

ÖZET
BİR GLP- 1-AGONİSTİ, BİR İNSÜLİN VE METİYONİN İÇEREN FARMASÖTİK
BİLEŞİM

- 5 Sıvı bir bileşim bir GLP-1 agonist veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzunu, bir İnsülin veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzunu ve gerektiğinde en azından farmasötik yönden kabul edilebilir yardımcı madde içerir, karakterize edici özelliği, bunun gerektiğinde metformin ile bir add-on terapi olarak metiyonin içermesidir.

İSTEMLER

1. Sıvı bileşim, 0,01 ila 1,5 mg/ml, tercihen 0,01 ila 0,5 mg/ml GLP-1 agonist veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzunu, 240 – 3.000 nmol/ml bir İnsülin veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzunu ve gerektiğinde en azından farmasötik yönden kabul edilebilir yardımcı madde içerir, **karakterize edici özelliği**, bunun 0,5-20 mg/ml metiyonin içermesidir.
5
2. İstem 1'e göre sıvı bileşimin **karakterize edici özelliği**, bunun, farmasötik olarak kabul edilebilir bir konservasyon maddesi veya/ve farmakolojik olarak kabul edilebilir bir izotonize edici madde içermesidir.
10
3. Önceki istemlerden birine göre sıvı bileşimin **karakterize edici özelliği**, pH değerini, 3,5 ila 5 arasında içermesidir.
15
4. Önceki istemlerden birine göre sıvı bileşimin karakterize edici özelliği, GLP-1 agonistinin, GLP-1'den ve bunun analoglarından ve derivatlarından, Exendin-3 ve bunun analoglarından ve derivatlarından, Exendin-4 ve bunun analoglarından ve derivatlarından oluşan gruptan seçilmesi ve burada GLP-1 agonistinin, tercihen desPro36Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂ ve Exendin-4'ten oluşan gruptan seçilmesidir.
20
5. Önceki istemlerden herhangi birine göre sıvı bileşim olup, özelliği, insülinin, insan insülinleri, bunların analogları, derivatları ve metabolitlerinden, özellikle Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insan insülini, LysB28ProB29-insan insülini, B28Asp insan insülini ve B29Lys(ε-tetradekanoil), desB30 insan insülininden seçilmesidir.
25
6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre birinci bir farmasötik bileşimi ve istemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre ikinci bir farmasötik bileşimi ve istemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre en az diğer bir farmasötik bileşimi, her durumda, en az bir insülin ve en az bir GLP-1 agonistini içeren ve en az bir insülini veya/ve en az bir GLP-1 agonistini, bileşimin toplam ağırlığına ilişkin olarak farklı ağırlık oranlarında içeren bir kombinasyon olmasıdır.
30
35

- 5
7. İstem 6'ya göre kombinasyon olup, özelliği, birinci, ikinci ve gerektiğinde diğer bileşimin, en az bir İnsülini esasen aynı ağırlık oranında içermesi ve en az bir GLP-1 agonistini farklı ağırlık oranlarında içermesidir.
- 10
8. İstem 6'ya göre kombinasyon olup, özelliği, birinci, ikinci ve gerektiğinde diğer bileşimin, en az bir GLP-1 agonistini, esasen aynı bir ağırlık oranında içermesi ve bunun en az bir İnsülini farklı ağırlık oranlarında içermesidir.
- 15
9. İstemler 6 ila 8'den herhangi birine göre bir kombinasyonu içeren kittir.
10. İstem 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşim ve istemler 6 ila 8'den birine göre kombinasyon veya istem 9'a göre kit olup, diabetes mellitus tedavisine yönelik olarak kullanılmasıdır.
- 20
11. Önceki istemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre tıpta kullanıma yönelik bileşim olup, özelliği, ayrıca metformin, İnsülin ve/veya bir GLP-1 agonist ile ve/veya bunların farmakolojik olarak tolere edilebilir bir tuzu ile birlikte uygulanmasıdır
- 25
12. İstem 11'e göre kullanıma yönelik bileşim olup, özelliği, tedaviye tabi tutulan hastaların %7 ila %10'luk bir HbA1c değerine sahip olmaları **ile karakterize edilmesidir.**
- 30
13. İstem 11'e göre, Diyabet Tip II'nin ve/veya obezitenin tedavisinde uygulamaya yönelik kullanıma yönelik bileşimdir.

TARİFNAME
BİR GLP- 1-AGONİSTİ, BİR İNSÜLİN VE METİYONİN İÇEREN FARMASÖTİK
BİLEŞİM

5 Mevcut buluşun konusu, bir GLP-1 agonistini veya/ve bunun farmakolojik yönden tolere edilebilir bir tuzunu, bir İnsülin veya/ve bunun farmakolojik yönden tolere edilebilir bir tuzunu ve gerektiğinde, farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içeren, istem 1'e göre sıvı bir bileşimdir, burada, bileşim, metiyonin içermesi ile karakterize edilir.

10

Diğer bir konu diyabet mellitus tedavisi için buluşa uygun bileşimdir. Ayrıca diğer bir konu buluşa uygun bileşimin diyabet mellitus tedavisi için bir tıbbi ilacın üretimi için kullanılmasıdır. Ayrıca buluşa uygun bir bileşimin üretimi için bir yöntem tarif edilir, bu birGLP-1 agonistin veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir bir tuzunun bir
15 İnsülin ile veya/ve bunun farmasötik yönden kabul edilebilir bir tuzu ile formülasyonunu, metiyonini ve gerektiğinden azından farmasötik yönden kabul edilebilir bir yardımcı maddeyi içerir.

İnsülin ve GLP-1-bileşiklerinin bilinen bileşimleri bir izotonize edici madde, pH değerinin
20 ayarlanması için bir tampon ve bir konservasyon maddesi içerir. İnsülin preparatlarının sıkça kullanılan diğer bir bileşeni Çinkodur, bu insülin ile bir kompleks oluşturur. Böylece İnsülinin geciktirilmiş bir etkisi sağlanır.

WO 2004/035623 (Zealand Pharmaceuticals) sıvı bir bileşimi tarif eder, bustabilize
25 edilmiş bir Exendin, 50 mM Histidin, 100 ila 200 mM Sakaroz, Manitol veya kabul edilebilir diğer bir şeker, 20 mM metiyonin, 20 mM Asparagin-Glutamin veya Asp, 5,3 bir pH değeri ile içerir. Stabilizasyon Exendin-4(1-39) Aminoasit yapı elemanlarının belli modifikasyonları ile sağlanabilir, örneğin Gln13, Met14, Trp25 veya Asn28 pozisyonlarında. Bu bileşim İnsülin içermez.

30

WO 2005/046716 (Novo Nordisk) sıvı bileşimleri tarif eder, bu Liraglutid veİnsülin
Aspart, bir tampon pH 7,7, yüzey aktif madde olarak Poloxamer 188, Fenol, Propilenglikol ve gerektiğinde Çinko içerir. Poloxamer 188 olmaksızın bileşimler instabildir. Polisorbat 20 ile stabilizasyon sağlanabilir.

35

WO 2006/029634 (Novo Nordisk) sıvı farmasötik bileşimler ile ilgilidir, bunlar bir insülinotrop Peptid (GLP-1-Agonist), bir insülinpeptid ve His^{B10}için bir ligand (His ligandı, İnsülinin B zincirinin 10.pozisyonunda) içerir. Bileşim yüzey aktif madde olarak Polisorbat-20 veya Poloxamer 188 içerir. Spesifik olarak bu kaynakta açıklanan

5 bileşimler human İnsülin veya human B28-Asp-İnsülin (İnsülin Aspart), Liraglutid (GLP-1-Agonist), izotonize edici madde olarak Gliserin, Çinkoasetat, pH 7,4 veya 7,9 içerir. Kullanılan İnsülin veya Liraglutid miktarına göre bu bileşimler kısmen 15 gün oda sıcaklığında depolamadan sonra instabildir. Bu bileşimlerin stabilitesi His^{B10}için bir ligand ilavesiyle sağlanır. Diğer formülasyonlar Liraglutid, İnsülin Aspart veya Detemir,

10 Propilenglikol, Fenol ve Fosfat tamponundan pH 7,7 meydana gelir. Bu bileşimler pratik olarak hemen instabildir. Poloxamer-188 veya Polisorbat-20 ve His^{B10}için bir ligand ilavesi bir stabilizasyona yol açar.

WO 2006/051103 (Novo Nordisk) sıvı bileşimleri tarif eder, bunlar Detemir (bir Basalinsülin), Liraglutid (GLP-1-bileşiği) ve yüzey aktif madde olarak Poloxamer 188 vey aPolisorbat 20 içerir. Diğer bileşenler Fenol, NaCl, Propilenglikol, Çinkoasetat ve Sodyumfosfat veya Glisilglisin tamponudur (pH 7,7). m-Kresolbu bileşimlerin bazılarında bulunur. Poloxamer 188 veya Polisorbat 20 ilavesiyle bileşimler stabilize edilebilir.

20

WO 2008/124522 (Biodel) bileşimler ile ilgilidir, bu bir İnsülin, bir Çinko şelatör (örneğin EDTA veya EGTA), ve bir GLP-1 analogu içerir.

Dünya genelinde yaklaşık 120 milyon insan diyabet mellitus hastasıdır. Bunlardan 12

25 milyonu tip I diyabet hastasıdır, bunlar için eksik endokrin İnsülin sekresyonunun substitüsyonu günümüzde tek olası terapidir. Hastalar bütün yaşam boyu genelde günde birçok defa İnsülin enjeksiyonu yapmak zorundadır. Tip I diyabetten farklı olarak tip II diyabette esas olarak İnsülin eksikliği yoktur, ancak birçok durumlarda özellikle hastalığın ileri aşamasında İnsülin tedavisi, gerektiğinde diğer oral antidiyabetikler ile

30 kombinasyonu uygun bir tedavi olarak kabul edilir.

