

(11) Número de Publicação: **PT 1412384 E**

(51) Classificação Internacional:

C07K 14/605 (2007.10) **A61K 38/26** (2007.10)

A61K 9/08 (2007.10) **A61P 3/10** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.06.27**

(30) Prioridade(s): **2001.06.28 DK 200101010**
2001.06.28 DK 200101011
2001.07.04 DK 200101052
2001.07.04 DK 200101053
2002.01.18 DK 200200092

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.12.26**
063/2008

(73) Titular(es):

NOVO NORDISK A/S.

NOVO ALLÉ DK-2880 BAGSVAERD

DK

(72) Inventor(es):

JAMES M FLINK

DK

SILKE MÖLLER LARSEN

DK

SIMON BJERREGAARD JENSEN

DK

DORTHE KOT ENGELUND

DK

(74) Mandatário:

MARIA DO ROSÁRIO MAY PEREIRA DA CRUZ ALVES
GARCIA

RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO ESTÁVEL DE GLP-1 MODIFICADO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

FORMULAÇÃO ESTÁVEL DE GLP-1 MODIFICADO

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas que compreendem compostos de GLP-1, às formas de as utilizar e aos métodos para preparar as ditas formulações.

Antecedentes da invenção

Os peptídeos são muito utilizados na prática médica, e devido a que eles podem ser produzidos mediante a tecnologia do ADN recombinante, é esperado que a sua importância aumentará ainda mais nos próximos anos.

As hormonas reguladoras da secreção da insulina pertencem ao eixo denominado entero-insular, que designam um grupo de hormonas, libertadas da mucosa gastrointestinal em resposta à presença e absorção de nutrientes no intestino, que promovem uma libertação precoce e aumentada da insulina. O efeito potenciador na secreção de insulina, o denominado efeito incretina, é provavelmente essencial para uma tolerância à glicose normal. Muitas das hormonas gastrointestinais, incluindo a gastrina e a secretina (a colecistoquinina não é insulíntrópica no homem), são insulíntrópicas, mas as únicas fisiologicamente importantes, as que são responsáveis do efeito incretina, são o polipeptídeo insulíntrópico dependente da glicose, GIP, e o peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1). Devido o seu efeito insulíntrópico, GIP, isolado em 1973 atraiu imediatamente um interesse considerável entre os diabetólogos. No entanto, numerosas investigações realizadas durante os anos seguintes indicaram claramente que uma secreção defeituosa de GIP não estava envolvida na patogénese da diabetes mellitus insulino-

dependente (DMID) ou da diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM). Além de que, como uma hormona insulíntrópica, foi descoberto que o GIP era quase ineficaz em NIDDM. A outra hormona incretina, GLP-1 é a substância insulíntrópica mais potente conhecida. Contrariamente o GIP, é surpreendentemente eficaz na estimulação da secreção da insulina nos pacientes com NIDDM. Além de que e ao contrário das outras hormonas insulíntrópicas (talvez com a excepção da secretina) também inibe potencialmente a secreção de glucagon. Devido a estas acções ele tem efeitos redutores pronunciados da glicose no sangue particularmente nos pacientes com NIDDM.

O GLP-1, produto do proglucagón, é um dos elementos mais jovens da família secretina-VIP dos peptídeos, mas ele já está estabelecido como uma hormona do intestino com função reguladora importante no metabolismo da glicose e na secreção e no metabolismo gastrointestinal. O gene do glucagon é processado no pâncreas e no intestino de maneira diferente. No pâncreas, o processamento conduz à formação e secreção paralela

- 1) do próprio glucagon, ocupando as posições 33-61 do proglucagon (PG);
- 2) de um peptídeo N-terminal com 30 aminoácidos (PG (1-30)) na maioria das vezes chamado peptídeo pancreático relacionado com a glicentina, GRPP;
- 3) de um hexapeptídeo correspondente a PG (64-69), e,
- 4) por último, o denominado fragmento de proglucagon maior (PG (72-158)), no que as duas sequências do tipo glucagon foram absorvidas.

O glucagon parece ser o único produto biologicamente activo. Pelo contrário, na mucosa intestinal, é o glucagon o que é absorvido por uma molécula maior, enquanto que os dois peptídeos do tipo glucagon são formados separadamente.

Enquanto que muita atenção tem sido enfocada sobre as propriedades farmacológicas dos compostos do GLP-1 acilado, na actualidade pouco sabemos sobre as suas propriedades físico químicas e estruturais em solução. Este conhecimento é um pré-requisito para a manipulação racional durante por exemplo a função de produção, purificação e formulação e é eventualmente importante para compreender a base estrutural para o mecanismo da protractação.

É um desafio técnico importante assegurar uma estabilidade prolongada durante a armazenagem (prazo de validade) de muitos medicamentos à base de proteínas devido à labilidade inerente das macromoléculas. Portanto, as proteínas são sensíveis à degradação química assim como à degradação física, contrariamente a muitas moléculas pequenas. A degradação química envolve ligações covalentes, como por exemplo a hidrólise, a racemização, a oxidação ou a reticulação. A degradação física envolve mudanças adaptáveis relativas à estrutura nativa, incluindo a perda da estrutura maior, a agregação, a precipitação ou a absorção às superfícies. Sabemos que o GLP-1 é propenso à instabilidade devido à agregação. As duas vias de degradação podem em última caso conduzir à perda da actividade biológica do fármaco proteico.

O GLP-1 e os análogos de GLP-1 e os seus fragmentos são potencialmente úteis para o tratamento da diabetes tipo 1 e tipo 2, entre outros. No entanto, as limitações de solubilidade e a baixa estabilidade em relação à diamino-peptidil peptidase endógena limita a utilidade destes compostos, e portanto há uma necessidade de melhoramentos nesta área.

O Pedido de Patente WO 99/43341 descreve certas formulações farmacêuticas que compreendem GLP-1 com um substituinte do lipofílico. Todas as formulações farmacêuticas descritas foram mantidas com um pH de 7.4.

O Pedido de Patente WO 00/37098 descreve formulações com estabilidade de armazenagem que compreendem concentrações baixas de GLP-1, um conservante, e um modificador da tonicidade, com um pH entre 8.2 e 8.8.

Chou et al. descrevem no Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 86, no. 7, 1997, pages 768-773, derivados da GLP-1 num tampão fosfato.

Larsen et al. descrevem em Diabetes, vol. 50, no. 11, 2001, pages 2530-2539, uma formulação de um derivado de GLP-1 acilado com um pH de 7.4 com concentrações de 0,1 ou 1,0 mg/ml.

O GLP-1 humano é um peptídeo com 37 resíduos de aminoácidos originário do preproglucagon que é sintetizado, *inter alia*, nas L-células no íleo distal, no pâncreas e no cérebro. O processamento do preproglucagon para dar GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) e GLP-2 dá-se principalmente nas L-células. Um sistema simples é utilizado para descrever fragmentos e análogos deste peptídeo. Assim, por exemplo, Val⁸-GLP-1 (7-37) (ou Val⁸GLP-1 (7-37)) designa um fragmento de GLP-1 formalmente derivado do GLP-1 eliminando os resíduos de aminoácidos desde os Nos. 1 a 6 e substituindo o resíduo de aminoácido de origem natural na posição 8 (Ala) por Val. De forma similar, Lys³⁴(N^ε-tetradecanoil-GLP-1(7-37) 1(7-37) designa GLP-1 (7-37) onde o grupo ε-amino do resíduo Lys na posição 34 foi tetradecanoilatado. Por conveniência, a sequência de aminoácidos de GLP-1 (7-37) é dada abaixo, em que His N-terminal é no. 7 e Gly C-terminal é no. 37:

**His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-
Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-
Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly.**

Quando no texto é feita referência aos análogos de GLP-1 estendidos C-terminalmente, o resíduo de aminoácido na posição 38 é Arg excepto se é indicado o contrário, o resíduo de aminoácido opcional na posição 39 é também Arg excepto se é indicado o contrário e o resíduo de aminoácido opcional na posição 40 é Asp excepto se é indicado o contrário. Também, se um análogo estendido C-terminalmente se estende até à posição 41, 42, 43, 44 ou 45, a sequência de aminoácidos desta extensão é igual à sequência correspondente no preproglucagon humano excepto se é indicado o contrário.

Resumo da invenção

Descobrimos que alguns GLP-1 modificados ou os seus análogos formulados na solução aquosa juntamente com um tampão, são fisicamente estáveis a concentrações altas do GLP-1 modificado ou dos seus análogos, quando a variação do pH é mantido entre aproximadamente 7 até aproximadamente 10. As formulações da presente invenção são fisicamente estáveis dentro de um determinado período de armazenagem a uma temperatura de armazenagem recomendada (habitualmente entre 2 e 3 anos a uma temperatura entre 2°C e 8°C). Além de que as formulações da presente invenção são fisicamente estáveis durante a sua utilização (habitualmente 1 mês a temperaturas aceleradas por exemplo 25°C ou 37°C). As formulações da invenção são também quimicamente estáveis tornando-se assim estáveis à armazenagem e adequadas para os meios de administração invasivos (por exemplo injeção, injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou infusão) assim como para meios de administração não invasivos (por exemplo nasal ou pulmonar, transdérmico ou transmucosal por exemplo bucal). Quando a formulação da presente invenção que

compreende um composto de GLP-1 foi comparada com a mesma formulação que compreendia GLP-1(7-37) substituído pelo composto de GLP-1, a estabilidade física aumentou consideravelmente, e habitualmente o prazo de validade, nos testes utilizados, foi aumentado de poucos segundos a vários meses.

