

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 698**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009** **E 19203765 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024** **EP 3677275**

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

30 Prioridad:

17.10.2008 DE 102008051834

24.10.2008 DE 102008053048

20.08.2009 DE 102009038210

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2024

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)

Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt, DE

72 Inventor/es:

WERNER, ULRICH;
ROTTHÄUSER, BÄRBEL y
SMITH, CHRISTOPHER JAMES

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 992 698 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de una insulina y un agonista de GLP-1

- 5 La invención se refiere a un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, que comprenden en cada caso Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana en una concentración de 100 a 500 U/ml y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en una concentración de 20 a 300 µg/ml y que contienen Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en diferentes partes en peso con respecto al peso total de la composición y en
10 donde la dosis de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana es de 5 a 100 U y la dosis de desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ es de 5 µg a 2 mg, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

- A nivel mundial, aproximadamente 250 millones de personas padecen diabetes mellitus. Para los diabéticos de tipo 1, la sustitución de la secreción de insulina endocrina deficiente es la única terapia posible actualmente. Los afectados
15 dependen de inyecciones de insulina de por vida, por regla general varias veces al día. A diferencia de la diabetes de tipo 1, en el caso de diabetes tipo 2 no existe en principio una falta de insulina, pero en una pluralidad de casos, sobre todo en estado avanzado, el tratamiento con insulina, dado el caso en combinación con un antidiabético oral, se considera la forma más favorable de terapia.

- 20 En las personas sanas, la liberación de insulina por el páncreas está estrictamente acoplada a la glucemia. Las glucemias elevadas que se producen después de las comidas se compensan rápidamente con un aumento correspondiente de la secreción de insulina. En estado de ayuno, el nivel de insulina plasmática desciende a un valor basal que es suficiente para garantizar un suministro continuo de glucosa a los órganos y tejidos sensibles a la insulina y para mantener baja la producción hepática de glucosa durante la noche. La sustitución de la secreción de insulina
25 del propio organismo por la administración exógena, sobre todo subcutánea, de insulina por regla general no alcanza la calidad de la regulación fisiológica de la glucemia descrita anteriormente. Con frecuencia, la glucemia se eleva o desciende alejándose de valores normales, lo que, en sus formas más graves, puede poner en peligro la vida. Sin embargo, la glucemia elevada durante años sin ningún síntoma inicial también representa un riesgo considerable para la salud. El estudio a gran escala DCCT realizado en EE. UU. (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) demostró claramente que glucemias crónicamente elevadas son esencialmente responsables del desarrollo de daños diabéticos tardíos. los daños diabéticos tardíos son daños micro- y macrovasculares, que se manifiestan, en ciertas circunstancias, como retino-, nefro- o neuropatía y provocan ceguera, insuficiencia renal y pérdida de extremidades y también se asocian a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. De ello se deduce que una terapia mejorada de la diabetes debe tener como objetivo principal
30 mantener la glucemia dentro del intervalo fisiológico de la forma más estrecha posible. De acuerdo con el concepto de terapia insulínica intensificada, esto debe conseguirse con inyecciones de preparados de insulina de acción rápida y lenta varias veces al día. Las formulaciones de acción rápida se administran con las comidas para compensar el aumento postprandial de la glucemia. Las insulinas basales de acción lenta están destinadas a asegurar el suministro básico de insulina, en particular durante la noche, sin provocar una hipoglucemia.

- 40 La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos que se distribuyen en 2 cadenas de aminoácidos: la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos. Las cadenas están unidas entre sí por 2 puentes disulfuro. Los preparados de insulina se utilizan desde hace muchos años en el tratamiento de la diabetes. A este respecto no solo se usan insulinas naturales, sino también, más recientemente, derivados y análogos de insulina.

- 45 Los análogos de insulina son análogos de insulinas naturales, en concreto insulina humana o insulinas animales, que difieren de la insulina natural correspondiente, por lo demás idéntica, por la sustitución de al menos un resto aminoacídico natural por otros aminoácidos y/o la adición/eliminación de al menos un resto aminoacídico. También puede tratarse a este respecto de aminoácidos que no se producen de forma natural.

- 50 Los derivados de insulina son derivados de insulina natural o de un análogo de insulina, que se obtienen mediante modificación química. La modificación química puede consistir, por ejemplo, en la adición de uno o varios grupos químicos determinados a uno o varios aminoácidos. Por regla general, los derivados de insulina y análogos de insulina tienen un efecto ligeramente diferente al de la insulina humana.

- 55 Los análogos de insulina con inicio de acción acelerado se describen en los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437 y EP 0 678 522. El documento EP 0 214 826 se refiere, entre otras cosas, a sustituciones de B27 y B28. El documento EP 0 678 522 describe análogos de insulina que presentan distintos aminoácidos, preferentemente prolina, en la posición B29, pero no ácido glutámico. El documento EP 0 375 437 comprende análogos de insulina con lisina o arginina en B28, que opcionalmente pueden estar modificados adicionalmente en B3 y/o A21. Los análogos de insulina descritos en el documento EP-A-0 885 961 también presentan un efecto acelerado.

- 60 El documento EP 0 419 504 desvela análogos de insulina que están protegidos contra modificaciones químicas al estar cambiados la asparagina en B3 y al menos otro aminoácido en las posiciones A5, A15, A18 o A21.

- 65 El documento WO 92/00321 describe análogos de insulina en los que al menos un aminoácido de las posiciones B1-

B6 está sustituido por lisina o arginina. Según el documento WO 92/00321, tales insulinas presentan un efecto prolongado. Los análogos de insulina descritos en el documento EP-A 0 368 187 y en las solicitudes de patente alemana n.º 10 2008 003 568.8 y 10 2008 003 566.1 también presentan un efecto retardado.

5 El documento WO 2003/020201 desvela una composición farmacéutica que comprende exendina-4 e insulina glargina.

Los preparados de insulina disponibles en el mercado de insulinas naturales para la sustitución de la insulina difieren en el origen de la insulina (por ejemplo, insulina bovina, porcina, humana) y en la composición, lo que puede influir en el perfil de acción (inicio de acción y duración de acción). Mediante la combinación de diferentes preparados de insulina
10 pueden conseguirse diferentes perfiles de acción y ajustarse la glucemia de la forma más fisiológica posible. Hoy en día, la tecnología de ADN recombinante permite producir este tipo de insulinas modificadas. Entre ellas se encuentra la insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) con una duración de acción prolongada. La insulina glargina se inyecta como una solución ácida y transparente y precipita en el intervalo de pH fisiológico del tejido subcutáneo como un asociado hexamérico estable debido a sus propiedades de disolución. La insulina glargina se
15 inyecta una vez al día y se caracteriza por su perfil sérico plano y la reducción asociada del riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con otras insulinas de acción prolongada (Schubert-Zsilavecz *et al.*, 2:125-130(2001)).

La preparación específica de la insulina glargina, que conduce a una duración de acción prolongada, se caracteriza por una solución clara con un valor de pH ácido.

20 El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona endocrina que aumenta la respuesta de insulina tras la ingesta oral de glucosa o grasa. En general, el GLP-1 regula las concentraciones de glucagón, ralentiza el vaciado gástrico, estimula la biosíntesis de (pro-)insulina, aumenta la sensibilidad a la insulina y estimula la biosíntesis de glucógeno independiente de la insulina (Holst (1999), Curr. Med. Chem 6:1005, Nauck *et al.* (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 187, Lopez-Delgado *et al.* (1998) Endocrinology 139:2811).

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

30 Las exendinas son otro grupo de péptidos que pueden reducir la glucemia. Las exendinas presentan cierta similitud de secuencia con GLP-1(7-36) (53 %, Goke *et al.* J. Biol Chem 268, 19650-55). La exendina-3 y la exendina-4 estimulan un aumento de la producción de AMPc celular en las células acinares pancreáticas de cobaya a través de la interacción con los receptores de exendina (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61:1-18). A diferencia de la exendina-4,
35 la exendina-3 provoca un aumento de la liberación de amilasa en las células acinares pancreáticas.

Se han propuesto exendina-3, exendina-4 y agonistas de exendina para el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de la hiperglucemia, en donde reducen la motilidad gástrica y el vaciado gástrico (documentos US 5.424.286 y WO98/05351).

40 Los análogos de la exendina pueden caracterizarse por sustituciones de aminoácidos y/o truncamiento C-terminal de la secuencia de exendina-4 nativa. Tales análogos de exendina se describen en los documentos WO 99/07404, WO 99/25727, WO 99/25728.

45 Por el documento WO 2004/005342 se conocen combinaciones de insulina y GLP-1 para el tratamiento de la diabetes.

Tews *et al.* (Horm Metab Res 40:172-180, 2008) desvelan una mayor protección frente a la apoptosis inducida por citocinas o ácidos grasos en las células β pancreáticas mediante el tratamiento combinado con agonistas del receptor de GLP-1 y análogos de insulina en un sistema de prueba celular *in vitro*.

50 En la práctica clínica, la cantidad de insulina que debe administrarse se ajusta a la necesidad individual de cada paciente diabético. Por regla general, los pacientes individuales requieren cantidades en cada caso diferentes de insulina y/o agonista de GLP-1. Habitualmente se administra la dosis predeterminada administrando una cantidad determinada de una composición con una concentración definida. De ello resulta que una composición que contiene
55 insulina y GLP-1 simultáneamente solo posibilita la administración de una determinada proporción de insulina y GLP-1. Esto significa que solo una de las dos cantidades de insulina y GLP-1 puede adaptarse de forma óptima a la necesidad del paciente. Dado que el ajuste correcto de la cantidad de insulina administrada es esencial en la práctica, cabe suponer que cuando se administra una determinada proporción de insulina en relación con GLP-1, el agonista de GLP-1 está infra- o sobredosificado y que en todo caso es correcto por azar.

60 Se conocen distintos sistemas para inyectar una combinación de principios activos. Los principios activos pueden formularse en una composición y proporcionarse en un dispositivo, por ejemplo, en una jeringa precargada. Un sistema de este tipo ciertamente permite dosificar la combinación, pero solo en una proporción fija de los principios activos tal como están contenidos en la composición. Como se representa en el presente documento, esto es desventajoso para
65 la combinación de una insulina con un agonista de GLP-1, ya que deben administrarse diferentes cantidades de la insulina y del agonista de GLP-1 en función de la necesidad terapéutica.

Del mismo modo pueden administrarse dos principios activos en dos formulaciones separadas, que contienen en cada caso uno de los dos principios activos y que se inyectan independientemente la una de la otra con, en cada caso, un dispositivo (por ejemplo, jeringas precargadas). En el caso de la terapia de inyección, tal como por ejemplo la inyección de insulina, el cumplimiento por parte del paciente es un requisito previo esencial para el éxito de la terapia. En general, el dolor, la fobia a las agujas y la capacidad para transportar el dispositivo de inyección son un problema en la terapia de inyección, lo que puede conducir a un menor cumplimiento. Si el paciente debe utilizar dos dispositivos separados para la inyección, estos problemas se magnifican.

Un único dispositivo para la administración de insulina y un agonista de GLP-1 es ventajoso para el paciente/usuario en comparación con el uso de dos dispositivos separados para la administración de insulina y un agonista de GLP-1. Además, el uso de un solo dispositivo en lugar de dos dispositivos puede reducir el número de etapas que debe realizar el paciente/usuario, lo que disminuye la frecuencia de errores de aplicación. Esto reduce el riesgo de efectos secundarios indeseados.

Los documentos US 4.689.042, US 5.478.323, US 5.253.785 y WO 01/02039 describen dispositivos para la administración simultánea de dos productos inyectables a un paciente. Estos dispositivos contienen dos recipientes, que contienen en cada caso una composición. En estos dispositivos, ambas composiciones se inyectan a través de una aguja. Así ciertamente se pueden superar las desventajas que se producen por el uso de dos dispositivos distintos. La mezcla diluye las concentraciones de los dos principios activos. Esto puede tener un efecto negativo en la farmacocinética.

La farmacocinética de la insulina, en particular de la insulina glargina, se ve influida por la dilución de la insulina en la composición administrada. Por lo tanto, para asegurar un efecto fiable de una determinada dosis de insulina, la concentración de insulina debe mantenerse lo más constante posible. La dosificación debe realizarse esencialmente a través del volumen de la composición de insulina administrada. Esto también se aplica a la administración de una combinación de insulina y un agonista de GLP-1. Cuando se administra una combinación de insulina y un agonista de GLP-1, este requisito solo debe cumplirse si ambas sustancias se dosifican en una proporción fija entre sí en una composición. Si ambas sustancias se proporcionan en composiciones separadas y se mezclan para la inyección en un dispositivo adecuado (por ejemplo, del documento WO 01/02039), solo puede conseguirse una concentración constante de insulina si la composición de insulina no se diluye esencialmente por la composición del agonista de GLP-1. Con ello, una dosificación independiente de la insulina y del agonista de GLP-1 solo es posible de forma limitada.

Una solución concebible sería proporcionar el agonista de GLP-1 en una concentración tan alta que la adición por dosificación del agonista de GLP-1 no cause ninguna dilución significativa de la composición de insulina (por ejemplo, no más del 10 %). Los polipéptidos como las insulinas (por ejemplo, insulina glargina, Lantus®) o los agonistas de GLP-1 no pueden concentrarse de forma discrecional. Por un lado, la solubilidad de las proteínas es limitada y concentraciones elevadas de proteínas pueden modificar el comportamiento de flujo de la solución. El problema más importante para la aplicación de soluciones con una alta concentración de principios activos es la precisión de la dosificación. A concentraciones elevadas habría que administrar volúmenes pequeños o añadirse a otra solución por dosificación. Se conocen ciertamente dispositivos para la dosificación precisa de volúmenes pequeños o mínimos. Sin embargo, son caros y, debido a su manipulación, solo están destinados para su uso por personal cualificado, por ejemplo en laboratorios. Dado que, por regla general, los pacientes se autoinyectan las insulinas y/o los agonistas de GLP-1, se descarta el uso de tales dispositivos para administrar insulinas y/o agonistas de GLP-1. Los dispositivos descritos, por ejemplo, en los documentos US 4.689.042, US 5.478.323, US 5.253.785 y WO 01/02039, con los que el paciente puede autoinyectarse las soluciones de principio activo, no son adecuados para dosificar volúmenes pequeños y mínimos.