Sağlıklı insanlarda pankreastan İnsülin açığa çıkması kesin olarak kan glikozu konsantrasyonu ile bağlantılıdır, bu yemekten sonra ortaya çıkar ve İnsülin sekresyonunun artması ile hızla kompanse edilir. Aç durumda plazma İnsülin seviyesi

35 bir baz değere kadar düşer, bu insüline duyarlı organların ve dokuların glikoz ile

kontinü olarak beslenmesini sağla rve hepatic glikoz üretimi gece boyunca düşük tutulur. Vücudun kendi ürettiği İnsülin sekresyonunun eksojen yani harici olarak, desteklenmesinin genelde subkutan uygulaması kan glikozunun fizyolojik regülasyonunun yukarıda açıklanan kalitesini yaklaşık olarak karşılamaz. Sıklıkla kan glikozunun yukarı ve aşağı sapma gösterdiği görülür, bu en ağır durumda yaşamı tehdit edebilir. Bunun yanında aynı zamanda da başlangıç semptomları olmaksızın yıllar süren kan şekeri seviyesinin yükselmesi sağlık için ciddi bir risktir. USA'da geniş tutulan DCCT araştırması (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) şunu açıkça göstermektedir: kronik yükselen kan glikoz seviyesi diyabetik müteakip komplikasyonlardan sorumludur. Diyabetik sonradan oluşan komplikasyonlar mikro- ve makrovasküler hasarlardır, bunlar duruma göre retino-, nefro, veya nöropatiyi açıklar ve körlüğe, böbrek yetmezliğine ekstremitte kayıplarına yol açar ve bunun ötesinde kalp ve dolaşım hastalıklarının yüksek riski ile ortaya çıkar. Burada çıkan sonuç, diyabetin iyileştirilmiş bir tedavisinin ilk planda hedeflenmesidir, bu tedavi kan glikozunu fizyolojik, olabildiğince dar bir aralıkta tutmalıdır. Daha yoğun İnsülin tedavisi konseptine göre bu günde hızlı veya yavaş etki eden İnsülin preparatlarının birçok defa enjeksiyonuyla sağlanır. Çabuk etki eden formülasyonlar yemek öğünlerinde verilir, böylece kan glikozunun postprandial yükselmesi dengelenir. Yavaş etki eden Basal insülinler İnsülin ile özellikle gece boyunca esas beslenmeyi, bir hipoglisemiye yol açmaksızın sağlamalıdır.

İnsülin 51 Aminoasitlerden oluşan bir Polipeptid olup 2 Aminoasit zincirine ayrılır: A zinciri 21 Amino asit ve B zinciri 30 Aminoasit içerir. Zincirler 2 Disülfid köprüsü ile birbirine bağlanmıştır. İnsülin preparatları uzun yıllardan beri diyabet tedavisi için kullanılır. Burada sadece doğal orijinli İnsülinler kullanılmaz, aksine yakın zamanlardan bu yana İnsülin derivatları ve analogları da kullanılmaktadır.

İnsülin analogları doğal olarak bulunan İnsülinlerin analoglarıdır, örneğin Human insülin veya hayvansal kökenli İnsülinler, bunlar doğal bulunan en azından bir Aminoasit radikalinin diğer Aminoasitler ile substitüsyonu ve/veya ekleme/silme en azından bir Amino asit radikalinin adisyonu/uzaklaştırılması ile aslında aynı olan doğal olarak bulunan İnsülinlerden ayrılır. Burada aynı zamanda da doğal olmayan Aminoasitlerde söz konusu olabilir.

İnsülin derivatları doğal olarak bulunan İnsülinlerin derivatları veya bir İnsülin analogunun derivatıdır, bunlar kimyasal modifikasyon ile elde edilir. Kimyasal modifikasyon örneğin bir veya birçok belli kimyasal grupların bir veya birçok Aminoasitlere adisyonudur. Genelde İnsülin derivatları ve İnsülin analogları human
5 İnsüline göre biraz değişik etki gösterir.

Hızlandırılmış etkiye sahip İnsülin analogları EP 0 214 826, EP 0 375 437veEP 0 678 522içinde tarif edilmiştir. EP 0 214 826 B27 ve B28 substitüsyonuna dayanır. EP 0 678 522içinde İnsülin analogları tarif edilmiştir, bunlar B29 pozisyonunda değişik
10 Aminoasitler, tercihen Prolin, içerir, ancak Glutamik asit değil. EP 0 375 437 İnsülin analoglarınıB28'de Lysin veya Arginin ile içerir, bunlar opsiyonel olarak ilaveten B3 ve/veya A21'de modifiye edilmiş olabilir.

EP 0 419 504içinde İnsülin analogları tarif edilir, bunlar kimyasal modifikasyonlara karşı
15 korunmuştur, bunun için Asparagin B3'de,veen azından bir diğer Aminoasit, A5, A15, A18 veya A21 pozisyonlarında, değiştirilmiştir.

WO 92/00321içindeİnsülin analogları tarif edilir, burada en azından bir Aminoasit, pozisyonu B1-B6,Lisin veya Arginin ile yer değiştirmiştir. Bu tür İnsülinler WO
20 92/00321'e göre uzatılmış bir etki gösterir. Geciktirilmiş bir etkiyi aynı zamanda EP-A 0 368 187içinde tarif edilen İnsülin analogları da gösterir.

İnsülin substitüsyonu için doğal olarak bulunan İnsülinlerin piyasada bulunan İnsülin preparatları birbirinden orijini yönünden (örneğin sığır, domuz, human İnsülin), ayrıca
25 bileşimleri yönünden farklıdır, etki profili (etkinin başlaması ve etki süresi) etkilenebilir. Değişik İnsülin preparatlarının kombinasyonu ile çok farklı etki profilleri sağlanır ve olabildiğince fizyolojik kan şekeri değeri ayarlanır. Rekombinant DNA teknolojisi günümüzde bu tür modifiye İnsülinlerin üretimine olanak sağlar. Bu bağlamda etki süresi uzatılan İnsülin Glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-Humaninsülin, Lantus)
30 örnek verilebilir. İnsülin Glargin asidik berrak çözelti olarak enjekte edilir ve çözünürlük özellikleri nedeniyle, subkutan dokusunun fizyolojik pH aralığında stabil heksamer asosiyat olarak çökelir. İnsülin Glargin günde bir defa enjekte edilir ve diğer yavaş etki eden İnsülinlere kıyasla, yatay serum profili ve gece sürecinde hipoglisemi tehlikesinin buna bağlı olan azalması ile ön plana çıkar (Schubert-Zsilavec et al., 2:125-
35 130(2001)).

İnsülin Glargin'in spesifik preparatları daha uzun etki süresine yol açar ve asidik pH değeri ile berrak bir çözelti ile tanımlanır.

Exendine Peptidlerin bir grubudur, bunlar kanın glikoz konsantrasyonlarını düşürür.
 5 Exendine sekans GLP-1 (7-36) ile belli bir benzerlik gösterir (53%, Goke et al. J. Biol Chem 268, 19650-55). Exendin-3 ve Exendin-4 kobay fareleri pankreasının asinus hücrelerinde Exendin reseptörleri ile interaksiyon sonucu hücreyel cAMP üretiminin yükselmesini sağlar (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61:1-18). Exendin-3 Exendin-4'den farklı olarak pankreasın asinus hücrelerinde Amylase açığa çıkmasının artışına
 10 yol açar. Exendine GLP-1 agonistler olarak etki eder.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) bir endokrin hormondur, bu İnsülin cevabını glikozun veya yağın oral alınmasından sonra yükseltir. GLP-1 genel olarak Glucagon konsantrasyonlarını düşürür, mide boşalmasını yavaşlatır, (Pro-)İnsülin-biyosentesini
 15 stimüle eder, İnsüline karşı hassasiyeti yükseltir ve İnsülinden bağımsız Glycogen biyosentezini stimüle eder (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). HumanGLP-1 37 Aminoasit radikalleri içerir (Heinrich et al., Endocrinol. 115:2176 (1984), Uttenthal et al., J Clin Endocrinol Metabol (1985) 61:472). GLP-1'in
 20 aktif fragmanları GLP-1 (7-36) ve GLP-1 (7-37)'yi içine alır. Exendin-3, Exendin-4 ve Exendin agonist diyabet mellitus tedavisi ve hiperglisemi tedavisi için teklif edilmiştir, burada bunlar mide motilitesini ve boşaltılmasını azaltır (US 5,424,286 ve WO98/05351). Exendin analogları için Amino asit substitüsyonları ve/veya natif Exendin-4-sekansının C-terminal kesilmesini karakterize edicidir. Bu tür Exendin
 25 analogları şu kaynaklarda tarif edilmiştir: WO 99/07404, WO 99/25727veWO 99/25728.

AVE0010katı faz sentezi WO 01/04156 A1içinde tarif edilmiştir. AVE0010şu sekansı içerir: desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Bu madde SEQ ID NO:93 olarak WO 01/04156içinde yayınlanmıştır:

30

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-
 K-K-K-K-K-NH₂ (SEQ ID NO:*)

Exendin-4 (39 AS) aşağıdaki sekansı içerir:

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (SEQ ID NO: 2)

Exendin-3 şu sekansı içerir: (J. Bio. Chem., 267, 1992, 7402-7405):

5 H-His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Aa-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Aa-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂ (SEQ ID NO: 3)

GLP-1 şu sekansı içerir:

10 H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

Bu buluşun görevi, bir GLP-1 agonisti ve bir İnsülini içeren sıvı formülasyonların stabilitesini yükseltmektir. Özellikle fiziksel ve kimyasal integrite iyileştirilmelidir. Bu görev şu şekilde çözümlür: GLP-1-agonisti ve insülin, metiyonin ile formüle edilir.

15

Burada metiyoninin, AVE0010 gibi bir GLP-1 Agonisti ve İnsülin Glargin gibi bir İnsülin içeren bir bileşimin depo stabilitesini yükseltebileceği bulunmuştur. Metiyonin, bu bileşimlerin fiziksel integritesini etkilemez.

20 Farmasötik etkili Polipeptidlerin stabilitesi değişik mekanizmalarla olumsuz yönde etkilenebilir. Bu bağlamda pH, sıcaklık, ışık ve belli bileşenlerin etkileri verilebilir.

25 Bu buluş ile ilişkili olarak, İnsülin formülasyonlarının veya GLP-1 agonist formülasyonlarının bir seri bilinen bileşenlerin kimyasal veya/ve fiziksel integrite için ve bir İnsülin ve bir GLP-1 agonist içeren formülasyonların depo stabilitesi için dezavantajlı olduğu bulunmuştur. Bunlar örneğin Asetat, Polisorbat 20, Polisorbat 80, Poloxamer 188, Benzalkonyum klorür ve Lysin'dir. Buluşa uygun bileşimler bu nedenle tercihen bu bileşenleri içermez.