Um objecto da presente invenção é o de prover uma formulação farmacêutica que compreenda um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo ligado ao peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Outro objecto da presente invenção é o de prover um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual o resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Num aspecto da invenção a formulação contém um composto de GLP-1 com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml.

Noutro aspecto da invenção a formulação tem um pH entre 7.5 e 10.

Numa forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

Descrição da invenção

Num aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são agentes isotónicos.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são agentes isotónicos.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração de 0,1 mg/ml ou superior, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração de 1 mg/ml ou superior, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, e em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, e em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração de 0,1

mg/ml ou superior, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou seu um análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração de 1 mg/ml ou superior, e em que dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, e um tampão, e em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1(7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1(7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, água, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, em que um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação uma formulação que contém o composto de GLP-1, água, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, em que um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um

seu análogo, em que um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1(7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, água, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.5 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1(7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, água, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.5 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1(7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação

que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.5 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.5 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são agentes isotónicos.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito

composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são agentes isotónicos.

Numa forma de realizar a invenção a formulação farmacêutica é uma formulação aquosa, isto é uma formulação que contém água. Esta formulação é habitualmente uma solução ou uma suspensão. Noutra forma de realizar a invenção a formulação farmacêutica é uma solução aquosa. A expressão "formulação aquosa" é definida como uma formulação que pelo menos contém 50% em peso de água. Deste modo, a expressão "solução aquosa" é definida como uma solução que pelo menos contém 50% em peso de água, e a expressão "suspensão aquosa" é definida como uma suspensão que pelo menos contém 50% em peso de água.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação farmacêutica é uma formulação liofilizada, à qual, antes de esta ser utilizada, o médico ou o doente adiciona o solvente.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração de 0,1 mg/ml ou superior, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está

presente numa concentração de 1 mg/ml ou superior, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, em que um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente numa concentração de 0,1 mg/ml a 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH de 7.0 a 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são agentes isotónicos.

Noutro aspecto a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do

peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 a 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são o agente isotónico.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml ou superior, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração de 1 mg/ml ou superior, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, em que um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito

composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, em que um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são o agente isotónico.

Noutro aspecto a invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável de um composto de GLP-1 em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma solução aquosa que contém o composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre

1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10; com a condição de que se um agente isotónico está presente e o pH é 7.4 então nem o manitol nem o NaCl são o agente isotónico.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para a redução dos níveis de glicose no sangue, para o tratamento da diabetes tipo I, da diabetes tipo II, da obesidade, ou inibição da secreção do ácido gástrico, inibição da apoptose das células β , ou a estimulação da proliferação das células β , compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica que compreenda uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para a redução dos níveis de glicose no sangue, para o tratamento da diabetes tipo I, diabetes tipo II, e da obesidade, ou inibição da secreção do ácido gástrico, inibição da apoptose das células β , ou a estimulação da proliferação das células β compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para o tratamento das úlceras gástricas compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1(7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método de tratamento de úlceras gástricas compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para o tratamento do enfarto do miocárdio compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para o tratamento do enfarto do miocárdio compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma

formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para o tratamento da tolerância à glicose prejudicada (IGT) compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo do aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para o tratamento da tolerância à glicose prejudicada (IGT) compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para a redução do peso corporal num individuo que necessite reduzir o seu peso corporal compreendendo a administração ao individuo de uma quantidade eficaz suficiente para provocar a redução do peso

corporal durante um período eficaz para produzir a perda de peso, sendo o dito período de pelo menos de 4 semanas, de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para reduzir o peso corporal a um indivíduo que necessite reduzir o seu peso corporal compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz suficiente para provocar a redução do peso corporal durante um período de tempo eficaz para produzir a perda de peso, sendo o dito período de pelo menos 4 semanas, de uma formulação farmacêutica que compreenda uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para o tratamento da dislipidemia, derrame cerebral, hipertrofia ventricular esquerda, arritmia, bacteriemia, septicemia, doença do intestino irritável, dispepsia funcional, compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1

mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a um método para o tratamento da dislipidemia, derrame cerebral, hipertrofia ventricular esquerda, arritmia, bacteriemia, septicemia, doença do intestino irritável, dispepsia funcional, compreendendo a administração a um doente que o necessite de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo uma solução aquosa de um composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10.

A expressão "uma quantidade eficaz" é a dose eficaz que deve ser determinada por um técnico especializado, que pode avaliar as doses para que a resposta desejada seja obtida. Os factores a serem considerados para a dose incluem a potência, a biodisponibilidade, os perfis farmacocinéticos/farmacodinâmicos desejados, a condição de tratamento (por exemplo diabetes, obesidade, perda de peso, úlceras gástricas), factores relacionados com o doente (por exemplo peso, saúde, idade, etc...), presença de medicações co-administradas (por exemplo insulina), tempo de administração, ou outros factores conhecidos pelo médico de clínica geral.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está

presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para reduzir os níveis de glicose no sangue.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para reduzir os níveis de glicose no sangue.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual o resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento da diabetes tipo I.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento da diabetes tipo I.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento da diabetes tipo II.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento da diabetes tipo II.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente numa concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento da obesidade.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de

GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento da obesidade.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para reduzir o peso corporal, habitualmente para reduzir o peso corporal num indivíduo com diabetes tipo II.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para reduzir o peso corporal, normalmente para reduzir o peso corporal num indivíduo com diabetes tipo II.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1

(7-37) ou um seu análogo no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento das úlceras gástricas.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para o tratamento das úlceras gástricas.

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para a inibição da apoptose das células β .

Noutro aspecto a presente invenção refere-se à utilização de um composto de GLP-1 para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende uma solução aquosa do composto de GLP-1, e um tampão, em que o dito composto de GLP-1 é o GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, no qual um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente

ligado via um separador, em que um dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml, e em que a dita formulação tem um pH entre 7.0 e 10, para a inibição da apoptose das células β .

A expressão "tratamento" é definida como a gestão e o cuidado de um doente, por exemplo um mamífero, em particular um humano, para combater a doença, condição, ou perturbação e que inclui a administração de um composto de GLP-1 para prevenir a aparição dos sintomas ou complicações, ou para aliviar os sintomas ou complicações, ou para eliminar a doença, condição, ou perturbação. As composições farmacêuticas que contêm um composto de GLP-1 de acordo com a presente invenção podem ser administradas parenteralmente a pacientes que necessitem este tratamento. A administração parenteral pode ser realizada por, injeção subcutânea intramuscular ou intravenosa com uma seringa, opcionalmente uma seringa tipo caneta. De forma alternativa, a administração parenteral pode ser realizada com uma bomba de infusão. Uma opção adicional poderá ser uma composição que seja uma solução ou suspensão para a administração do composto de GLP-1 em forma de um spray nasal ou pulmonar. Como uma opção adicional, as composições farmacêuticas que contêm o composto de GLP-1 da invenção podem também ser adaptadas para a administração transdérmica, por exemplo com um penso, opcionalmente um penso iontoforético, ou uma administração transmucosal, por exemplo bucal.

Uma formulação farmacêutica é considerada fisicamente instável quando exibe turvação. Uma formulação farmacêutica de GLP1 (7-37) é considerada ser fisicamente instável desde que ela momentaneamente fique turva depois da preparação, enquanto que a mesma formulação farmacêutica que compreende um composto de GLP-1, por exemplo Arg³⁴, Lys²⁶(N- ϵ -(γ -Glu(N- α -hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), resulta ser fisicamente estável durante mais de 90 dias a 5°C. Algumas das presentes formulações são fisicamente

estáveis durante mais de 11 meses e durante mais de 22 meses a 5°C.

A estabilidade física das formulações é analisada a olho nu e pela turvação depois da armazenagem da formulação a temperaturas diferentes em cartuchos de vidro cheios até cima durante vários períodos de tempo. A observação a olho nu das formulações é executada com uma luz de foco nítido com um fundo escuro. A turvação da formulação é caracterizada por uma classificação de pontuação visual do grau de turvação entre 0 e 3 (uma formulação que não mostra turvação corresponde a uma pontuação visual 0, e uma formulação que mostra turvação visual à claridade corresponde a uma pontuação visual 3). Uma formulação é classificada como fisicamente instável em relação à agregação proteica, quando com a claridade mostra turvação a olho nu.