Los siguientes problemas surgen para la inyección de una combinación de una insulina y un agonista de GLP-1:

- la proporción de principios activos debe ser variable,
- la farmacocinética de al menos uno de los principios activos (insulina) se ve influida por la concentración/dilución,
- la farmacocinética de al menos otro principio activo (el agonista de GLP-1) no se ve afectada, o no de forma significativa, por la concentración/dilución.

Así pues, la presente invención tenía el objetivo de proporcionar un medicamento que superase, al menos parcialmente, las desventajas del estado de la técnica descritas anteriormente. Además, se ha de conseguir que, en la medida de lo posible, se realice solo una administración por día.

Sorprendentemente, se observó que la combinación de una insulina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) con un agonista de GLP-1 (desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) presenta efectos sinérgicos en la regulación de la glucemia en la fase postprandial y post-absorción en comparación con el uso de insulina o del agonista de GLP-1 en solitario:

- Mayor eficacia debido a la combinación de efectos complementarios sobre los valores de glucosa en ayunas y

posprandiales, que se complementan entre sí (ejemplos 2 y 3). La combinación muestra una reducción de la concentración de glucosa posprandial (= tolerancia mejorada a la glucosa) como un agonista de GLP-1 en solitario y, además, la reducción de la glucosa post-absorción como una insulina (ejemplo 9).

- Reducción del riesgo de hipoglucemia (ejemplos 2-4).
- Mejor adaptación de la glucemia a valores normoglucémicos (ejemplo 8).
- Tolerancia mejorada a la glucosa y reducción de las concentraciones de glucosa post-absorción (ejemplo 9).
- Los efectos sinérgicos de la combinación sobre la concentración de glucosa se observan en un intervalo de concentraciones del agonista de GLP-1 de un orden de magnitud (factor 10). (Ejemplo 6 comparado con los ejemplos 4 y 2). Solo con dosis menores de GLP-1 o proporciones mayores de insulina a GLP-1 predominan los efectos de la insulina.
- Preservación de la función de las células β (ejemplo 10).
- Pérdida de peso/reducción del aumento de peso.
- Todos los ejemplos muestran que los agonistas de GLP-1 y las insulinas no muestran interacciones negativas.
- Los efectos sobre las glucemias en ayunas, posprandiales y post-absorción permiten reducir el número de administraciones de la combinación a una vez al día.

En el presente documento se describe un medicamento que comprende al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, en donde el medicamento está formulado y/o fabricado para contener la insulina y el agonista de GLP-1 en una cantidad en cada caso predeterminada y para poderse administrar en una dosis adaptada en cada caso a la necesidad de un paciente.

El medicamento según la invención se utiliza para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

El medicamento según la invención permite ajustar mejor la glucemia en pacientes con diabetes de tipo 2 a valores normoglucémicos. Se usa preferentemente para ajustar la glucemia en ayunas, postprandial y/o post-absorción de pacientes con diabetes de tipo 2. Más preferentemente, el medicamento según la invención se usa para ajustar la glucemia postprandial y/o post-absorción de pacientes con diabetes de tipo 2. En este contexto, ajuste significa que las concentraciones de glucosa en sangre normoglucémicas se alcanzan esencialmente o al menos se consigue una aproximación a las mismas. Por valores normoglucémicos se entiende, en particular, glucemias dentro del intervalo normal (intervalo de fluctuación 60 - 140 mg/dl correspondiente a 3,3 - 7,8 mmol/l). Este intervalo de fluctuación incluye glucemias en condiciones de ayuno, posprandiales y post-absorción.

Postprandial y post-absorción son términos familiares para el experto en la materia en el campo de la diabetología. Postprandial se denomina en el presente documento en particular la fase después de una comida y/o después de una sobrecarga de glucosa en el experimento. Esta fase se caracteriza por un aumento y una nueva disminución de la glucemia, sobre todo en las personas sanas. En particular, la fase que sigue a la fase postprandial se denomina fase post-absorción o postabsortiva. La fase posprandial termina típicamente hasta 4 h después de la comida y/o la sobrecarga de glucosa. La fase de post-absorción dura típicamente de 8 a 16 horas.

Del mismo modo, el medicamento según la invención se usa preferentemente para mejorar la tolerancia a la glucosa en el tratamiento de un paciente con diabetes de tipo 2. Por mejora de la tolerancia a la glucosa se entiende que el medicamento según la invención disminuye la glucemia postprandial. Del mismo modo, por mejora de la tolerancia a la glucosa se entiende que el medicamento según la invención disminuye la glucemia post-absorción. Disminuir significa, en particular, que la glucemia alcanza esencialmente o al menos se aproxima a los valores normoglucémicos.

El medicamento según la invención puede reducir el riesgo de hipoglucemia, que puede producirse, por ejemplo, en la fase post-absorción. El medicamento según la invención se usa preferentemente para la prevención de una hipoglucemia en el tratamiento de un paciente con diabetes de tipo 2, en donde la hipoglucemia puede ocurrir en particular en la fase post-absorción.

El medicamento según la invención puede mantener la función de las células β pancreáticas. El medicamento según la invención se usa preferentemente para prevenir una pérdida de función de las células β pancreáticas en un paciente con diabetes de tipo 2. La pérdida de función de las células β puede deberse, en particular, a la apoptosis.

Además, el medicamento según la invención puede causar pérdida de peso y/o utilizarse para prevenir un aumento de peso en pacientes con diabetes de tipo II. El aumento de peso y la obesidad son problemas frecuentes en los pacientes con diabetes de tipo 2. La administración del medicamento según la invención puede así respaldar una terapia para el tratamiento de la obesidad.

Se entenderá que el medicamento según la invención puede utilizarse para tratar más de una de las indicaciones preferentes descritas en el presente documento en un paciente con diabetes de tipo 2. Por lo tanto, la presente invención comprende no solo las indicaciones individuales preferentes, sino también combinaciones discrecionales de las indicaciones. Por lo tanto, el medicamento según la invención puede usarse para tratar una o más de las indicaciones descritas en el presente documento en pacientes con diabetes de tipo 2, por ejemplo, para ajustar la glucemia en ayunas, posprandial y/o post-absorción, para mejorar la tolerancia a la glucosa, para prevenir la hipoglucemia, para prevenir una pérdida de función de las células β pancreáticas, para perder peso y/o para prevenir

un aumento de peso. Es preferente el ajuste de la glucemia en ayunas, postprandial y/o post-absorción, la mejora de la tolerancia a la glucosa y/o a la prevención de la hipoglucemia.

5 El medicamento según la invención también puede usarse para la producción de un medicamento para el tratamiento de una o más de las indicaciones descritas en el presente documento, por ejemplo, para ajustar la glucemia en ayunas, postprandial y/o post-absorción, para la mejora de la tolerancia a la glucosa, para la prevención de una hipoglucemia, para la prevención de una pérdida de función de las células β pancreáticas, para la pérdida de peso y/o para la prevención de un aumento de peso.

10 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y la al menos una insulina descrita en el presente documento y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y el al menos un agonista de GLP-1 descrito en el presente documento también pueden usarse para la producción de un medicamento para el tratamiento de una o más de las indicaciones descritas en el presente documento, por ejemplo, para ajustar la glucemia en ayunas, postprandial y/o post-absorción, para mejorar la tolerancia a la glucosa, para prevenir una hipoglucemia, para prevenir una pérdida de función de las células β pancreáticas, para perder peso y/o para prevenir un aumento de peso.

15 DesPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y el al menos un agonista de GLP-1 descrito en el presente documento y Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y la al menos una insulina descrita en el presente documento pueden proporcionarse juntos en una composición farmacéutica. En este caso, se proporciona una primera, una segunda
20 composición y, dado el caso, al menos una composición farmacéutica adicional, que contienen en cada caso la insulina y el agonista de GLP-1. Así, un objeto según la invención es un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, que comprenden en cada caso Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana en una concentración de 100 a 500 U/ml (una insulina) y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en una concentración de 20 a 300 μ g/ml (un agonista
25 de GLP-1) y que contienen Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en diferentes partes en peso con respecto al peso total de la composición y en donde la dosis de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana es de 5 a 100 U y la dosis de desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ es de 5 μ g a 2 mg, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

30 En la presente solicitud, "dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional" significa que el medicamento según la invención puede comprender al menos una composición farmacéutica adicional además de la primera y segunda composición farmacéutica. El medicamento según la invención puede así comprender, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más composiciones farmacéuticas según la invención.

35 Se prefieren medicamentos que contienen una primera y una segunda composición farmacéutica según la invención.

También se prefieren medicamentos que contienen una primera, una segunda y una tercera composición farmacéutica según la invención.

40 También se prefieren medicamentos que contienen una primera, una segunda, una tercera y una cuarta composición farmacéutica según la invención.

También se prefieren medicamentos que contienen una primera, una segunda, una tercera, una cuarta y una quinta
45 composición farmacéutica.

Las partes en peso de la al menos una insulina y el al menos un agonista de GLP-1 pueden seleccionarse en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y la, dado el caso, al menos una composición farmacéutica adicional, de modo que las composiciones farmacéuticas contengan diferentes proporciones de insulina a agonista de GLP-1 con respecto a la parte en peso.

50 La primera composición puede contener, en este caso, la menor proporción y la segunda composición, la siguiente mayor proporción. Si está presente al menos una composición adicional, la misma puede contener la siguiente mayor proporción. Si está presente otra composición adicional más, la misma puede contener la, a su vez, siguiente mayor proporción. De este modo, las composiciones pueden contener proporciones crecientes de insulina al agonista de
55 GLP-1 con respecto a la parte en peso, de la primera a la segunda composición y dado el caso a las composiciones adicionales.

La parte en peso de uno de los dos principios activos, es decir, de la al menos una insulina o del al menos un agonista de GLP-1, en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y la, dado el caso, al menos
60 una composición farmacéutica adicional se selecciona preferentemente en cada caso de manera que la dosis predeterminada de este principio activo pueda administrarse administrando un volumen determinado de la primera, la segunda y/o la al menos una composición adicional. Este principio activo es de forma particularmente preferente la al menos una insulina.

65 La parte en peso del otro de los dos principios activos, es decir, de la al menos una insulina o del al menos un agonista de GLP-1, en la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y la, dado el caso, al menos

una composición farmacéutica adicional se selecciona preferentemente de modo que las proporciones de insulina a agonista de GLP-1 aumenten con respecto a la parte en peso de la primera a la segunda composición y dado el caso a las composiciones adicionales. Este principio activo es de forma particularmente preferente el al menos un agonista de GLP-1.

Además, la parte en peso del otro de los dos principios activos en las composiciones farmacéuticas se determina de manera que una de las composiciones farmacéuticas pueda seleccionarse de forma que la dosis del primero de los dos principios activos que se va a administrar y la dosis del segundo principio activo que se va a administrar se den en un volumen determinado. Con ello se selecciona una composición farmacéutica que contiene la proporción deseada.

Teóricamente podría proporcionarse una composición farmacéutica para cada proporción individual terapéuticamente deseada de las partes en peso de la al menos una insulina con respecto al al menos un agonista de GLP-1 con el fin de lograr una dosificación óptima de ambos principios activos para cada paciente según sea necesario.

En la presente invención, un determinado número de composiciones farmacéuticas es suficiente para cubrir las dosis necesarias en la práctica para ambos principios activos. Se determina un determinado intervalo de dosificación para cada paciente dentro de un intervalo terapéuticamente razonable para cada uno de los dos principios activos. La dosis que debe administrarse a un paciente determinado debe fluctuar esencialmente dentro de este intervalo de dosificación sin que exista sobre- o infradosificación.

Sorprendentemente, se observó que los efectos sinérgicos de la combinación de una insulina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) y un agonista de GLP-1 (desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) sobre la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo se producían en un intervalo de concentraciones del agonista de GLP-1 de un orden de magnitud (factor 10). Dado que principalmente la cantidad de insulina debe adaptarse al paciente individual y dosificarse con precisión, el intervalo de concentraciones sinérgico del agonista GLP-1 permite que una composición farmacéutica según la invención, que contiene una determinada proporción de al menos una insulina con respecto al al menos un agonista GLP-1, cubra un intervalo terapéutico de dosis de insulina simultáneamente con la cantidad sinérgica de agonista GLP-1 asociada. La proporción puede seleccionarse de modo que a cada dosis de insulina deseada le corresponda una dosis del al menos un agonista de GLP-1 que se encuentre dentro del intervalo deseado, por ejemplo, el intervalo sinérgico. Como se ha explicado anteriormente, las proporciones de la primera, segunda y, dado el caso, al menos una composición adicional del medicamento pueden seleccionarse además de forma que las proporciones aumenten de la primera a la segunda y a la, dado el caso, al menos una composición adicional. Si la dosis del agonista de GLP-1 a la dosis de insulina deseada de una composición (por ejemplo, la primera composición) está fuera (por regla general por encima) del intervalo de dosis deseado del agonista de GLP-1, se selecciona la siguiente composición (por ejemplo, la segunda composición) o una composición adicional con una mayor proporción entre la al menos una insulina y el al menos un agonista de GLP-1 para la aplicación, en la que la cantidad del agonista de GLP-1 a la dosis de insulina deseada esté dentro del intervalo deseado. Las proporciones de la primera, segunda y, dado el caso, al menos una composición adicional del medicamento pueden seleccionarse además de forma que los intervalos de las dosis de insulina que corresponden a las dosis deseadas del al menos un agonista de GLP-1 sean contiguos y/o se solapen entre sí. Preferentemente, los intervalos se solapan. En particular, solapamiento significa que pueden seleccionarse al menos dos composiciones que, a la dosis deseada de la al menos una insulina, contengan cada una una cantidad del al menos un agonista de GLP-1 que esté dentro del intervalo de dosis deseado.