30 Mevcut buluşun konusu, istem 1'e göre, bir GLP-1 agonisti veya/ve insülin, metiyonin ile formüle edilir.

Mevcut buluşun bir amacı, bir GLP-1 Agonisti veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir bir tuzunu, bir insülin veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir bir tuzunu ve gerektiğinde, farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içeren istem 1'e göre bir sıvıdır, burada, bileşim, metiyonin içermesi ile karakterize edilir.

Buluşa uygun bileşim, metiyonini 0,5 mg/mL ila 20 mg/mL, daha çok tercihen 1 mg/mL ila 5 mg/mL miktarda, özellikle tercihen 3,0 mg/mL miktarda içerir. Metiyonin, D-Form olarak kullanılabilir. Aynı şekilde L-Form olarak da kullanılabilir. Aynı şekilde, D- ve L-formlarının karışımları, isteğe bağlı ön porsiyonlar halinde de kullanılabilir.

Özellikle buluşa uygun bileşim tensidler içermez, örneğin Polioller ve çok değerli Alkollerin örneğin Gliserin ve Sorbitol gibi Parsiyel- ve Yağasitesterlerive -eterleri. Buluşa uygun bileşimler özellikle Gliserin ve Sorbitolun Parsiyel- ve Yağ asit esterleri ve -eterlerini içermez ve şu grup içinden seçilir Span[®], Tween[®], Myrj[®], Brij[®], Cremophor[®]. Ayrıca buluşa uygun bileşim özellikle şu gruptan Polipropilenglikol, Polietilenglikol, Poloxamere, Pluronics, Tetronics Polioller içermez. Özellikle buluşa uygun bileşimler azından Polisorbat, Polisorbat ve Poloxamer grubundan seçilen bir madde içermez.

Özellikle buluşa uygun bileşim esas olarak saftır, tercihen Polisorbat, örneğin Polisorbat 20 içermez.

Özellikle buluşa uygun bileşim esas olarak saftır, tercihen Polisorbat 80 içermez.

Özellikle buluşa uygun bileşim esas olarak saftır, tercihen Poloxamer, örneğin Poloxamer 188 içermez.

Özellikle buluşa uygun bileşim esas olarak saftır, tercihen Benzalkonyumklorür içermez.

Özellikle buluşa uygun bileşim esas olarak saftır, tercihen Histidin içermez.

Özellikle buluşa uygun bileşim esas olarak saftır, tercihen EDTA, özellikle Sodyum-EDTA içermez.

Özellikle buluşa uygun bileşim esas olarak saftır, tercihen Histidin ve Sodyum-EDTA içermez.

5 Buluşa uygun bileşim bir veya birçok maddeleri içerebilir, bunlar genelde pH değerinin tamponlanması için kullanılır (tampon maddeleri). Bu tür tampon maddeleri için örnekler Asetat, Sitrata ve Fosfattır. Özellikle buluşa uygun bileşim genelde pH değerinin tamponlanması için bir veya birçok maddeleri belli bir miktarda içerir, bu miktar örneğin GLP-1 agonist veya/ve İnsülin için karşı iyon olarak yeterlidir. Buluşa uygun bileşim bir veya birçok tampon maddelerini örneğin 1 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,5 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,1 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,05 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,02 mg/ml'ye kadar bir miktarda veya 0,01 mg/ml'ye kadar bir miktarda içerir. Buluşa uygun bileşim esas olarak tampon maddeleri içermeyebilir. Tercihen buluşa uygun bileşim tampon maddeleri içermez.

15

Buluşa uygun bileşim Asetat içerebilir, örneğin 1 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,5 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,1 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,05 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,02 mg/ml'ye kadar bir miktarda veya 0,01 mg/ml'ye kadar bir miktarda. Bu miktarlar örneğin GLP-1 agonist için karşı iyon olarak yeterlidir. Aynı şekilde buluşa uygun bileşim esas olarak Asetat içermeyebilir. Tercihen buluşa uygun bileşim Asetat içermez.

20

Buluşa uygun bileşim Sitrata içerebilir, örneğin 1 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,5 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,1 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,05 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,02 mg/ml'ye kadar bir miktarda veya 0,01 mg/ml'ye kadar bir miktarda. Bu miktarlar örneğin GLP-1 agonist için karşı iyon olarak yeterlidir. Aynı şekilde buluşa uygun bileşim esas olarak Sitrata içermez. Tercihen buluşa uygun bileşim Sitrata içermez.

25

Buluşa uygun bileşim Fosfat içerebilir, örneğin 1 mg/ml'ye kadar, 0,5 mg/ml'ye kadar, 0,1 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,05 mg/ml'ye kadar bir miktarda, 0,02 mg/ml'ye kadar bir miktarda veya 0,01 mg/ml'ye kadar bir miktarda. Bu miktarlar örneğin GLP-1 agonist için karşı iyon olarak yeterlidir. Aynı şekilde buluşa uygun bileşim esas olarak Fosfat içermeyebilir. Tercihen buluşa uygun bileşim Fosfat içermez.

30

Bu buluşun farmasötik bileşimi, asidik veya fizyolojik bir pH'ya sahip olabilir. Asidik bir pH aralığı, pH 1 - 6,8, pH 3,5 - 6,8, veya pH 3,5 - 5. aralığında uzanır. Fizyolojik bir pH, tercihen 2,5-8,5, daha da tercihen pH 4,0 ila 8,5, çok daha tercihen pH 6,0 ila 8,5 aralığında uzanır.

5

Özellikle tercih edilen bir pH değeri yaklaşık 4,5'dir. pH değerinin ayarlanması için fizyolojik yönden uygun seyreltik asitler (tipik olarak HCl) veya kostikler (tipik olarak NaOH) uygundur.

10 Buluşa uygun bileşim uygun bir konservasyon maddesi içerebilir. Uygun konservasyon maddeleri örneğin Fenol, m-Kresol, Benzilalkol ve/veya p-Hidroksibenzoikasitester olabilir. Tercih edilen: m-Kresol. Fakat bu konservasyon maddelerinden vazgeçilebilir.

15 Buluşa uygun bileşim Çinko iyonları içerebilir. Çinko iyonlarının konsantrasyonu tercihen 1 µg/ml ila 2 mg/ml arasında, daha çok tercihen 5 µg ila 200 µg Çinko/ml, özellikle maksimum 0,06 mg/ml, özellikle tercihen 0,06 mg/ml olarak içerir.

Ayrıca buluşa uygun bileşim uygun izotonize edici maddeler içerir. Uygun olanlar örneğin Gliserin, Dextrose, Lactose, Sorbitol, Mannitol, Glucose, NaCl, Kalsiyum- veya 20 Magnezyum bileşikleri örneğin CaCl₂v.s.. Gliserin, Dextrose, Lactose, Sorbitol, Mannitol ve Glucose konsantrasyonları genelde 100 - 250 mM, NaCl 150 mM'ye kadar bir konsantrasyondadır. Tercih edilen Gliserindir. Özellikle tercih edilen 85 %-lik Gliserin, 20,0 mg/ml.

25 Ayrıca buluşa uygun bileşim diğer katkıları örneğin tuzlar içerebilir, bu en azından bir İnsülin'in açığa çıkmasını geciktirebilir. Tercihen bileşim bu katkıları içermez.

Özellikle bileşim parenteral uygulama için öngörülmüştür. Buluşa uygun bileşim tercihen enjekte edilebilir bileşim, daha çok tercihen subkutan enjeksiyon içindir.

30 Özellikle bu buluşun bileşimi günde bir defa enjeksiyon içindir.

Özellikle buluşa uygun formülasyon 1 ay depolamadan sonra, 2 ay, 4 ay veya 6 ay sonra +5 °C veya 25 °C sıcaklıkta başlangıç aktivitesine göre, en azından 80 %, en azından 90 %, en azından 95 %, veya en azından 98% aktivite içerir.

35

"Aktivite" bu başvuruda İnsülin aktivitesi anlamına gelir, bu buluşa uygun formülasyonda kullanılır. İnsülin aktivitesinin belirlenmesi için yöntem her uzman tarafından bilinir.

- 5 "Aktivite" bu buluşta aynı şekilde buluşa uygun formülasyonda kullanılan GLP-1 agonistin aktivitesi anlamına gelir. Bir GLP-1 agonistin aktivitesinin belirlenmesi için yöntemler her uzman tarafından bilinir.

- 10 Buluşa uygun formülasyon özellikle 1 ay, 2 ay, 4 ay veya 6 ay depolamadan sonra bir kimyasal integrite içerir. Kimyasal integritenin anlamı özellikle, +5 °C, 25 °C veya 40 °C sıcaklıkta bir depolamadan sonra, başlangıç noktasında esas olarak kimyasal olarak değişmemiş formda aktif maddenin en azından 80 %, en azından 90 %, en azından 95 %, veya en azından 98%'sidir.

- 15 Kimyasal integrite GLP-1 agonistin kimyasal integritesi anlamına gelir. GLP-1 agonistler bir metiyonin radikalini (örneğin pozisyon 14, AVE0010 içinde). GLP-1 agonistin kimyasal integritesinin anlamı özellikle Metiyonin radikalinin oksidasyonunun önlenmesidir.

- 20 Kimyasal integrite aynı şekilde İnsülinin kimyasal integritesi anlamına gelir.

Tercihen kimyasal integrite İnsülinin ve GLP-1 agonistin integritesi anlamına gelir.

- 25 Buluşa uygun formülasyon özellikle 1 ay, 2 ay, 4 ay veya 6 ay depolamadan sonra bir fiziksel integrite içerir. Fiziksel integritenin anlamı özellikle, +5 °C, 25 °C veya 40 °C sıcaklıkta bir depolamadan sonra, başlangıç noktasında esas olarak fiziksel olarak değişmemiş formda aktif maddenin en azından 80 %, en azından 90 %, en azından 95 %, veya en azından 98 %'sidir.

- 30 Fiziksel integrite GLP-1 agonistin integritesi anlamına gelebilir. Aynı şekilde fiziksel integrite İnsülin integritesi anlamına gelebilir. Fiziksel integrite özellikle, GLP-1-Agonist veya/ve İnsülinin agregasyon oluşturmaması, örneğin fibriller, anlamına gelir.

Tercih edilen İnsülinin ve GLP-1 agonistin fiziksel integritesidir.