Numa forma de realizar a invenção a formulação farmacêutica que compreende o composto de GLP-1 é fisicamente estável durante mais de 12 semanas e durante mais de 15 meses a 5°C como o observado pela medição a olho nu.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação farmacêutica que compreende o composto de GLP-1 é fisicamente estável durante mais de 12 semanas a 25°C como o observado pela medição a olho nu.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação farmacêutica que compreende o composto de GLP-1 é fisicamente estável durante mais de 12 semanas a 37°C como o observado pela medição a olho nu.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação tem um pH que varia entre 7.5 e 10. Noutra forma de realizar a invenção a formulação tem um pH que varia entre 7.5 e 9.5. Noutra forma de realizar a invenção a formulação tem um pH que varia entre 7.0 a 9.5. Noutra forma de realizar a invenção a formulação tem um pH

que varia entre 7.0 e 8.0. Noutra forma de realizar a invenção a formulação tem um pH que varia entre 7.5 e 8.0. Noutra forma de realizar a invenção a formulação tem um pH que varia entre 9.0 e 10.

Noutra forma de realizar a invenção o tampão é seleccionado do grupo composto por acetato de sódio, carbonato de sódio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrogénio fosfato de sódio, hidrogénio fosfato dissódico, fosfato sódico, e tris(hidroximetil)aminometano, ou misturas destes. Cada um destes tampões específicos constitui uma forma alternativa de realizar a invenção. Numa forma preferida de realizar a invenção o tampão é glicilglicina, dihidrogénio fosfato de sódio, hidrogénio fosfato dissódico, fosfato de sódio ou misturas destes

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 80 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 80 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 50 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 50 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml a 20 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 20 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 10mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 10 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 e 5 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 e 5 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o

composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,1 e 0,5 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 0,6 e 1 mg/ml. Cada uma destas variações das concentrações específicas constitui uma forma alternativa de realizar a invenção.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação compreende também um conservante aceite na Indústria Farmacêutica. Noutra forma de realizar a invenção o conservante é seleccionado do grupo composto por fenol, m-cresol, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, 2-fenoxietanol, p-hidroxibenzoato de butilo, 2-feniletanol, álcool benzílico, clorobutanol, e tiomerosal, ou misturas destes. Cada um destes conservantes específicos constitui uma forma alternativa de realizar a invenção. Numa forma preferida de realizar a invenção o conservante é o fenol ou o m-cresol.

Noutra forma de realizar a invenção o conservante está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 20 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o conservante está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 5 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o conservante está presente com uma concentração entre 5 mg/ml e 10 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o conservante está presente com uma concentração entre 10 mg/ml e 20 mg/ml. Cada uma destas variações das concentrações específicas constitui uma forma alternativa de realizar a invenção.

A utilização de um conservante nas composições farmacêuticas é bem conhecido do técnico especializado. Por conveniência faz-se referência a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação compreende também um agente isotónico. Noutra forma de realizar a invenção o agente isotónico é seleccionado do grupo composto por um sal

(por exemplo cloreto de sódio), um álcool polihídrico (por exemplo polipropilenoglicol, xilitol, manitol, sorbitol ou glicerol), um monossacarídeo (por exemplo glicose ou maltose), um dissacarídeo (por exemplo sacarose), um aminoácido (por exemplo L-glicina, L-histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptofano, treonina), polietilenoglicol (por exemplo PEG400), ou misturas destes. Noutra forma de realizar a invenção o agente isotónico é seleccionado do grupo composto por cloreto de sódio, glicerol, manitol, glicose, sacarose, L-glicina, L-histidina, arginina, lisina ou misturas destas. Cada um destes agentes isotónicos específicos constitui uma forma de alternativa de realizar a invenção. Nas formas preferidas de realizar a invenção o agente isotónico é o manitol ou o glicerol.

Noutra forma de realizar a invenção o agente isotónico está presente numa concentração de 1 mg/ml a 50 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o agente isotónico está presente numa concentração de 1 mg/ml a 7 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o agente isotónico está presente numa concentração de 8 mg/ml a 16 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o agente isotónico está presente numa concentração de 17 mg/ml a 50 mg/ml. Cada uma destas gamas de concentração específica constitui uma forma alternativa de realizar a invenção.

A utilização de um agente isotónico nas composições farmacêuticas é bem conhecido do técnico especializado. Por conveniência fazemos referência a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação compreende também um agente quelante. Noutra forma de realizar a invenção o agente quelante é seleccionado dos sais do ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), do ácido cítrico, e do ácido aspártico, e misturas destes. Cada um destes agentes quelantes

específicos constitui uma forma alternativa de realizar a invenção.

Noutra forma de realizar a invenção o agente quelante está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 5 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o agente quelante está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 2 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o agente quelante está presente com uma concentração entre 2 mg/ml e 5 mg/ml.

A utilização de um agente quelante nas composições farmacêuticas é bem conhecida do técnico especializado. Por conveniência fazemos referência a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação compreende também um estabilizador seleccionado do grupo de polímeros de alto peso molecular ou compostos de baixo peso molecular. Noutra forma de realizar a invenção o estabilizador é seleccionado do polietilenoglicol (por exemplo PEG 3350), álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose, diferentes sais (por exemplo cloreto de sódio), L-glicina, L-histidina, imidazol, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptofano, treonina e misturas destes. Cada um destes estabilizadores específicos constitui uma forma alternativa de realizar a invenção. Numa forma preferida de realizar a invenção o estabilizador é seleccionado do grupo composto por L-histidina, imidazol e arginina.

Noutra forma de realizar a invenção o polímero de alto peso molecular está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 50 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o polímero de alto peso molecular está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 5 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o polímero de alto peso molecular está presente com uma concentração entre 5 mg/ml e 10 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o

polímero de alto peso molecular está presente com uma concentração entre 10 mg/ml e 20 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o polímero de alto peso molecular está presente com uma concentração entre 20 mg/ml e 30 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o polímero de alto peso molecular está presente com uma concentração entre 30 mg/ml e 50 mg/ml.

Noutra forma de realizar a invenção o composto de baixo peso molecular está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 50 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de baixo peso molecular está presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 5 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de baixo peso molecular está presente com uma concentração entre 5 mg/ml e 10 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de baixo peso molecular está presente com uma concentração entre 10 mg/ml e 20 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de baixo peso molecular está presente com uma concentração entre 20 mg/ml e 30 mg/ml. Noutra forma de realizar a invenção o composto de baixo peso molecular está presente com uma concentração entre 30 mg/ml e 50 mg/ml.

A utilização de um estabilizador nas composições farmacêuticas é bem conhecida do técnico especializado. Por conveniência fazemos referência a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th editon, 1995.

Noutra forma de realizar a invenção a formulação compreende também um agente tensioactivo. Noutra forma de realizar a invenção, o agente tensioactivo é seleccionado de um detergente, óleo de rícino etoxilado, glicerídeos poliglicolizados, monoglicerídeos acetilados, ésteres de ácido gordo de sorbitan, poloxâmeros, como o 188 e o 407, ésteres de ácido gordo de sorbitan de polioxietileno, derivados de polioxietileno como os derivados alquilados e alcoxilados (tweens, por exemplo Tween-20, ou Tween-80), monoglicerídeos ou seus derivados etoxilados, diglicerídeos ou os seus derivados de polioxietileno, glicerol,

ácido cólica ou seus derivados, lecitinas, álcoois e fosfolipídeos, glicerofosfolipídeos (lecitinas, cefalinas, fosfatidil serina), gliceroglicolipídeos (galactopiranósido), esfingofosfolipídeos (esfingomielina), e esfingoglicolipídeos (ceramidas, gangliósidos), DSS (docusato de sódio, registo CAS no. [577-11-7]), docusato de cálcio, registo CAS no. [128-49-4]), docusato de potássio, registo CAS no. [7491-09-0]), SDS (dodecil sulfato de sódio ou lauril sulfato de sódio), ácido fosfatídico dipalmitoil, caprilato de sódio, ácidos de biliar e seus sais e conjugados de glicina ou taurina, ácido ursodeoxicólico, colato de sódio, deoxicolato de sódio, taurocolato de sódio, glicocolato de sódio, N-hexadecil-N,N-dimetil-3-amónio-1-propanosulfonato, tensioactivos monovalentes aniónicos (alquil-aril-sulfonatos), palmitoil lisofosfatidil-L-serina, lisofosfolipídeos (por exemplo 1-acil-sn-glicero-3-alquil-aril-sulfonatos fosfato ésteres de etanolamina, colina, serina ou treonina), alquilo, alcoxil (alquil éster), derivados de alcóxi (alquil éter) de lisofosfatidil e fosfatidilcolinas, por exemplo derivados de lauroil e miristoil de lisofosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, e modificações do grupo principal polar, ou seja colinas, etanolaminas, ácido fosfatídico, serinas, treoninas, glicerol, inositol, e os positivamente carregados, DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, lisofosfatidil serina e lisofosfatidil treonina, tensioactivos anfotéricos (por exemplo N-alquil-N,N-dimetil-amónio-1-propano sulfonato, 3-colamida-1-propildimetil-amónio-1-propano sulfonato, dodecilmiristilcolina, miristoil lisofosfatidilcolina, lisolecitina de ovo de galinha), tensioactivos catiónicos (bases de amónio quaternário) (por exemplo brometo de cetiltrimetilamónio, cloreto de cetilpiridínio), tensioactivos não iónicos, copolímeros no bloco do polietilenóxido/polipropilenóxido (Pluronic/Tetronic, Triton X-100, dodecil β -D-glucopiranósido) ou tensioactivos poliméricos (Tween-40, Tween-80, Brij-35), derivados do ácido fusídico (por exemplo, tauro-dihidrofusidato de sódio etc...)

