediante la combinación o composición según la invención se puede adaptar mejor a los valores normoglucémicos la concentración de glucosa en sangre en pacientes con diabetes, en especial diabetes tipo 1 o tipo 2.

La combinación o composición según la invención se emplea preferentemente para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre en ayunas, postprandial y/o postabsortiva de pacientes con diabetes, en especial de pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2. De modo más preferente, la combinación o composición según la invención se emplea para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre postprandial y/o postabsortiva de pacientes con diabetes, en especial de pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2. En este contexto, ajuste significa que se alcancen esencialmente las concentraciones de glucosa en sangre normoglucémicas, o se obtenga al menos una aproximación. En especial se entiende por valores normoglucémicos concentraciones de glucosa en sangre en el intervalo normalizado (amplitud de oscilación 60-140 mg/dl, correspondiente a 3,3 hasta 7,8 mmol/l). Este intervalo de oscilación comprende concentraciones de glucosa en sangre bajo condiciones en ayunas, postprandiales y postabsortivas.

Postprandial y postabsortivo son conceptos de uso común para el especialista en el campo de diabetología. En este caso se entiende por postprandial en especial la fase tras una comida y/o tras una carga de glucosa en el experimento. Esta fase está caracterizada por un aumento y el nuevo descenso de la concentración de glucosa en la sangre, en especial en personas sanas. Como fase postabsortiva o de postabsorción, en este caso se entiende en especial la fase que sigue a la fase postprandial. La fase postprandial termina típicamente hasta 4 h después de la comida y/o carga de glucosa. La fase postabsortiva dura típicamente hasta 8 a 16 h.

Del mismo modo, la combinación o composición según la invención se emplea preferentemente para la mejora de la tolerancia a la glucosa en el caso de tratamiento de un paciente con diabetes, en especial con una diabetes tipo 1 o tipo 2. Se entiende por mejora de la tolerancia a la glucosa que, mediante la combinación o composición según la invención, se reduce la concentración de glucosa postprandial. Del mismo modo, se entiende por mejora de la tolerancia a la glucosa que, mediante la combinación o composición según la invención, se reduce la concentración de glucosa postabsortiva. Reducción significa en especial que la concentración de glucosa en sangre alcanza esencialmente valores normoglucémicos, o al menos se aproxima a los mismos. La combinación o composición según la invención puede reducir el riesgo de una hipoglucemia, que se puede producir, por ejemplo, en la fase postabsortiva. La combinación o composición según la invención se emplea preferentemente para la prevención de una hipoglucemia en el tratamiento de un paciente con diabetes, en especial con una diabetes tipo 1 o tipo 2, pudiéndose presentar la hipoglucemia en especial en la fase postabsortiva.

La combinación o composición según la invención puede adoptar la función de las células β del páncreas. La combinación o composición según la invención se emplea preferentemente para la prevención de una pérdida de función de las células β del páncreas de un paciente con diabetes, en especial con una diabetes tipo 1 o tipo 2. La pérdida de función de las células β puede ser provocada en especial por apoptosis.

La combinación o composición según la invención puede ocasionar además una pérdida de peso o/y emplearse para la prevención de un aumento de peso en pacientes con diabetes, en especial tipo I o II. En pacientes con diabetes, en especial de tipo 2, el aumento de peso y el sobrepeso son problemas frecuentes. De este modo, la administración de la combinación o composición según la invención puede favorecer una terapia para el tratamiento de un sobrepeso.

Es evidente que la combinación o composición según la invención se puede emplear para tratar más de una de las indicaciones preferentes aquí descritas en el caso de un paciente con diabetes, en especial con una diabetes tipo 1 o 2. Por lo tanto, la presente invención comprende no solo las diversas indicaciones preferentes, sino también cualquier combinación de las indicaciones. Por lo tanto, la combinación o composición según la invención se puede emplear para el tratamiento de una o varias de las indicaciones aquí descritas en el caso de pacientes con diabetes, en especial de pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, por ejemplo para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre en ayunas, postprandial y/o postabsortiva, para la mejora de la tolerancia a la glucosa, para la prevención de una hipoglucemia, para la prevención de una pérdida de función de las células β del páncreas, para la reducción de peso o/y para la prevención de un aumento de peso. Es preferente el ajuste de la concentración de glucosa en sangre en ayunas, postprandial o/y postabsortiva, la mejora de la tolerancia a la glucosa o/y la prevención de una hipoglucemia.

5 La combinación o composición según la invención se puede emplear igualmente para la producción de un medicamento para el tratamiento de una o varias de las indicaciones aquí descritas, por ejemplo para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre en ayunas, postprandial o/y postabsortiva, para la mejora de la tolerancia a la glucosa, para la prevención de una hipoglucemia, para la prevención de una pérdida de función de las células β del páncreas, para la reducción de peso o/y para la prevención de un aumento de peso.

10 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y la insulina aquí descrita, al menos una, y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂, y del agonista de GLP-1 descrito en este caso, al menos uno, se pueden emplear igualmente para la producción de un medicamento para el tratamiento de una o varias de las indicaciones descritas anteriormente, por ejemplo para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre postprandial o/y postabsortiva, para la mejora de la tolerancia a la glucosa, para la prevención de una hipoglicemia, para la prevención de una pérdida de función de las células β del páncreas, para la reducción de peso o/y para la prevención de un aumento de peso.

15 DesPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y el agonista de GLP-1 aquí descrito, al menos uno, y Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana, y la insulina aquí descrita, al menos una, se pueden poner a disposición conjuntamente en una composición farmacéutica. En este caso se ponen a disposición una primera, una segunda composición, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, que contienen respectivamente la insulina y el agonista de GLP-1. Por lo tanto, en este caso se describe un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, que contienen respectivamente al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, y que contienen al menos una insulina o/y al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones ponderales, referidas al peso total de la composición.

20 En la presente invención, "en caso dado al menos otra composición farmacéutica" significa que el medicamento aquí descrito, además de la primera y la segunda composición farmacéutica, puede comprender al menos otra composición farmacéutica. Por lo tanto, el medicamento aquí descrito puede comprender, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más composiciones farmacéuticas según la invención.

25 Son preferentes medicamentos que contienen una primera y una segunda composición farmacéutica según la invención.

Del mismo modo son preferentes medicamentos que contienen una primera, una segunda y una tercera composición farmacéutica según la invención.

Del mismo modo son preferentes medicamentos que contienen una primera, una segunda, una tercera y una cuarta composición farmacéutica según la invención.

30 Del mismo modo son preferentes medicamentos que contienen una primera, una segunda, una tercera, una cuarta y una quinta composición farmacéutica.

35 Las fracciones ponderales de al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 se pueden seleccionar en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y al menos otra composición farmacéutica de modo que las composiciones farmacéuticas contengan diferentes proporciones de insulina respecto a agonistas de GLP-1, referidas a la fracción ponderal.

40 En este caso, la primera composición puede contener la menor proporción, y la segunda composición puede contener la siguiente proporción en magnitud. En tanto esté presente al menos otra composición, ésta puede contener la siguiente proporción en magnitud. En tanto esté presente otra composición, ésta puede contener a su vez la siguiente proporción en magnitud. Por lo tanto, las composiciones pueden contener también proporciones de insulina respecto al agonista de GLP-1 que aumentan de la primera a la segunda, y en caso dado a las demás composiciones, referido a la fracción ponderal.

45 La fracción ponderal de uno de ambos productos activos, es decir, de al menos una insulina o de al menos un agonista de GLP-1, en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, se selecciona preferentemente en cada caso de modo que, mediante administración de un determinado volumen de la primera, de la segunda o/y de al menos otra composición, se pueda administrar la dosis predeterminada de este producto activo. De modo especialmente preferente, este producto activo es al menos una insulina.

50 La fracción ponderal del otro de ambos productos activos, es decir, de al menos una insulina o de al menos un agonista de GLP-1, en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica, y la otra composición farmacéutica, en caso dado al menos una, se selecciona preferentemente de modo que las proporciones de insulina

respecto a agonista de GLP-1, referidas a la fracción ponderal de la primera composición, aumentan respecto a la segunda, y en caso dado otras composiciones. Este producto activo es al menos un agonista de GLP-1.

Además, la fracción ponderal del otro de ambos productos activos en las composiciones farmacéuticas se determina de modo que se pueda seleccionar una de las composiciones farmacéuticas, de modo que se añaden en un determinado volumen la dosis de los primeros de ambos productos activos a administrar y la dosis del segundo producto activo a administrar. De esta manera se selecciona una composición farmacéutica que contiene la proporción deseada.

Teóricamente, para cada una de las proporciones, deseadas desde el punto de vista terapéutico, de fracciones ponderales de al menos una insulina respecto a al menos un agonista de GLP-1, se podía poner a disposición una composición farmacéutica para obtener una dosificación óptima según demanda para ambos productos activos para cada paciente.

Es suficiente un número determinado de composiciones farmacéuticas para obtener las dosificaciones para ambos productos activos necesarias en la práctica. Para cada paciente se determina un determinado intervalo de dosificación dentro de un rango razonable desde el punto de vista terapéutico para cada uno de ambos productos activos. En este caso, la dosis a administrar para un determinado paciente debe oscilar esencialmente dentro de este intervalo de dosificación, sin que se presente una sobre- o una subdosificación.

Sorprendentemente se descubrió que las acciones sinérgicas de la combinación de una insulina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) y de un agonista de GLP-1 (desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) sobre la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo se presentan en un intervalo de concentración de agonista de GLP-1 de un orden de magnitud (factor 10). Ya que la cantidad de insulina se debe adaptar primeramente al paciente individual, y dosificar de manera precisa, el intervalo de concentración sinérgico del agonista de GLP-1 permite que una composición farmacéutica según la invención, que contiene una proporción de al menos una insulina respecto a al menos un agonista de GLP-1, cubra un intervalo terapéutico de dosificaciones de insulina, junto con la correspondiente cantidad sinérgica de agonista de GLP-1. La proporción se puede seleccionar de modo que a cada dosificación de insulina deseada corresponda una dosificación de al menos un agonista de GLP-1 que se sitúa dentro del intervalo deseado, por ejemplo del intervalo sinérgico. Como se ha explicado anteriormente, las proporciones de la primera, segunda, y en caso dado de al menos otra composición de medicamento, se pueden seleccionar además de modo que las proporciones aumenten de la primera respecto a la segunda, y en caso dado respecto a la otra composición, al menos una. Si la dosificación de GLP-1 en la dosificación de insulina deseada de una composición (por ejemplo de la primera composición) está fuera (generalmente por encima) del intervalo de dosificación deseado del agonista de GLP-1, la siguiente composición (por ejemplo la segunda composición) u otra composición se selecciona con una mayor proporción de al menos una insulina respecto a al menos un agonista de GLP-1 para la aplicación, en la que la cantidad de agonista de GLP-1 en la dosis de insulina deseada se sitúa en el intervalo deseado. Las proporciones de la primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición de medicamento se pueden seleccionar además de modo que los intervalos de dosificaciones de insulina, que corresponden a las dosificaciones de al menos un agonista de GLP-1 deseadas, se conecten o/y se solapen. Preferentemente, los intervalos se solapan. Solapamiento significa en especial que se pueden seleccionar al menos dos composiciones, que contienen, con la dosificación de al menos una insulina deseada, respectivamente una cantidad de al menos un agonista de GLP-1, que se sitúa dentro del intervalo de dosificación deseado.

A modo de ejemplo, son suficientes 3 composiciones para ajustar la dosis de al menos una insulina para un paciente individual a un valor seleccionado a partir del intervalo de 15 a 80 unidades de insulina, y dosificar simultáneamente a los los agonistas de GLP-1 con una cantidad dentro del intervalo de 10 a 20 µg (véase ejemplo 11).

Del mismo modo, en este caso se pone a disposición un medicamento, en el que la proporción se selecciona de modo que, para a dosificación de agonista de GLP-1 deseada corresponda una dosificación de al menos una insulina, que se sitúa dentro del intervalo deseado, por ejemplo del intervalo sinérgico. Las proporciones de la primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición de medicamento, se pueden seleccionar además de modo que los intervalos de dosificaciones de agonistas de GLP-1, que corresponden a las dosificaciones de al menos una insulina deseadas, se conecten o/y se solapen. Preferentemente, los intervalos se solapan. En este contexto, solapamiento significa en especial que se pueden seleccionar al menos dos composiciones, que contienen, con la dosificación de al menos una insulina deseada, respectivamente una cantidad de al menos un agonista de GLP-1, que se sitúa dentro del intervalo de dosificación deseado.

El medicamento aquí descrito contiene preferentemente como máximo 10 composiciones farmacéuticas como se definen anteriormente, de modo más preferente un máximo de 5, un máximo de 4, un máximo de 3 o 2 composiciones farmacéuticas. Las composiciones aquí descritas pueden contener al menos una insulina en fracciones ponderales

idénticas o diferentes en cada caso. A modo de ejemplo, al menos dos de las composiciones aquí descritas pueden contener al menos una insulina en una fracción ponderal sensiblemente idéntica.