GLP-1-Agonisti, tercihen, Exendin-3 ve bunun analoglarından ve derivatlarından, Exendin-4 ve bunun analoglarından ve derivatlarından oluşan gruptan seçilir ve burada, GLP-1 Agonisti, daha da tercihli olarak AVE0010 ve Exendin-4'ten oluşan gruptan seçilir.

5

Exendin-3, Exendin-3 analogları ve derivatları, Exendin-4 ve Exendin-4 analogları ve derivatları WO 01/04156, WO 98/30231, US 5,424,286, EP-başvurusu 99 610043.4veWO 2004/005342içinde bulunabilir.

10 Bu dokümanda tarif edilen Exendin-3, Exendin-4 ve bunların burada açıklanan analogları ve derivatları burada açıklanan yöntemlere göre sentetize edilebilir, burada gerektiğinde yöntem tamamlandıktan sonra modifikasyonlar yapılır.

15 AVE0010 (SEQ ID NO:1), Exendin-4 (SEQ ID NO:2) ve Exendin-3 (SEQ ID NO:3) sekansları uyum bağlamında yüksek bir seviye gösterir. AVE0010ve Exendin-4 sekansları 1-37 pozisyonlarında aynıdır. Exendin-4 sekansı 1-39, 39 pozisyonun 37'sinde (94%) Exendin-3-sekansı ile 48-86 pozisyonlarda aynıdır. Sekanslara dayanarak her uzman belli sekanslara dayanan ve burada verilen pozisyon verilerini, (örneğinAVE0010veya Exendin-4 sekansına), kolayca diğer sekanslara çevirebilir.

20

Exendin-3 veya/ve Exendin-4'ün analogları ve derivatları, özellikle modifiye bir aminoasit sekansını içerirler. Örneğin, bireysel aminoasitler silinebilir (örneğin, exendin-4'teki desPro36, desPro37, desAsp28, desMet (O)14 ve Exendin-3'te karşılık gelen pozisyonlar). Aynı şekilde, bireysel pozisyonlar ikame edilebilmekle birlikte (örneğin, 25 Exendin-4'teki Met(O)14, Trp(O2)25, IsoAsp28, Asp28 Pro38 ve Exendin-3'teki karşılık gelen pozisyonlar), Met(O) (metiyonin sülfoksit veya metiyonin sülfon), Trp(O2) (N-formil kinürenin) ve/veya IsoAsp (β -Aspartat veya İzospaspartat) gibi doğal olmayan amino asitler kullanılabilir. Doğal olmayan aminoasitler, uygun şekilde aminoasit yapı taşları formunda kolayca, sekans içine yerleştirilebilir.

30

Ayrıca, C-Terminali veya/ve N-Terminali, örneğin, -(Lys)-, -(Lys)₂-, -(Lys)₃-, -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆-, -Asn-(Glu)₅- gibi ek bir sekans vasıtasıyla modifiye olabilir, burada -(Lys)₄-, -(Lys)₅-, -(Lys)₆- , -Asn-(Glu)₅- tercihlidir. C-Terminalindeki Karboksil grubu, tercihen asit amid grubu (-NH₂) şeklinde modifiye edilir. Gerektiğinde, C-Terminalinde

veya/ve N-Terminalindeki modifikasyon, diğer yöntem adımı olarak, sentezin sonlanması akabinde yürütülür.

5 Farmasötik olarak tolere edilebilir tuzlar diğer bir yöntem aşamasında, buluşa uygun yöntemin sentez periyodu tamamlandıktan sonra elde edilir. Peptidlerin farmasötik olarak tolere edilebilir tuzlarının her uzman tarafından bilinir. Tercih edilen bir farmasötik olarak tolere edilebilir tuz Asetat'tır.

10 GLP-1-Agonisti, tercihen, Exendin-4, Exendin-4'ün analogları ve derivatları ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzlarından oluşan gruptan seçilir.

Diğer bir tercihlili GLP-1 agonisti, Exendin-4'ün, aşağıdakilerden oluşan bir gruptan seçilen bir analogudur:

15 H-desPro³⁶-Exendin-4-Lys₆-NH₂,
H-des(Pro^{36,37})-Exendin-4-Lys₄-NH₂,
H-des(pro^{36,37})-Exendin-4-Lys₅-NH₂ ve bunların farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzları.

20 Diğer bir tercihlili GLP-1 Agonisti, Exendin-4'ün, aşağıdakilerden oluşan bir gruptan seçilen bir analogudur:

desPro³⁶[Asp²⁸]Exendin-4 (1-39),
desPro³⁶[IsoAsp²⁸]Exendin-4 (1-39),
25 desPro³⁶[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4 (1-39),
desPro³⁶[Met(O)¹⁴,IsoAsp²⁸]Exendin-4 (1-39),
desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-2 (1-39),
desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]Exendin-2 (1-39),
desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4 (1-39),
30 desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]Exendin-4(1-39) ve bunların farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzları.

Diğer bir tercihlili GLP-1 Agonisti, Exendin-4'ün, yukarıdaki cümlede açıklandığı gibi, Exendin-4'ün analogunun C-Terminaline Peptid -Lys₆-NH₂'nin eklendiği gruptan seçilen
35 bir analogudur.

Diğer bir tercihi GLP-1 Agonisti, aşağıdakilerden oluşan bir gruptan seçilen Exendin-4'ün bir analogudur:

- 5 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 10 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- 15 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- 20 desMet(O)¹⁴Asp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- 25 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶Pro³⁷Pro³⁸[Met(O)¹⁴Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 desAsp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- 30 desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Met(O)¹⁴,Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂
 ve bunların farmakolojik olarak tolere edilebilir tuzları.

Aynı şekilde, GLP-1 Agonisti, GLP-1'den ve GLP-1'in analogları ve derivatlarından seçilebilir. Tercihli diğer bir GLP-1 Agonisti, Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-glutamil(N^α-heksadekanoil)))GLP-1(7-37) [Liraglutidler] ve bunların farmakolojik olarak tolere edilebiir bir tuzundan oluşan bir gruptan seçilir. Diğer bir tercihli GLP-1 Agonisti
 5 AVE0010'dur. AVE0010, desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ sekansına sahiptir (SEQ ID NO:1). Aynı şekilde AVE0010'un farmakolojik olarak tolere edilebilir bir tuzu tercih edilir.

GLP-1-Agonisti, örneğin AVE0010, 0,01 mg/ml ila 0,5 mg/ml veya 0,05 mg/ml ila 1,5
 10 mg/ml miktarda kullanılır.

Bu başvuruda "İnsülin" kavramı sadece modifiye edilmemiş İnsülinleri değil, aksine aynı zamanda da İnsülin analogları, İnsülin derivatları ve İnsülin metabolitleri içerir. Buluşa uygun bileşimler, İnsülinler (örneğin modifiye edilmemiş İnsülinler), İnsülin
 15 analogları, İnsülin derivatları ve İnsülin metabolitleri ve bunların isteğe bağlı kombinasyonlarından oluşan gruptan birini veya daha fazlasını bağımsız şekilde içerir.

En az bir İnsülin, bağımsız şekilde, sığır insülinleri, analogları, derivatları ve bunların metabolitleri, domuz insülinleri, analogları, derivatları ve bunların metabolitleri ve insan
 20 insülinleri, analogları, derivatları ve bunların metabolitlerinden oluşan gruptan seçilebilir. Tecihen, en az bir İnsülin, insan insülinlerinden, analoglarından, derivatlarından ve bunların metabolitlerinden bağımsız şekilde seçilir.

Ayrıca, buluşa göre İnsülin, modifiye edilmemiş insülinlerden, özellikle sığır
 25 insülinlerinden, domuz insülinlerinden ve insan insülinlerinden bağımsız şekilde seçilebilir.

Daha da tercihli olarak, en az bir insülin, insan insülinlerinden bağımsız şekilde seçilir. Buluşa göre İnsülin, modifiye edilmemiş insülinlerden, özellikle sığır insülinlerinden,
 30 domuz insülinlerinden ve insan insülinlerinden seçilebilir.

Buluşa göre insülin derivatları, kimyasal modifikasyon vasıtasıyla elde edilebilen, doğal olarak meydana gelen bir insülinin veya/ve bir insülin analogunun derivatlarıdır. Kimyasal modifikasyon, örneğin bir veya daha fazla, belirli kimyasal grupların, bir veya
 35 daha fazla aminoasitlere eklenmesi halinde meydana gelebilir.

EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321, EP-A 0 368 187 ve WO2009/063072'de tarif edilen İnsülin analogları, buluşa göre bileşimlerin yapı bileşenleri olabilir.

5

Buluşa göre tercihli bir insülin analogu, Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insan İnsülini (Insulin Glargin), Lys(B3)-Glu(B29)-insan İnsülini; Lys^{B28} Pro^{B29} insan İnsülini (Insulin Lyspro), B28 Asp-insan İnsülini (Insulin Aspart), insan İnsülininden oluşan gruptan seçilebilir, burada Prolin, B28 pozisyonunda Asp, Lys, Leu, Val veya Ala tarafından süstitüe edilmiştir ve B29 pozisyonunda, Lys, Pro tarafından süstitüe edilebilir, AlaB26-insan İnsülini; Des(B28-B30)-insan İnsülini; Des(B27)-insan İnsülini veya B29Lys(ϵ -tetradekanoil),des(B30)-insan İnsülini (Insulin Detemir), N ^{ϵ B29}-tetradekanoil des(B30)insan İnsülini, N ^{ϵ B21}-(N ^{α} -(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -Glu) des B30 insan İnsülini, Lys^{B29}(N ^{ϵ} litokolil- γ -Glu)-des(B30) insan İnsülini, N ^{ϵ B29}- ω -karboksipentadekanoil- γ -L-glutailamid desB30 insan İnsülini ve N ^{ϵ B29}- ω -karboksipentadekanoil- γ -amino-bütanoil des(B30) insan İnsülini.