ácidos gordos de cadeia larga e os sais C6-C12 (por exemplo ácido oleico e ácido caprílico), acilcarnitinas e derivados, N^α-acilados derivados de lisina, arginina ou histidina, ou derivados acilados de cadeia lateral de lisina ou arginina, N^α-acilados derivados de dipeptídeos compreendendo qualquer combinação de lisina, arginina ou histidina e um aminoácido neutro ou ácido, N^α-acilado derivado de um tripeptídeo compreendendo qualquer combinação de um aminoácido neutro e dois aminoácidos carregados, ou o tensioactivo pode ser seleccionado do grupo de derivados de imidazolina, ou misturas destas. Cada um destes tensioactivos específicos constitui uma forma alternativa de realizar a invenção.

A utilização de um tensioactivo nas composições farmacêuticas é bem conhecida do técnico especializado. Por conveniência fazemos referência a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é seleccionado de GLP-1 (7-36) ou um seu análogo que tem um resíduo de lisina no qual um substituinte lipofílico está opcionalmente ligado via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é seleccionado do análogo GLP-1 (7-36) que tem um resíduo de lisina em que um substituinte lipofílico opcionalmente está unido via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é seleccionado de Arg^{26,34},Lys³⁶GLP-1 (7-36) que tem um resíduo de lisina em que um substituinte lipofílico opcionalmente é unido via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina.

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é seleccionado de GLP-1 (7-37) ou um seu análogo que tem um resíduo de lisina em que um substituinte lipofílico opcionalmente está unido via um separador ao grupo épsilon amino

da dita lisina. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é seleccionado de um análogo de GLP-1 (7-37) que tem um resíduo de lisina em que um substituinte lipofílico opcionalmente está unido via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está seleccionado de Arg³⁴GLP-1 (7-37), ou Arg²⁶GLP-1 (7-37) que tem um resíduo de lisina em que um substituinte lipofílico está opcionalmente ligado via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina.

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está seleccionado de GLP-1 (7-38) ou um seu análogo que tem um resíduo de lisina no qual um substituinte lipofílico está opcionalmente ligado via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está seleccionado de um análogo de GLP-1 (7-38) que tem um resíduo de lisina no qual um substituinte lipofílico está opcionalmente ligado via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina. Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 está seleccionado de Gly⁸, Arg^{26,34}, Glu³⁷, Lys³⁸GLP-1 (7-38) que tem um resíduo de lisina no qual um substituinte lipofílico está opcionalmente ligado via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina.

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é seleccionado de GLP-1 (7-37) ou um seu análogo que tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador. Noutra forma de realizar a invenção o substituinte lipofílico está ligado a quaisquer um dos resíduos de aminoácidos na posição 18-37, habitualmente 26-34. No caso do análogo de GLP-1 (7-36) o substituinte lipofílico está ligado a quaisquer um dos resíduos de aminoácidos na posição 18-36, habitualmente 26-34. No caso do análogo de GLP-1 (7-38) o substituinte lipofílico está ligado a quaisquer um dos resíduos de aminoácidos na posição 18-38, habitualmente 26-34.

Neste texto, a expressão "um análogo" é utilizada para designar um peptídeo em que um ou mais resíduos de aminoácidos do peptídeo principal foram substituídos por outro resíduo de aminoácido e/ou em que um ou mais resíduos de aminoácidos do peptídeo principal foram eliminados e/ou em que um ou mais resíduos de aminoácidos foram adicionados ao peptídeo principal. Esta adição pode dar-se na extremidade N-terminal ou na extremidade C-terminal do peptídeo principal ou nas duas extremidades. Habitualmente "GLP 1 (7-37) ou um seu análogo" compreende GLP-1 (7-36), GLP-1 (7-37), e GLP-1(7-38), e seus análogos em que pelo menos um, preferencialmente pelo menos 3, mais preferencialmente pelo menos 5 resíduos de aminoácidos foram substituídos por outro resíduo de aminoácido. No presente contexto o composto de GLP-1 é ligado a um receptor de GLP-1, preferencialmente com uma constante de afinidade (K_D) ou uma potência (EC_{50}) inferior a 1 μ M, por exemplo inferior a 100 nM (medido como é sabido na técnica, ver por exemplo Pedido de Patente WO 98/08871). A expressão "composto de GLP 1" abrange GLP-1 (7-37) e os seus análogos assim como os derivados de qualquer um dos anteriores. Derivados dos análogos do GLP-1 são os análogos do GLP-1 que são quimicamente modificados introduzindo por exemplo funcionalidades estéricas, alquílicas ou lipofílicas num ou mais resíduos de aminoácidos dos análogos de GLP-1. No Pedido de Patente WO 93/19175 (Novo Nordisk A/S) foram descritos os métodos para identificar os compostos de GLP-1. Exemplos de compostos de GLP-1 adequados que podem ser utilizados na presente formulação foram descritos em por exemplo os Pedidos de Patente WO 98/08871, WO 99/43705, WO 99/43706, WO 99/43707, WO 99/43708, WO 99/43341, que estão incorporados na presente invenção como referência.

A expressão "substituente lipofílico" é caracterizado por compreender 4-40 átomos de carbono e por ter uma solubilidade em água a 20°C variando aproximadamente entre 0,1 mg/100 ml de água até aproximadamente 250 mg/100 ml de água, como por exemplo variando entre aproximadamente 0,3 mg/100 ml de água até

aproximadamente 75 mg/100 ml de água. Por exemplo, o ácido octanóico (C8) tem uma solubilidade em água a 20°C de 68 mg/100 ml, o ácido decanóico (C10) tem uma solubilidade em água a 20°C de 15 mg/100 ml, e o ácido octadecanóico (C18) tem uma solubilidade em água a 20°C de 0,3 mg/100 ml.

O substituinte lipofílico pode ser ligado a um grupo amino do GLP-1 (7-37) ou um seu análogo por meio de um grupo carboxil do substituinte lipofílico que forma uma ligação amida com um grupo amino do resíduo de aminoácido ao qual está ligado. De forma alternativa, o substituinte lipofílico pode ser ligado ao dito resíduo de aminoácido de maneira a que um grupo amino do substituinte lipofílico forme uma ligação amida com um grupo carboxil do resíduo de aminoácido. Como uma opção adicional, o substituinte lipofílico pode ser ligado ao GLP-1 (7-37) ou um seu análogo via uma ligação estérica. Formalmente, o éster pode ser formado por uma reacção entre um grupo carboxil do GLP-1 (7-37) ou um seu análogo e um grupo hidróxilo do substituinte a ser substituído ou por reacção entre um grupo hidróxilo do GLP-1 (7-37) ou por um seu análogo e um grupo carboxil do substituinte a ser substituído. Como uma alternativa adicional, o substituinte lipofílico pode ser um grupo alquilo que é introduzido num grupo amino primário do GLP-1 (7-37) ou um seu análogo.

Numa alternativa adicional, o substituinte lipofílico pode ser ligado ao GLP-1 (7-37) ou um seu análogo por meio de um separador de maneira a que o grupo carboxil do separador forme uma ligação amida com um grupo amino do GLP-1 (7-37) ou um seu análogo. Um separador deve pelo menos conter dois grupos funcionais, um para ser ligado a um grupo funcional do substituinte lipofílico e o outro para ser ligado a um grupo funcional principal GLP-1 (7-37) ou um seu análogo. Neste texto a expressão "separador" é utilizada para designar uma fracção bivalente que pelo menos contém dois grupos funcionais, um para ser ligado a um grupo funcional do substituinte lipofílico e o outro para ser ligado a um grupo funcional do composto de GLP-1.