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

Del mismo modo puede proporcionarse un medicamento según la invención en el que la proporción se selecciona de tal manera que a cada dosis deseada del agonista de GLP-1 corresponde una dosis de la al menos una insulina que está dentro del intervalo deseado, por ejemplo, del intervalo sinérgico. Las proporciones de la primera, segunda y, dado el caso, al menos una composición adicional del medicamento pueden seleccionarse además de forma que los intervalos de las dosis del agonista de GLP-1 que corresponden a las dosis deseadas de la al menos una insulina sean contiguos y/o se solapen entre sí. Preferentemente, los intervalos se solapan. En particular, en este contexto solapamiento significa que pueden seleccionarse al menos dos composiciones que, a la dosis deseada del al menos un agonista de GLP-1, contengan cada una una cantidad de la al menos una insulina que esté dentro del intervalo de dosis deseado.

Preferentemente, el medicamento según la invención contiene un máximo de 10 composiciones farmacéuticas como se ha definido anteriormente, más preferentemente un máximo de 5, un máximo de 4, un máximo de 3 o 2 composiciones farmacéuticas.

Las composiciones según la invención pueden contener la al menos una insulina en partes en peso en cada caso idénticas o diferentes. Por ejemplo, al menos dos de las composiciones según la invención pueden contener la al menos una insulina en una parte en peso esencialmente idéntica.

Se prefiere que la primera, la segunda y la, dado el caso, composición adicional contengan la al menos una insulina en una parte en peso esencialmente idéntica y contengan el al menos un agonista de GLP-1 en partes en peso diferentes.

- 5 Las composiciones según la invención pueden contener el al menos un agonista de GLP-1 en partes en peso en cada caso idénticas o diferentes. Por ejemplo, al menos dos de las composiciones según la invención pueden contener el al menos un agonista de GLP-1 en una parte en peso esencialmente idéntica.

- 10 Se prefiere también que la primera, la segunda y la, dado el caso, composición adicional contengan el al menos un agonista de GLP-1 en una parte en peso esencialmente idéntica y contengan la al menos una insulina en partes en peso diferentes.

- 15 Además de la primera, segunda y la, dado el caso, al menos una composición adicional, el medicamento según la invención puede contener al menos otra composición farmacéutica que contiene al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 en una proporción de las partes en peso como la primera, segunda o, dado el caso, composición farmacéutica adicional descrita en el presente documento.

- 20 El medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica según se reivindica puede formularse y/o fabricarse para la administración independiente de la primera y segunda composición farmacéutica.

- 25 El ejemplo 12 muestra cómo una combinación de dos o más principios activos puede formularse de tal manera que cuando se combinan dos o más composiciones, ambos principios activos pueden administrarse en cantidades discrecionales y en proporciones discrecionales entre sí. En este caso se tiene en cuenta que al menos uno de los principios activos no debe diluirse con la combinación (por ejemplo, mezclándose directamente antes de la administración).

- 30 La primera, la segunda y la, dado el caso, al menos una composición adicional pueden contener el primer principio activo en una parte en peso esencialmente igual o en partes en peso diferentes en relación con el peso total de la composición.

- 35 Se prefiere que la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y la, dado el caso, al menos una composición farmacéutica adicional contengan el primer principio activo en partes en peso esencialmente iguales en relación con el peso total de la composición. Esto permite utilizar cualquier proporción discrecional de la primera y de la segunda y, dado el caso, cualquier proporción discrecional de la primera y de la al menos una composición adicional, dosificándose el primer principio activo a través de la cantidad total de las composiciones administradas. La proporción entre las dos composiciones permite añadir por dosificación de forma continua la cantidad de principio activo que está contenida únicamente en la segunda y, dado el caso, la al menos una composición adicional. Con ello se puede dosificar por tanto sin más cualquier cantidad deseada y cualquier proporción deseada del primer principio activo con respecto al segundo y, dado el caso, del primer principio activo con respecto a un principio activo adicional, sin que cambie la concentración del primer principio activo.

- 45 El primer principio activo puede ser al menos una insulina. El segundo principio activo puede ser al menos un agonista de GLP-1.

- El principio activo adicional puede ser un principio activo discrecional. En particular, el principio activo adicional es un principio activo que se utiliza para tratar a pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y/o tipo 2), incluidos también principios activos para el tratamiento de enfermedades concomitantes de la diabetes.

- 50 La primera, la segunda y la, dado el caso, al menos una composición adicional pueden contener la insulina en una parte en peso esencialmente igual o en partes en peso diferentes en relación con el peso total de la composición.

- 55 Se prefiere que la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y la, dado el caso, al menos una composición farmacéutica adicional contengan la insulina en partes en peso esencialmente iguales en relación con el peso total de la composición. Esto permite utilizar cualquier proporción discrecional de la primera y de la segunda y, dado el caso, cualquier proporción discrecional de la primera y de la al menos una composición adicional, dosificándose la insulina a través de la cantidad total de las composiciones administradas. La proporción entre las dos composiciones permite añadir por dosificación de forma continua la cantidad de principio activo que está contenida únicamente en la segunda y, dado el caso, la al menos una composición adicional. Con ello se puede dosificar por tanto sin más cualquier cantidad deseada y cualquier proporción deseada de insulina a agonista GLP-1 y, dado el caso, de insulina con respecto a un principio activo adicional, sin que cambie la concentración de la al menos una insulina.

- 65 En la presente invención, "partes en peso esencialmente iguales" de un principio activo en dos composiciones significa que una de las dos composiciones contiene el principio activo en una parte en peso que es, por ejemplo, no más del 10 %, no más del 5 %, no más del 1 % o no más del 0,1 % superior a su parte en peso en la otra composición.

El primer principio activo también puede ser al menos un agonista de GLP-1. El segundo principio activo puede ser al menos una insulina.

La primera, la segunda y la, dado el caso, al menos una composición adicional pueden contener el agonista de GLP-1 en una parte en peso esencialmente igual o en partes en peso diferentes en relación con el peso total de la composición. Se prefiere que la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y la, dado el caso, al menos una composición farmacéutica adicional contengan el al menos un agonista de GLP-1 en partes en peso esencialmente iguales en relación con el peso total de la composición.

Con ello, la presente invención proporciona un medicamento que presenta varias ventajas frente a las composiciones del estado de la técnica, que consisten en composiciones separadas con, en cada caso, un principio activo, en particular con una insulina o un agonista de GLP-1:

- La proporción entre el primer principio activo y el segundo principio activo y, dado el caso, entre el primer principio activo y al menos un principio activo adicional puede elegirse libremente por el usuario.
- Dado que el primer principio activo está presente en todas las composiciones, este principio activo no se diluye cuando la primera composición se mezcla con la segunda y dado el caso otras composiciones. Esto es importante para principios activos tales como, por ejemplo, insulina, en los que la farmacocinética se ve influida por la concentración/dilución.
- El volumen de inyección se reduce (véase el ejemplo 12). Esto reduce la dilución del segundo principio activo (por ejemplo, un agonista de GLP-1) y dado el caso de un principio activo adicional.

Otro objeto según la invención es un kit que comprende un medicamento según la invención. El kit según la invención puede estar destinado para la aplicación por personal médico o por legos en medicina, en particular el propio paciente o personas auxiliares como familiares. En el kit según la invención, las composiciones farmacéuticas individuales que comprenden el medicamento según la invención se encuentran en envases separados, de modo que el paciente puede seleccionar la composición adaptada en cada caso a la necesidad actual y administrar una cantidad según sea necesario. El kit según la invención comprende, por ejemplo, el medicamento según la invención en forma de un conjunto de jeringas, ampollas de vidrio y/o plumas que contienen una composición según la invención.

El medicamento según la invención puede administrarse por varias vías. El medicamento puede administrarse por vía parenteral. El medicamento puede inyectarse, pudiendo usarse sistemas de inyección con o sin aguja de inyección. El medicamento también puede administrarse por inhalación. En este caso, las composiciones líquidas pueden inhalarse o las composiciones pueden inhalarse en forma de polvo. Además, el medicamento según la invención puede administrarse por aerosol, en particular aerosol nasal. Además, el medicamento según la invención puede administrarse mediante un sistema transdérmico. El experto en la materia conoce estos métodos de administración y puede formular el medicamento según la invención de modo que pueda administrarse eficazmente por uno de estos métodos de administración. Se prefiere que las composiciones del medicamento según la invención sean líquidas. Además, se prefiere que el medicamento según la invención se administre por vía parenteral, en particular inyectado.

Un objeto adicional de la presente invención es un dispositivo para la administración del medicamento de acuerdo con la invención. Este dispositivo comprende las composiciones farmacéuticas, que están comprendidas en el medicamento según la invención, en recipientes separados y permite dosificar las composiciones farmacéuticas independientemente entre sí. El dispositivo según la invención puede ser un dispositivo para la administración parenteral. El dispositivo según la invención puede ser un dispositivo para la inyección con o sin aguja de inyección. Además, el dispositivo puede ser un dispositivo para la inhalación, en donde se inhalan composiciones líquidas, o las composiciones pueden inhalarse en forma de polvo. El dispositivo también puede ser un dispositivo para administrar un aerosol, en particular un aerosol nasal. Además, el dispositivo puede ser un sistema de administración transdérmico. Se prefiere que el dispositivo según la invención sea un dispositivo para la administración parenteral, en particular un dispositivo de inyección.

"Fabricación" es un término que conocido por el experto en la materia y en farmacología se refiere al tratamiento final, por ejemplo, división en porciones y envasado, de los medicamentos para su uso por el consumidor final. En la presente solicitud, "fabricado" o "fabricación" significa en particular que las composiciones farmacéuticas según la invención están envasadas en una cantidad terapéuticamente eficaz de manera adecuada para permitir la selección, descrita en el presente documento, de al menos una de las composiciones del medicamento según la invención para la dosificación deseada de la al menos una insulina y del al menos un agonista de GLP-1. En particular está prevista una administración parenteral, preferentemente una inyección, más preferentemente para la inyección subcutánea. Un envase adecuado es, por ejemplo, una jeringa o un recipiente de vidrio con un cierre adecuado, del que puedan extraerse dosis individuales terapéuticamente eficaces según sea necesario. También son adecuadas las plumas de inyección ("plumas", "pens") para administrar insulina, que comprenden un recipiente (por ejemplo, un cartucho) que contiene una composición farmacéutica según la invención.

"Formular" o "formulación" es un término conocido por el experto en la materia y en el campo de la farmacología se refiere a la producción de medicamentos y composiciones medicinales y a la preparación con excipientes. En la

presente solicitud, "formular" o "formulación" significa en particular que la composición según la invención se proporciona en una forma adecuada que permite una administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los principios activos. En particular está prevista una formulación para la administración parenteral, preferentemente para la inyección, más preferentemente para la inyección subcutánea.

En la presente invención, el término "agonista de GLP-1" incluye GLP-1, análogos y derivados del mismo, exendina-3 y análogos y derivados de la misma, exendina-4 y análogos y derivados de la misma. Las composiciones según la invención comprenden desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Las composiciones según la invención pueden comprender uno o más seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), análogos y derivados de GLP-1, exendina-3, análogos y derivados de exendina-3, exendina-4, análogos y derivados de exendina-4 y sales farmacológicamente tolerables de los mismos. También se incluyen sustancias que presentan la actividad biológica de GLP-1.

Los análogos y derivados de GLP-1 se describen, por ejemplo, en el documento WO 98/08871, la exendina-3, los análogos y derivados de la exendina-3, la exendina-4 y los análogos y derivados de la exendina-4 pueden encontrarse en los documentos WO 01/04156, WO 98/30231, US 5.424.286, en la solicitud EP 99 610043.4, en los documentos WO 2004/005342 y WO 04/035623. La exendina-3, la exendina-4 descritas en estos documentos y los análogos y derivados de las mismas descritos en esos documentos pueden usarse como agonistas de GLP-1 en las composiciones de la presente invención. Asimismo pueden usarse combinaciones discrecionales de la exendina-3, la exendina-4 descritas en estos documentos y los análogos y derivados de las mismas descritos en esos documentos como agonista de GLP-1.

El al menos un agonista de GLP-1 está seleccionado preferentemente de forma independiente del grupo que consiste en exendina-4, análogos y derivados de exendina-4 y sales farmacológicamente tolerables de los mismos.

Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo que consiste en:
H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂,
H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₄-NH₂,
H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₅-NH₂ y sales farmacológicamente tolerables de las mismas.

Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo que consiste en:
desPro³⁶[Asp²⁸]exendina-4 (1-39),
desPro³⁶[IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),
desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4 (1-39),
desPro³⁶[Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),
desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-2 (1-39),
desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendina-2 (1-39),
desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4 (1-39),
desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39) y sales farmacológicamente tolerables de las mismas.

Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo como el descrito en el párrafo anterior, en el que a los extremos C de los análogos de exendina-4 está unido el péptido -Lys₆-NH₂.

Otro agonista de GLP-1 preferente es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo que consiste en:

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂
des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39) -NH₂,
H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
H- des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39) -NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39) -NH₂,
H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39) -NH₂,
H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39) -NH₂,
des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂ y sales
 farmacológicamente tolerables de las mismas.

Otro agonista de GLP-1 preferente está seleccionado de un grupo que consiste en Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-glutamil(N^α-hexadecanoil)))GLP-1(7-37) [liraglutida] y una sal farmacológicamente tolerable del mismo.

Las composiciones según la invención comprenden el agonista de GLP-1 AVE0010. AVE0010 presenta la secuencia:
 des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Esta sustancia está publicada como SEQ ID NO:93 en el documento WO
 01/04156. También se prefieren las sales farmacológicamente tolerables de AVE0010.

El término "al menos un agonista de GLP-1" incluye combinaciones de los agonistas de GLP-1 descritos en el presente
 documento que se usan en las composiciones según la invención, por ejemplo, combinaciones discrecionales de dos
 o más agonistas de GLP-1 seleccionados entre los agonistas de GLP-1 descritos en el presente documento.

El al menos un agonista de GLP-1 comprende, según se reivindica, des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

Las composiciones según la invención contienen des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en una cantidad de 20 µg/ml a
 300 µg/ml. Para los análogos de la exendina-4 se prefieren de 20 µg/ml a 150 µg/ml.