Buluşa göre tercihli bir İnsülin derivatı, B29-N-miristoil-des(B30) insan İnsülini, B29-N-palmitoil-des(B30) insan İnsülini, B29-N-miristoil insan İnsülini, B29-N-palmitoil insan İnsülini, B28-N-miristoil Lys^{B28}Pro^{B29} insan İnsülini, B28-N-palmitoil-Lys^{B28}Pro^{B29} insan İnsülini, B30-N-miristoil-Thr^{B29}Lys^{B30} insan İnsülini, B30-N-palmitoil-Thr^{B29}Lys^{B30} insan İnsülini, B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30) insan İnsülini, B29-N-(N-litokolil-Y-glutamil)-des(B30) insan İnsülini, B29-N-(ω -ckarboksiheptadekanoil)-des(B30) insan İnsülini ve B29-N-(ω -karboksiheptadekanoil) insan İnsülini, N ^{ϵ B29}-tetradekanoil des(B30) insan İnsülini, N ^{ϵ S29}-(N ^{α} -(HOOC(CH₂)₁₄CO)- γ -Glu) des B30 insan İnsülini, Lys^{B29}(N ^{ϵ} litokolil- γ -Glu)-des(B30) insan İnsülini, N ^{ϵ B29}- ω -karboksipentadekanoil- γ -L-glutailamid desB30 insan İnsülini ve N ^{ϵ B29}- ω -Karboksipentadekanoil- γ -amino-bütanoil des(B30) insan İnsülini.

Buluşa göre daha da tercihli İnsülin derivatı, Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)- insan İnsülini, Lys^{B28}Pro^{B29} insan İnsülini (Insulin Lyspro), B28 Asp insan İnsülini (Insulin Aspart), B29Lys(ϵ -tetradekanoil), desB30 insan İnsülininden (Insulin Detemir) oluşan gruptan seçilebilir.

Buluşa uygun bileşimler burada tarif edildiği gibi 240-3000 nmol/ml bir İnsülin içerir. 240-3000 nmol/ml bir konsantrasyon kullanılan İnsüline göre yaklaşık bir konsantrasyon 1,4-35 mg/ml veya 40-500 birim/ml'e denk gelir.

5 Buluşa göre özellikle tercihli bir konu, burada tanımlandığı gibi en az bir İnsülini, Lys^{B28}Pro^{B29} insan İnsülini (Insülin Lyspro), B28 Asp insan İnsülini (Insülin Aspart), B29Lys(ϵ -tetradekanoil), desB30 insan İnsülini (Insülin Detemir), ve İnsülin Glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insan İnsülininden bağımsız şekilde seçilen ve AVE0010 veya/ve bunun farmakolojik olarak tolere edilebilir bir tuzunu içeren şekilde içeren bir

10 bileşimdir. Glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)- insan İnsülini) ve AVE0010 (desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂) veya/ve bunun farmakolojik yönden tolere edilebilir bir tuzunu içerir. Özellikle tercihli bu bileşimler, tercihen 1 - 6,8'lik asidik bir pH değerine, daha da tercihen pH 3,5 - 6,8'lik, çok daha tercihen 3,5 - 4,5 pH'ya sahiptir.

15 Özel bir uygulama formunda buluşa uygun formülasyon aşağıdaki bileşenleri içerir:

- (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- (b) Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insan insülini
- (c) Çinkoklorür,
- 20 (d) m-Kresol,
- (e) L-Metiyonin,
- (f) Gliserin,
- (g) tuz asidi, eğer pH-değerinin yaklaşık 4,5 olarak ayarlanması için gerekirse,
- (h) NaOH çözeltisi, eğer pH-değerinin yaklaşık 4,5 olarak ayarlanması için
- 25 gerekirse ve
- (i) su.

Özellikle buluşa uygun formülasyon anılan bileşenlerden (a) ila (i) meydana gelir. Gerektiğinde m-Kresolelimine edilebilir. Böylece buluşa uygun formülasyon (a) ila (c)

30 ve (e) ila (i) bileşenlerinden oluşur.

Buluşa uygun diğer bir husus en azından iki buluşa uygun formülasyonun kombinasyonudur. Burada bir ilk, bir ikinci bileşim ve gerektiğinde İnsülin ve GLP-1 agonist içeren en azından bir diğer farmasötik bileşim hazırlanır.

Bu nedenle buluşa uygun bir husus bir kombinasyondur bu bir ilk farmasötik bileşim ve bir ikinci farmasötik bileşim ve gerektiğinde en azından bir diğer farmasötik bileşim içerir, bunlar en az bir İnsülin ve en az bir GLP-1 agonistini içerir ve en azından bir insülin veya/ve en azından bir GLP-1 agonisti bileşimlerin toplam ağırlığı bazında
5 değişik ağırlık kısımlarında içerir.

Bu buluşta "gerektiğinde en azından bir diğer farmasötik bileşim" anlamı, buluşa uygun kombinasyonun birinci ve ikinci farmasötik bileşim yanında en azından bir diğer farmasötik bileşimi içerebilmesidir. Buluşa uygun kombinasyon örneğinin 3, 4, 5, 6, 7, 8,
10 9, 10 veya daha fazla buluşa uygun farmasötik bileşimler içerir.

Tercih edilen kombinasyonlarda, bir ilk ve bir ikinci buluşa uygun farmasötik bileşim bulunur.

15 Aynı şekilde tercih edilen kombinasyonlarda, bir ilk ve bir ikinci ve bir üçüncü buluşa uygun farmasötik bileşim bulunur.

Aynı şekilde tercih edilen kombinasyonlarda, bir ilk ve bir ikinci, bir üçüncü ve bir dördüncü buluşa uygun farmasötik bileşim bulunur.

20

Aynı şekilde tercih edilen kombinasyonlarda, bir ilk ve bir ikinci, bir üçüncü, bir dördüncü ve bir beşinci buluşa uygun farmasötik bileşim bulunur.

25 En azından bir İnsülin ve en azından bir GLP-1 agonistin ağırlık oranları birinci farmasötik bileşimde, ikinci farmasötik bileşimde ve gerektiğinde en azından bir diğer farmasötik bileşimde öyle bir şekilde seçilir ki, farmasötik bileşimler İnsülinin GLP-1 agoniste değişik oranlarını ağırlık oranları bazında içerir.

Burada birinci bileşim en küçük orana ve ikinci bileşim bir sonra gelen orana sahiptir.
30 En azından bir diğer bileşim mevcutsa, bu bir sonra gelen büyük oranı içerebilir. En azından bir diğer bileşim mevcutsa, bu aynı şekilde bir sonra gelen büyük oranı içerebilir. Bileşimler birinciden ikinciye ve gerektiğinde diğer bileşimlere İnsülinin GLP-1 agoniste yükselen oranını içerir.

Her iki aktif maddenin ağırlık oranı, yani en azından bir İnsülin veya en azından bir GLP-Agonist, birinci farmasötik bileşimde, ikinci farmasötik bileşimde ve gerektiğinde en azından bir diğer farmasötik bileşimde öyle bir şekilde seçilir ki, birinci, ikinci veya/ve en azından bir diğer bileşimin belli bir hacminin verilmesi ile, bu aktif maddenin belirlenen dozu hastaya verilebilir. Özellikle tercihen bu en azından bir İnsülin'dir.

Her iki aktif maddenin ağırlık oranı, yani en azından bir İnsülin veya en azından bir GLP-Agonist, birinci farmasötik bileşimde, ikinci farmasötik bileşimde ve gerektiğinde en azından bir diğer farmasötik bileşimde öyle bir şekilde seçilir ki, İnsülinin/GLP-1 agoniste oranlarının, birinciden ikinciye ve gerektiğinde diğer bileşimlere ağırlık oranı bazında yükselir. Özellikle tercihen bu aktif madde azından bir GLP-1-Agonist'tir.

Bunun ötesinde diğer iki aktif maddenin farmasötik bileşimlerdeki ağırlık oranı şu şekilde belirlenir: farmasötik bileşimlerden birisi öyle bir şekilde seçilebilir ki, her iki aktif maddenin ilkinin hastaya verilecek dozu ve ikinci aktif maddenin hastaya verilecek dozu belli bir hacimde bulunur. Böylece istenilen oranları içeren bir farmasötik bileşim seçilir.

Teorik olarak en azından bir İnsülinin en azından bir GLP-1 agoniste ağırlık oranının istenilen her terapötik oran için farmasötik bir bileşim hazırlanabilir, böylece her hasta için optimal ve ihtiyaca uygun olan doz elde edilir.

Bu buluşta belli sayıda farmasötik bileşimler pratikte her iki aktif madde için gereken dozajı elde etmek üzere, yeterlidir. Her iki aktif maddenin her biri için, farmasötik yönden uygun bir interval içinde belli bir doz bölgesi her hasta için belirlenir. Burada hastaya verilecek doz belli bir hasta için, doz fazlası ve eksikliği olmaksızın, bir doz aralığı dahilinde sapma gösterebilir.

Öncelikle İnsülin miktarı her bir hastaya uyarlandığı ve hassas bir şekilde dozlanması gerektiği için, GLP-1 agonistin konsantrasyon bölgesi, en azından bir İnsülinin en azından bir GLP-1 agoniste belli bir oranını içeren buluşa uygun bir farmasötik bileşimin İnsülin dozunun terapötik bir bölgesinin aynı zamanda ilgili sinerjistik GLP-1 agonist miktarı ile örtmesine olanak sağlar. Oran öyle bir şekilde seçilir ki, istenilen her İnsülin dozuna en azından bir GLP-1 agonist dozu denk gelir, bu istenilen bölgede, örneğin sinerjistik bölgede yer alır. Yukarıda da verilmiş olduğu gibi, tıbbi ilacın birinci,

ikinci ve gerektiğinde en azından bir diğer bileşimi öyle bir şekilde seçilir ki, birinciden ikinciye ve gerektiğinde en azından bir diğer bileşime oranlar yükselir. Eğer GLP-1 agonistin dozu bir bileşimin (örneğin birinci bileşim) istenen İnsülin dozunda GLP-1 agonistin istenilen doz bölgesinin dışındaysa (genelde üzerindeyse), bu durumda

5 sonraki bileşim (örneğin ikinci bileşim) veya en azından bir İnsülinin en azından bir GLP-1 agoniste daha büyük bir oran ile diğer bir bileşim kullanım için seçilir, bunun içinde GLP-1 agonist miktarı istenilen İnsülin dozunda istenen bölgede yer alır. Kombinasyonun birinci, ikinci ve gerektiğinde en azından bir diğer bileşiminin oranları ayrıca öyle bir şekilde seçilir ki, en azından bir GLP-1 agonistin istenilen dozlarına

10 bağlantılı İnsülin dozları birbirine yaklaşır veya/ve birbiriyle çakışır. Tercihen bölgeler çakışır. Çakışmanın anlamı özellikle, en azından iki bileşimin seçilebilmesidir, bunlar en azından bir İnsülinin istenilen dozunda en azından bir GLP-1 agonistin bir miktarını içerir, bunlar istenilen doz bölgesinin dahilinde yer alır.