Exemplos de separadores adequados são o ácido succínico, lisil, glutâmico, asparagil, glicil, beta-alanil e gama-aminobutanoil, ou um dipeptídeo como Gly-Lys, constituindo, cada um deles, uma forma individual de realizar a invenção. Quando o separador é o ácido succínico, o seu grupo carboxil pode formar uma ligação amida com um grupo amino do resíduo de aminoácido, e o outro seu grupo carboxil pode formar uma ligação amida com um grupo amino do substituinte lipofílico. Quando o separador é lisil, glutamil, asparagil, glicil, beta-alanil ou gama-aminobutanoil, o seu grupo carboxil pode formar uma ligação amida com um grupo amino do resíduo de aminoácido, e o seu grupo amino pode formar uma ligação amida com um grupo carboxil do substituinte lipofílico. Quando Lys é utilizado como o separador, nalguns casos um separador adicional pode ser inserido entre o grupo ϵ -amino de Lys e o substituinte lipofílico. Numa forma preferida de realizar a invenção, este separador adicional é o ácido succínico que forma uma ligação amida com o grupo ϵ -amino de Lys e com um grupo amino presente no substituinte lipofílico. Noutra forma preferida de realizar a invenção, este separador adicional é Glu ou Asp que forma uma ligação amida com o grupo ϵ -amino de Lys e outra ligação amida com um grupo carboxil presente no substituinte lipofílico, isto é, o substituinte lipofílico é um resíduo de lisina N ϵ -acilado. Numa forma de realizar a invenção, o separador é um resíduo de aminoácido excepto Cys ou Met, ou um dipeptídeo como Gly-Lys. Para os objectivos da presente invenção, a frase "um dipeptídeo como o Gly-Lys" significa qualquer combinação de dois aminoácidos excepto Cys ou Met, habitualmente um dipeptídeo em que o resíduo do aminoácido C-terminal é Lys, His ou Trp, habitualmente Lys, e o resíduo do aminoácido N-terminal é Ala, Arg, Asp, Asn, Gly, Glu, Gln, Ile, Leu, Val, Phe, Pro, Ser, Tyr, Thr, Lys, His e Trp. Habitualmente, um grupo amino do composto de GLP-1 forma uma ligação amida com um grupo carboxílico do resíduo de aminoácido ou separador de dipeptídeos, e um grupo amina do resíduo do

aminoácido ou separador de dipeptídeos forma uma ligação amida com um grupo carboxil do substituinte lipofílico.

Noutra forma de realizar a invenção o substituinte lipofílico tem entre 8 e 40 átomos de carbono. Noutra forma de realizar a invenção o substituinte lipofílico tem entre 10 e 24 átomos de carbono. Noutra forma de realizar a invenção o substituinte lipofílico tem entre 12 e 24 átomos de carbono. Noutra forma de realizar a invenção o substituinte lipofílico tem entre 12 e 18 átomos de carbono. Noutra forma de realizar a invenção o substituinte lipofílico tem entre 14 e 18 átomos de carbono.

Noutra forma de realizar a invenção o separador está presente. Noutra forma de realizar a invenção o separador é seleccionado de um aminoácido. Noutra forma de realizar a invenção, o separador é um resíduo de aminoácido excepto Cys ou Met. Noutra forma de realizar a invenção, o separador é um dipeptídeo como Gly-Lys. Noutra forma de realizar a invenção o separador é seleccionado de lisil, glutamil, asparagil, glicil, beta-alanil e gama-aminobutanoil, constituindo, cada um deles, uma forma individual de realizar a invenção. Os separadores habitualmente utilizados são glutamil, aminobutiroil, e beta-alanil (beta-Ala).

Noutra forma de realizar a invenção, o separador é um grupo ácido α,ω -dicarboxílico de alcano de cadeia recta que tem de 1 a 7 grupos de metileno, e o dito separador forma uma ponte entre um grupo amino do peptídeo principal e um grupo amino do substituinte lipofílico. Normalmente, o separador é o ácido succínico.

O(s) substituinte(s) lipofílico(s) contém/contêm um grupo funcional que pode estar ligado a um dos seguintes grupos funcionais de um aminoácido do GLP-1 (7-37) principal ou um seu análogo:

(a) o grupo amino ligado ao alfa-carbono do aminoácido N-terminal,

(b) o grupo carbóxi ligado ao alfa-carbono do aminoácido C-terminal,

(c) o grupo épsilon-amino de qualquer resíduo Lys,

(d) o grupo carbóxi do grupo R de qualquer resíduo Asp e Glu,

(e) o grupo hidróxi do grupo R de qualquer resíduo Tyr, Ser e Thr,

(f) o grupo amino do grupo R de qualquer resíduo Trp, Asn, Gln, Arg, e His, ou

(g) o grupo tiol do grupo R de qualquer resíduo Cys.

Noutra forma de realizar a invenção, o substituinte lipofílico está ligado ao grupo carbóxi do grupo R de qualquer resíduo Asp e Glu.

Noutra forma de realizar a invenção, um substituinte lipofílico está ligado ao grupo carbóxi ligado ao alfa-carbono do aminoácido C-terminal.

Noutra forma de realizar a invenção, um substituinte lipofílico está unido ao grupo épsilon-amino de qualquer resíduo Lys.

Cada substituinte lipofílico contém um grupo funcional que pode estar ligado a um grupo funcional de um aminoácido do GLP-1 (7-37) principal ou um seu análogo. Por exemplo, um substituinte lipofílico pode conter um grupo carboxil que pode estar ligado a um grupo amino do GLP-1 (7-37) principal ou um seu análogo por meio de uma ligação amida.

Noutra forma de realizar a invenção, o substituinte lipofílico compreende uma estrutura de ciclopentanofenatreno parcial ou completamente hidrogenado.

Noutra forma de realizar a invenção, o substituinte lipofílico é um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada.

Noutra forma de realizar a invenção, o substituinte lipofílico é um grupo acil de um ácido gordo de cadeia linear ou ramificada.

Noutra forma de realizar a invenção o substituinte lipofílico é um grupo acil que tem a fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, em que n é um número inteiro de 4 a 38. Noutra forma de realizar a invenção n é um número inteiro de 12 a 38. Nas formas adicionais de realizar a invenção, o substituinte lipofílico é seleccionado das seguintes formas individuais de realizar a invenção $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ e $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$. Numa forma específica de realizar a invenção, o substituinte lipofílico é o tetradecanoil. Noutra forma específica de realizar a invenção, o substituinte lipofílico é o hexadecanoil.

Noutra forma de realizar a presente invenção, o substituinte lipofílico tem um grupo que está carregado negativamente como por exemplo um grupo de ácido carboxílico. Por exemplo, o substituinte lipofílico pode ser um grupo acil de um ácido α,ω -dicarboxílico de alcano de cadeia linear ou ramificada, da fórmula $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_m\text{CO}-$, em que m é um número inteiro de 4 a 38, preferencialmente um número inteiro de 12 a 38, e mais preferencialmente é $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ ou $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$.

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é $\text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}-(\text{N-}\epsilon\text{-}(\text{gama-L-glutamil}(\text{N-}\alpha\text{-hexadecanoil})))\text{-GLP-1 (7-36)}$.

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg^{26,34},Lys³⁶-(N-épsilon-(gama-L-glutamil(N-alfa-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Gly⁸,Arg^{26,34},Glu³⁷,Lys³⁸-(N-épsilon-(gama-L-glutamil(N-alfa-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-38).

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg³⁴,Lys²⁶-(N-épsilon-(gama-aminobutiroil(N-gama-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg³⁴,Lys²⁶-(N-épsilon-(beta-alanil-(N-beta-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg³⁴,Lys²⁶-(N-épsilon-(beta-alanil-(N-beta-tetradecanoil)))-GLP-1 (7-37).

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg³⁴,Lys²⁶-(N-épsilon-(gama-aminobutiroil)-(N-gama-tetradecanoil))-GLP-1 (7-37).

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg³⁴,Lys²⁶-(N-épsilon-(beta-alanil-(N-beta-16-hidroxi-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

Noutra forma de realizar a invenção o composto de GLP-1 é Arg³⁴,Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴,Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato

dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 7 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa de 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37),, hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa de 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa de 7 mg/ml com Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato

dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7,9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 7 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 7 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.1.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato

dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 7,9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 7,9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicilglicina, 16,0 mg/ml de glicerol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicilglicina, 16,0 mg/ml de glicerol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicilglicina, 16,0 mg/ml de glicerol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicilglicina, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicilglicina, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicilglicina, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 7.9.

Normalmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato

dissódico/hidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/hidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 38,5 mg/ml de manitol, e 3 mg/ml de m-cresol ou 1,5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 38,5 mg/ml de manitol, e 3 mg/ml de m-cresol ou 1,5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de A Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 38,5 mg/ml de manitol, e 3 mg/ml de m-cresol ou 1,5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 38,5 mg/ml de manitol, e 3 mg/ml de m-cresol ou 1,5 mg/ml de fenol, com um pH de 7.0.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.8.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.8.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.8.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico/dihidrogénio fosfato de sódio, 17,0 mg/ml de manitol, e 18 mg/ml de álcool benzílico, com um pH de 7.8.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 1 mg/ml de EDTA ou 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 1 mg/ml de EDTA/1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, 5 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml L-His, com um pH de 7.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, 5 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, 5 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, 7 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, 7 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, 7 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 7.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de

manitol, 5 mg/ml de fenol e 1 mg/ml de EDTA ou 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 1 mg/ml de EDTA ou 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 4 mg/ml de poloxâmero 188 ou 30 mg/ml de PEG 35000, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 4 mg/ml de poloxâmero 188 ou 30 mg/ml de PEG 35000, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 4 mg/ml de poloxâmero 188 ou 30 mg/ml de PEG 35000, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), glicina, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 4 mg/ml de poloxâmero 188 ou 30 mg/ml de PEG 35000, com um pH de 9.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 8,4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma numa solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 7 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 16,0 mg/ml de glicerol, e 7 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato

dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 7 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, e 5 mg/ml de fenol, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 1 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 2 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8,4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 3 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 5 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.4.