Es preferente que la primera, segunda, y en caso dado la otra composición, contengan al menos una insulina en una fracción ponderal sensiblemente idéntica, y al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones ponderales.

- 5 Las composiciones aquí descritas pueden contener al menos un agonista de GLP-1 en fracciones ponderales idénticas o diferentes en cada caso. A modo de ejemplo, al menos dos de las composiciones aquí descritas pueden contener al menos un agonista de GLP-1 en una fracción ponderal sensiblemente idéntica.

Es igualmente preferente que la primera, segunda, y en caso dado la otra composición, contengan al menos un agonista GLP-1 en una fracción sensiblemente idéntica, y al menos una insulina en diferentes fracciones ponderales.

- 10 Además de la primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición, el medicamento aquí descrito puede contener al menos otra composición farmacéutica, que contiene al menos una insulina o al menos un agonista de GLP-1. Del mismo modo, el medicamento aquí descrito puede contener al menos otra composición farmacéutica, que contiene al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 en una proporción de fracciones ponderales como la primera, segunda, o en caso dado otra composición farmacéutica aquí descritas.

- 15 En este caso se describe además un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, comprendiendo la primera composición farmacéutica al menos una insulina, y la segunda composición farmacéutica al menos un agonista de GLP-1, y estando formulado y/o confeccionado el medicamento para la administración independiente de la primera y la segunda composición farmacéutica.

- 20 El ejemplo 12 muestra de qué modo se puede formar una combinación de dos o más productos activos para que, en el caso de combinación de dos o más composiciones, ambos productos activos se puedan administrar en cualquier cantidad y en cualquier proporción respectiva. En este caso se considera que al menos uno de los productos activos no se debe diluir mediante la combinación (por ejemplo mezclado directamente antes de la administración).

- 25 En este caso se pone a disposición un medicamento que comprende un primer producto activo y un segundo producto activo, y en caso dado al menos otro producto activo, pudiéndose a disposición estos productos activos en una primera, una segunda, y en caso dado al menos otra composición. El primer producto activo está contenido en todas las composiciones. El segundo producto activo está contenido en la segunda formulación, y el otro producto activo, en caso dado al menos uno, está contenido en la otra composición opcional, al menos una. De este modo, la segunda y cada composición adicional contienen el primer producto activo combinado con otro producto activo.

- 30 De este modo, en este caso se describe un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, comprendiendo la primera composición farmacéutica al menos un primer producto activo, y comprendiendo la segunda composición farmacéutica al menos un primer producto activo y al menos un segundo producto activo, y comprendiendo al menos otra composición farmacéutica al menos un primer y al menos otro producto activo. En este caso, los productos activos pueden ser cualquier producto activo.

- 35 La primera composición contiene preferentemente como producto activo al menos solo un primer producto activo.

La primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición, pueden contener el primer producto activo en una fracción ponderal sensiblemente igual, o en diferentes fracciones ponderales, referidas al peso total de la composición.

- 40 Es preferente que la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, contengan el primer producto activo en fracciones ponderales sensiblemente iguales, referidas al peso total de la composición. De este modo se puede conseguir el empleo de cualquier proporción de la primera y la segunda, y en caso dado cualquier proporción de la primera y de al menos otra composición, efectuándose la dosificación del primer producto activo a través de la cantidad total de composiciones administradas. A través de la proporción de ambas composiciones se puede añadir con dosificación de una vez la cantidad de producto activo, que está contenido solo en la segunda, y en caso dado en al menos otra composición. Por lo tanto,
- 45 de este modo se puede dosificar sin más cualquier cantidad deseada y cualquier proporción deseada del primero respecto al segundo producto activo, y en caso dado del primer producto activo respecto a otro producto activo, sin que se modifique la concentración del primer producto activo.

- 50 El primer producto activo puede ser al menos una insulina. El segundo producto activo puede ser al menos un agonista de GLP-1. Es preferente un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, comprendiendo la primera

composición farmacéutica al menos una insulina, y comprendiendo la segunda composición farmacéutica al menos una insulina, y al menos un agonista de GLP-1, y comprendiendo al menos la otra composición farmacéutica al menos una insulina y al menos otro producto activo.

De modo preferente, la primera composición contiene al menos una insulina únicamente.

- 5 El otro producto activo puede ser cualquier producto activo. En especial, el otro producto activo es un producto activo que se emplea para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y/o tipo 2), estando incluidos concomitantemente también productos activos para el tratamiento de enfermedades acompañantes de la diabetes.

La primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición pueden contener la insulina en una fracción ponderal sensiblemente igual, o en diferentes fracciones ponderales, referidas al peso total de la composición.

- 10 Es preferente que la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, contengan la insulina en fracciones ponderales sensiblemente iguales, referidas al peso total de la composición. De este modo se puede conseguir el empleo de cualquier proporción de la primera y la segunda, y en caso dado cualquier proporción de la primera y de al menos otra composición, efectuándose la dosificación del primer producto activo a través de la cantidad total de composiciones administradas. A través de la
15 proporción de ambas composiciones se puede añadir con dosificación de una vez la cantidad de producto activo, que está contenido solo en la segunda, y en caso dado en al menos otra composición. Por lo tanto, de este modo se puede dosificar sin más cualquier cantidad deseada y cualquier proporción deseada de insulina respecto a agonista de GLP-1, y en caso dado de insulina respecto a otro producto activo, sin que se modifique la concentración de al menos una insulina.

- 20 En este caso, por "fracciones ponderales sensiblemente iguales" de un producto activo en dos composiciones se entiende que una de ambas composiciones contiene el producto activo en una fracción ponderal que es más elevada que su fracción ponderal en la otra composición, por ejemplo en no más de un 10 %, no más de un 5 %, no más de un 1 %, o no más de un 0,1 %.

- 25 Del mismo modo, el primer producto activo puede ser al menos un agonista de GLP-1. El segundo producto activo puede ser al menos una insulina. Es preferente un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, comprendiendo la primera composición farmacéutica al menos un agonista de GLP-1, y comprendiendo la segunda composición farmacéutica al menos un agonista de GLP-1 y al menos una insulina, y comprendiendo al menos la otra composición farmacéutica al menos un agonista de GLP-1 y al menos otro producto activo.

- 30 La primera composición contiene preferentemente como producto activo solo al menos un agonista de GLP-1.

- La primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición, pueden contener los agonistas de GLP-1 en una fracción ponderal sensiblemente igual, o en fracciones ponderales diferentes, referidas al peso total de la composición. Es preferente que la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica, y en caso al menos la
35 otra composición farmacéutica, contengan al menos un agonista de GLP-1 en fracciones ponderales sensiblemente iguales, referidas al peso de la composición.

El medicamento aquí descrito presenta varias ventajas frente a composiciones del estado de la técnica, que están constituidas por composiciones separadas con un producto activo en cada caso, en especial con una insulina, o bien un agonista GLP-1:

- 40 - la proporción del primer producto activo respecto al segundo producto activo, y en caso dado del primer producto activo respecto a al menos otro producto activo, se puede seleccionar libremente por el usuario.
- Ya que el primer producto activo está presente en todas las composiciones, en especial en fracciones ponderales iguales, este producto activo no se diluye cuando la primera composición se mezcla con el segundo, y en caso dado otras composiciones. Esto es importante para productos activos, como por ejemplo insulina, en los que se influye sobre la farmacocinética mediante la concentración/dilución.
- 45 - El volumen de inyección se reduce (véase ejemplo 12). De este modo se reduce la dilución del segundo producto activo (por ejemplo de un agonista de GLP-1), y en caso dado de otro producto activo.

- Otro objeto según la invención es un kit que comprende una combinación o composición según la invención. El kit según la invención puede ser determinado para la aplicación a través de personal médico, o a través de no
50 profesionales en medicina, en especial el propio paciente o personas auxiliares, como parientes. Además se describe un kit en el que las composiciones farmacéuticas individuales de medicamento aquí descrito están reunidas en

envases separados, de modo que el paciente puede seleccionar composiciones adaptadas a la actual necesidad, y administrar una cantidad correspondiente a la demanda. El kit aquí descrito comprende, por ejemplo, el medicamento según la invención en forma de un juego de jeringas, ampollas de vidrio y/o lápices, que contienen una composición según la invención.

5 La combinación o composición según la invención se puede administrar por diversas vías. La combinación o composición según la invención se puede administrar por vía parenteral. La combinación o composición se puede inyectar, pudiéndose emplear sistemas de inyección con o sin aguja. Además, la combinación o composición se puede administrar por inhalación. En este caso se pueden inhalar composiciones líquidas, o se pueden inhalar las composiciones en forma de polvo. Además, la combinación o composición según la invención se puede administrar por spray, en especial spray nasal. Además, la combinación o composición según la invención se puede administrar a través de un sistema transdérmico. El especialista conoce estos métodos de administración y puede formular la combinación o composición según la invención de modo que se pueda administrar eficazmente a través de estos métodos de administración. Es preferente que las composiciones según la invención sean líquidas. Además es preferente que la combinación o composición según la invención se administre por vía parenteral, en especial que se inyecte.

Otro objeto de la presente invención es un dispositivo para la administración de la combinación o composición según la invención. Este dispositivo comprende las composiciones farmacéuticas, que están contenidas en el medicamento según la invención, en depósitos separados, y posibilita la dosificación de las composiciones farmacéuticas independientemente entre sí. El dispositivo según la invención puede ser un dispositivo para la administración parenteral. El dispositivo según la invención puede ser un dispositivo para la inyección con o sin aguja. El dispositivo puede ser además un dispositivo para inhalación, inhalándose composiciones líquidas, o las composiciones se pueden inhalar en forma de polvo. Además, el dispositivo puede ser un dispositivo para la administración de un spray, en especial de un spray nasal. Además, el dispositivo puede ser un sistema de administración transdérmico. Es preferente que el dispositivo según la invención sea un dispositivo para la administración parenteral, en especial un dispositivo de inyección.

“Confección” es un concepto que es conocido por el especialista y se denomina tratamiento final, por ejemplo porcionado y envasado de medicamentos para empleo por el consumidor final, en la farmacología. En la presente invención, “confeccionado” o “confección” significa en especial que las composiciones farmacéuticas según la invención están envasadas en una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de manera apropiada, para posibilitar la selección descrita de al menos una de las composiciones del medicamento aquí descrito para la dosificación deseada de al menos una insulina y de al menos un agonista de GLP-1. En especial está prevista una administración parenteral, preferentemente una inyección, de modo más preferente para la inyección subcutánea. Un envase apropiado es, por ejemplo, una jeringa o un recipiente de vidrio con un cierre apropiado, del cual se pueden extraer dosis aisladas, eficaces desde el punto de vista terapéutico, en caso necesario. Son igualmente apropiadas lápices de inyección (“lápices”, “pens”) para la administración de insulina, que comprenden un depósito (por ejemplo un patrón cartucho), que contiene una composición farmacéutica según la invención.

“Formular” o “formulación” es un concepto que es conocido por el especialista y, en el campo de la farmacología, designa la producción de medicamentos y composiciones farmacológicas, y el preparado con sustancias auxiliares. En la presente solicitud, “Formular” o “formulación” significa en especial que la composición según la invención se pone a disposición en una forma apropiada, que posibilita una administración de una cantidad de productos activos eficaz desde el punto de vista terapéutico. En especial está prevista una formulación para la administración parenteral, preferentemente para la inyección, de modo más preferente para la inyección subcutánea.

En este caso, el concepto “agonista de GLP-1” incluye GLP-1, análogos y derivados de los mismos, exendina-3, y análogos y derivados de los mismos, exendina-4 y análogos y derivados de los mismos. Las composiciones según la invención comprenden uno o varios, seleccionados independientemente entre sí, a partir de grupo constituido por péptidos-1 tipo glucagón (GLP-1), análogos y derivados de GLP-1, exendina-3, análogos y derivados de exendina-3, exendina-4, análogos y derivados de exendina-4 y sales tolerables farmacológicamente. Además se incluyen sustancias que presentan la actividad biológica de GLP-1.

Se describen análogos y derivados de GLP-1, por ejemplo, en el documento WO 98/08871, se pueden encontrar exendina-3, análogos y derivados de exendina-3, exendina-4 y análogos y derivados de exendina-4, en los documentos WO 01/04156, WO 98/30231, US 5,424,286, en la solicitud EP 99 610043.4, en el documento WO 2004/005342 y el documento WO 04/035623. Estos documentos están incluidos en este caso mediante referencia. La exendina-3, exendina-4, descritas en estos documentos, y los análogos y derivados de las mismas descritos en los mismos, se pueden emplear como agonistas de GLP-1 en las composiciones de la presente invención. Del mismo modo se puede emplear cualquier combinación de exendina-3, exendina-4, descritas en estos documentos, y de los análogos y derivados descritos en los mismos, como agonistas de GLP-1. El agonista de GLP-1, al menos uno, se

selecciona preferentemente a partir del grupo constituido por exendina-4, análogos y derivados de exendina-4, y sales tolerables desde el punto de vista farmacológico.

Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado a partir del grupo constituido por:

H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂,

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

H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₅-NH₂, y sales de los mismos tolerables desde el punto de vista farmacológico.

Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado a partir de un grupo constituido por:

desPro³⁶ [Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶ [IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

10 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-2 (1-39),

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

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

15 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39), y sales de los mismos tolerables desde el punto de vista farmacológico.

Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado a partir de un grupo como se describe en el anterior párrafo, en los que se ha añadido el péptido -Lys₆-NH₂ a los extremos de C de los análogos de exendina-4.

20 Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado a partir de un grupo constituido por:

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂

des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39) -NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,

H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,

25 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

H- des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39) -NH₂,

30 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,

- H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 5 H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39) -NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39) -NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 10 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39) -NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
- 15 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39) -NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, y sales de los mismos tolerables desde el punto de vista farmacológico.
- 20 Otro agonista de GLP-1 preferente se selecciona a partir de un grupo constituido por Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoil)))GLP-1(7-37) [liraglutida] y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico.
- Otro agonista de GLP-1 preferente es AVE0010. AVE0010 presenta la secuencia: des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Esta substancia se da a conocer como SEQ ID NO:93 en el documento WO 01/04156. Son igualmente preferentes sales de AVE0010 tolerables desde el punto de vista farmacéutico.
- 25 El concepto “al menos un agonista de GLP-1” incluye combinaciones de los agonistas de GLP-1 descritos en este caso, que se emplean en las composiciones según la invención, por ejemplo cualquier combinación de dos o más agonistas de GLP-1 seleccionados a partir de los agonistas de GLP-1 descritos en este caso. El agonista de GLP-1, al menos uno, se selecciona además, preferentemente de modo independiente entre sí, a partir de exendina-4, des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoil)))GLP-1(7-37) [liraglutida] y sales de la misma tolerables desde el punto de vista farmacológico.
- 30

Las composiciones aquí descritas contienen los agonistas de GLP-1 en una cantidad de 10 µg/ml a 20 mg/ml, preferentemente 25 µg/ml a 15 mg/ml. Para los agonistas de GLP-1 disueltos en medio ácido a neutro es válido preferentemente 20 µg/ml a 300 µg/ml, y para los neutros a básicos preferentemente 500 µg/ml a 10 mg/ml. Para análogos de exendina-4 son preferentes 20 µg/ml a 150 µg/ml.

- 5 Como se describe en este caso, el concepto "insulina" comprende no solo insulinas no modificadas, sino también análogos de insulina, derivados de insulina y metabolitos de insulina. Las composiciones descritas en este caso comprenden uno o varios seleccionados a partir del grupo constituido por insulinas (por ejemplo insulinas no modificadas), análogos de insulina, derivados de insulina y metabolitos de insulina, y cualquier combinación de los mismos.
- 10 La insulina, al menos una, se puede seleccionar, independientemente entre sí, a partir del grupo constituido por insulinas de vaca, análogos, derivados y metabolitos de las mismas, insulinas de cerdo, análogos, derivados y metabolitos de las mismas, e insulinas humanas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas. La insulina, al menos una, se selecciona independientemente entre sí a partir de insulinas humanas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas.
- Además, una insulina aquí descrita se puede seleccionar independientemente a partir de insulinas no modificadas, en especial a partir de insulinas de vaca, insulinas de cerdo e insulinas humanas.
- 15 La insulina, al menos una, se puede seleccionar independientemente a partir del grupo constituido por insulinas de vaca, insulinas de cerdo e insulinas humanas. De modo más preferente, la insulina, al menos una, se selecciona independientemente a partir de insulinas humanas. Una insulina aquí descrita se puede seleccionar a partir de insulinas no modificadas, en especial a partir de insulinas de vaca, insulinas de cerdo e insulinas humanas.
- Los derivados de insulina aquí descritos son derivados de una insulina que se presenta en la naturaleza o/y un análogo de insulina, que se puede obtener mediante modificación química. La modificación química puede consistir, por ejemplo, en la adición de uno o varios grupos químicos determinados a uno o varios aminoácidos.
- 20 Los análogos de insulina que se describen en los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 885 961, EP 0 419 504, WO 92/00321, las solicitudes de patente alemanas N^o 10 2008 003 568.8 y N^o 10 2008 003 566.1 y el documento EP-A 0 368 187, pueden ser componente de las composiciones aquí descritas.
- 25 Un análogo de insulina preferente aquí descrito se puede seleccionar a partir del grupo constituido por Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana (insulina glargin, Lantus); Arg(A0)-His(A8)-Glu(A15)-Asp(A18)-Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana amida, Lys(B3)-Glu(B29)-insulina humana; Lys^{B28}Pro^{B29}insulina humana (insulina lispro), B28 Asp-insulina humana (insulina aspart), insulina humana, en la que la prolina en la posición B28 se substituyó por Asp, Lys, Leu, Val o Ala, y en la que se puede substituir Lys por Pro en posición B29; AlaB26-insulina humana; Des(B28-B30)-insulina humana; Des(B27)-insulina humana o B29Lys(ε-tetradecanoil),des(B30)-insulina humana (insulina detemir).
- 30 Un derivado de insulina preferente aquí descrito se puede seleccionar a partir del grupo constituido por B29-N-miristoil-des(B30) insulina humana, B29-N-palmitoil-des(B30) insulina humana, B29-N-miristoil insulina humana, B29-N-palmitoil insulina humana, B28-N-miristoil Lys^{B28}Pro^{B29} insulina humana, B28-N-palmitoil-Lys^{B28}Pro^{B29} insulina humana, B30-N-miristoil-Thr^{B29}Lys^{B30} insulina humana, B30-N-palmitoil- Thr^{B29}Lys^{B30} insulina humana, B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30) insulina humana, B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30) insulina humana, B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil)-des(B30) insulina humana y B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil) insulina humana.
- 35 Un derivado de insulina más preferente aquí descrito se selecciona a partir del grupo constituido por Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana, Lys^{B28}Pro^{B29} insulina humana (insulina lispro), B28 Asp insulina humana (insulina aspart), B29Lys(ε-tetradecanoil),desB30 insulina humana (insulina detemir).
- 40 El concepto "al menos una insulina" incluye combinaciones de las insulinas, los análogos, derivados y metabolitos de las mismas aquí descritos, que se emplean en las composiciones aquí descritas, por ejemplo cualquier combinación de dos o más insulinas, análogos, derivados y metabolitos aquí descritos.
- Las composiciones aquí descritas contienen 60-6000 nmol/ml, preferentemente 240-3000 nmol/ml de una insulina, como se define en este caso. Una concentración de 240-3000 nmol/ml corresponde, según insulina empleada, aproximadamente a una concentración de 1,4-35 mg/ml o 40-500 unidades/ml.
- 45 En el concepto 2 a 10, preferentemente 3 a 5 pens-cover-all, las composiciones se sitúan en el intervalo de 20 µg/ml de agonista de GLP-1 y 100 U/ml de insulina hasta 300 µg/ml de agonista de GLP-1 y 500 U/ml de insulina. Son preferentes los siguientes intervalos de concentración: 25 µg/ml y 100 U/ml, 33 µg/ml y 100 U/ml, 40 µg/ml y 100 U/ml, 66 µg/ml y 100 U/ml, así como 75 µg/ml y 100 U/ml.

El intervalo de dosificación de insulina deseado es especialmente una dosificación con acción sinérgica. En este caso, los valores se sitúan en 5 a 100 U, preferentemente en 15 a 80 U. Para los agonistas de GLP-1, los valores para el intervalo de dosificación se sitúan en 5 µg a 2 mg, preferentemente en 10 µg a 1,8 mg, de modo especialmente preferente en 10 µg a 30 µg.

5 La forma de administración preferente de las composiciones farmacéuticas de la presente invención son composiciones líquidas, que son apropiadas en especial para la administración parenteral, de modo especialmente preferente para la inyección, del modo más preferente para la inyección subcutánea. La composición farmacéutica de la presente invención es apropiada en especial para la inyección diaria.

10 La composición farmacéutica de la presente invención puede presentar un pH ácido o fisiológico. Un intervalo de pH ácido se sitúa preferentemente en el intervalo de pH 1 - 6,8, de modo más preferente pH 3,5 - 6,8, de modo aún más preferente pH 3,5 - 4,5, del modo más preferente a un pH de aproximadamente 4,0-4,5. Un pH fisiológico se sitúa preferentemente en el intervalo de pH de 4,0 -8,5, de modo más preferente pH 5,0 a 8,5, de modo aún más preferente pH 6,0 a 8,5.

15 La composición según la invención puede contener un agente conservante apropiado. Agentes conservantes apropiados son, por ejemplo, fenol, m-cresol, alcohol bencílico y/o p-hidroxibenzoato.

20 La composición según la invención puede contener además un tampón apropiado. Como sustancias tampón, en especial para el ajuste de un valor de pH entre aproximadamente 4,0 y 8,5, se pueden emplear, por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, fosfato sódico, etc. Por lo demás, para el ajuste del valor de pH también son apropiados ácidos inofensivos fisiológicamente diluidos (típicamente HCl), o bien hidróxidos (típicamente NaOH). Concentraciones preferentes de tampón, así como de las correspondientes sales, se sitúan en el intervalo de 5 - 250 mM, más preferentemente en el intervalo de 10 - 100 mM. La composición según la invención puede contener iones cinc. La concentración de los iones cinc se sitúa preferentemente en el intervalo 0 µg/ml a 500µg/ml, de modo más preferente de 5 µg a 200 µg cinc/ml.

25 La composición según la invención puede contener además agentes de isotonzación apropiados. Son apropiados, por ejemplo, glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos de calcio o magnesio, como CaCl₂, etc. Glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa se sitúan habitualmente en el intervalo de 100 - 250 mM, NaCl en una concentración de hasta 150 mM.

30 La composición según la invención puede contener además un agente tensioactivo. Un agente tensioactivo puede aumentar en gran medida la estabilidad de composiciones de insulina ácidas. Por lo tanto, se pueden producir incluso composiciones que garantizan durante varios meses una estabilidad superior frente a gérmenes de agregación hidrófobos en el caso de carga térmica.

35 El agente tensioactivo se selecciona preferentemente a partir del grupo constituido por ésteres y éteres parciales y de ácidos grasos de alcoholes polivalentes, como glicerol y sorbitol, polioles; seleccionándose los ésteres y éteres parciales y de ácidos grasos de glicerol y sorbitol a partir de un grupo que contiene Span[®], Tween[®], Myrj[®], Brij[®], Cremophor[®]; seleccionándose los polioles a partir del grupo polipropilenglicoles, polietilenglicoles, poloxámeros, polisorbatos, pluronics, tetronics. Concentraciones de agentes tensioactivos preferentes se sitúan en el intervalo de 5 - 200 µg/ml, preferentemente de 5 -120µg/ml, y de modo especialmente preferente de 20 - 75 µg/ml.

La composición según la invención puede contener además otros aditivos, como por ejemplo sales, que retardan la liberación de al menos una insulina.

40 Un objeto aquí descrito es un medicamento como se describe en este caso, que comprende al menos una insulina seleccionada independientemente a partir de Lys^{B28}Pro^{B29} insulina humana (insulina lyspro), B28 Asp insulina humana (insulina aspart), B29Lys(ε-tetradecanoil), desB30 insulina humana (insulina detemir), e insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana), y que comprende AVE0010 o/y una sal del mismo tolerable desde el punto de vista farmacológico. Otro objeto especialmente preferente es un medicamento como se describe en este caso, que comprende insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) y AVE0010 (des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico. Las composiciones de estos medicamentos especialmente preferentes presentan preferentemente un pH ácido de 1 - 6,8, más preferentemente pH 3,5 - 6,8, de modo aún más preferente pH 3,5 - 5,0, del modo más preferente a un pH de aproximadamente 4,0 a 4,5. Las composiciones de estos medicamentos especialmente preferentes pueden contener además un agente tensioactivo como se describe en este caso.

50

Otro objeto según la invención es una combinación de insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) y AVE0010 (des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico.

5 En especial es un objeto de la invención una combinación farmacéutica que comprende Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 100 a 500 µg/ml.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacéutico en una concentración de 20 a 150 µg/ml.

10 Otro objeto más de la invención es una composición farmacéutica que comprende Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 100 a 500 µg/ml.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacéutico en una concentración de 20 a 150 µg/ml.