15 Örneğin 3 bileşim, en azından bir İnsülinin dozunun bir hasta için 15 ila 80 birim aralığından seçilen bir İnsülin değerine ayarlanması ve aynı zamanda da GLP-1 agonisti 10 ila 20 µg arasında bir doza ayarlamak için yeterlidir (bakınız Resim 4).

Aynı şekilde bir buluşa uygun kombinasyon hazırlanabilir, bunun içinde oranlar öyle bir

20 şekilde seçilir ki, istenilen her GLP-1 agonist dozuna en azından bir İnsülin dozu bağlantılıdır, bu doz istenilen bölgede yer alır. Birinci, ikinci ve gerektiğinde tıbbi ilacın en azından bir diğer bileşiminin oranları öyle bir şekilde seçilir ki, GLP-1 agonistin en azından bir İnsülin dozu ile irtibatlı dozu, birbirine bağlanır veya/ve birbiriyle çakışır. Tercihen bölgeler örtüşür. Örtüşmenin bu bağlamda anlamı özellikle en azından iki

25 bileşimin seçilebilmesidir, bunlar en azından bir GLP-1 agonistin istenilen dozunda en azından bir İnsülinin istenilen doz aralığında her bir miktarını içerir.

Tercihen buluşa uygun kombinasyon yukarıda da açıklandığı gibi maksimal 10 farmasötik bileşim, daha çok tercihen maksimal 5, maksimal 4, maksimal 3 veya 2

30 farmasötik bileşim içerir.

Buluşa uygun bileşimler en azından bir GLP-1 agonisti aynı veya değişik ağırlık oranlarında içerir. Örneğin en azından iki buluşa uygun bileşim en azından bir GLP-1 agonisti esas olarak aynı ağırlık oranlarında içerir.

Birinci, ikinci ve gerektiğinde diğer bileşimin en azından bir GLP-1 agonisti esas olarak aynı ağırlık oranında içermesi ve en azından bir İnsülini değişik ağırlık oranlarında içermesi tercih edilir.

- 5 Buluşa uygun bileşimler aynı zamanda da en azından bir İnsülini aynı veya değişik oranlarda içerebilir. Örneğin en azından buluşa uygun bileşimlerin ikisi en azından bir İnsülini esas olarak aynı ağırlık oranında içerir.

- 10 Özellikle tercih edilen, birinci, ikinci ve gerektiğinde diğer bileşimin en azından bir İnsülini esas olarak aynı ağırlık oranında ve en azından bir GLP-1 agonisti değişik ağırlık oranlarında içerir.

İlk olarak tercih edilen buluşa uygun bileşim aşağıdaki bileşikleri içerir:

(a) AVE0010	yaklaşık 0,025 mg
(b) İnsülin Glargin	yaklaşık 3,64 mg
(c) Çinkoklorür	yaklaşık 0,06 mg
(d) 85%-lik Gliserin	yaklaşık 20,0 mg
(e) m-Kresol	yaklaşık 2,7 mg
(f) L-Metiyonin	yaklaşık 3,0 mg
(g) NaOH	q.s.pH 4,5
(h) HCl 36%	q.s.pH 4,5
(i) su	ad 1 mL

15

İkinci olarak tercih edilen buluşa uygun bileşim aşağıdaki bileşikleri içerir:

(a) AVE0010	yaklaşık 0,04 mg
(b) İnsülin Glargin	yaklaşık 3,64 mg
(c) Çinkoklorür	yaklaşık 0,06 mg
(d) 85%-lik Gliserin	yaklaşık 20,0 mg
(e) m-Kresol	yaklaşık 2,7 mg
(f) L-Metiyonin	yaklaşık 3,0 mg
(g) NaOH	q.s.pH 4,5
(h) HCl 36%	q.s.pH 4,5
(i) su	ad 1 mL

Üçüncü olarak tercih edilen buluşa uygun bileşim aşağıdaki bileşikleri içerir:

(a) AVE0010	yaklaşık 0,066 mg
(b) İnsülinGlargin	yaklaşık 3,64 mg
(c) Çinkoklorür	yaklaşık 0,06 mg
(d) 85%-lik Gliserin	yaklaşık 20,0 mg
(e) m-Kresol	yaklaşık 2,7 mg
(f) L-Metiyonin	yaklaşık 3,0 mg
(g) NaOH	q.s.pH 4,5
(h) HCl 36%	q.s.pH 4,5
(i) su	ad 1 mL

5 Dördüncü olarak tercih edilen buluşa uygun bileşim aşağıdaki bileşikleri içerir:

(a) AVE0010	yaklaşık 0,1 mg
(b) İnsülinGlargin	yaklaşık 3,64 mg
(c) Çinkoklorür	yaklaşık 0,06 mg
(d) 85%-lik Gliserin	yaklaşık 20,0 mg
(e) m-Kresol	yaklaşık 2,7 mg
(f) L-Metiyonin	yaklaşık 3,0 mg
(g) NaOH	q.s.pH 4,5
(h) HCl 36%	q.s.pH 4,5
(i) su	ad 1 mL

Özellikle tercih edilen en azından 2, 3 veya 4 adı geçen birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü tercih edilen kombinasyonudur.

10

"Yaklaşık" kavramı bu buluşta, bileşenlerin örneğin verilen sayısal değerlerinin ± 10 , ± 20 , veya ± 30 aralığı içinde buluşa uygun bileşimlerde veya/ve kombinasyonlarda bulunabileceğidir; tercihen ± 10 'dur.

15

Eğer buluşa uygun bileşim veya kombinasyon birden fazla İnsülin içerirse, bu İnsülinler birbirinden bağımsız seçilir.

Eğer buluşa uygun bileşim veya kombinasyon birden fazla GLP-1 agonistler içerirse, bu GLP-1 agonistler birbirinden bağımsız seçilir.

5 Buluşa uygun kombinasyon özellikle tıbbi ilaç olarak hazırlanır.

Buluşa göre diğer bir konu, bir kittir, bu en azından maksimal dört buluşa uygun bileşimin ayrıca gerektiğinde Lantus® bileşiminin buluşa uygun bir kombinasyonunu içerir. Buluşa göre kit kullanım için tıbbi personel veya kişiler, özellikle bizzat hastalar veya yardımcı personel üzerinden, örneğin çalışanlar üzerinden belirlenir. Buluşa göre kit içinde buluşa uygun kombinasyonu içeren her bir farmasötik bileşim ayrı ambalajlarda toplanır, böylece hasta güncel ihtiyacına uyarlanmış bileşimi seçebilir ve ihtiyaca uygun bir miktarı alabilir. Buluşa göre kit örneğin buluşa uygun kombinasyonu enjektörlerin, cam ampullerin veya/ve kalemlerin bir setini içerir, bunlar en azından buluşa uygun bileşimlerden birini, gerektiğinde Lantus® bileşimi ile kombinasyonda içerir.

Uygun bir ambalaj bir enjektör veya uygun bir kapaklı bir cam haznedir, bu hazneden ihtiyaç halinde bireysel terapötik dozlar alınabilir. Aynı şekilde uygun olan İnsülinin hastaya verilmesi için enjektör kalemleridir ("kalemler", "pens"), bu bir hazne (örneğin bir kartuş) içerir, bu buluşa uygun farmasötik kbileşim içerir.

Özellikle buluşa göre kit bir enjeksiyon kalemidir ve iki ayrı hazneden oluşur, bu haznelerden ihtiyaç halinde bireysel terapötik dozlar alınır. Aynı şekilde kit bir enjektördür, bunun içinde iki hazne bulunur, ikinci hazne rezervuar iğne olarak (rezervuar iğne) olarak donatılmıştır.

Mevcut buluşta, kit, tercihen GLP-1 Agonist, bir İnsülin, Gliserol, Çinkoklorür, gerektiğinde m-Kresol, L-Metiyonini pH değeri 4,5 olarak su içinde içeren bir ilk formülasyondan ve tercihen bir İnsülin, Gliserol, Çinkoklorür ve m-Kresol pH değeri 4,5 olarak su içinde içeren bir ikinci formülasyondan bir kombinasyonu içerir.

İlk formülasyon tercihen aşağıdaki bileşikleri içerir:

(a) AVE0010

yaklaşık 0,4 mg veya yaklaşık 0,8 mg

(b) İnsülinGlargin	yaklaşık 3,64 mg
(c) Çinkoklorür	yaklaşık 0,06 mg
(d) 85 %-lik Gliserol	yaklaşık 20,0 mg
(e) m-Kresol	0,0 mg veya yaklaşık 2,7 mg
(f) L-Metiyonin	yaklaşık 3,0 mg
(g) NaOH	q.s.pH 4,5
(h) HCl 36%	q.s.pH 4,5
(i) su	ad 1 ml.

İkinci formülasyon tercihen aşağıdaki bileşikleri içerir:

(a) İnsülinGlargin	yaklaşık 3,64 mg
(b) Çinkoklorür	yaklaşık 0,06 mg
(c) 85 %-lik Gliserol	yaklaşık 20,0 mg
(d) m-Kresol	yaklaşık 2,7 mg
(e) NaOH	q.s.pH 4,5
(f) HCl 36 %	q.s.pH 4,5
(g) su	ad 1 ml.

- 5 Ayrıca bir hastanın buluşa uygun bir bileşim ile tedavisi için bir yöntem tarif edilmiştir, bu yöntem bileşimin hastaya verilmesini kapsar.

Aynı şekilde, burada tarif edildiği gibi, bir hastanın buluşa uygun bir kombinasyon veya bir kit ile tedavisi için bir yöntem tarif edilmiştir. Özellikle bu yöntem bir ilk farmasötik bileşim ve bir ikinci farmasötik bileşim ve gerektiğinde en azından bir diğer farmasötik bileşim içeren buluşa uygun kombinasyonunu içerir, bu bileşimler en azından bir İnsülin ve en azından bir GLP-1 agonist içerir ve yöntem en azından bir İnsülin veya/ve en azından bir GLP-1 agonisti bileşimin toplam ağırlığı bazında değişik ağırlık oranlarında, içerir, burada yöntem şu aşamalardan oluşur:

15

- (a):hastaya verilecek en azından bir İnsülin dozunun seçilmesi,
 (b):hastaya verilecek en azından bir GLP-1 agonist dozunun seçilmesi,
 (c):birinciden ikinciden bir bileşimin seçilmesi ve gerektiğinde tıbbi ilacın en azından diğer bir bileşimi, bu (a) ve (b)'den bir dozu bir konsantrasyonda içerir,
 20 böylece (a) ve (b)'den dozlar aynı hacimde bulunur ve

(d): (a) ve (b) dozajlarına uygun bir miktarın belirlenmesi ve hastaya verilmesi.