Habitualmente a invenção refere-se a uma formulação farmacêutica composta por uma solução aquosa com 7 mg/ml de Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1 (7-37), hidrogénio fosfato dissódico, 36,9 mg/ml de manitol, 5 mg/ml de fenol, e 1,55 mg/ml de L-His, com um pH de 8.4.

Qualquer combinação possível de duas ou mais formas de realizar a presente invenção descritas neste documento estão compreendidas no âmbito da presente invenção.

O peptídeo principal, GLP-1 (7-37) ou um seu análogo, podem ser produzidos por um método que compreende a cultura de uma célula hospedeira que contém uma sequência de ADN que codifica o polipeptídeo e capaz de expressar o polipeptídeo num meio nutriente adequado sob condições que permitem a expressão do peptídeo, após o qual o peptídeo resultante é recuperado da cultura.

O meio utilizado para cultivar as células pode ser qualquer meio habitual adequado para que as células hospedeiras possam crescer, como por exemplo meios mínimos ou complexos que contêm os suplementos apropriados. Os meios adequados são postos à disposição por fornecedores comerciais ou podem ser preparados de acordo com as receitas publicadas (por exemplo nos catálogos da American Type Culture Collection). O peptídeo produzido pelas células pode igualmente ser recuperado do meio de cultura por procedimentos habituais incluindo a separação das células hospedeiras do meio por centrifugação ou filtração, precipitação dos componentes proteicos do sobrenadante ou filtrado com um sal, por exemplo sulfato de amónio, purificação por uma série de procedimentos cromatográficos, por exemplo cromatografia de troca iónica, cromatografia de filtração em gel, cromatografia de afinidade, ou outros, dependendo do tipo do peptídeo em questão.

A sequência de ADN que codifica o peptídeo principal pode adequadamente ser de origem genómica ou de ADNc, por exemplo obtido preparando uma biblioteca genómica ou de ADNc e rastreando as sequências de ADN que codificam todo ou parte do peptídeo por hibridação com a utilização de sondas de oligonucleotídeos sintéticas de acordo com as técnicas standards (ver, por exemplo, Sambrook, J, Fritsch, EF e Maniatis, T, *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989). A sequência de ADN que codifica o peptídeo pode também ser preparada sinteticamente por métodos standards estabelecidos, por exemplo o método de fosfoamidita descrito por Beaucage & Caruthers, *Tetrahedron Letters* 22 (1981), 1859 -1869, ou o método descrito por Matthes et al., *EMBO Journal* 3 (1984), 801 - 805. A sequência de ADN pode também ser preparada por reacção em cadeia da polimerase utilizando iniciadores específicos, por exemplo como os descritos no Pedido de Patente norte-americana US 4,683,202 ou por Saiki et al., *Science* 239 (1988), 487-491.

A sequência de ADN pode ser inserida em qualquer vector que possa ser convenientemente submetido a procedimentos de ADN recombinante, e na maioria dos casos a escolha do vector dependerá da célula hospedeira em que o vector vai ser introduzido. Assim, o vector pode ser um vector de replicação autónoma, isto é um vector que existe como uma entidade extracromossómica, cuja replicação é independente da replicação cromossómica, por exemplo um plasmídeo. Alternativamente, o vector pode ser um que, ao ser introduzido numa célula hospedeira, se integre no genoma da célula hospedeira e se replique com o(s) cromossoma(s) no qual ele(s) tinham sido integrados.

O vector é preferencialmente um vector de expressão em que a sequência de ADN que codifica o peptídeo está funcionalmente ligada a segmentos adicionais requeridos para a transcrição do ADN, como por exemplo um promotor. O promotor pode ser qualquer sequência de ADN que mostre actividade transcripcional na célula hospedeira escolhida e que possa ser derivada a partir dos genes que codificam as proteínas homólogas ou heterólogas na célula hospedeira. Exemplos de promotores adequados para direccionar a transcrição do ADN que codifica o peptídeo da invenção numa série de células hospedeiras, são bem conhecidas na técnica, ver por exemplo Sambrook et al., *supra*.

A sequência de ADN que codifica o peptídeo pode também, se necessário, ser funcionalmente conectada a um terminador adequado, sinais de poliadenilação, sequências potenciadoras transcripcionais, e sequências potenciadoras da tradução. O vector recombinante da invenção pode ainda compreender uma sequência de ADN que permita que o vector seja replicado na célula hospedeira em questão.

O vector pode ainda compreender um marcador seleccionável, por exemplo um gene cujo produto complementa um defeito na célula hospedeira ou gene que confira resistência a um medicamento, por

exemplo ampicilina, canamicina, tetraciclina, cloranfenicol, neomicina, higromicina ou metotrexato.

Para direccionar um peptídeo principal da presente invenção na via secretora das células hospedeiras, uma sequência sinal secretora (também conhecida como uma sequência líder, sequência prepro ou sequência pre) pode ser provida no vector recombinante. A sequência sinal secretora é junta à sequência de ADN que codifica o peptídeo na estrutura de leitura correcta. As sequências sinais secretoras estão habitualmente situadas em 5' para a sequência de ADN que codifica o peptídeo. A sequência sinal secretora pode ser aquela que normalmente está associada ao peptídeo ou pode ser originária de um gene que codifica outra proteína segregada.

Os procedimentos utilizados para ligar as sequências de ADN que codificam o presente peptídeo, o promotor e opcionalmente o terminador e/ou sequência sinal secretora, respectivamente, e para os inserir nos vectores adequados que contêm a informação necessária para a replicação, são bem conhecidos dos técnicos especializados (ver, por exemplo, Sambrook et al., *supra*).

A célula hospedeira na qual a sequência de ADN ou o vector recombinante é introduzido pode ser qualquer célula que seja capaz de produzir este peptídeo e inclui bactérias, leveduras, fungos e células eucarióticas superiores. Exemplos de células hospedeiras adequadas bem conhecidas e utilizadas na técnica são, sem limitação, *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, ou linhas celulares BHK ou CHO de mamíferos.

Exemplos de formulações farmacêuticas

À continuação "Composto 1" significa: Arg3⁴Lys²⁶(N²⁶-C-Glu(N^α-hexadecanoil)))) GLP-1 (7-37).

A estabilidade física das formulações é analisada a olho nu e a turvação é analisada depois da armazenagem da formulação em cartuchos de vidro cheios até cima durante vários períodos de tempo. Os cartuchos são armazenados a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ e/ou a temperaturas elevadas (por exemplo 25°C ou 37°C).

A observação a olho nu das formulações é realizada com uma luz de foco nítido com um fundo escuro. A turvação da formulação está caracterizada por uma classificação de pontuação visual do grau de turvação de 0 a 3 (uma formulação que não mostra turvação corresponde a uma pontuação visual de 0, e uma formulação que mostra uma turvação visual à claridade corresponde a uma pontuação visual de 3). Uma formulação é classificada fisicamente instável em relação à agregação proteica, quando com a claridade a turvação pode ser observada a olho nu.

A turvação é também medida em Unidades de Turvação Nefelométricas (NTU) com um nefelómetro, que foi calibrado com uma Formazina standard. Uma formulação com uma turvação > 10 NTU é considerada como sendo fisicamente instável.

As medições com infravermelhos demonstraram que a turvação está relacionada com a proteína. Portanto, o precipitado numa amostra do Composto 1 turva foi isolada depois da centrifugação como um granulado semisólido. Uma medição com infravermelhos com a Transformada de Fourier na região amida no granulado mostra uma alta absorção e quantidades aumentadas da estrutura de folha β e uma redução concomitante na α -hélice relativa ao composto 1 na solução, que é consistente com o composto 1 agregado.

Exemplo 1.

O conservante, o agente isotónico e o tampão foram dissolvidos e o pH foi ajustado ao pH específico. Daqui em diante o composto 1

ou GLP1 (7-37) foi dissolvido sob agitação lenta. O pH foi ajustado ao pH específico com a utilização do Hidróxido de Sódio e/ou Ácido Clorídrico. Por último, a formulação foi esterilizada por filtração através de um filtro estéril com 0,22 µm.

Composto	Quantidade	pH	Tampão	Agente isotónico	Conservante	Observ. a olho nu 5°C (pontuação visual)	Medições da turvação a 5°C (NTU)
Arg ³⁴ , Lys ²⁶ (N ^ε - (γ-Glu (N ^α -hexadecanoil))) GLP-1 (7-37).	3 mg/ml	7.9	Hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	1,5 (12 semanas)	0,9 (6 semanas)
GLP1 (7-37)	3 mg/ml	7.9	Hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	3 (1 dia)	364 (1 dia)

Pode ser observado que uma formulação com GLP1 (7-37) é fisicamente instável logo depois do 1 dia e portanto a sua pontuação visual correspondente é 3 e uma turvação de 364 NTU, enquanto que uma formulação com o Composto 1 é fisicamente estável durante mais de 12 semanas.

Exemplo 2.

O tampão foi dissolvido e o pH foi ajustado ao pH específico. Daqui para a frente o composto 1 foi dissolvido sob agitação lenta. O pH foi ajustado ao pH específico com a utilização de Hidróxido de Sódio e/ou do Ácido Clorídrico. Por último, a formulação foi esterilizada por filtração através de um filtro estéril com 0,22 µm.