15 Otro objeto aquí descrito es un procedimiento para el tratamiento de un paciente con un medicamento según la invención, o un kit como se describe en este caso.

20 El procedimiento aquí descrito para el tratamiento de un paciente comprende la administración de un medicamento aquí descrito, que comprende al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, formulándose y/o confeccionándose el medicamento de modo que contenga la insulina y el agonista de GLP-1 en una cantidad predeterminada en cada caso, y se pueda administrar en una dosis adaptada respectivamente a la demanda de un paciente.

25 El procedimiento comprende en especial la administración de un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, que comprenden respectivamente al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, y contienen al menos una insulina y/o al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones ponderales, referidas al peso total de la composición, comprendiendo el procedimiento:

- (a) selección de una dosis de al menos una insulina, que se debe administrar,
- (b) selección de una dosis de al menos un agonista de GLP-1, que se debe administrar,
- (c) selección de una composición a partir de la primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición de medicamento, que contiene las dosis de (a) y (b) en una concentración, de modo que las dosis de (a) y (b) se presentan en el mismo volumen, y
- (d) determinación y administración de una cantidad que corresponde a las dosis de (a) y (b).

La determinación de la dosis tras el paso (a) o/y el paso (b) se efectúa según la demanda individual del paciente.

35 El paso (c) del procedimiento de tratamiento aquí descrito se puede llevar a cabo por medio de una tabla. Esta tabla puede ser componente del medicamento aquí descrito. El ejemplo 11 contiene un ejemplo de un comprimido aquí descrito. El procedimiento para el tratamiento de un paciente puede comprender en especial la administración de un medicamento, comprendiendo el medicamento una primera segunda composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, comprendiendo la primera composición farmacéutica al menos un primer producto activo, y comprendiendo la segunda composición farmacéutica al menos un primer producto activo y al menos un segundo producto activo, y comprendiendo al menos otra composición farmacéutica al menos un primer producto activo y al menos otro producto activo, y comprendiendo el procedimiento los pasos:

- (i) selección de una dosis de al menos un primer producto activo, que se debe administrar, y determinación de la cantidad total de la primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición, de modo que la dosis de al menos un primer producto activo seleccionada está contenida en la cantidad total,
- 45 (ii) selección de una dosis de al menos un segundo producto activo, que se debe administrar, y determinación de la cantidad de la segunda composición, de modo que la dosis seleccionada de al menos un segundo producto activo está contenida en la cantidad de la segunda composición,

- (iii) en caso dado selección de una dosis de al menos otro producto activo, que se debe administrar, y determinación de la cantidad de al menos otra composición, de modo que la dosis de al menos otro producto activo seleccionada está contenida en la cantidad de al menos otra composición,
- 5 (iv) administración de una cantidad de la primera composición a los pacientes, correspondiendo la cantidad administrada a la cantidad total según el paso (i) menos la cantidad de la segunda composición según el paso (ii), y en caso dado menos la cantidad de al menos otra composición según el paso (iii), y
- (v) administración de la cantidad de la segunda composición, que se determinó en el paso (ii), y en caso dado de la cantidad de al menos otra composición, que se determinó en el paso (iii), a los pacientes.

10 El primer producto activo puede ser una insulina, y el segundo producto activo puede ser un agonista de GLP-1. De este modo, el procedimiento para el tratamiento de un paciente puede comprender en especial la administración de un medicamento, comprendiendo el medicamento una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, comprendiendo la primera composición farmacéutica al menos una insulina, y comprendiendo la segunda composición farmacéutica al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, y comprendiendo al menos otra composición farmacéutica al menos una insulina y al menos otro producto activo, y comprendiendo el procedimiento los pasos:

- (i) selección de una dosis de al menos un primer producto activo, que se debe administrar, y determinación de la cantidad total de la primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición, de modo que la dosis de al menos un primer producto activo seleccionada está contenida en la cantidad total,
- 20 (ii) selección de una dosis de al menos un agonista de GLP-1, que se debe administrar, y determinación de la cantidad de la segunda composición, de modo que la dosis seleccionada de al menos un agonista de GLP-1 está contenida en la cantidad de la segunda composición,
- (iii) en caso dado selección de una dosis de al menos otro producto activo, que se debe administrar, y determinación de la cantidad de al menos otra composición, de modo que la dosis de al menos otro producto activo seleccionada está contenida en la cantidad de al menos otra composición,
- 25 (iv) administración de una cantidad de la primera composición a los pacientes, correspondiendo la cantidad administrada a la cantidad total según el paso (i) menos la cantidad de la segunda composición según el paso (ii), y en caso dado menos la cantidad de al menos otra composición según el paso (iii), y
- (v) administración de la cantidad de la segunda composición, que se determinó en el paso (ii), y en caso dado de la cantidad de al menos otra composición, que se determinó en el paso (iii), a los pacientes.

30 El primer producto activo puede ser un agonista de GLP-1, y el segundo producto activo puede ser una insulina. De este modo, el procedimiento para el tratamiento de un paciente puede comprender en especial la administración de un medicamento, comprendiendo el medicamento una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, comprendiendo la primera composición farmacéutica al menos un agonista de GLP-1, y comprendiendo la segunda composición farmacéutica al menos un agonista de GLP-1 y al menos una insulina, y comprendiendo al menos otra composición farmacéutica al menos un agonista de GLP-1 y al menos otro producto activo, y comprendiendo el procedimiento los pasos:

- (i) selección de una dosis de al menos un agonista de GLP-1, que se debe administrar, y determinación de la cantidad total de la primera, segunda, y en caso dado al menos otra composición, de modo que la dosis de al menos un agonista de GLP-1 está contenida en la cantidad total,
- 40 (ii) selección de una dosis de al menos una insulina, que se debe administrar, y determinación de la cantidad de la segunda composición, de modo que la dosis seleccionada de al menos una insulina está contenida en la cantidad de la segunda composición,
- (iii) en caso dado selección de una dosis de al menos otro producto activo, que se debe administrar, y determinación de la cantidad de al menos otra composición, de modo que la dosis de al menos otro producto activo seleccionada está contenida en la cantidad de al menos otra composición,
- 45 (iv) administración de una cantidad de la primera composición a los pacientes, correspondiendo la cantidad administrada a la cantidad total según el paso (i) menos la cantidad de la segunda composición según el paso (ii), y en caso dado menos la cantidad de al menos otra composición según el paso (iii), y
- (v) administración de la cantidad de la segunda composición, que se determinó en el paso (ii), y en caso dado de la cantidad de al menos otra composición, que se determinó en el paso (iii), a los pacientes.
- 50

Los pasos (i), (ii) o/y (iii) se pueden llevar a cabo por medio de al menos una tabla, que puede ser componente del medicamento. Para cada uno de los pasos (i), (ii) y (iii) puede estar prevista una tabla de modo independiente entre sí.

5 El procedimiento de tratamiento aquí descrito se puede emplear en especial para el tratamiento de pacientes con diabetes, en especial con diabetes tipo 1 o II. El procedimiento se emplea preferentemente para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre en ayunas, postprandial o/y postabsortiva, para la mejora de la tolerancia a la glucosa, para la prevención de una hipoglucemia, para la prevención de una pérdida de función de las células β del páncreas, para la reducción de peso o/y para la prevención de un aumento de peso.

10 En este caso se describe un procedimiento para la producción de un medicamento aquí descrito, que comprende formulación o/y confección, de modo que contiene la insulina y el agonista de GLP-1 en una cantidad predeterminado en cada caso, y se puede administrar en una dosis adaptada respectivamente a la demanda de un paciente. En el procedimiento según la invención, el medicamento se formula y confecciona preferentemente de modo que se pueda obtener un medicamento aquí descrito, por ejemplo un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica, y en caso dado al menos otra composición farmacéutica, que comprenden al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, y que contiene al menos una insulina y/o al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones ponderales, referidas al peso total de la composición.

15 Otro objeto según la invención es un procedimiento para la producción de una composición según la invención, que comprende formulación y/o confección de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

La invención se ilustra mediante las siguientes figuras y el siguiente ejemplo, sin que éstos limiten la invención de ningún modo.

Leyendas a las figuras

20 Fig. 1: diseño de estudio para el ensayo de tolerancia a la glucosa oral.

Fig. 2: OGTT en perro: acción de insulina glargina frente a placebo.

Fig. 3: OGTT en perro: acción de AVE0010 frente a placebo.

Fig. 4: OGTT en perro: acción de una combinación de AVE0010/insulina glargina sobre el nivel de glucosa en sangre.

25 Fig. 5: OGTT en perro: acción de una combinación de AVE0010-insulina glargina sobre la insulina en plasma y el nivel de péptido C.

Fig. 6: OGTT en perro: acción de una reducción de dosis de AVE0010 con diversas proporciones respecto a insulina glargina en la formulación de la combinación.

Fig. 7: acción de una combinación de AVE0010-insulina glargina sobre la glucosa en sangre en el ratón db/db diabético.

30 Fig.8: acción de una combinación de AVE0010-insulina glargina en el ensayo de tolerancia a la glucosa oral en el ratón db/db diabético.

Fig. 9: acción de la combinación de AVE0010-insulina glargina sobre la apoptosis de células β inducida por citoquina y lipotoxicidad in vitro.

Fig. 10: el concepto "3 pens cover all".

35 Ejemplos

Ejemplo 1

Modelo: ensayo de tolerancia a glucosa oral (OGTT) en perros sanos: comparación de la combinación insulina-glargina-AVE0010 con ambos productos activos individuales.

Animales

- Beagles macho normoglucémicos.
- Peso corporal: ~15 kg
- Número por grupo: n = 6

5 Diseño de estudio (véase la fig.1)

- Inyecciones subcutáneas de formulación placebo o de ensayo en el momento 0
- 2 administraciones de glucosa orales de 2 kg de glucosa/kg de peso corporal en el momento 30 min y 5 h
- Se tomaron muestras de sangre para la determinación de glucosa en sangre, insulina en plasma y péptido C

Clasificación en grupos (n = 6)

- 10
- Placebo (= formulación placebo de Lantus sin API)
 - Insulina glargina (0.3 IU/kg s.c., equivalente a 1,8 nmol/kg). Insulina glargina es Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana.
 - AVE0010 (10 µg/kg s.c. en formulación placebo de Lantus, equivalente a 2 nmol/kg). AVE0010 es des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.
- 15
- Combinación de AVE0010-insulina glargina (10 µg/kg de AVE0010/0.3 IU/kg de insulina glargina s.c.)

Ejemplo 2

OGTT en perro: acción de insulina glargina frente a placebo

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 1.

- OGTT reiterado (2g/kg p.o.)
- 20
- Beagle macho, n = 6
 - MW ± Sem
 - Placebo = placebo de Lantus
 - Insulina glargina (0.3 U/kg s.c.)

25 Resultado: los datos se representan en la fig. 2. Solo la adición de insulina glargina no impide el aumento de glucosa en sangre inducido por OGTT. La insulina glargina provoca una intensificación del esperado descenso retardado de la concentración de glucosa en sangre en la fase postabsortiva.

Ejemplo 3

OGTT en perro: acción de AVE0010 frente a placebo

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 1.

- 30
- OGTT reiterado (2g/kg p.o.)

- Beagle macho, n = 6
- MW \pm Sem
- Placebo = placebo de Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg s.c.)

5 Resultado: los datos se representan en la fig. 3. AVE0010 impide casi completamente el aumento de glucosa en sangre postprandial inducido por OGTT. No se observa una acción sobre la concentración de glucosa en la fase postabsortiva. Este ejemplo muestra que la acción de AVE0010 sobre el aumento de glucosa en sangre postprandial inducido por OGTT es complementario a la acción hipoglucémica de insulina glargina en la fase postabsortiva.

Ejemplo 4

10 OGTT en perro: acción de una combinación de AVE0010-insulina glargina sobre el nivel de glucosa en sangre

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 1

- OGTT reiterado (2g/kg p.o.)
- Beagle macho, n = 6
- MW \pm Sem

15 • Placebo = placebo de Lantus

- AVE0010 (10 μ g/kg s.c.)
- Insulina glargina (0.3 U/kg s.c.)
- AVE+Lan (= premezcla de 10 μ g/kg de AVE0010 y 0.3 U/kg de insulina glargina en una formulación)

20 Resultado: los datos se representan en la fig. 4. La combinación actúa sobre el aumento de glucosa postprandial como AVE0010 (véase ejemplo 3). El efecto hipoglucémico de insulina glargina en la fase postabsortiva está igualmente presente, pero debilitado (véase ejemplo 2). Éste es un efecto sinérgico de insulina glargina y AVE0010, ya que AVE0010 en sí misma no tiene ningún efecto sobre el nivel de glucosa, reducido de nuevo tras administración de glucosa, y la insulina glargina en sí misma no tiene ningún efecto sobre el nivel de glucosa postprandial.