En la presente solicitud, el término "insulina" comprende no solo insulinas no modificadas, sino también análogos de
 insulina, derivados de insulina y metabolitos de insulina. Las composiciones según la invención comprenden Gly(A21)-
 Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana. Las composiciones según la invención pueden comprender uno o más
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en insulinas (por ejemplo, insulinas no modificadas),
 análogos de insulina, derivados de insulina y metabolitos de insulina y combinaciones discrecionales de los mismos.

La al menos una insulina puede estar seleccionada independientemente del grupo que consiste en insulinas bovinas,
 análogos, derivados y metabolitos de las mismas, insulinas porcinas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas
 e insulinas humanas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas. Preferentemente, la al menos una insulina
 está seleccionada independientemente entre insulinas humanas, análogos, derivados y metabolitos de las mismas.

Además, una insulina según la invención puede estar seleccionada independientemente entre insulinas no
 modificadas, en particular insulinas bovinas, insulinas porcinas e insulinas humanas.

La al menos una insulina puede estar seleccionada independientemente del grupo que consiste en insulinas bovinas,
 insulinas porcinas e insulinas humanas. Más preferentemente, la al menos una insulina está seleccionada
 independientemente de insulinas humanas. Una insulina según la invención puede estar seleccionada entre insulinas
 no modificadas, en particular insulinas bovinas, insulinas porcinas e insulinas humanas.

Los derivados de insulina según la invención son derivados de una insulina natural o de un análogo de insulina, que
 se obtienen mediante modificación química. La modificación química puede consistir, por ejemplo, en la adición de
 uno o varios grupos químicos determinados a uno o varios aminoácidos.

Los análogos de insulina, que se describen en los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 885
 961, EP 0 419 504, WO 92/00321, las solicitudes de patente alemana n.º 10 2008 003 568.8 y n.º 10 2008 003 566.1
 y EP-A 0 368 187, pueden formar parte de las composiciones según la invención.

Las composiciones según la invención comprenden Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana (insulina glargina,
 Lantus). Un análogo de insulina preferente según la invención puede estar seleccionado del grupo que consiste en
 Arg(A0)-His(A8)-Glu(A15)-Asp(A18)-Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-amida de insulina humana, Lys(B3)-Glu(B29)-
 insulina humana; Lys^{B28}Pro^{B29}-insulina humana (insulina Lyspro), B28 Asp-insulina humana (insulina Aspart), insulina
 humana en la que la prolina en posición B28 ha sido sustituida por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en la que Lys puede
 estar sustituida por Pro en posición B29; AlaB26-insulina humana; Des(B28-B30)-insulina humana; Des(B27)-insulina
 humana o B29Lys(ε-tetradecanoil), des(B30)-insulina humana (insulina Detemir).

Un derivado de insulina preferente según la invención puede estar seleccionado del grupo que consiste en B29-N-
 miristoil-des(B30)-insulina humana, B29-N-palmitoil-des(B30)-insulina humana, B29-N-miristoil-insulina humana, B29-
 N-palmitoil-insulina humana, B28-N-miristoil Lys^{B28}Pro^{B29}-insulina humana, B28-N-palmitoil-Lys^{B28}Pro^{B29}-insulina
 humana, B30-N-miristoil-Thr^{B29}Lys^{B30}-insulina humana, B30-N-palmitoil-Thr^{B29}Lys^{B30}-insulina humana, B29-N-(N-
 palmitoil-Y-glutamil)-des(B30)-insulina humana, B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30)-insulina humana, B29-N-(ω-
 carboxiheptadecanoil)-des(B30)-insulina humana y B29-N-(ω-carboxiheptadecanoil)-insulina humana.

Un derivado de insulina más preferente según la invención se selecciona del grupo que consiste en Gly(A21)-Arg(B31)-

Arg(B32)-insulina humana, Lys^{B28}Pro^{B29}-insulina humana (insulina Lyspro), B28 Asp-insulina humana (insulina Aspart), B29Lys(ε-tetradecanoil),desB30-insulina humana (insulina Detemir).

- 5 El término "al menos una insulina" incluye combinaciones de las insulinas, los análogos, derivados y metabolitos de las mismas descritos en el presente documento que se utilizan en las composiciones según la invención, por ejemplo, combinaciones discrecionales de dos o más seleccionados de las insulinas, los análogos, derivados y metabolitos descritos en el presente documento.
- 10 Las composiciones según la invención comprenden Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana en una concentración de 100 a 500 U/ml. Las composiciones según la invención pueden contener 60-6000 nmol/ml, preferentemente 240-3000 nmol/ml de una insulina tal como se define en el presente documento. Según la insulina usada, una concentración de 240-3000 nmol/ml corresponde aproximadamente a una concentración de 1,4-35 mg/ml o 40-500 unidades/ml.
- 15 En el concepto de 2 a 10, preferentemente 3 a 5 plumas abarcan todo, las composiciones se encuentran en el intervalo de agonista de GLP-1 20 µg/ml y 100 U/ml de insulina a agonista de GLP-1 300 µg/ml y 500 U/ml de insulina. Son preferentes los siguientes intervalos de concentraciones: 25 µg/ml y 100 U/ml, 33 µg/ml y 100 U/ml, 40 µg/ml y 100 U/ml, 66 µg/ml y 100 U/ml y 75 µg/ml y 100 U/ml.
- 20 El intervalo de dosis deseado de la insulina es, en particular, una dosis con efecto sinérgico. Aquí, los valores son de 5 a 100 U, preferentemente de 15 a 80 U. Para el agonista de GLP-1, los valores para el intervalo de dosis son de 5 µg a 2 mg, preferentemente de 10 µg a 1,8 mg, de forma particularmente preferente de 10 µg a 30 µg.
- 25 La forma de administración preferente de las composiciones farmacéuticas de la presente invención son composiciones líquidas, que son particularmente adecuadas para la administración parenteral, de forma particularmente preferente para la inyección, de la forma más preferente para la inyección subcutánea. En particular, la composición farmacéutica de la presente invención es adecuada para la inyección una vez al día.
- 30 La composición farmacéutica de la presente invención puede presentar un pH ácido o fisiológico. Un intervalo de pH ácido está preferente en el intervalo de pH 1 - 6,8, más preferentemente pH 3,5 - 6,8, aún más preferentemente pH 3,5 - 4,5, de la forma más preferente a un pH de aproximadamente 4,0-4,5. Un pH fisiológico está preferentemente en el intervalo de pH 4,0-8,5, más preferentemente pH 5,0 a 8,5, aún más preferentemente pH 6,0 a 8,5.
- 35 La composición según la invención puede contener un conservante adecuado. Los conservantes adecuados son, por ejemplo, fenol, m-cresol, alcohol bencílico y/o éster de ácido p-hidroxibenzoico.
- 40 Además, la composición según la invención puede contener un tampón adecuado. Como sustancias tampón, en particular para ajustar un valor de pH entre aproximadamente 4,0 y 8,5, pueden usarse acetato sódico, citrato sódico, fosfato sódico, etc. Por lo demás, también son adecuados para ajustar el valor del pH ácidos diluidos fisiológicamente inocuos (típicamente HCl) o álcalis (típicamente NaOH). Las concentraciones preferentes de los tampones y las sales correspondientes están en el intervalo de 5 - 250 mM, más preferentemente en el intervalo de 10 -100 mM.
- 45 La composición según la invención puede contener iones cinc. La concentración de iones cinc se sitúa preferentemente de 0 µg/ml a 500 µg/ml, más preferentemente de 5 µg a 200 µg cinc/ml.
- 50 Además, la composición según la invención puede contener agentes isotonzantes adecuados. Son adecuados, por ejemplo, glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos de calcio o magnesio tales como CaCl₂ etc. El glicerol, la dextrosa, la lactosa, el sorbitol, el manitol y la glucosa se encuentran habitualmente en el intervalo de 100 - 250 mM, el NaCl en una concentración de hasta 150 mM.
- 55 Además, la composición según la invención puede contener un tensioactivo. Un tensioactivo puede aumentar mucho la estabilidad de las composiciones ácidas de insulina. Con ello se pueden producir incluso composiciones que garantizan una estabilidad superior frente a los gérmenes de agregación hidrófobos durante varios meses a altas temperaturas.
- 60 El tensioactivo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ésteres y éteres parciales y de ácidos grasos de alcoholes polihídricos como del glicerol y sorbitol, polioles; en donde los ésteres y éteres parciales y de ácidos grasos de glicerol y sorbitol se seleccionan de un grupo que contiene Span®, Tween®, Myrj®, Brij®, Cremophor®; en donde los polioles se seleccionan del grupo que consiste en polipropilenglicoles, polietilenglicoles, poloxámeros, polisorbatos, Pluronic, Tetronic. Las concentraciones preferentes de los tensioactivos se encuentran en el intervalo de 5 - 200 µg/ml, preferentemente 5 - 120 µg/ml y de forma particularmente preferente 20 - 75 µg/ml.
- Además, la composición según la invención puede contener otros aditivos, tales como por ejemplo sales, que retardan la liberación de la al menos una insulina.
- 65 Un objeto particularmente preferente según la invención es un medicamento como el descrito en el presente documento que comprende al menos una insulina seleccionada independientemente de Lys^{B28}Pro^{B29}-insulina humana

(insulina Lyspro), B28 Asp-insulina humana (insulina Aspart), B29Lys(ϵ -tetradecanoil),desB30-insulina humana (insulina Detemir) e insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) y que comprende AVE0010 y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma. Otro objeto particularmente preferente es un medicamento como el descrito en el presente documento que comprende insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) y AVE0010 (des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) y/o una sal farmacológicamente tolerable de las mismas. Las composiciones de estos medicamentos particularmente preferentes presentan preferentemente un pH ácido de 1 - 6,8, más preferentemente pH 3,5 - 6,8, aún más preferentemente pH 3,5 - 5,0, de forma más preferente un pH de aproximadamente 4,0 a 4,5. Además, las composiciones de estos medicamentos particularmente preferentes pueden contener un tensioactivo como se describe en el presente documento.

Otro objeto según la invención es una combinación de insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) y AVE0010 (des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) y/o una sal farmacológicamente tolerable de las mismas.

Las referencias a procedimientos de tratamiento terapéuticos o quirúrgicos en esta descripción deben entenderse como referencia a compuestos, preparados farmacéuticos y medicamentos para la aplicación en estos procedimientos.

Se describe además un procedimiento para tratar a un paciente con un medicamento o kit según la invención como se describe en el presente documento.

El procedimiento descrito en el presente documento para el tratamiento de un paciente comprende la administración de un medicamento descrito en el presente documento que comprende al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1, en donde el medicamento está formulado y/o fabricado para contener la insulina y el agonista de GLP-1 en una cantidad en cada caso predeterminada y para poderse administrar en una dosis adaptada en cada caso a la necesidad de un paciente.

En particular, el procedimiento comprende administrar un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, que comprenden en cada caso al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 y que contienen la al menos una insulina y/o el al menos un agonista de GLP-1 en diferentes partes en peso con respecto al peso total de la composición, en donde el procedimiento comprende:

- (a) seleccionar una dosis de la al menos una insulina que se debe administrar,
- (b) seleccionar una dosis del al menos un agonista de GLP-1 que se debe administrar,
- (c) seleccionar una composición de la primera, segunda y dado el caso al menos una composición adicional del medicamento que contenga las dosis de (a) y (b) en una concentración de modo que las dosis de (a) y (b) estén presentes en volumen igual y
- (d) determinar y administrar una cantidad que corresponde a las dosis de (a) y (b).

La dosis se determina tras la etapa (a) y/o la etapa (b) en función de la necesidad individual de los pacientes.

La etapa (c) del procedimiento de tratamiento según la invención puede llevarse a cabo mediante una tabla. Esta tabla puede formar parte del medicamento según la invención. El ejemplo 11 contiene un ejemplo de una tabla según la invención.

El procedimiento para el tratamiento de un paciente puede comprender en particular administrar un medicamento, en donde el medicamento comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, en donde la primera composición farmacéutica comprende al menos un primer principio activo y en donde la segunda composición farmacéutica comprende al menos un primer principio activo y al menos un segundo principio activo y en donde la al menos una composición farmacéutica adicional comprende al menos un primer principio activo y al menos un principio activo adicional y en donde el procedimiento comprende las etapas de:

- (i) seleccionar una dosis del al menos un primer principio activo que debe administrarse y determinar la cantidad total de la primera, segunda y dado el caso al menos una composición adicional, de modo que la dosis seleccionada del al menos un primer principio activo esté contenida en la cantidad total,
- (ii) seleccionar una dosis del al menos un segundo principio activo que debe administrarse y determinar la cantidad de la segunda composición, de modo que la dosis seleccionada del al menos un segundo principio activo esté contenida en la cantidad de la segunda composición,
- (iii) dado el caso seleccionar una dosis del al menos un principio activo adicional que debe administrarse y determinar la cantidad de la al menos una composición adicional, de modo que la dosis seleccionada del al menos un principio activo adicional esté contenida en la cantidad de la al menos una composición adicional,
- (iv) administrar una cantidad de la primera composición al paciente, en donde la cantidad administrada corresponde a la cantidad total según la etapa (i) menos la cantidad de la segunda composición según la etapa (ii) y dado el caso menos la cantidad de la al menos una composición adicional según la etapa (iii) y
- (v) administrar al paciente la cantidad de la segunda composición que se determinó en la etapa (ii) y dado el caso la cantidad de la al menos una composición adicional que se determinó en la etapa (iii).