A estabilidade física foi analisada a olho nu e as medições da turvação em NTU como as descritas no Exemplo 1

Quantidade do composto 1	PH	Tampão	Observ. a olho nu a 5°C (pontuação visual)	Medições da turvação a 5°C (NTU)
80 mg/ml	7.4	Hidrogénio fosfato dissódico	1 (8 meses)	4,7 (10 meses)
80 mg/ml	7.4	Hidrogénio fosfato dissódico	1 (22 meses)	4,9 (22 meses)

Pode ser observado que a formulação é fisicamente estável durante mais de 22 meses.

Exemplo 3.

O conservante e o tampão foram dissolvidos e o pH foi ajustado ao pH específico. Daqui em diante, o composto 1 foi dissolvido sob agitação lenta. O pH foi ajustado ao pH específico com a utilização de Hidróxido de Sódio e/ou do Ácido Clorídrico. Por último, a formulação foi esterilizada por filtração através de um filtro estéril com 0,22 µm.

A estabilidade física é analisada a olho nu e as medições da turvação em NTU como as descritas no Exemplo 1.

Quantidade de composto 1	PH	Tampão	Conservante	Observ. a olho nu a 5°C (pontuação visual)	Medições da turvação a 5°C (NTU)
80 mg/ml	7.4	Hidrogénio fosfato dissódico	Fenol 10 mg/ml	1 (8 meses)	4,3 (10 meses)
80 mg/ml	7.4	Hidrogénio fosfato dissódico	Fenol 10 mg/ml	1 (22 meses)	5,3 (22 meses)

Pode ser observado que a formulação é fisicamente estável durante mais de 10 meses e mesmo durante mais de 22 meses.

Exemplo 4.

O conservante, o agente isotónico e o tampão foram dissolvidos e o pH foi ajustado ao pH específico. Daqui para a frente o composto 1 foi dissolvido sob agitação lenta. O pH foi ajustado ao pH específico com a utilização de Hidróxido de Sódio e/ou do Ácido Clorídrico. Por último, a formulação foi esterilizada por filtração através de um filtro estéril com 0,22 µm.

A estabilidade física foi analisada a olho nu e as medições de turvação em NTU como as descritas no Exemplo 1.

Quantidade do composto 1	PH	Tampão	Agente isotónico	Conservante	Observ. a olho nu a 5°C (pontuação visual)	Medições da turvação a 5°C (NTU)
0,3 mg/ml	7.4	Dihidrogénio fosfato de sódio / hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	0 (24 meses)	0,6 (24 meses)
3 mg/ml	7.9	glicilglicina	Glicerol 16,0 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	0,5 (12 semanas)	2,1 (6 semanas)
3 mg/ml	7.9	glicilglicina	Glicerol 16,0 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	1 (15 meses)	0,7 (15 meses)
1 mg/ml	7.0	Dihidrogénio fosfato de sódio / hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 17,0 mg/ml	Álcool benzílico 18 mg/ml	0,5 (9 meses)	1,7 (11 meses)
1 mg/ml	7.0	Dihidrogénio fosfato de sódio / hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 17,0 mg/ml	Álcool benzílico 18 mg/ml	0,5 (22 meses)	1,7 (22 meses)
1 mg/ml	7.0	Dihidrogénio fosfato de sódio / hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 38,5 mg/ml	m-cresol (3 mg/ml) e fenol (1,5 mg/ml)	0 (9 meses)	1,5 (11 meses)
1 mg/ml	7.0	Dihidrogénio fosfato de sódio /	Manitol 38,5 mg/ml	m-cresol (3 mg/ml) e fenol (1,5	0,5 (22 meses)	1,9 (22 meses)

		hidrogénio fosfato dissódico		mg/ml)		
5 mg/ml	7.8	Dihidrogénio fosfato de sódio / hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 17,0 mg/ml	Álcool benzílico 18 mg/ml	0,5 (9 meses)	1,8 (11 meses)
5 mg/ml	7.8	Dihidrogénio fosfato de sódio / hidrogénio fosfato dissódico	Manitol 17,0 mg/ml	Álcool benzílico 18 mg/ml	1 (22 meses)	1,5 (22 meses)
3 mg/ml	9.4	Glicina	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	0,5 (2 ¹ / ₂ meses)	0,7 (2 meses)
3 mg/ml	9.4	Glicina	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	1 (14 meses)	0,7 (14 meses)

Pode ser observado que algumas formulações já tinham sido medidas como estáveis durante mais de 14 meses e algumas durante mais de 22 meses.

Exemplo 5.

O conservante, o agente isotónico, o tampão, e o(s) aditivo(s) adicional(ais) seleccionado(s) entre o agente quelante, o estabilizador e o tensioactivo foram dissolvidos e o pH foi ajustado ao pH específico. Daqui em diante, o composto 1 foi dissolvido sob agitação lenta. O pH foi ajustado ao pH específico com a utilização de Hidróxido de Sódio e/ou do Ácido Clorídrico. Por último, a formulação foi esterilizada por filtração através de um filtro estéril com 0,22 µm.

A estabilidade física é analisada a olho nu e as medições de turvação em NTU como as descritas no Exemplo 1.

Quantidade do composto 1	PH	Tampão	Agente isotónico	Conservante	Agente quelante/estabilizante/tensioactivo	Observ. olho nu 5°C (pontuação visual)	Medições da turvação a 5°C (NTU)
3 mg/ml	9.4	Glicina	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	EDTA (1 mg/ml) / L-Histidina (1.55 mg/ml)	0,5 (2 ¹ / ₂ meses)	1,2 (2 meses)
3 mg/ml	9.4	Glicina	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	EDTA (1 mg/ml) / l-Histidina (1.55 mg/ml)	0,5 (14 meses)	0,9 (14 meses)
3 mg/ml	9.4	Glicina	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	Poloxâmico 188 (4 mg/ml) / PEG 35000 (30 mg/ml)	1 (2 ¹ / ₂ meses)	1,3 (2 meses)
3 mg/ml	9.4	Glicina	Manitol 36,9 mg/ml	Fenol 5 mg/ml	Poloxâmico 188 (4 mg/ml) / PEG 35000 (30 mg/ml)	1 (14 meses)	0,8 (14 meses)
80 mg/ml	7.4	Hidrogénio fosfato dissódico	nada	nada	LPCM 19 mg/ml	0 (8 meses)	7,3 (10 meses)
80 mg/ml	7.4	Hidrogénio fosfato dissódico	nada	nada	LPCM 19 mg/ml	1 (22 meses)	8,1 (22 meses)

Pode ser observado que algumas formulações já tinham sido medidas como estáveis durante mais de 14 meses e algumas durante mais de 22 meses.

Exemplo 6.

O conservante, o agente isotónico e o tampão foram dissolvidos e o pH ajustado ao pH específico. Daqui em diante, o composto foi dissolvido sob agitação lenta. O pH foi ajustado ao pH específico com a utilização de Hidróxido de Sódio e/ou do Ácido Clorídrico. Por último, a formulação foi esterilizada por filtração através de um filtro estéril com 0,22 µm. A estabilidade física foi observada a 5, 25 e 37°C.

A estabilidade física é analisada a olho nu e as medições de turvação em NTU como as descritas no Exemplo 1.

Quantidade do composto 1	PH	Tampão	Agente isotónico	Conservante	Temp.	Observ. a olho nu (pontuação visual)	Medição da turvação (NTU)
3 mg/ml	8.4	Hidrogénio fosfato dissódico	Glicerol 16,0 mg/ml	Fenol 7 mg/ml	5°C	0,5 (12 semanas)	1,0 (6 semanas)
3 mg/ml	8.4	Hidrogénio fosfato dissódico	Glicerol 16,0 mg/ml	Fenol 7 mg/ml	5°C	1 (15 meses)	0,6 (15 meses)
3 mg/ml	8.4	Hidrogénio fosfato dissódico	Glicerol 16,0 mg/m	Fenol 7 mg/ml	25°C	0,5 (12 semanas)	1,00 (8 semanas)
3 mg/ml	8.4	Hidrogénio fosfato dissódico	Glicerol 16.0 mg/m	Fenol 7 mg/ml	37°C	1 (12 semanas)	1,1 (8 semanas)

Pode ser observado que a formulação é fisicamente estável depois da armazenagem a 5°C durante mais de 15 meses e depois da armazenagem a 25 e 37°C ela é fisicamente estável durante mais de 12 semanas.

Exemplo 7.

A estabilidade química do GLP-1 modificado pode ser significativamente melhorada utilizando como estabilizadores certos aminoácidos (com carga básica) e imidazol.