Ejemplo 5

25 OGTT en perro: acción de una combinación de AVE0010-insulina glargina sobre la insulina en plasma y el nivel de péptido C

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 1

- OGTT reiterado (2g/kg p.o.)
- Beagle macho, n = 6

30 • MW \pm Sem

- Placebo = placebo de Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg s.c.)

- Insulina glargina (0.3 U/kg s.c.)
- AVE+Lan (= premezcla de 10 µg/kg de AVE0010 y 0.3 U/kg de insulina glargina en una formulación)

5 El péptido C se libera en la transformación de proinsulina en insulina y sirve como marcador de la secreción de insulina de las células β del páncreas. En el ámbito de un ensayo de carga de glucosa sepuede determinar la reactividad del páncreas con ayuda del péptido C.

Resultado: los datos se representan en la fig. 5a y 5b. En el grupo de combinación, a la reducción de insulina postprandial sigue un nivel de insulina glargina postabsortivo elevado. Los niveles de péptido C de la combinación corresponden a la curva de insulina de AVE0010 durante las fases prandiales y de insulina glargina durante la fase postabsortiva.

10 Ejemplo 6

OGTT en perro: acción de una reducción de dosis de AVE0010 con diversas proporciones respecto a insulina glargina en la formulación de combinación.

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 1

- OGTT reiterado (2g/kg p.o.)
- 15 • Beagle macho, n =11/6/6/6
- MW ± Sem
- Control = placebo de Lantus
- AVE+Lan (= premezcla de 0.15 a 1.0 µg/kg de AVE0010 y 0.3 U/kg de insulina glargina en una formulación). En los ejemplos 2 a 5 se emplearon concentraciones de AVE0010 de 10 µg/kg.

20 Resultado: los datos se representan en la fig. 6. Una reducción de la dosis de AVE0010 de 10 µg/kg (véase en especial el ejemplo 4) a 1 µg/kg (es decir, en el factor 10), y el aumento de la proporción de insulina glargina respecto a AVE0010 resultante de la misma no influye en la actividad sinérgica de la combinación AVE0010 con insulina glargina (véase en especial el ejemplo 4). Solo con dosis de AVE0010 claramente menores, la acción de la combinación se aproxima a la acción de insulina glargina por separado (véase en especial la fig. 2). Por lo tanto, la dosis de AVE0010
25 puede variar al menos dentro de un orden de magnitud (es decir, al menos en el factor 10), sin que se pierda la acción sinérgica.

Ejemplo 7

Modelo: ratón db/db diabético resistente a insulina: comparación de la combinación de insulina glargina-AVE0010 con ambos productos activos individuales.

30 Animales

- Ratón db/db hembra
- Edad: 10-11 semanas
- Número por grupo: n = 10

Diseño de estudio

- 35 • Inyección individual subcutánea de placebo o de formulación de ensayo
- Toma de muestras de sangre para la determinación de glucosa de glucosa

Clasificación en grupos

- Placebo (= formulación placebo de Lantus sin API)
 - AVE0010 (10 µg/kg s.c.)
 - Insulina glargina (5 IU/kg s.c.)
- 5 • Combinación de AVE0010-insulina glargina (premezcla de 10 µg/kg de AVE0010 más 5 IU/kg de insulina glargina s.c.)

Ejemplo 8

Acción de una combinación de AVE0010-insulina glargina sobre la glucosa en sangre en el ratón db/db diabético

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 7.

- 10 • Ratón db/db hembra, 10 semanas
- n = 10, MW ± Sem
 - Vehículo = placebo de Lantus
 - AVE0010 (10 µg/kg sc)
 - Lantus (5 U/kg sc)
- 15 • AVE0010-insulina glargina (= premezcla de AVE0010 10 µg/kg e insulina glargina 5 U/kg en una formulación)

Resultado: los datos se representan en la fig. 7. La combinación de AVE0010-insulina glargina provocó en ratones db/db diabéticos un descenso de la concentración de glucosa más rápido y más fuerte en comparación con ambos productos aislados. De este modo, la combinación de ratones db/db diabéticos se aproxima más estrechamente a la normogluceemia que cada uno de los productos activos por separado.

Ejemplo 9

Acción de una combinación de AVE0010-insulina glargina en el ensayo de tolerancia a la glucosa oral en el ratón db/db diabético

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 7. Adicionalmente se llevó a cabo un OGTT (2 g/kg p.o. @ 30 min).

- 25 • Ratón db/db hembra, 11 semanas
- n = 10, MW ± Sem
 - Control = placebo de Lantus
 - AVE0010 (10 µg/kg sc)
 - Insulina glargina (5 U/kg sc)
- 30 • AVE0010-insulina glargina (= premezcla de AVE0010 10 µg/kg e insulina glargina 5 U/kg en una formulación)

Resultado: los datos se representan en la fig. 8. La combinación de AVE0010-insulina glargina conduce a una tolerancia a la glucosa significativamente mejorada y a niveles de glucosa postabsortivos menores.

Ejemplo 10

Acción de la combinación de AVE0010-insulina glargina sobre la apoptosis de células β inducida por citoquina y lipotoxicidad *in vitro*

- Línea celular de insulinoma INS-1 de rata
- 5 • Incubación con el compuesto de ensayo para 5h
- Incubación ulterior con un mix de citoquina durante 22h(1 ng/mL IFN- γ + 4 ng/mL IL-1 β) \square
- Incubación ulterior con FFA 0.5 mM durante 18h (palmitatos:BSA 3:1)

Como medida de la apoptosis se emplean la actividad de caspasa-3 y la fragmentación de los núcleos celulares, que se correlacionan con la apoptosis.

- 10 Resultado: los datos se representan en la fig. 9. AVE0010 o insulina glargina (=glargina, Glar) por separado impiden la apoptosis en ~40-50%. La combinación de AVE0010 e insulina glargina impiden la apoptosis significativamente mejor. Debido a este efecto sinérgico, la combinación ocasiona una protección elevada frente a apoptosis inducida por citoquina y lipotoxicidad.

Ejemplo 11

- 15 El concepto "3 pens cover all" (fig. 10)

- 3 lápices premezcla (lápices premezcla) con 3 diferentes proporciones predeterminadas:
 - Mezcla A: 100 U de insulina glargina + 66.66 μ g de AVE0010 por mL
 - Mezcla B: 100 U de insulina glargina + 40 μ g de AVE0010 por mL
 - Mezcla C: 100 U de insulina glargina + 25 μ g de AVE0010 por mL
- 20 • Empleo de 3 lápices premezcla: la tabla ejemplar en la fig. 10 parte de un intervalo terapéutico de 15 a 80 U por dosis de insulina glargina y 10 a 20 μ g de AVE0010. Para un determinado paciente se determina, o bien se calcula previamente una dosis de insulina glargina a administrar. La dosis predeterminada se puede consultar en la columna izquierda. En tanto en las columnas MEZCLA A – MEZCLA C se cite una correspondiente dosis de AVE0010 en el intervalo entre 10 y 20 μ g, se selecciona, dosifica y administra la correspondiente mezcla. Los intervalos se solapan: por ejemplo, en el caso de una demanda de 26 a 30 U de insulina glargina se podría seleccionar mezcla A o mezcla B (con una dosis más elevada de AVE0010). Se puede hacer establecer una analogía para la mezcla B y C. Por ejemplo, si se determina una dosis de 50 U de insulina, se deben dosificar 0,5 ml de MEZCLA B o MEZCLA C. Esta dosis contiene 20 μ g (MIX B), o bien 12,5 μ g (MIX C) de AVE0010.
- 25
- 30 • Conclusión: suponiendo que se obtenga una acción de AVE0010 probable entre 10 y 15 μ g y una acción terapéutica entre 15 y 22 μ g, casi todos los pacientes que toman dosis de insulina glargina de 15-80 U, pueden recibir igualmente dosis terapéuticas de AVE0010 entre 10 y 20 μ g, si emplean uno de los tres lápices premezcla, que contienen tres diferentes proporciones de insulina glargina: AVE0010 (mezcla A, B o C). Debido al amplio intervalo de posibles proporciones de insulina glargina respecto a AVE0010 (véase ejemplo 6) con acción sinérgica, las proporciones en los lápices se pueden determinar de modo que para cada dosis de insulina glargina
- 35 esté contenida en al menos un lápiz una dosis sinérgica de AVE0010.

Ejemplo 12

- Este ejemplo muestra de qué manera se puede formular una combinación de dos o más productos activos para que, en el caso de combinación de dos o más composiciones, ambos productos activos se puedan administrar en cualquier cantidad y en cualquier proporción respectivamente. En este caso se considera que al menos uno de los productos
- 40 activos no se debe diluir por la combinación (por ejemplo mediante mezclado directo antes de la administración).

En este caso, las denominaciones “producto activo A” y “producto activo B” representan cualquier producto activo. El producto activo A es en especial una insulina, y el producto activo B es un agonista de GLP-1. El producto activo A puede ser también un agonista de GLP-1, y el producto activo B puede ser también una insulina.

1. Ejemplo comparativo

- 5 Para una terapia combinada con un producto activo A (por ejemplo una insulina) y un producto activo B (por ejemplo un agonista de GLP-1) se disponen un depósito 1 con una composición de producto activo A en una concentración de a mg/mL, y un depósito 2 con una composición con producto activo B en una concentración de b mg/mL.

Para la administración de una combinación de ambos productos activos se mezcla un volumen V_1 mL del depósito 1 y un volumen V_2 mL del depósito 2.

- 10 Para la dosificación de ambos productos activos, en el caso de concentraciones a y b dadas, los volúmenes V_1 y V_2 a administrar se seleccionan dependiendo de la cantidad de productos activos A y B a administrar. Los volúmenes V_1 y V_2 de ambos productos activos se determinan en base a las cantidades de producto activo, de la siguiente manera:

Cantidad de producto activo A:	$V_1 \cdot a$ mg
Cantidad de producto activo B:	$V_2 \cdot b$ mg

- 15 Las concentraciones de productos activos A y B en la mezcla de ambas composiciones se determinan de la siguiente manera:

Producto activo A:	$x \text{ mg/mL} = V_1 \cdot a / (V_1 + V_2)$
Producto activo B:	$y \text{ mg/mL} = V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$

$V_1 + V_2$ es el volumen total administrado. Esto significa que ambos productos activos se diluyen recíprocamente. De este modo, con esta disposición no es posible mantener en un valor predeterminado, por ejemplo, la concentración de producto activo A (por ejemplo de insulina) en el caso de cantidades variables de producto activo B.

20 **2. Ejemplo según la invención**

- 25 En este ejemplo, para una terapia combinada con un producto activo A (por ejemplo una insulina) y un producto activo B (por ejemplo un agonista de GLP-1) se disponen un depósito 1 con una composición de producto activo A en una concentración de a mg/mL, y un depósito 2 con una composición con producto activo A en una concentración de a mg/mL y con producto activo B en una concentración de b mg/mL. Por lo tanto, la concentración de producto activo A es igual en ambas composiciones.

Para la administración de una combinación de ambos productos activos se mezcla un volumen V_3 mL del depósito 1 y un volumen V_2 mL del depósito 2.

- 30 Para la dosificación de ambos productos activos, en el caso de concentraciones a y b dadas, los volúmenes V_3 y V_2 a administrar se seleccionan dependiendo de la cantidad de productos activos A y B a administrar. Los volúmenes V_3 y V_2 de ambos productos activos se determinan en base a las cantidades de producto activo, de la siguiente manera:

Cantidad de producto activo A: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a)$ mg

Cantidad de producto activo B: $V_2 \cdot b$ mg

Las concentraciones de productos activos A y B se determinan de la siguiente manera.

Producto activo A:	$a \text{ mg/mL} = (V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) / (V_3 + V_2)$
Producto activo B:	$z \text{ mg/mL} = V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$

$V_3 + V_2$ es el volumen total administrado. Del anterior cálculo resulta que la concentración de producto activo A se sitúa siempre en $a \text{ mg/ml}$, es decir, es constante, independientemente de la proporción volumétrica V_3/V_2 que se dosifique.

- 5 Si se compara el ejemplo comparativo (véase punto 1) con el presente ejemplo según la invención, resulta que en el ejemplo según la invención se requiere un volumen total menor en el caso de una misma cantidad de dosificación de los productos activos A y B.

Para una dosis dada (cantidad de producto activo) del producto activo A es válido

en el ejemplo comparativo:	$V_1 \cdot a \text{ mg}$
en el ejemplo según la invención:	$(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) \text{ mg}$

- 10 Ya que en ambos casos la cantidad de producto activo debe ser igual, es válido

$$(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) = V_1 \cdot a$$

$$(V_3 + V_2) \cdot a = V_1 \cdot a$$

15 y
 $V_3 + V_2 = V_1$

o
 $V_3 = V_1 - V_2$

En este caso, el volumen V_2 en el que se introduce el producto activo B es igual en ambos casos.