El primer principio activo puede ser una insulina y el segundo principio activo puede ser un agonista de GLP-1. Con ello, el procedimiento para el tratamiento de un paciente puede comprender en particular administrar un medicamento, en donde el medicamento comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, en donde la primera composición farmacéutica comprende al menos una insulina y en donde la segunda composición farmacéutica comprende al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 y en donde la al menos una composición farmacéutica adicional comprende al menos una insulina y al menos un principio activo adicional y en donde el procedimiento comprende las etapas de:

- (i) seleccionar una dosis de la al menos una insulina que debe administrarse y determinar la cantidad total de la primera, segunda y dado el caso al menos una composición adicional, de modo que la dosis seleccionada de la al menos una insulina esté contenida en la cantidad total,
- (ii) seleccionar una dosis del al menos un agonista de GLP-1 que debe administrarse y determinar la cantidad de la segunda composición, de modo que la dosis seleccionada del al menos un agonista de GLP-1 esté contenida en la cantidad de la segunda composición,
- (iii) dado el caso seleccionar una dosis del al menos un principio activo adicional que debe administrarse y determinar la cantidad de la al menos una composición adicional, de modo que la dosis seleccionada del al menos un principio activo adicional esté contenida en la cantidad de la al menos una composición adicional,
- (iv) administrar una cantidad de la primera composición al paciente, en donde la cantidad administrada corresponde a la cantidad total según la etapa (i) menos la cantidad de la segunda composición según la etapa (ii) y dado el caso menos la cantidad de la al menos una composición adicional según la etapa (iii) y
- (v) administrar al paciente la cantidad de la segunda composición que se determinó en la etapa (ii) y dado el caso la cantidad de la al menos una composición adicional que se determinó en la etapa (iii).

El primer principio activo puede ser un agonista de GLP-1 y el segundo principio activo puede ser una insulina. Con ello, el procedimiento para el tratamiento de un paciente puede comprender en particular administrar un medicamento, en donde el medicamento comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, en donde la primera composición farmacéutica comprende al menos un agonista de GLP-1 y en donde la segunda composición farmacéutica comprende al menos un agonista de GLP-1 y al menos una insulina y en donde la al menos una composición farmacéutica adicional comprende al menos un agonista de GLP-1 y al menos un principio activo adicional y en donde el procedimiento comprende las etapas de:

- (i) seleccionar una dosis del al menos un agonista de GLP-1 que debe administrarse y determinar la cantidad total de la primera, segunda y dado el caso al menos una composición adicional, de modo que la dosis seleccionada del al menos un agonista de GLP-1 esté contenida en la cantidad total,
- (ii) seleccionar una dosis de la al menos una insulina que debe administrarse y determinar la cantidad de la segunda composición, de modo que la dosis seleccionada de la al menos una insulina esté contenida en la cantidad de la segunda composición,
- (iii) dado el caso seleccionar una dosis del al menos un principio activo adicional que debe administrarse y determinar la cantidad de la al menos una composición adicional, de modo que la dosis seleccionada del al menos un principio activo adicional esté contenida en la cantidad de la al menos una composición adicional,
- (iv) administrar una cantidad de la primera composición al paciente, en donde la cantidad administrada corresponde a la cantidad total según la etapa (i) menos la cantidad de la segunda composición según la etapa (ii) y dado el caso menos la cantidad de la al menos una composición adicional según la etapa (iii) y
- (v) administrar al paciente la cantidad de la segunda composición que se determinó en la etapa (ii) y dado el caso la cantidad de la al menos una composición adicional que se determinó en la etapa (iii).

Las etapas (i), (ii) y/o (iii) pueden llevarse a cabo mediante al menos una tabla, que puede formar parte del medicamento. Puede estar prevista una tabla para cada una de las etapas (i), (ii) y (iii) independientemente entre sí.

El procedimiento de tratamiento descrito en el presente documento puede utilizarse en particular para el tratamiento de pacientes con diabetes, en particular diabetes de tipo 1 o II. Preferentemente, el procedimiento se utiliza para ajustar la glucemia en ayunas, postprandial y/o post-absorción, para mejorar la tolerancia a la glucosa, para prevenir una hipoglucemia, para prevenir una pérdida de función de las células β pancreáticas, para perder peso y/o para prevenir un aumento de peso.

Se describe en el presente documento un procedimiento para producir un medicamento descrito en el presente documento que comprende la formulación y/o fabricación, de modo que contenga la insulina y el agonista de GLP-1 en una cantidad en cada caso predeterminada y pueda administrarse en una dosis adaptada en cada caso a la necesidad de un paciente. Preferentemente, en el proceso de producción el medicamento se formula y fabrica de tal manera que se pueda obtener uno de los medicamentos según la invención descritos en el presente documento, por ejemplo un medicamento según la invención que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, que comprenden en cada caso al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 y que contienen la al menos una insulina y/o el al menos

un agonista de GLP-1 en diferentes partes en peso con respecto al peso total de la composición.

La invención se ilustra mediante las siguientes figuras y el siguiente ejemplo.

5 Leyendas de las figuras

Fig. 1: Diseño de estudio para la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral

Fig. 2: PTGO en perros: efecto de la insulina glargina frente a placebo.

10

Fig. 3: PTGO en perros: efecto de AVE0010 frente a placebo.

Fig. 4: PTGO en perros: efecto de una combinación AVE0010/insulina glargina sobre la glucemia.

15 Fig. 5: PTGO en perros: efecto de una combinación AVE0010-insulina glargina sobre la insulina plasmática y el nivel de péptido c.

Fig. 6: PTGO en perros: efecto de una reducción de la dosis de AVE0010 con diferentes proporciones respecto a la insulina glargina en la formulación combinada.

20

Fig. 7: efecto de una combinación AVE0010-insulina glargina sobre la glucemia en el ratón diabético db/db.

Fig. 8: efecto de una combinación AVE0010-insulina glargina en la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral en el ratón diabético db/db.

25

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

Fig. 10: El concepto "3 plumas abarcan todo".

30

Ejemplos

Ejemplo 1

35 Modelo: prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (PTGO) en perros sanos: comparación de la combinación insulina glargina-AVE0010 con los dos principios activos individuales.

Animales

- 40
- Beagles macho normoglucémicos
 - peso corporal: ~15 kg
 - número por grupo: n = 6

Diseño del estudio (véase la Fig. 1)

45

- inyecciones subcutáneas únicas de formulación de prueba o de placebo en el momento 0
- 2 dosis orales de glucosa de 2 g de glucosa/kg de peso corporal en el momento 30 min y 5 h
- se toman muestras de sangre para determinar la glucemia, la insulina plasmática y el péptido c

50 División en grupos (n = 6)

- 55
- placebo (= formulación placebo de Lantus sin API (principio activo))
 - insulina glargina (0,3 UI/kg s.c., equivalente a 1,8 nmol/kg). La insulina glargina es Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana.
 - AVE0010 (10 μ g/kg s.c. en formulación placebo de Lantus, equivalente a 2 nmol/kg). AVE0010 es des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.
 - Combinación AVE0010-insulina glargina (10 μ g/kg AVE0010 / 0,3 UI/kg insulina glargina s.c.)

Ejemplo 2

60

PTGO en perros: efecto de la insulina glargina frente a placebo

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

- 65
- PTGO repetida (2 g/kg v.o.)
 - Beagle macho, n = 6

- media \pm EEM
- placebo = placebo Lantus
- insulina glargina (0,3 U/kg s.c.)

5 Resultado: los datos están representados en la figura 2. La dosis única de insulina glargina no evita el aumento de la glucemia inducido por la PTGO. La insulina glargina causa un aumento de la esperada reducción retardada de la glucemia en la fase post-absorción.

Ejemplo 3

10

PTGO en perros: efecto de AVE0010 frente a placebo

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

- 15
- PTGO repetida (2 g/kg v.o.)
 - Beagle macho, n = 6
 - media \pm EEM
 - placebo = placebo Lantus
 - AVE0010 (10 μ g/kg s.c.)

20

Resultado: los datos están representados en la figura 3. AVE0010 evita casi por completo el aumento postprandial de la glucemia inducido por la PTGO. No hay ningún efecto sobre la concentración de glucosa en la fase post-absorción. Este ejemplo muestra que el efecto de AVE0010 sobre el aumento postprandial de la glucemia inducido por la PTGO es complementario al efecto reductor de la glucemia de la insulina glargina en la fase post-absorción.

25

Ejemplo 4

PTGO en perros: efecto de una combinación AVE0010-insulina glargina sobre la glucemia

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

- 35
- PTGO repetida (2 g/kg v.o.)
 - Beagle macho, n = 6
 - media \pm EEM
 - placebo = placebo Lantus
 - AVE0010 (10 μ g/kg s.c.)
 - insulina glargina (0,3 U/kg s.c.)
 - AVE+Lan (= premezcla de 10 μ g/kg de AVE0010 y 0,3 U/kg de insulina glargina en una formulación)

40 Resultado: los datos están representados en la figura 4. La combinación tiene el mismo efecto sobre el aumento postprandial de la glucosa que AVE0010 (véase el ejemplo 3). El efecto hipoglucemiante de la insulina glargina en la fase post-absorción también está presente, pero debilitado (compárese con el ejemplo 2). Se trata de un efecto sinérgico de la insulina glargina y AVE0010, ya que AVE0010 en solitario no tiene ningún efecto sobre el nivel de glucosa que vuelve a descender tras la dosis de glucosa, y la insulina glargina en solitario no tiene ningún efecto sobre el nivel de glucosa posprandial.

45

Ejemplo 5

50 PTGO en perros: efecto de una combinación AVE0010-insulina glargina sobre la insulina plasmática y el nivel de péptido c

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

- 55
- PTGO repetida (2 g/kg v.o.)
 - Beagle macho, n = 6
 - media \pm EEM
 - placebo = placebo Lantus
 - AVE0010 (10 μ g/kg s.c.)
 - insulina glargina (0,3 U/kg s.c.)
 - AVE+Lan (= premezcla de 10 μ g/kg de AVE0010 y 0,3 U/kg de insulina glargina en una formulación)

60

El péptido C se libera durante la conversión de proinsulina en insulina y sirve como marcador de la secreción de insulina por las células β pancreáticas. Como parte de una prueba de sobrecarga de glucosa se puede determinar la capacidad de respuesta del páncreas con ayuda del péptido c.

65

Resultado: los datos están representados en las figuras 5a y 5b. En el grupo de combinación, la reducción de insulina

posprandial va seguida de un nivel aumentado de insulina glargina post-absorción. Los niveles de péptido C de la combinación corresponden a la curva de insulina de AVE0010 durante las fases prandiales y de la insulina glargina durante la fase post-absorción.

5 Ejemplo 6

PTGO en perros: efecto de una reducción de la dosis de AVE0010 con diferentes proporciones respecto a la insulina glargina en la formulación combinada.

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

- PTGO repetida (2 g/kg v.o.)
- Beagle macho, n = 11/6/6/6
- media \pm EEM
- 15 • Control = placebo Lantus
- AVE+Lan (= premezcla de 0,15 a 1,0 μ g/kg de AVE0010 y 0,3 U/kg de insulina glargina en una formulación). En los ejemplos 2 a 5 se usaron concentraciones de AVE0010 de 10 μ g/kg.

20 Resultado: los datos están representados en la figura 6. Una reducción de la dosis de AVE0010 de 10 μ g/kg (véase en particular el ejemplo 4) a 1 μ g/kg (es decir, por un factor de 10) y el aumento resultante de la proporción de insulina glargina a AVE0010 no tiene ningún efecto sobre la actividad sinérgica de la combinación de AVE0010 con insulina glargina (compárese en particular con el ejemplo 4). Solo a dosis significativamente más bajas de AVE0010 el efecto de la combinación se aproxima al efecto de la insulina glargina en solitario (compárese en particular con la Fig. 2). Por lo tanto, la dosis de AVE0010 puede variarse en al menos un orden de magnitud (es decir, en al menos un factor de 25 10) sin perder el efecto sinérgico.

Ejemplo 7

30 Modelo: ratón db/db diabético resistente a la insulina: comparación de la combinación insulina glargina-AVE0010 con los dos principios activos individuales.

Animales

- ratón db/db hembra
- 35 • edad: 10-11 semanas
- número por grupo: n = 10

Diseño del estudio

- 40 • una única inyección subcutánea de placebo o de la formulación de prueba
- toma de muestras de sangre para determinar la glucemia

División de grupos

- 45 • placebo (= formulación placebo de Lantus sin API)
- AVE0010 (10 μ g/kg s.c.)
- insulina glargina (5 UI/kg s.c.)
- Combinación AVE0010-insulina glargina (premezcla de 10 μ g/kg de AVE0010 más 5 UI/kg de insulina glargina s.c.)

50 Ejemplo 8

Efecto de una combinación AVE0010-insulina glargina sobre la glucemia en el ratón diabético db/db

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

55

- ratón db/db hembra, 10 semanas
- n = 10, media \pm EEM
- Vehículo = placebo Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg sc)
- 60 • Lantus (5 U/kg sc)
- AVE0010-insulina glargina (= premezcla de AVE0010 10 μ g/kg e insulina glargina 5 U/kg en una formulación)

65 Resultado: los datos están representados en la figura 7. En ratones diabéticos db/db, la combinación AVE0010-insulina glargina provocó una disminución más rápida y mayor de la glucemia en comparación con los dos principios activos individuales. Esto significa que la combinación acerca a los ratones diabéticos db/db a la normoglucemia más que cualquiera de los dos principios activos en solitario.

Ejemplo 9

Efecto de una combinación AVE0010-insulina glargina en la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral en el ratón diabético db/db

El ensayo se llevó a cabo según el protocolo descrito en el ejemplo 7. Además, se realizó una PTGO (2 g/kg v.o. a 30 min).

- ratón db/db hembra, 11 semanas
- n = 10, media \pm EEM
- Control = placebo Lantus
- AVE0010 (10 μ g/kg sc)
- insulina glargina (5 U/kg sc)

- AVE0010-insulina glargina (= premezcla de AVE0010 10 μ g/kg e insulina glargina 5 U/kg en una formulación)

Resultado: los datos están representados en la figura 8. La combinación AVE0010-insulina glargina produce una mejora significativa de la tolerancia a la glucosa y menores niveles de glucosa post-absorción.