(a) kademesine göre veya/ve (b) kademesine göre dozajın belirlenmesi hastanın bireysel ihtiyacına göre gerçekleşir.

5

Tedavi yönteminin (c) kademesi bir tabloya dayanarak uygulanır. Bu tablo buluşa uygun kombinasyon, buluşa uygun tıbbi ilaç veya buluşa uygun kitin bileşeni olabilir. Örnek 2buluşa uygun tablo için bir örnek içerir.

- 10 Buluşa uygun bileşim, buluşa uygun kombinasyon, buluşa uygun tıbbi ilaç veya/ve buluşa göre kit özellikle diyabet mellitus tedavisi için, özellikle diyabet mellitus tip I ve tip II tedavisi için öngörülmüştür. Diğer olası endikasyonlar diyabet mellitus ile asosiyе semptomlardır. Tercihen buluşa uygun bileşim aç karnına, post-prandial veya/ve post-absorptif plazma glikozu konsantrasyonunu ayarlamak için, glikoz toleransının iyileştirilmesi için, bir hipogliseminin prevensiyonu için, pankreasın β -hücrelerinin bir fonksiyon kaybının prevensiyonu için, zayıflama için veya/ve şişmanlamanın prevensiyonu için kullanılır.

- 20 Aynı şekilde buluşa uygun bir bileşimin, buluşa uygun bir kombinasyonun veya/ve buluşa göre bir kitin üretimi için bir yöntem tarif edilmiştir, bu yöntem bir GLP-1 agonist veya/ve bunun farmakolojik yönden tolere edilebilir tuzunun İnsülin veya/ve bunun farmasötik yönden kabul edilebilir bir tuzu, metiyonin ve gerektiğinde en azından farmasötik yönden kabul edilebilir bir yardımcı madde ile formülasyonunu içerir.

- 25 Aynı şekilde buluşa uygun bir bileşimin üretimi için bir yöntem tarif edilmiştir, bu yöntem bir GLP-1 agonist veya/ve bunun farmakolojik yönden tolere edilebilir bir tuzunun metiyonin ve gerektiğinde en azından farmasötik yönden kabul edilebilir bir yardımcı madde ile formülasyonunu içerir.

- 30 Ayrıca buluşa uygun bileşimlerin metformin, İnsülinGlarginveyaAVE0010 ile birlikte, özellikle bir add-on terapide metformin, İnsülinGlarginveyaAVE0010'nin hastaya verilmesi için kullanılması tarif edilmiştir.

Bileşim, özellikle, desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010) ve/veya bunun farmakolojik yönden tolere edilebilir bir tuzunu, İnsülin Glargin ve/veya bunun farmakolojik yönden tolere edilebilir bir tuzunu içerir.

5 Özellikle tercih edilen tedavi, tercihen edilen bileşimlerin İnsülin Glargin ve/veya AVE0010 ile yeterince kontrol edilemeyen diyabet tip II hastalarda add-on terapisi. Bu tedavi aynı zamanda 50 yaşından daha genç ve/veya beden ölçüsü endeksi en azından 30 olan hastalar için de geçerlidir.

10 Add-on terapisi özellikle diyabet tip II hastalığının metformin, AVE0010ve/veya İnsülin Glargin'e ilave olarak buluşa uygun bileşim ile tedavi edilmesidir. Buluşa uygunbileşim24 saat bir zaman aralığında ilave edilebilir (once-a-day, yani günde bir defa dozaj). Metformin, İnsülinGlarginveAVE0010değişik yollardan hastalara verilebilir. Metformin oral alınabilir, AVE0010veİnsülinGlargin subkutan kullanılır.

15

Tarif edilen add-on terapi ile muamele edilen hastaların bir HbA1c değeri 7 % ila 10 % olabilir. Bunlar tercihen 18 ila 50 arası bir yaşta.

20 Add-on terapisinin kullanılması özellikle diyabet tip II hastalığının metformin, AVE0010veyaİnsülinGlarginile tek başına yeterince kontrol edilemediği hastalarda uygundur. Tercih edilen İnsülinGlarginveyaAVE0010 ile yeterli olmayan bir kontrolde yapılacak tedavidir.

25 Ayrıca, eğer İnsülin Glargin ve AVE0010 kullanımı belirtilmişse. tip II diyabet hastalarının kan şekeri seviyesini kontrol etmek için bir diyetle ilave olarak buluşa uygun bileşimin kullanımı tarif edilmiştir.

30 Özellikle metformin en azından 1,0 g/gün, tercihen en azından 1,5 g/gün olarak 3 ay hastaya verilir.

30

Buluş ayrıca aşağıdaki resimler ve örnekler ile açıklanacaktır.

Resim 1 okside edilmiş metiyoninin Met(ox) AVE0010içindeki oranını 1 ay depolamadan sonra, değişik sıcaklıklarda başlangıç anına göre relatif olarak gösterir.

35 ÇerçeveselAVE0010-referans formülasyonları No. 1 ve 2 değerlerini gösterir.

Resim 2 AVE0010, Met(ox) olmaksızın, kontaminasyonların oranını 1 ay depolamadan sonra, değişik sıcaklıklarda başlangıç anına göre relatif olarak gösterir.

5 Çerçevesel AVE0010 referans formülasyonların 25° C veya 40 °C'de değerlerini verir.

Resim 3 İnsülin Glargin kontaminasyonların oranını 1 ay depolamadan sonra, değişik sıcaklıklarda başlangıç anına göre relatif olarak gösterir. Dar çerçeveler İnsülin-Glargin referans formülasyonlarının 25° C veya 40 °C'de değerlerini gösterir. Geniş çerçeveler en düşük AVE0010-kontaminasyonları oranı ile formülasyonları tanımlar.

Resim 4: "3 pens cover all"-konsept.

Örnek 1

15

1. Araştırmanın konusu

Burada bir GLP-1 agonist (AVE0010) ve bir İnsülin (İnsülin Glargin, Lantus) içeren bileşimlerin fiziksel ve kimyasal stabilitesi test edilmiştir.

20

2. Kullanılan formülasyonlar

Test edilen formülasyonlar için maddeler aşağıdaki konsantrasyonlarda /miktarlarda kullanılmıştır.

25

Madde	İlaç rehberi	Üretici	Tanımı	Kullanım miktarı [mg/mL]
İnsülin glargin		Sanofi-Aventis		3,63
				7,27
				10,67
AVE0010		Poly Peptide LabTorrance USA	CA,	0,1
				0,025
Metiyonin	USP	MP Biomedicals		3

Madde	İlaç rehberi	Üretici	Tanımı	Kullanım miktarı [mg/mL]
Çinkoklorür	Ph. Eur., Merck USP, BP			0,03
				0,06
				0,09
Gliserin 85 %	Ph. Eur., JP	Hedinger, Stuttgart		20
				18
m-Kresol	Ph. Eur., Hedinger, Stuttgart USP			2,7
Polisorbate 20	Ph.Eur.,JP	Kolb	Tween 20	0,02
Polisorbate 80	Ph. Eur.	SEPPIC	Tween 80	0,02
Poloxamer 188		BASF, Ludwigshafen	Lutrol F68	0,02
Benzalkonyumklorür	Ph. Eur., JP	Sigma-Aldrich		0,02
L-Lysine		Resum, F-Ham, Degussa		1,0
				5,0
Asetat			1,75	1,75
				3,5
NaOH	Ph. Eur" JP	Merck		0,1 N, pH ayarı için 4,0 veya 4,5
HCl	Ph. Eur., JP	Merck		0,1 N, pH ayarı için 4,0 veya 4,5
Wfl				Ad. 1 mL

Eğer bir formülasyonun bir bileşeni bağlamında bir faktör verilmişse (örneğin 1/2, 1/4, 2x, 3x, 5x, örneğin 1/2 Asetat, 5x Lysin, 2x Lantusve 3x Lantus), ilgili maddenin konsantrasyonları faktör kadar azaltılmış veya çoğaltılmış konsantrasyonda kullanılmıştır.

3. Test yöntemi

3.1 Fizikselstabilite

10 3.1.1 THT-Testi

Thioflavin T (THT) spesifik olarak protein fibrillerine bağlanır, bu THT-floresansın değişimine yol açar. THT AVE0010veyaİnsüline bağlanmaz. Fibril oluşmasının kinetiği THT ortamında floresans değişikliği olarak okunur. Floresansın yükselmesi bir fibril oluşmasını ifade eder. Eğrilerin formu fibril oluşması için bir formülasyonun eğilimi hakkında bilgi verir.

Floresans ölçümleri bir Tecan Infinite 200 floresans ölçüm cihazıyla gerçekleşir. Fibrilasyon kinetiğinin analizi için bir Photomed FluoDia 770 yüksek sıcaklık floresans mikro plaka okuyucu kullanılır. Thioflavin-T-floresansspektrumları bir Tecan Infinite 200 floresans ölçüm cihazıyla 23 °C'de alınmıştır. 900 µl İnsülin 10 µl Thioflavin T (1 mM in H₂O) ile karıştırılır. Karışım daha sonra Biozym'in V formunda 96 kuyulu siyah bir plakasında (beher delik için 100 µl) dağıtılır. Floresans emisyonu 470 ve 600 nm arasında (kademe aralığı 1 nm) 450 nm'de uyardıktan sonra 100 amplifikasyon ile, entegrasyon zamanı 200 µs ve 25 okuma ile oda sıcaklığında ölçülür.

Thioflavin T'nin bağlanma kinetiği bir Photomed FluoDia 770 yüksek sıcaklık floresans mikro plaka okuyucu üzerinde ölçülür. Enstrüman esas olarak uyarı için 50W kuvars halojen lamba, uyarı ve emisyon için filtre diskleri, bu 4 filtre seti ve bir PMT-detektörü içerir. 96 kuyulu plaka için ısıtıcı çok yüksek bir sıcaklık hassasiyetine olanak sağlar (±0,3 °C'den daha iyi).