El volumen total en el ejemplo comparativo asciende a	$V_1 + V_2$
El volumen total en el ejemplo según la invención asciende a	$V_3 + V_2$

- 20 Según la anterior ecuación, para el ejemplo según la invención es válido:

$$V_3 + V_2 = V_1 - V_2 + V_2 = V_1$$

Este volumen V_1 es menor que el volumen $V_1 + V_2$ del ejemplo comparativo.

- 25 El producto activo B se diluye mediante la mezcla de la composición con producto activo A y B con la composición con producto A. Esta dilución es menor que la dilución de producto activo B en el ejemplo comparativo (es decir, concentración $b >$ concentración $z >$ concentración y):

$$b > z$$

$$b > V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$$

- 30 $b > b \cdot V_2 / (V_3 + V_2)$, siendo $V_2 / (V_3 + V_2) < 1$, y

$$z > y$$

$$V_2 \cdot b / (V_3 + V_2) > V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$$

5

$$1 / (V_3 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / (V_1 - V_2 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / V_1 > 1 / (V_1 + V_2)$$

10 De este modo, para la administración de dosis variables de productos activos A (por ejemplo una insulina) y B (por ejemplo un agonista de GLP-1), el sistema de dosificación según la invención presenta tres ventajas frente al sistema comparativo:

- la concentración de producto activo A (por ejemplo de una insulina) se puede mantener constante en un valor predeterminado.
- 15 • En el caso de dosis iguales de productos activos A y B a administrar, el volumen total a administrar es menor.
- La dilución de producto activo (por ejemplo de agonista de GLP-1) es menor que en el ensayo comparativo. De este modo, la concentración de producto activo B se puede mantener más fácilmente en un intervalo predeterminado.

20 El presente ejemplo se puede ampliar sin mayor problema a medicamentos con tres o más productos activos, estando contenido el primer producto activo en todas las composiciones (preferentemente en las mismas fracciones ponderales), y estando contenido otro producto activo en cada composición adicional. La primera composición se puede mezclar con cualquier otra composición en cualquier proporción, sin que se diluya la concentración de producto activo en la primera composición.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Combinación farmacéutica que comprende (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 40 a 500 U/ml, y (b) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 10 a 300 µg/ml.
- 2.- Combinación farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 100 a 500 U/ml.
- 10 3.- Combinación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que comprende desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 20 a 150 µg/ml.
- 4.- Combinación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3 para el empleo para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.
- 15 5.- Combinación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3 o para el empleo según la reivindicación 4 para empleo para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre en ayunas, postprandial o/y postabortiva, para la mejora de la tolerancia a la glucosa, para la prevención de una hipoglucemia, para la prevención de una pérdida de función de células β del páncreas, para la reducción de peso o/y para la prevención de un aumento de peso.
- 20 6.- Composición farmacéutica que comprende (a) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 40 a 500 U/ml, y (b) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 10 a 300 µg/ml.
- 7.- Composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 100 a 500 U/ml.
- 25 8.- Composición farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, que comprende desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal de la misma tolerable desde el punto de vista farmacológico en una concentración de 20 a 150 µg/ml.
- 9.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 8 para el empleo para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.
- 30 10.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 8 para el empleo según la reivindicación 9, para el empleo para el ajuste de la concentración de glucosa en sangre en ayunas, postprandial o/y postabortiva, para la mejora de la tolerancia a la glucosa, para la prevención de una hipoglucemia, para la prevención de una pérdida de función de las células β del páncreas, para la reducción de peso o/y para la prevención de un aumento de peso.
- 11.- Procedimiento para la producción de una composición según una de las reivindicaciones 6 a 10, que comprende formulación y/o confección de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.
- 35 12.- Dispositivo que comprende la combinación según una de las reivindicaciones 1 a 5 o la composición según una de las reivindicaciones 6 a 10.
- 13.- Dispositivo según la reivindicación 12 para la inyección.
- 14.- Kit que comprende la combinación según una de las reivindicaciones 1 a 5 o la composición según una de las reivindicaciones 6 a 10.