Composição	pH	Temperatura	Pureza, composto 1 (%) T = 12 semanas	Formação do dímero, composto 1 (%) T = 12 semanas
3 mg/ml de composto 1, 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato, 5 mg/ml de fenol, 36,9 mg/ml de manitol	7.4	37°C	78,4	5,43
3 mg/ml de composto 1, 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato 5 mg/ml de fenol, 36,9 mg/ml de manitol, 1,55 mg/ml de L-histidina	7.4	37°C	85,9	3,28
3 mg/ml de composto 1, 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato, 5 mg/ml de fenol, 36,9 mg/ml de manitol, 7,75 mg/ml L-histidina	7.4	37°C	86,2	1,88
3 mg/ml de composto 1, 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato, 5 mg/ml de fenol, 36,9 mg/ml de manitol, 1,74 mg/ml de L-arginina	7.4	37°C	85,3	3,70
3 mg/ml de composto 1 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato, 5 mg/ml de fenol, 36,9 mg/ml de manitol, 0,68 mg/ml de imidazol	7.4	37°C	74,3	3,42
2 mg/ml de composto 1 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato, 5,5 mg/ml de fenol, 16 mg/ml glicerol	7.7	37°C	88,5	7,74
2 mg/ml de composto 1 1.42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato, 5,5 mg/ml de fenol 16 mg/ml glicerol	8.0	37°C	88,2	7,62
2 mg/ml de composto 1 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato de disódio, dihidrato, 5,5 mg/ml de fenol, 16 mg/ml glicerol 1,55 mg/ml histidina	7.7	37°C	90,4	4,71
2 mg/ml de composto 1 1,42 mg/ml de hidrogenofosfato dissódico, dihidrato, 5,5 mg/ml de fenol, 16 mg/ml de glicerol, 1,55 mg/ml de histidina	8.0	37°C	90,6	4,67

Lisboa, 17 de Março de 2008.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objectivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

- WO 9943341 A [0008] [0109]
- WO 0037098 A [0009]
- WO 9808871 A [0109] [0109]
- WO 9319175 A [0109]
- WO 9943705 A [0109]
- WO 9943706 A [0109]
- WO 9943707 A [0109]
- WO 9943708 A [0109]
- US 4683202 A [0216]

Literatura citada na descrição que não são Pedidos de Patente

- CHOU et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997, vol. 86 (7), 768-773 [0010]
- LARSEN et al. *Diabetes*, 2001, vol. 50 (11), 2530-2539 [0011]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995. [0092] [0095] [0098] [0104]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, [0102]
- SAMBROOK, J; FRITSCH, EF; MANIATIS, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989. [0216]
- BEAUCAGE; CARUTHERS. *Tetrahedron Letters*, 1981, vol. 22, 1859-1869 [0216]
- MATTHES et al. *EMBO Journal*, 1984, vol. 3, 801-805 [0216]
- SAIKI et al. *Science*, 1988, vol. 239, 487-491 [0216]

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica substancialmente isotónica **caracterizada por** esta compreender uma solução aquosa com:

um composto de GLP-1 que é o GLP-1(7-37) ou o GLP-1(7-37) em que um ou três ou cinco resíduos de aminoácidos foram substituídos por outro resíduo de aminoácido e/ou um resíduo de aminoácido foi eliminado e/ou um resíduo de aminoácido foi adicionado, em que o dito composto de GLP-1 está ligado a um receptor GLP-1 com uma constante de afinidade K_D inferior a 1 μM ou uma potência EC_{50} inferior a 1 μM , e em que um resíduo de aminoácido do peptídeo tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, e o dito composto de GLP-1 estar presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml,

um tampão,

um agente isotónico, e

um conservante e

em que dita formulação tem um pH entre 7.5 e 9.5.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o dito composto de GLP-1 ser o GLP-1(7-37), em que um resíduo de aminoácido foi substituído por outro resíduo de aminoácido e/ou um resíduo de aminoácido foi eliminado e/ou um resíduo de aminoácido foi adicionado, em que o dito composto de GLP-1 está ligado a um GLP-1 receptor com uma constante de afinidade K_D inferior a 1 μM ou uma potência EC_{50} inferior a 1 μM .

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o dito composto de GLP-1 ser o GLP-1(7-37), em que três resíduos de aminoácidos foram substituídos por outro resíduo de aminoácido e/ou um resíduo de aminoácido foi eliminado e/ou um resíduo de aminoácido foi adicionado, em que o dito composto de GLP-1 está ligado a um receptor de GLP-1 com uma constante de afinidade K_D inferior a 1 μM ou uma potência EC_{50} inferior a 1 μM .

4. Formulação de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o dito composto de GLP-1 ser o GLP-1(7-37), em que cinco resíduos de aminoácidos foram substituídos por outro resíduo de aminoácido e/ou um resíduo de aminoácido foi eliminado e/ou um resíduo de aminoácido foi adicionado, em que o dito composto de GLP-1 está ligado a um receptor de GLP-1 com uma constante de afinidade K_D inferior a 1 μM ou uma potência EC_{50} inferior a 1 μM .

5. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizada por** a formulação ter um pH entre 7.5 e 8.4.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada por** a dita formulação ter um pH entre 7.5 e 8.0.

7. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada por** o composto de GLP-1 estar presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 80 mg/ml, entre 1 mg/ml e 50 mg/ml, entre 1 mg/ml e 20 mg/ml, entre 1 mg/ml e 10 mg/ml, habitualmente entre 1 mg/ml e 5 mg/ml.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada por** o dito composto de GLP-1 estar presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 10 mg/ml.

9. Formulação de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o dito conservante estar presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 20 mg/ml.

10. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 9, **caracterizada por** esta adicionalmente compreender um agente quelante.

11. Formulação de acordo com a reivindicação 10 **caracterizada por** o dito agente quelante estar presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 5 mg/ml.

12. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 11, **caracterizada por** esta adicionalmente compreender um estabilizador.

13. Formulação de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada por** o dito estabilizador ser seleccionado do grupo composto por L-histidina, imidazol e arginina.

14. Formulação de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada por** o dito estabilizador ser um polímero de alto peso molecular e/ou um composto de baixo peso molecular e por este estar presente com uma concentração entre 0,1 mg/ml e 50 mg/ml.

15. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 14, **caracterizada por** esta adicionalmente compreender um agente tensioactivo.

16. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 15, **caracterizada por** o dito composto de GLP-1 ser o GLP-1(7-37), em que um ou três ou cinco resíduos de aminoácidos foram substituídos por outro resíduo de aminoácido e/ou um resíduo de aminoácido foi eliminado e/ou um resíduo de aminoácido foi adicionado, em que o dito composto de GLP-1 está ligado a um receptor de GLP-1 com uma constante de afinidade K_D inferior a 1 μM ou uma potência EC_{50} inferior a 1 μM , e em que o dito composto de GLP-1 tem um resíduo de lisina, como uma

lisina, em que um substituinte lipofílico está opcionalmente ligado via um separador ao grupo épsilon amino da dita lisina.

17. Formulação de acordo com a reivindicação 16, **caracterizada por** o dito composto de GLP-1 ser seleccionado de Arg³⁴GLP-1 (7-37), Arg^{26,34},Lys³⁶GLP-1(7-36), Arg²⁶GLP-1 (7-37), ou Gly⁸,Arg^{26,34},Glu³⁷,Lys³⁸GLP-1(7-38).

18. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 17, **caracterizada por** o dito substituinte lipofílico ter entre 8 e 40 átomos de carbono, preferencialmente entre 12 e 24, por exemplo entre 14 e 18.

19. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 18, **caracterizada por** o dito separador estar presente e ser seleccionado de um aminoácido, por exemplo beta-Ala, L-Glu, aminobutiroil.

20. Formulação de acordo com quaisquer uma das reivindicações de 1 a 19, **caracterizada por** o dito composto de GLP-1 ser Arg³⁴, Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

21. Método para a preparação de uma formulação farmacêutica fisicamente estável substancialmente isotónica de um composto de GLP-1, **caracterizado por** o dito composto de GLP-1 ser GLP-1(7-37) ou GLP-1(7-37) em que um ou três ou cinco resíduos de aminoácidos foram substituídos por outro resíduo de aminoácido e/ou um resíduo de aminoácido foi eliminado e/ou um resíduo de aminoácido fo adicionado, em que o dito composto de GLP-1 está ligado a um receptor de GLP-1 com uma constante de afinidade K_D inferior a 1 μM ou uma potência EC₅₀ inferior a 1 μM, e em que um resíduo de aminoácido do peptídeo principal tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, compreendendo a preparação de uma formulação que compreende uma solução aquosa com:

um composto de GLP-1 que é o GLP-1(7-37) ou GLP-1(7-37) em que um ou três ou cinco resíduos de aminoácido foram substituídos por outro resíduo de aminoácido e/ou um resíduo de aminoácido foi eliminado e/ou um resíduo de aminoácido foi adicionado, em que o dito composto de GLP-1 está ligado a um receptor de GLP-1 com uma constante de afinidade K_D inferior a 1 μM ou uma potência EC_{50} inferior a 1 μM , e em que um resíduo de aminoácido do peptídeo tem um substituinte lipofílico opcionalmente ligado via um separador, em que o dito composto de GLP-1 está presente com uma concentração entre 1 mg/ml e 100 mg/ml,

um tampão,

um agente isotónico, e

um conservante e

onde dita formulação tem um pH entre 7.5 e 9.5.

Lisboa, 17 de Março de 2008.