Ejemplo 10

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

- línea celular de insulinoma INS-1 de rata
- incubación con el compuesto de prueba durante 5 h
- incubación adicional con una mezcla de citocinas durante 22 h (IFN- γ 1 ng/ml + IL-1 β 4 ng/ml) o
- incubación adicional con AGL 0,5 mM durante 18 h (palmitato:seroalbúmina bovina (BSA) 3:1)

La actividad de caspasa-3 y la fragmentación de los núcleos celulares, que se correlacionan con la apoptosis, se utilizan como medida de la apoptosis.

Resultado: los datos están representados en la figura 9. AVE0010 o la insulina glargina (= glargina, Glar) en solitario evitan la apoptosis en ~ 40-50 %. La combinación de AVE0010 e insulina glargina evita la apoptosis significativamente mejor. Debido a este efecto sinérgico, la combinación proporciona una mayor protección contra la apoptosis inducida por citocinas y lipotoxicidad.

Ejemplo 11

El concepto "3 plumas abarcan todo" (Fig. 10)

- 3 plumas de premezcla (pens de premezcla) con 3 proporciones predeterminadas diferentes:

- mezcla A: 100 U insulina glargina + 66,66 μ g AVE0010 por ml
- mezcla B: 100 U insulina glargina + 40 μ g AVE0010 por ml
- mezcla C: 100 U insulina glargina + 25 μ g AVE0010 por ml

• empleo de las 3 plumas de premezcla: la tabla ilustrativa de la Fig. 10 asume un intervalo terapéutico de 15 a 80 U por dosis de insulina glargina y de 10 a 20 μ g de AVE0010. Una dosis de insulina glargina que debe administrarse se establece o predetermina para un determinado paciente. La dosis predeterminada se busca en la columna de la izquierda. Si en las columnas MEZCLA A - MEZCLA C se especifica una dosis correspondiente de AVE0010 en el intervalo entre 10 y 20 μ g, se selecciona, dosifica y administra la MEZCLA correspondiente. Los intervalos son solapantes: por ejemplo, si se necesitan de 26 a 30 U de insulina glargina, se podría seleccionar la mezcla A o la MEZCLA B (con una dosis mayor de AVE0010). Lo correspondiente se aplica a las MEZCLAS B y C. Por ejemplo, si se determina una dosis de 50 U de insulina, deben dosificarse 0,5 ml de MEZCLA B o MEZCLA C. Esta dosis contiene 20 μ g (MEZCLA B) o 12,5 μ g (MEZCLA C) de AVE0010.

• Conclusión: suponiendo que se consiga un efecto probable de AVE0010 entre 10 y 15 μ g y un efecto terapéutico entre 15 y 22 μ g, casi todos los pacientes que toman dosis de insulina glargina de 15-80 U también pueden recibir dosis terapéuticas de AVE0010 entre 10 y 20 μ g cuando usan una de las tres plumas de premezcla que contienen tres proporciones diferentes de insulina glargina:AVE0010 (mezcla A, B o C). Debido al amplio intervalo de posibles proporciones de insulina glargina a AVE0010 (compárese con el ejemplo 6) con efecto sinérgico, las proporciones en las plumas pueden ajustarse de modo que para cada dosis de insulina glargina al menos una pluma contenga una dosis sinérgica de AVE0010.

Ejemplo 12

Este ejemplo muestra cómo una combinación de dos o más principios activos puede formularse de tal manera que cuando se combinan dos o más composiciones, ambos principios activos pueden administrarse en cantidades discrecionales y en proporciones discrecionales entre sí. En este caso se tiene en cuenta que al menos uno de los principios activos no debe diluirse con la combinación (por ejemplo, mezclándose directamente antes de la administración).

Las designaciones "principio activo A" y "principio activo B" se refieren a principios activos discrecionales. En particular, el principio activo A es una insulina y el principio activo B es un agonista de GLP-1. El principio activo A también puede ser un agonista de GLP-1 y el principio activo B también puede ser una insulina.

1. Ejemplo comparativo

Para una terapia combinada con un principio activo A (por ejemplo, una insulina) y un principio activo B (por ejemplo, un agonista de GLP-1) se proporciona un recipiente 1 con una composición con principio activo A en una concentración de a mg/ml y un recipiente 2 con una composición con principio activo B en una concentración de b mg/ml.

Para administrar una combinación de los dos principios activos se mezclan un volumen V_1 ml del recipiente 1 y un volumen V_2 ml del recipiente 2.

Para la dosificación de los dos principios activos, los volúmenes V_1 y V_2 que se van a administrar se seleccionan para concentraciones a y b dadas en función de la cantidad de principios activos A y B que se va a administrar. Los volúmenes V_1 y V_2 de los dos principios activos se determinan del siguiente modo mediante las cantidades de principio activo:

$$\text{Cantidad de principio activo A: } V_1 \cdot a \text{ mg}$$

$$\text{Cantidad de principio activo B: } V_2 \cdot b \text{ mg}$$

Las concentraciones de los principios activos A y B en la mezcla de las dos composiciones se determinan como sigue.

$$\text{Principio activo A: } x \text{ mg/ml} = V_1 \cdot a / (V_1 + V_2)$$

$$\text{Principio activo B: } y \text{ mg/ml} = V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$$

$V_1 + V_2$ es el volumen total administrado. Esto significa que los dos principios activos se diluyen mutuamente. Por lo tanto, con esta disposición no es posible, por ejemplo, mantener la concentración del principio activo A (por ejemplo, de la insulina) en un valor predeterminado con cantidades variables de principio activo B.

2. Ejemplo según la invención

En este ejemplo, para una terapia combinada con un principio activo A (por ejemplo, una insulina) y un principio activo B (por ejemplo, un agonista de GLP-1) se proporciona un recipiente 1 con una composición con principio activo A en una concentración de a mg/ml y un recipiente 2 con una composición con principio activo A en una concentración de a mg/ml y con principio activo B en una concentración de b mg/ml. La concentración de principio activo A es, por tanto, la misma en ambas composiciones.

Para administrar una combinación de los dos principios activos se mezclan un volumen V_3 ml del recipiente 1 y un volumen V_2 ml del recipiente 2.

Para la dosificación de los dos principios activos, los volúmenes V_3 y V_2 que se van a administrar se seleccionan para concentraciones a y b dadas en función de la cantidad de principios activos A y B que se va a administrar. Los volúmenes V_3 y V_2 de los dos principios activos se determinan del siguiente modo mediante las cantidades de principio activo:

$$\text{Cantidad de principio activo A: } (V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) \text{ mg}$$

$$\text{Cantidad de principio activo B: } V_2 \cdot b \text{ mg}$$

Las concentraciones de los principios activos A y B se determinan del siguiente modo.

$$\text{Principio activo A: } a \text{ mg/ml} = (V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) / (V_3 + V_2)$$

$$\text{Principio activo B: } z \text{ mg/ml} = V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$$

$V_3 + V_2$ es el volumen total administrado. El cálculo anterior muestra que la concentración del principio activo A es siempre a mg/ml, es decir, constante, independientemente de la relación de volumen V_3/V_2 que se dosifique.

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

5 Para una dosis dada (cantidad de principio activo) del principio activo A, se aplica en el ejemplo comparativo:

$$V_1 \cdot a \text{ mg}$$

En el ejemplo según la invención se aplica:

$$(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) \text{ mg}$$

Dado que la cantidad de principio activo debe ser la misma en ambos casos, se aplica

$$10 \quad (V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) = V_1 \cdot a$$

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

y

$$V_3 + V_2 = V_1$$

15 o

$$V_3 = V_1 - V_2$$

El volumen V_2 en el que se administra el principio activo B es el mismo en ambos casos.

El volumen total en el ejemplo comparativo es

$$V_1 + V_2$$

El volumen total en el ejemplo según la invención es

$$V_3 + V_2$$

20 Según la ecuación anterior, se aplica lo siguiente al ejemplo según la invención:

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

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

25

Al mezclar la composición con principio activo A y B con la composición con principio activo A, se diluye el principio activo B. Esta dilución es inferior a la dilución del principio activo B en el ejemplo comparativo (es decir, la concentración $b >$ concentración $z >$ concentración y):

$$b > z$$

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

$$b > b \cdot V_2 / (V_3 + V_2), \text{ en donde } V_2 / (V_3 + V_2) < 1 \text{ y}$$

30

$$z > y$$

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

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

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

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

Así, el sistema de dosificación según la invención para administrar dosis variables de los principios activos A (por ejemplo, una insulina) y B (por ejemplo, un agonista de GLP-1) presenta tres ventajas frente al sistema comparativo:

- 35 • La concentración del principio activo A (por ejemplo, una insulina) puede mantenerse constante en un valor predeterminado
- Si las dosis de los principios activos A y B que van a administrarse son las mismas, el volumen total que va a administrarse es menor.
- 40 • La dilución del principio activo B (por ejemplo, del agonista de GLP-1) es menor que en el ensayo comparativo. Con ello se puede mantener la concentración del principio activo B más fácilmente dentro de un intervalo predeterminado.

El presente ejemplo puede extenderse sin más a medicamentos con tres o más principios activos, en donde el primer principio activo está contenido en todas las composiciones (preferentemente en partes en peso iguales) y al menos un principio activo adicional está contenido en cada composición adicional. La primera composición puede mezclarse con cualquier otra composición en cualquier proporción sin que se diluya la concentración del principio activo en la primera composición.

45

REIVINDICACIONES

1. Medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, que comprenden en cada caso Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana en una concentración de 100 a 500 U/ml y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en una concentración de 20 a 300 µg/ml y que contienen Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en diferentes partes en peso con respecto al peso total de la composición y en donde la dosis de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana es de 5 a 100 U y la dosis de desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ es de 5 µg a 2 mg, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
2. Medicamento para su uso según la reivindicación 1, en donde la primera composición farmacéutica y la segunda composición farmacéutica y dado el caso la al menos una composición farmacéutica adicional contienen desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma en una concentración de 20 a 150 µg/ml.
3. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana es de 15 a 80 U.
4. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis de desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ es de 10 µg a 1,8 mg.
5. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis de desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ es de 10 µg a 30 µg.
6. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso según la reivindicación 1 para su uso para ajustar la glucemia en ayunas, postprandial y/o post-absorción, para mejorar la tolerancia a la glucosa, para prevenir una hipoglucemia, para prevenir una pérdida de función de las células β pancreáticas, para perder peso y/o para prevenir un aumento de peso.
7. Dispositivo que comprende un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, que comprenden en cada caso Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana en una concentración de 100 a 500 U/ml y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en una concentración de 20 a 300 µg/ml y que contienen Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en diferentes partes en peso con respecto al peso total de la composición y en donde la dosis de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana es de 5 a 100 U y la dosis de desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ es de 5 µg a 2 mg, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en donde el dispositivo comprende la primera composición farmacéutica y la segunda composición farmacéutica y dado el caso la al menos una composición farmacéutica adicional en recipientes separados.
8. Dispositivo para su uso según la reivindicación 7, para la inyección.
9. Kit que comprende un medicamento que comprende una primera composición farmacéutica y una segunda composición farmacéutica y dado el caso al menos una composición farmacéutica adicional, que comprenden en cada caso Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana en una concentración de 100 a 500 U/ml y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en una concentración de 20 a 300 µg/ml y que contienen Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana y desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ en diferentes partes en peso con respecto al peso total de la composición y en donde la dosis de Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana es de 5 a 100 U y la dosis de desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ es de 5 µg a 2 mg, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