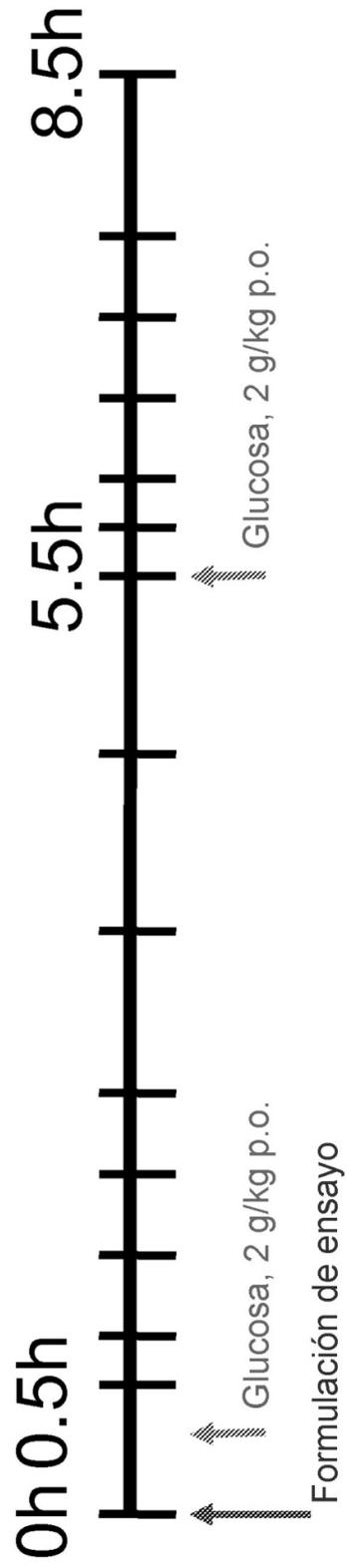


Fig. 1

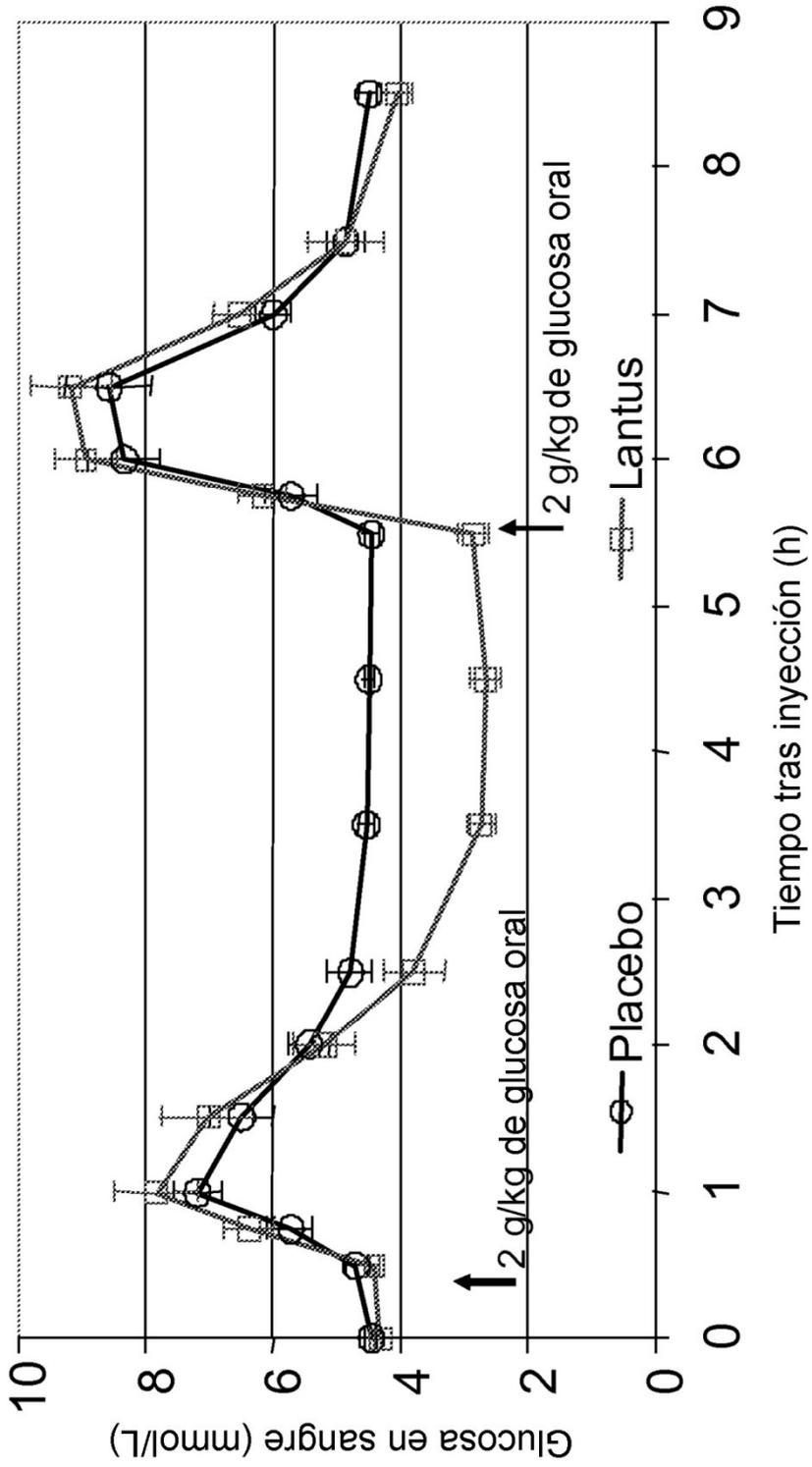


Fig. 2

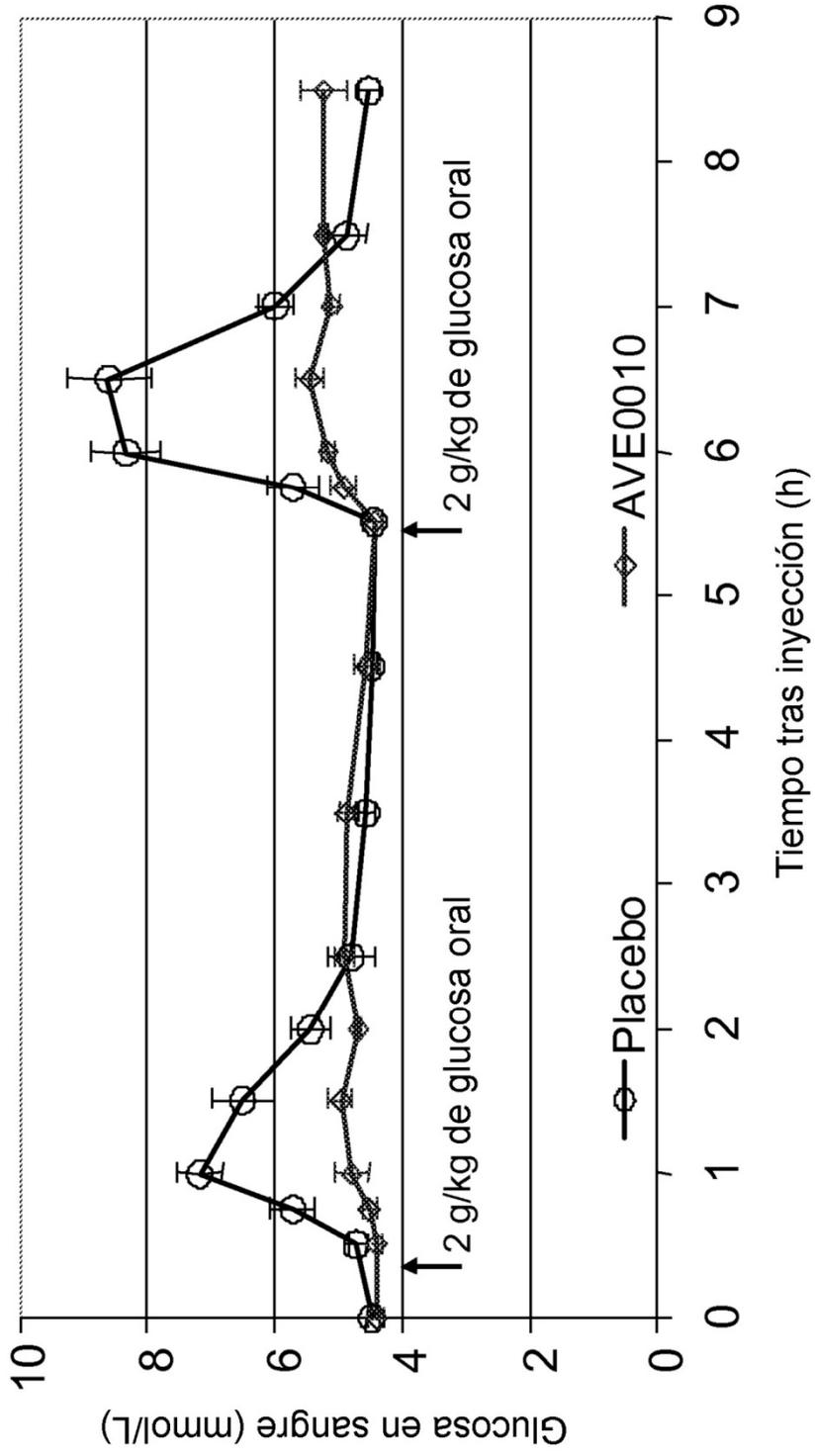


Fig. 3

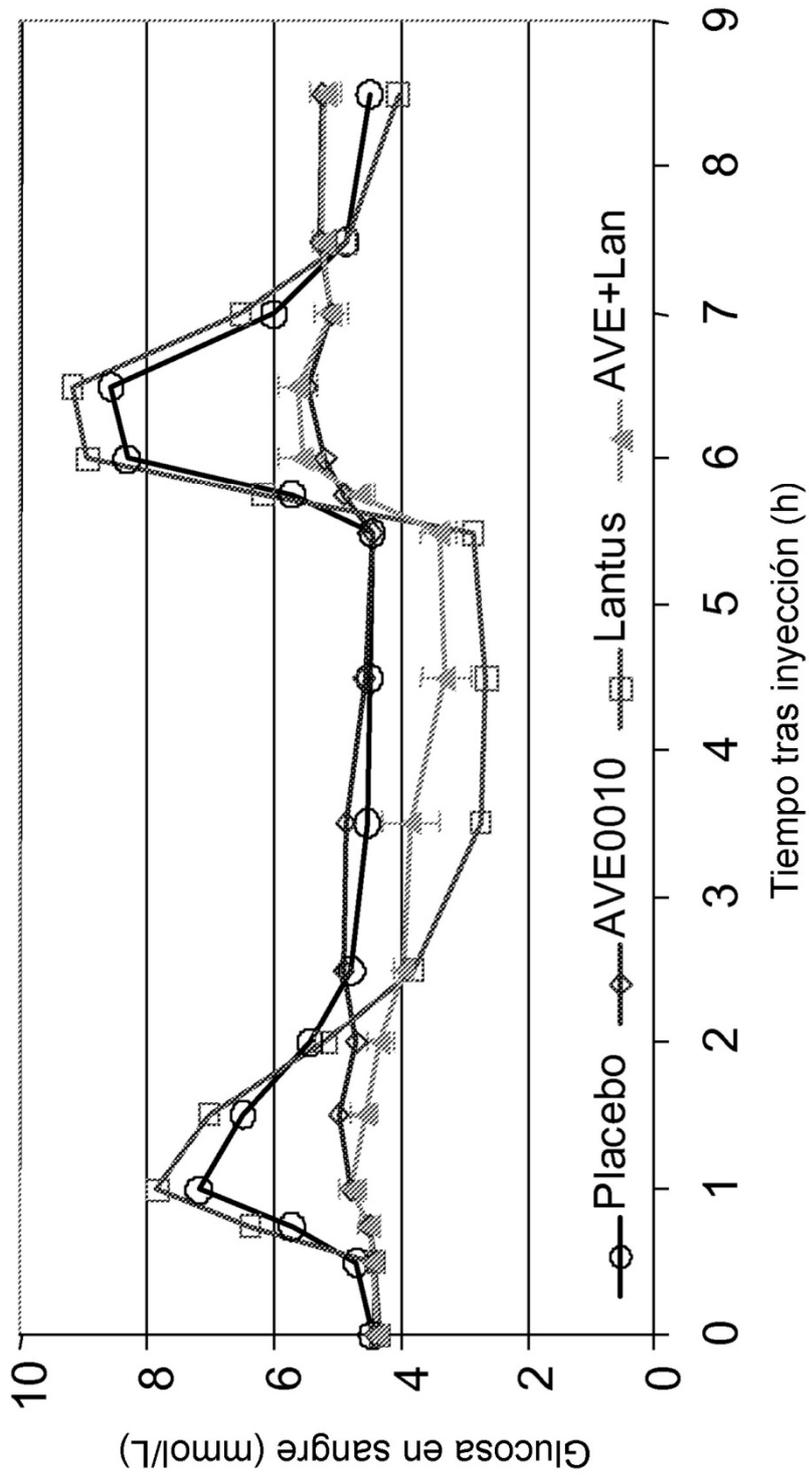


Fig. 4

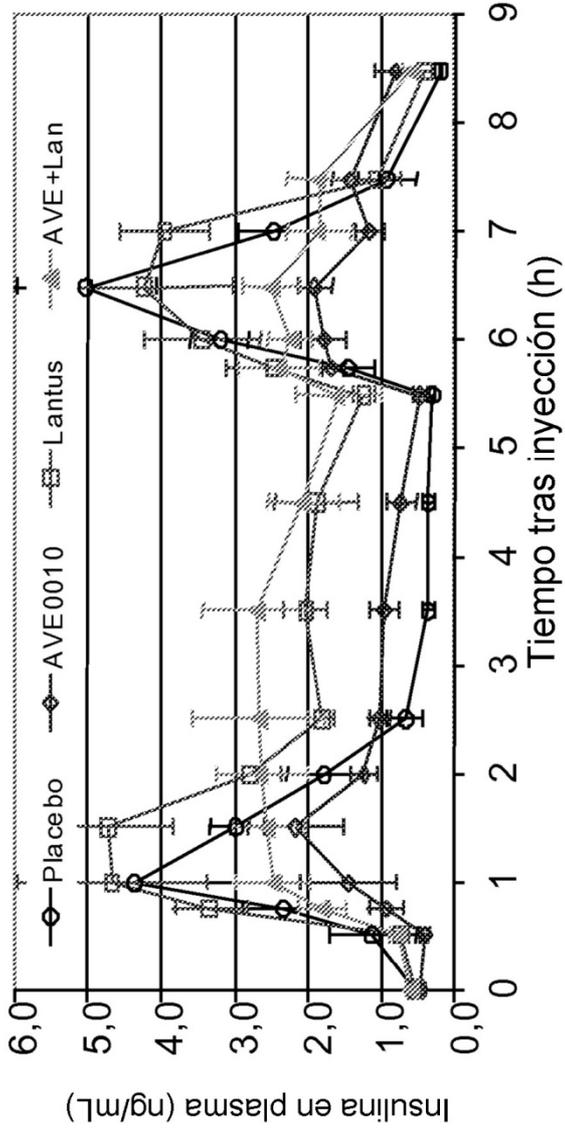


Fig. 5a

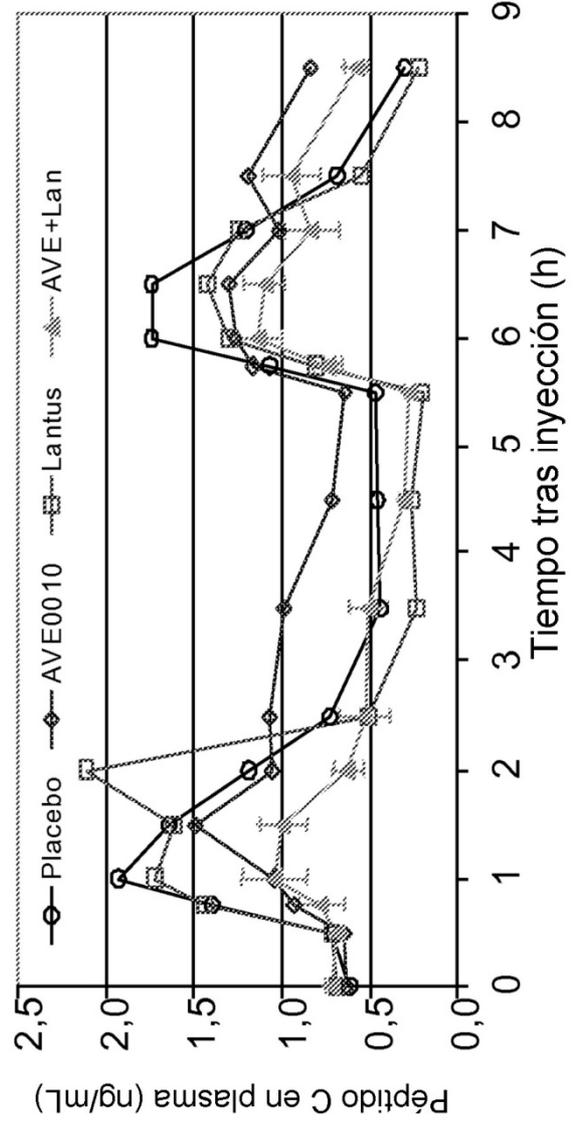


Fig. 5b