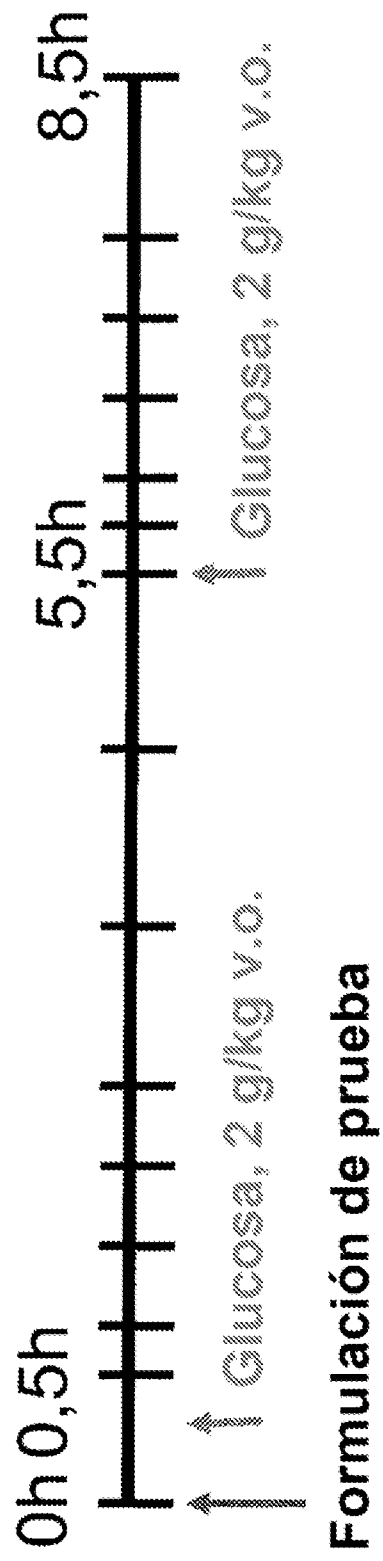


Fig. 1

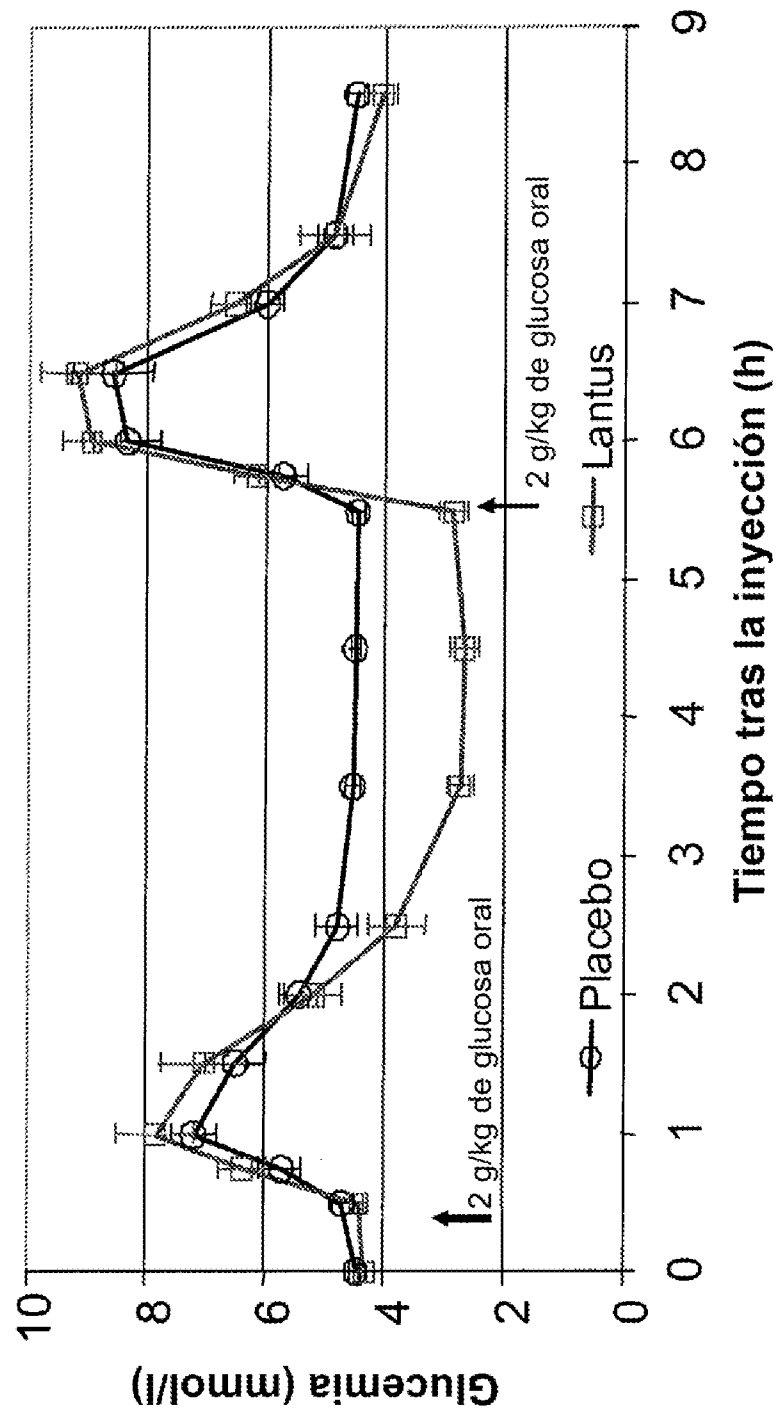


Fig. 2

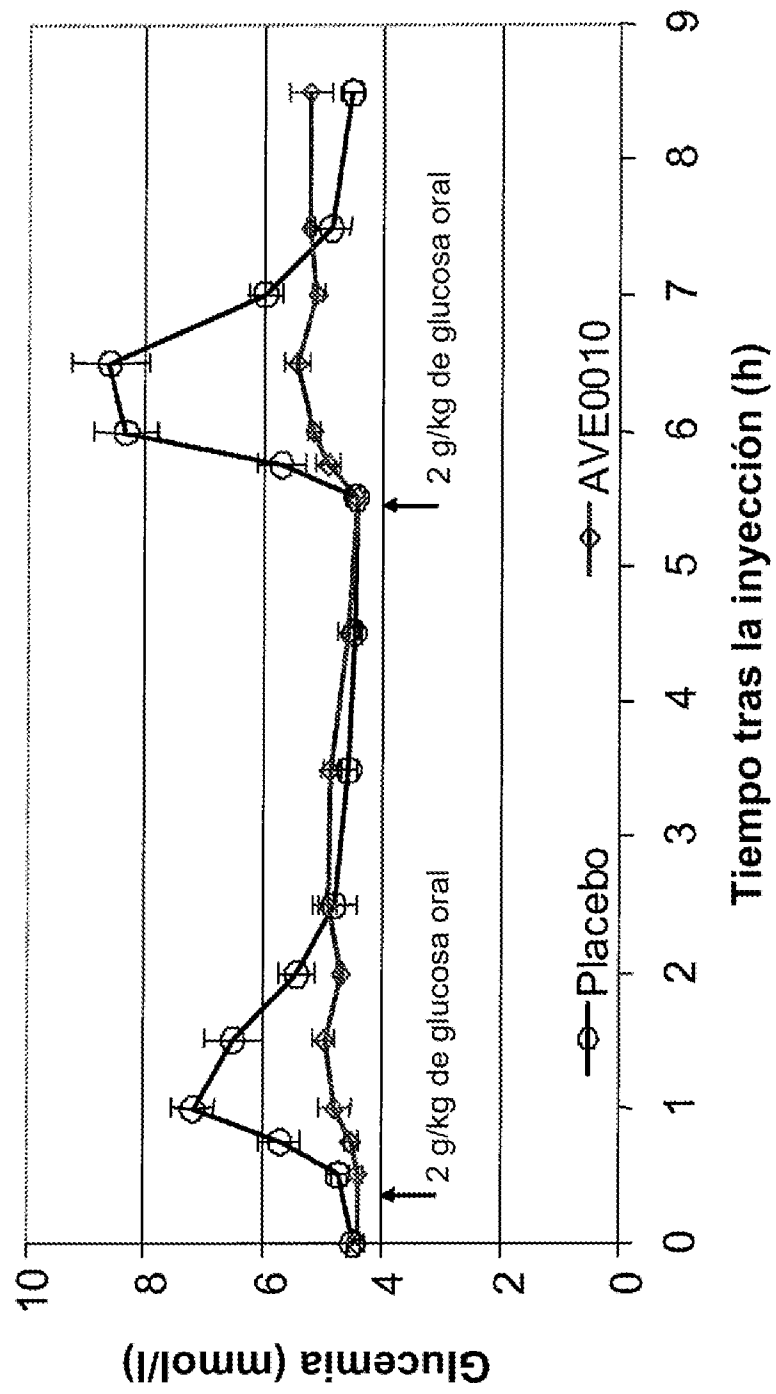


Fig. 3

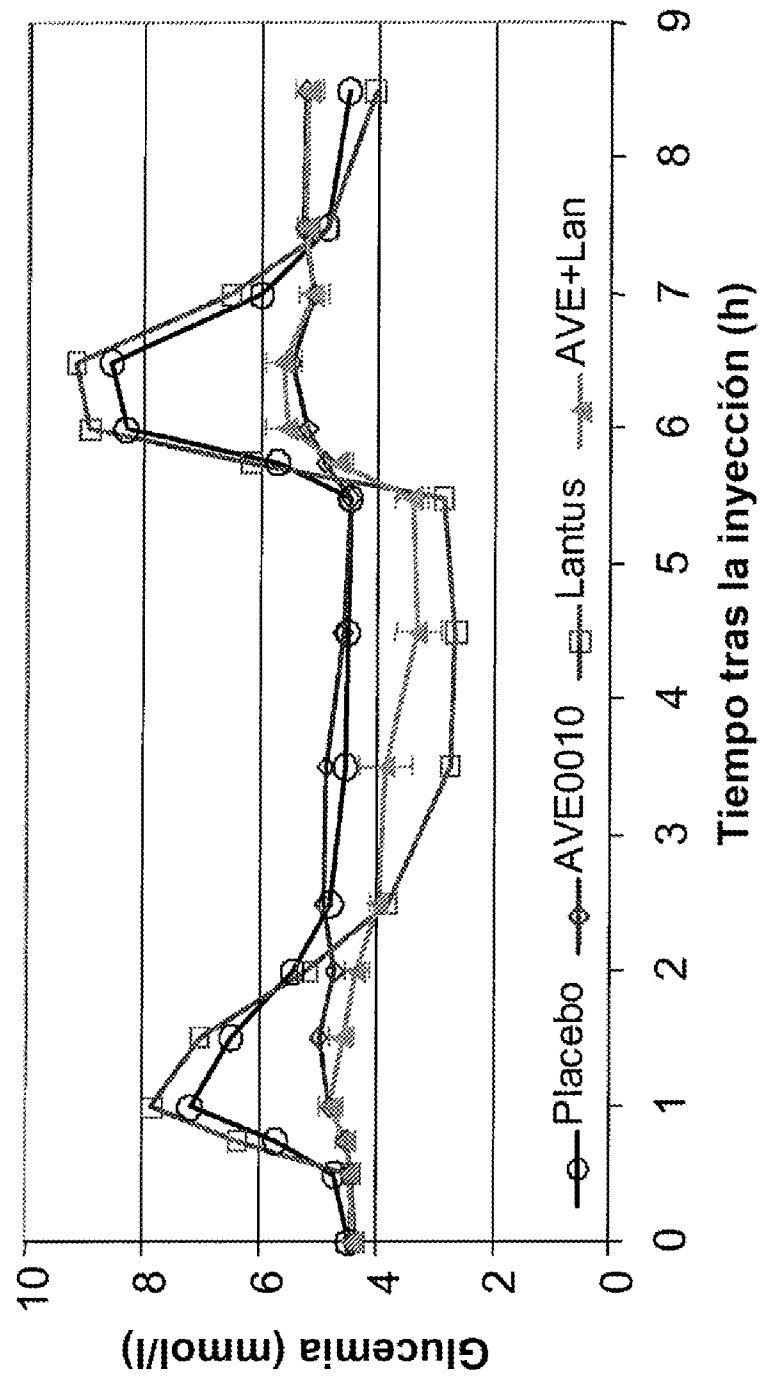


Fig. 4

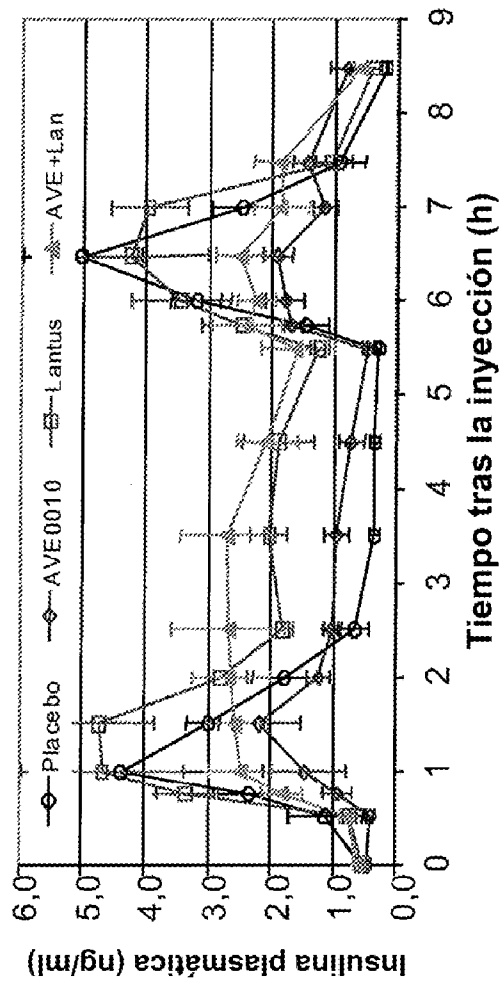


Fig. 5a

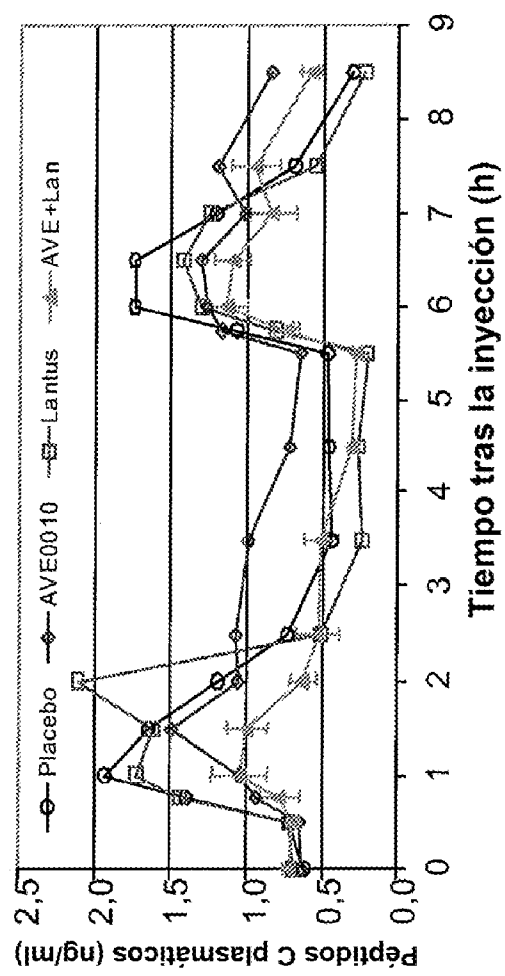


Fig. 5b

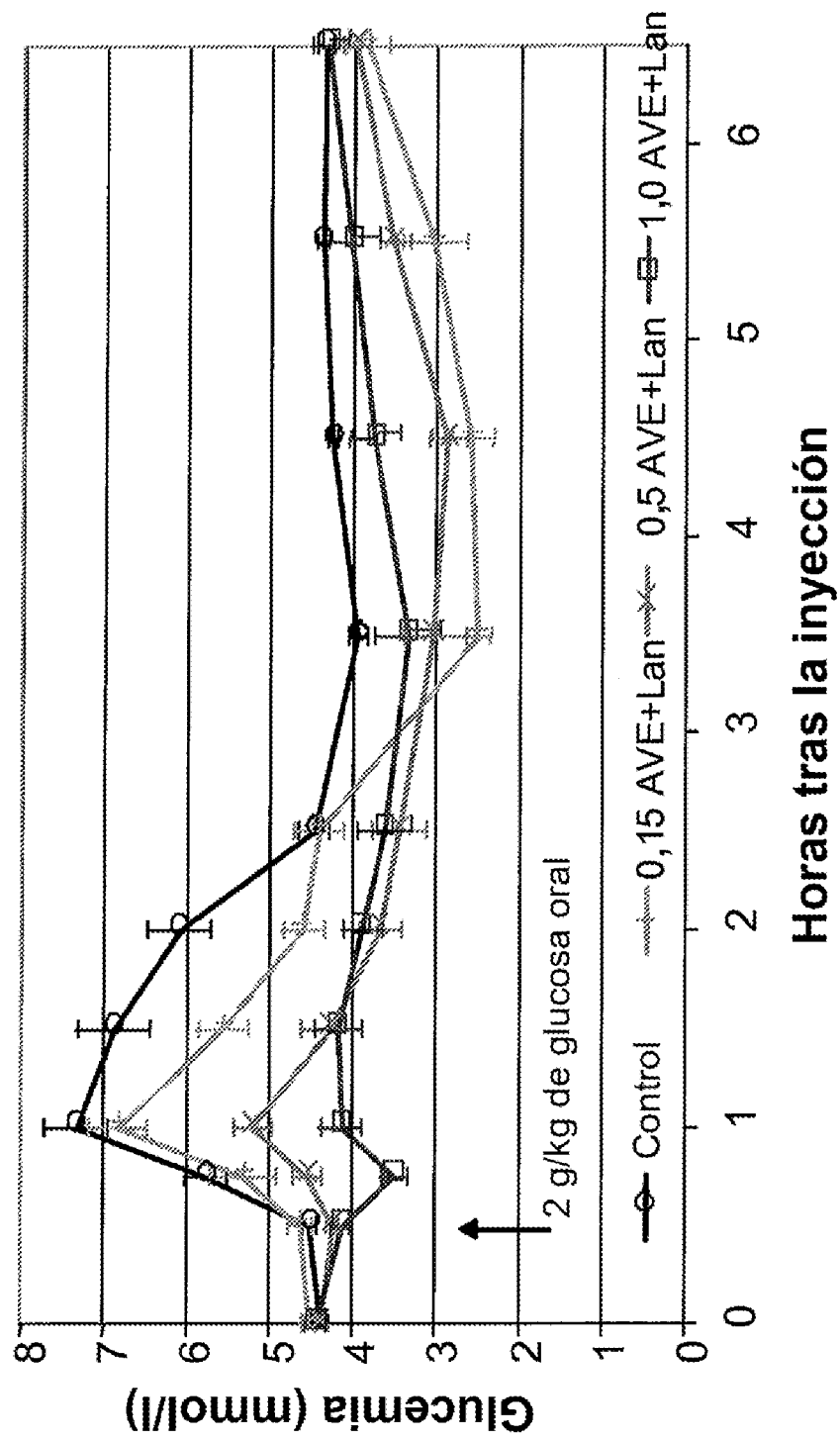


Fig. 6

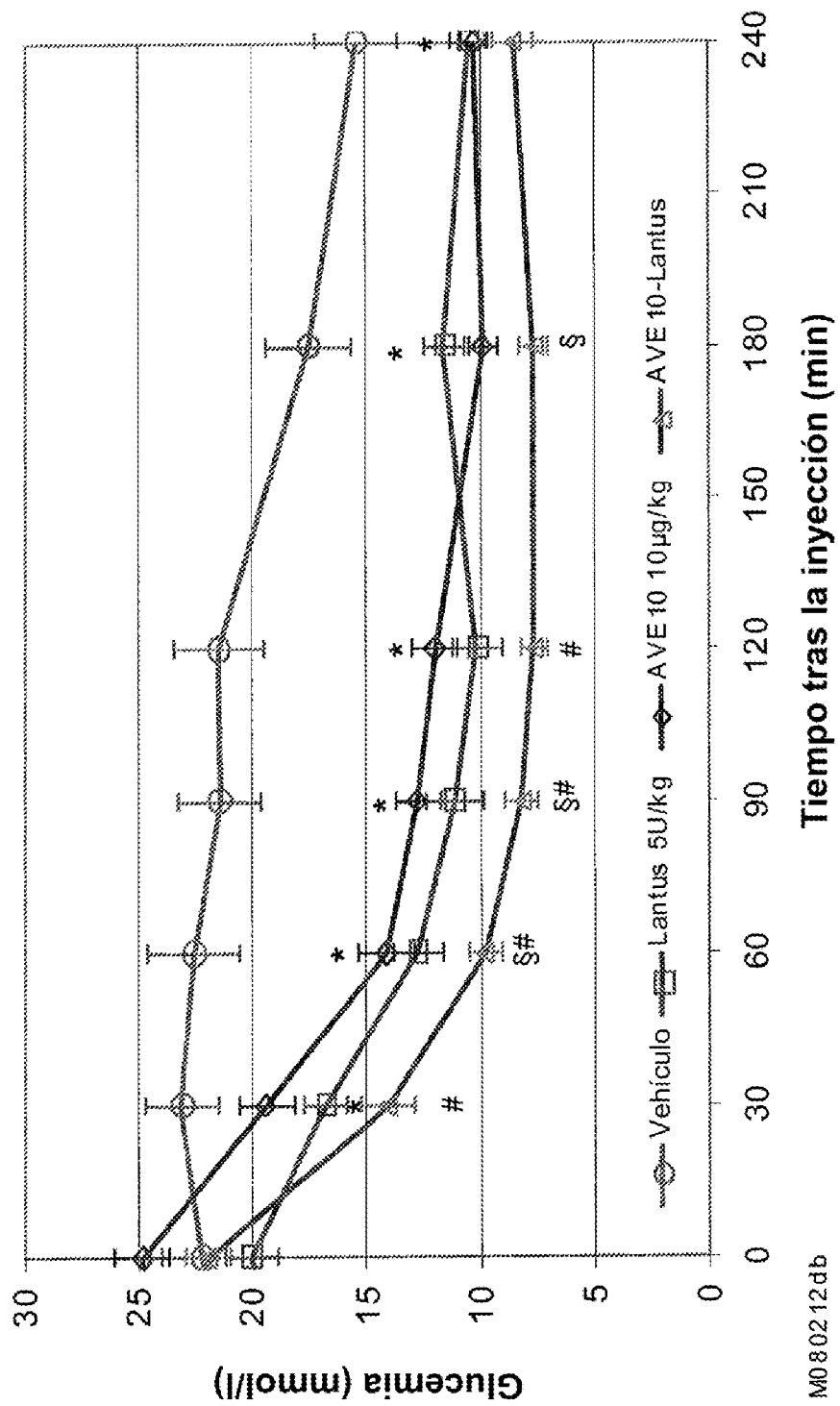


Fig. 7

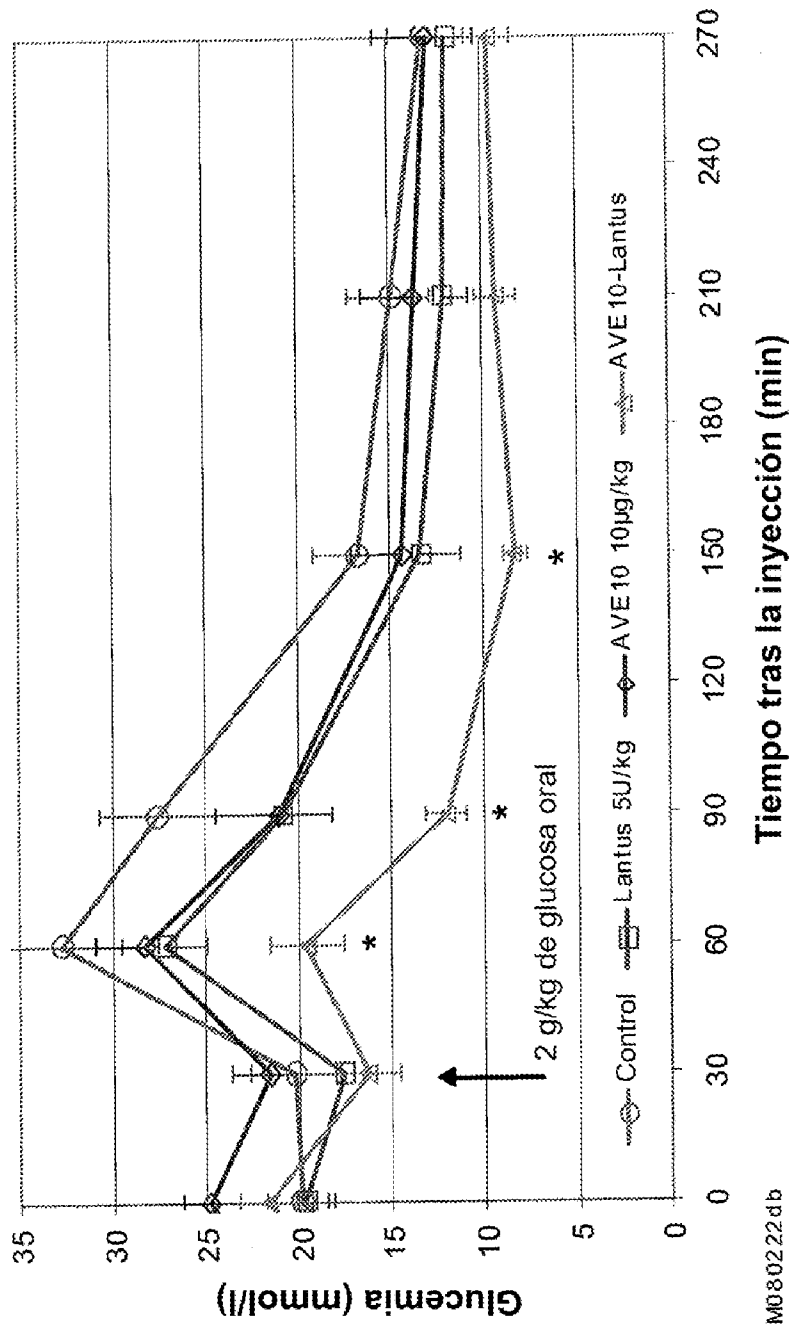


Fig. 8

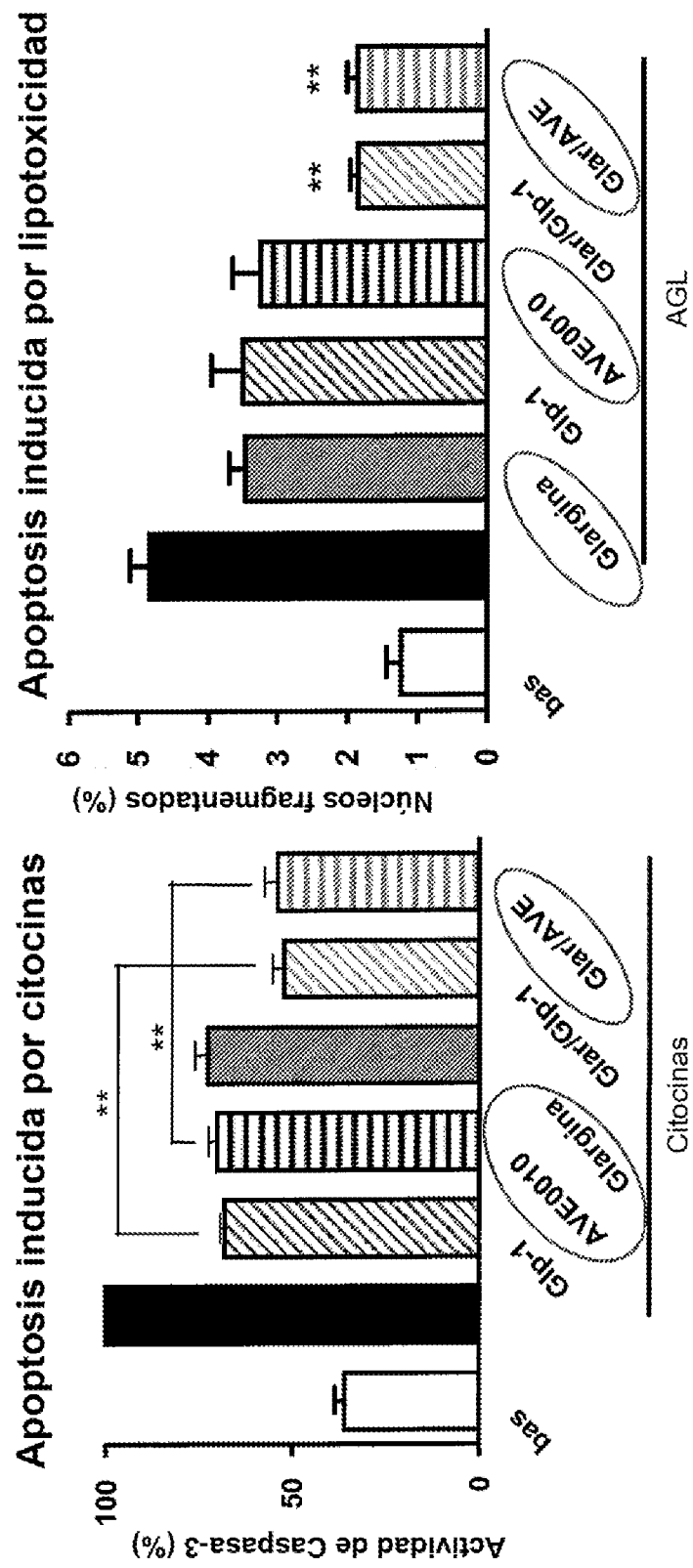


Fig. 9

Dosis de Lantus		Dosis de AVE10	
	Mezcla A	Mezcla B	Mezcla C
10	6,7		
12	8,0		
14	9,3		
16	10,7		
18	12,0		
20	13,3		
22	14,7	8,8	
24	16,0	9,6	
26	17,3	10,4	
28	18,7	11,2	
30	20,0	12,0	
32		12,8	
34		13,6	
36		14,4	
38		15,2	
40		16,0	
42		16,8	10,5
44		17,6	11,0
46		18,4	11,5
48		19,2	12,0
50		20,0	12,5
52			13,0
54			13,5
56			14,0
58			14,5
60			15,0
62			15,5
64			16,0
66			16,5
68			17,0
70			17,5
72			18,0
74			18,5
76			19,0
78			19,5
80			20,0

Fig. 10