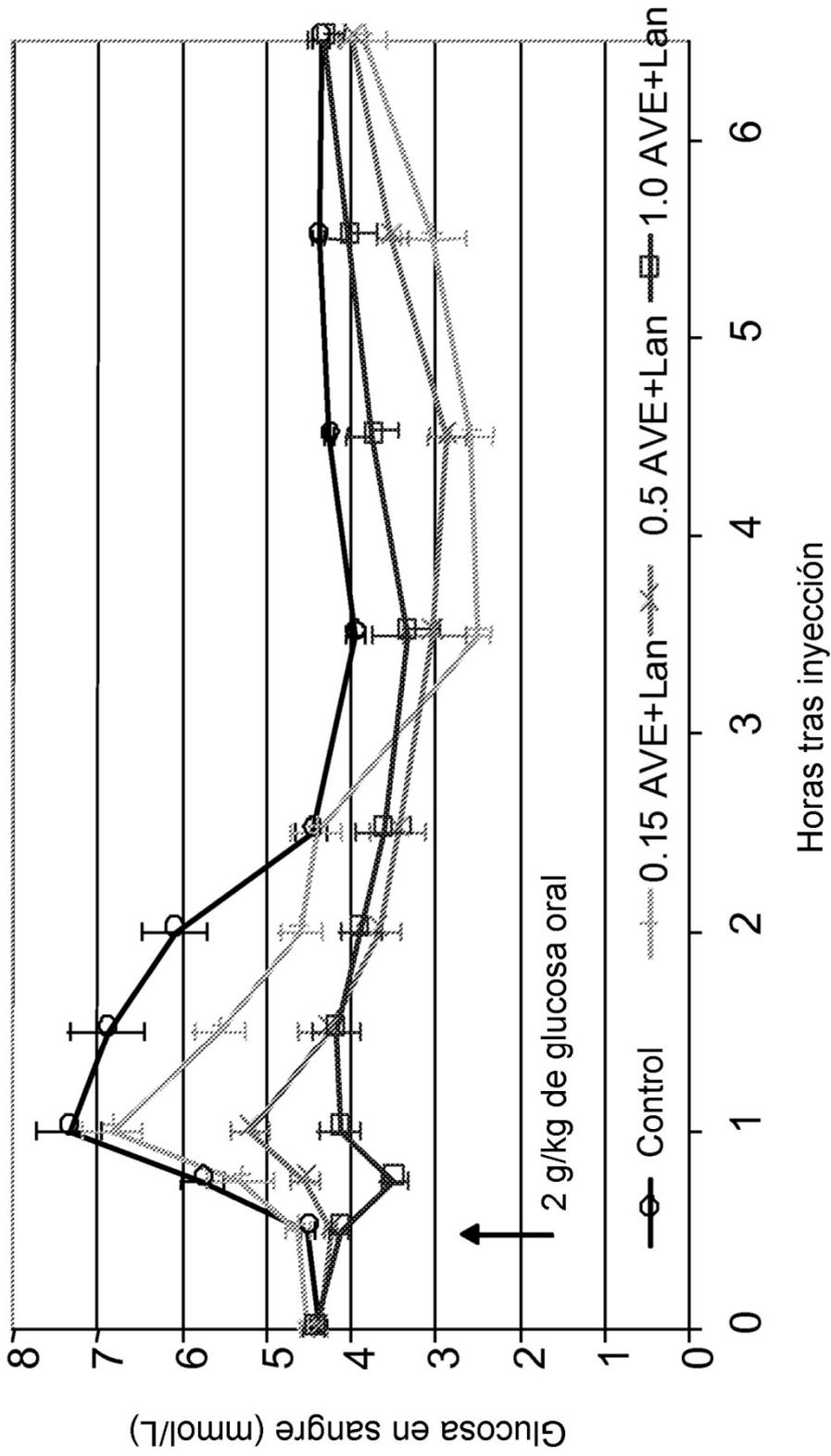
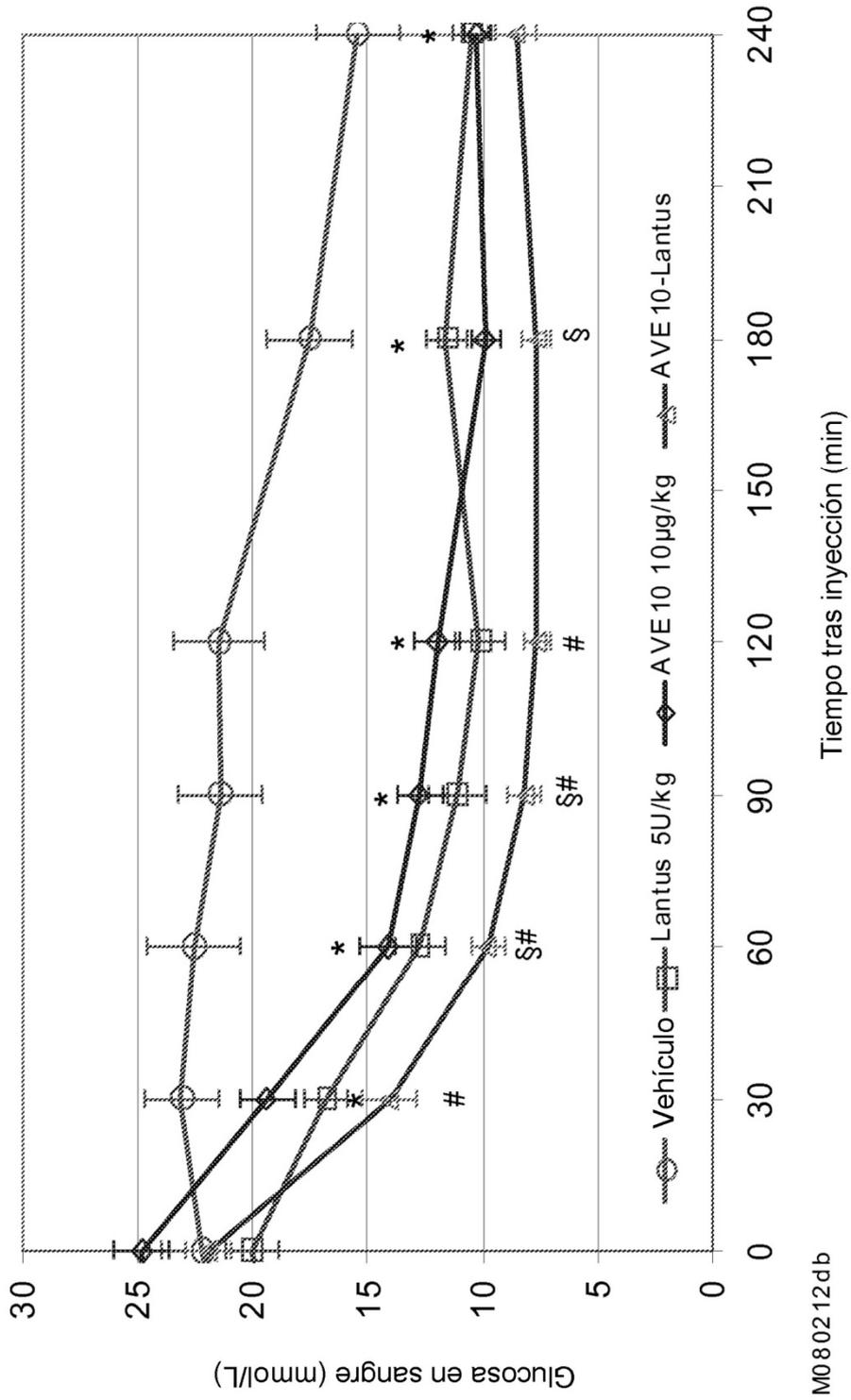
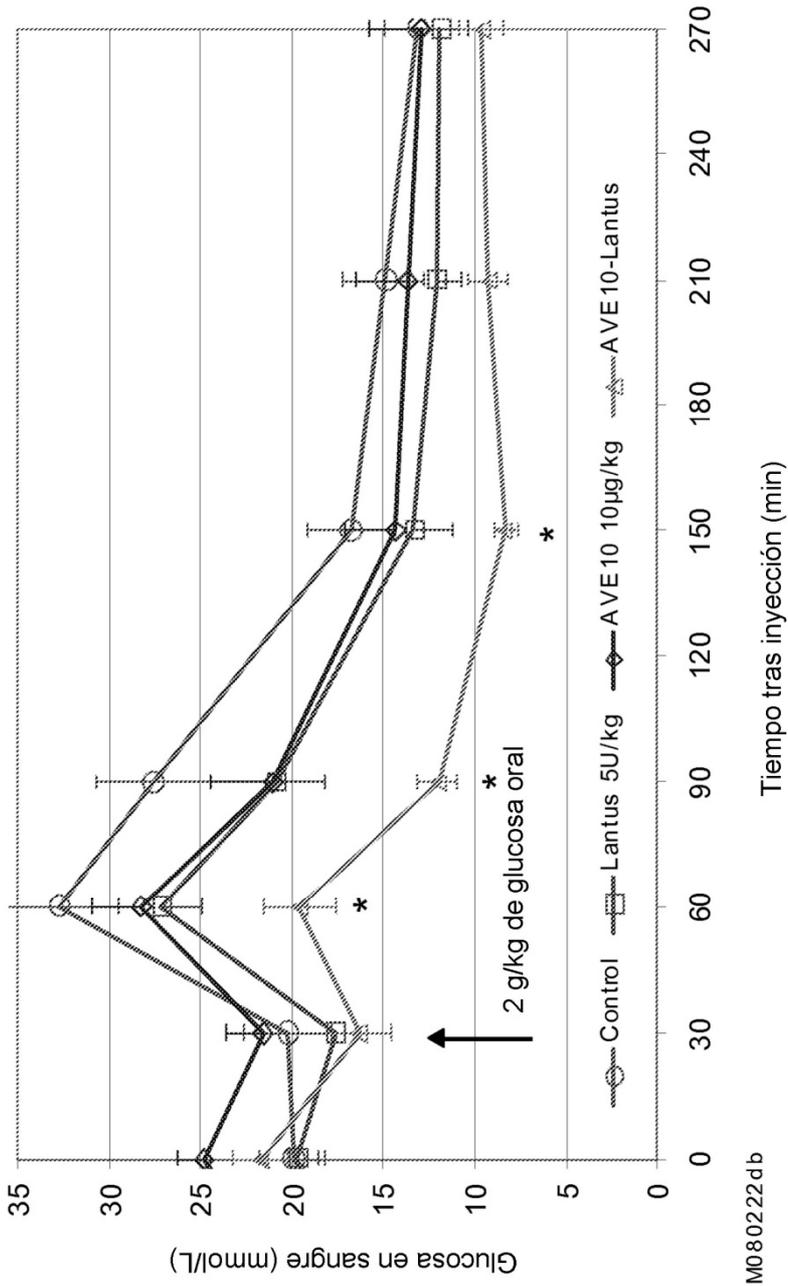


Fig. 6



M080212db

Fig. 7



M080222db

Fig. 8

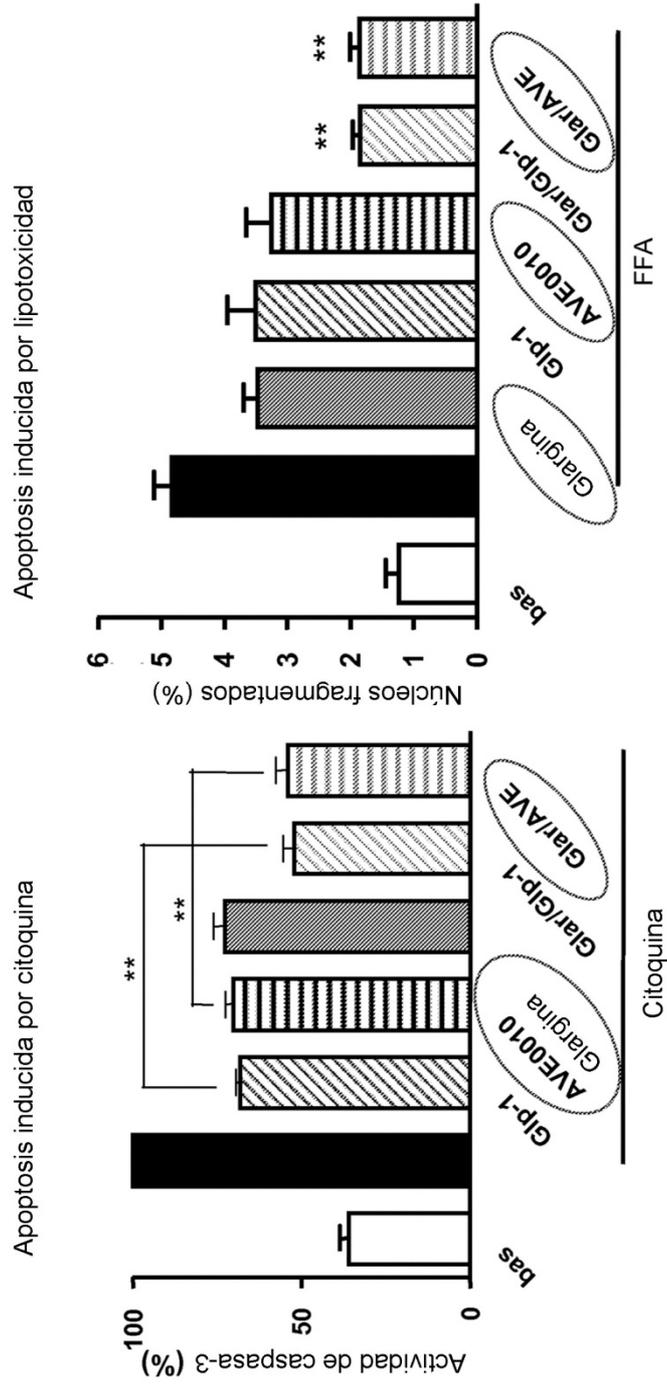


Fig. 9

Dosis de Lantus

Dosis de AVE10

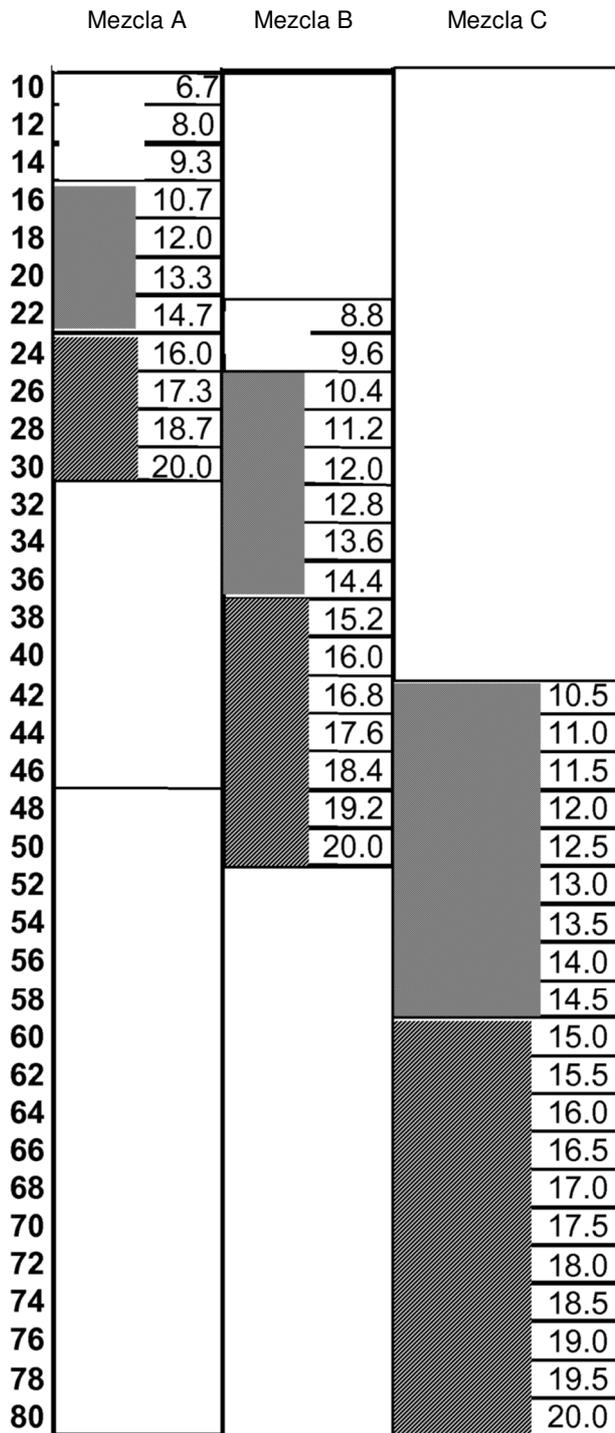


Fig. 10