10 µl Thioflavin T çözeltisi (10,1 mM ultra saf su içinde) 1 ml formülasyona verilir ve hafifçe karıştırılır, bunun için tüp birçok defa çevrilir. Karışım daha sonra Biozym'in V formunda 96 kuyulu siyah bir plakasında (100 µl beher kuyu için, beher numune için 8 kuyu için) dağıtılır. Bütün ölçümler aşağıdaki parametrelere göre yapılmıştır:

Periyot sayısı:	181
Uyarı filtresi:	450 nm
İnterval:	1 min
Emisyon filtresi:	486 nm
Entegrasyon zamanı:	20 ms
Sıcaklık kontrolü:	Standart sıcaklık kontrol modu
Bildirimlerin sayısı:	4
Hedef sıcaklık:	70 °C
Zayıflama:	4

Floresans ortalama değerleri 8 paralel ölçümlerden belirlenmiştir.

3.2 Kimyasal stabilite

5

Formülasyonlar üretimden (t0) veya 1 ay boyunca 4 °C, 25 °C (60% rel. hava rutubetinde) ve 40 °C'de (75% rel. hava rutubetinde) kimyasal stabilite yönünden test edilmiştir. Ölçümler bir HPLC cihazında (tip alliance), firma Water Systems, yapılmıştır, burada 100% pik yüzeyi yöntemi kullanılmıştır. Ayrırma için 0,1 % TFA ve Asetonitrilden bir gradyan mobil faz olarak ve bir C18-terz faz asit (Jupiter) katı faz olarak kullanılmıştır. Analiz için formülasyon bir Çinkoasetat çözeltisi ile muamele edilir, bu İnsülinGlargin'in presipitasyonuna yani çökmesine yol açar. Çökelti santrifüj yapılır ve sadece üst kısım analiz yapılır.

10

15

İnsülinGlargin kontaminasyonları: Kontaminasyonların miktarı bir HPLC (Water Systems) ile belirlenmiştir, burada 100%-pik yüzeyi yöntemi uygulanmıştır. Ayrırma için mobil faz olarak bir Sodyumfosfat ile tamponlanmış çözelti (pH 2,5) bir NaCl- ve Asetonitrilgradyan ile kullanılmıştır. Stasyonel faz olarak bir C18 ters faz asit (Supersher) kullanılmıştır.

20

4. Fiziksel stabilite için deney verilerinin özeti

Formülasyon Bileşim	pH	THT	3h,	70 °C
			relatif	floresans
			intensitesi,	486 nm'de
No. Şarj				
1 630 AVE0010Standard endüstriyel ölçek	4,5	536		
2 567 AVE0010Standardtaze	4	518		
3 631 LantusStandard endüstriyel ölçek	4,0	2952		
4 560 LantusStandardtaze	4	1566		
5 568 Lantus form., AVE0010	4	2037		
6 569 Lantus form., AVE0010 1/2 Asetat tamponu	4	11763		
7 570 Lantus form., AVE0010Asetat tamponu	4	69184		

Formülasyon Bileşim			pH	THT	3h, 70 °C
				relatif	floresans
					intensitesi,
					486 nm'de
8	582	Lantus form., AVE0010Metiyonin	4	2053	
9	583	Lantus form., AVE0010 1/2 Asetat tamponuMetiyonin	4	18814	
10	584	Lantus form., AVE0010Polisorbat 20	4	8183	
11	585	Lantus form., AVE0010Polisorbat 20 Metiyonin	4	6731	
12	586	Lantus form., AVE0010Polisorbat 20 1/2 Asetat4 tamponu	4	13897	
13	587	Lantus form., AVE0010Polisorbat 20 1/2 Asetat4 tamponu metiyonin	4	22200	
14	588	Lantus form., AVE0010Polisorbat 20 Asetat4 tamponu metiyonin	4	134093	
15	590	Lantus form., AVE0010 Lysin	4	3362	
16	591	Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Asetat tamponu4	4	19677	
17	592	Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Asetat4 tamponuPolisorbat 20	4	30176	
18	593	Lantus form. 1/4 AVE0010	4	3107	
19	594	Lantus form. 1/4 AVE0010 5x Lysin	4	74662	
20	595	2x LantusAVE0010	4	4504	
21	596	3x LantusAVE0010	4	30251	
22	604	Lantus form., AVE0010	4,5	4357	
23	605	Lantus form., AVE0010 1/2 Asetat tamponu	4,5	36338	
24	606	Lantusform., AVE0010 Asetat tamponu	4,5	72370	
25	607	Lantusform., AVE0010 metiyonin	4,5	5429	
26	608	Lantus form., AVE0010 1/2 Asetat4,5 tamponuMetiyonin	4,5	34714	
27	609	Lantus form., AVE0010Polisorbat 20	4,5	1166	
28	610	Lantus form., AVE0010Polisorbat 20 metiyonin	4,5	5564	
29	611	Lantusform., AVE0010Polisorbat 20 1/2 Asetat4,5 tamponu	4,5	12115	

Formülasyon Bileşim	pH	THT 3h, 70 °C	relatif floresans intensitesi, 486 nm'de
30 612 Lantus form., AVE0010Polisorbat 20 1/2 Asetat tamponuMetiyonin	4,5	16397	
31 613 Lantus form., AVE0010Polisorbat 20 Asetat tamponuMetiyonin	4,5	779	
32 614 Lantus form., AVE0010 Lysin	4,5	9726	
33 615 Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Asetat tamponu	4,5	74027	
34 616 Lantus form., AVE0010 Lysin 1/2 Asetat tamponuPolisorbat 20	4,5	9520	
35 617 Lantus form. 1/4 x AVE0010	4,5	3713	
36 618 Lantus form. 1/4 x AVE0010 5x Lysin	4,5	83384	
37 619 2x LantusAVE0010	4,5	13120	
38 620 3x LantusAVE0010	4,5	41684	
39 657 Lantus form. AVE0010Polisorbat 80 metiyonin	4	9309	
40 658 Lantus form., AVE0010Poloxamer 188 metiyonin	4	767	
41 659 Lantus form., AVE0010BenzalkonyumklorürMetiyonin	4	1040	
42 660 Lantus form., AVE0010Polisorbat 80 metiyonin	4,5	16803	
43 661 Lantus form., AVE0010Poloxamer 188 metiyonin	4,5	689	
44 662 Lantus form., AVE0010Benzalkonyumklorür metiyonin	4,5	942	

5.THT-Testi

Metiyoninin fibril oluşması eğilimine etkisi yoktur. Formülasyonlar

No. bileşim	floresans intensitesi, 486 nm
2 AVE0010Standard	518
4 LantusStandard	1566
8 Lantus form., AVE0010, Metiyonin pH 4	2053
25 Lantus form., AVE0010, Metiyonin pH 4,5	5429

Floresans değerlerini referans formülasyonları gibi (No. 2 ve 4) içerir. yaklaşık 6000 altındaki değerlerde fibrilasyon eğilimi yoktur.

- 5 Eğer AVE0010, Lantus ve metiyonin asetat tamponu ile, Polisorbitat 20 ile veya bu olmaksızın ve pH 4 düzeyinde kombine edilirse, fibrilasyon için yüksek düzeyde bir eğilim vardır:

No. bileşim	floresans intensitesi, 486 nm'de
2 AVE0010Standard	518
4 LantusStandard	1566
9 Lantus form., AVE0010, ½ Asetat, Met, pH 4	18814
13 Lantus form., AVE0010, Polisorbitat 20, 1/2 Asetat, Met, 22200 pH 4	
14 Lantus form., AVE0010, Polisorbitat 20, Asetat, Met, pH 4	134093

- 10 Formülasyonlar 13 ve 14 için değerler fibrilasyon eğilimi için eşiğin oldukça üzerindedir.

6.1 Özet

- 15 Polisorbitat 20 ve Polisorbitat 80 bulanıklığa yol açabilir, bu çift kırılma testi ile kanıtlanabilir. Böylece bu iki madde AVE0010 ve İnsülin'in bir formülasyonunun fiziksel instabilitesine yol açar. Metiyonin ilavesi fiziksel instabiliteye yol açmaz.

7. Kimyasal stabilite

20 7.1 t0 zamansal noktasında stabilite

Metiyonin (Sodyumasetat ile veya bu olmaksızın) içeren formülasyonlar asgari miktarda kontaminasyonlar içerir (toplamda yaklaşık 1,2 ila 1,5%). Aşağıdaki formülasyonlar az miktarda kontaminasyonlar içerir.

- 25 8 Lantus form., AVE0010, Metiyonin, pH 4
9 Lantus form., AVE0010, 1/2 Asetat tamponu, Metiyonin, pH 4
11 Lantus form., AVE0010, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4

- 13 Lantus form., AVE0010, 1/2 Asetat tamponu, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4
 14 Lantus form., AVE0010, Asetat tamponu, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4
 25 Lantus form., AVE0010, Metiyonin, pH 4,5
 26 Lantus form., AVE0010, 1/2 Asetat tamponu, Metiyonin, pH 4,5
 5 28 Lantus form., AVE0010, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4,5
 30 Lantus form., AVE0010, 1/2 Asetat tamponu, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4,5
 31 Lantus form., AVE0010, Asetat tamponu, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4,5

Metiyonin içermeyen formülasyonlar, daha yüksek oranda kontaminasyonlar içerir.

10

Polisorbitat 20 formülasyonların kimyasal stabilitesine negatif yönde etki etmez.

Asetat tamponu, eğer Metiyonin ve Polisorbitat 20 ile kombine edilirse, kimyasal stabiliteye negatif bir etki yapmaz.

15

Eğer Lysin formülasyonlarda bulunursa, kontaminasyonların toplamı daha büyüktür. Aynı şey Polisorbitat 80, Poloxamer 188 ve Benzalkonyumklorür içeren formülasyonlar için geçerlidir.

- 20 İnsülinGlarginkontaminasyonların belirlenmesi bütün formülasyonların kıyaslanabilir miktardakontaminasyonlar içerdiğini gösterir (0,3 ila 0,4%).

7.21 ay sonra stabilite

25 7.2.1 AVE0010 kontaminasyonları

- Formülasyonlarda okside edilmiş metiyonin oranı analiz edilmiştir. AVE0010sekansı 14. pozisyonda bir metiyonin radikali gösterir. İnsülin Glargin sekansı metiyonin radikali içermez. Bu nedenle okside edilmiş MetiyoninoranıAVE0010'nun metiyonin radikalinde bir oksidasyonu için indikatiftir. Veriler Resim 1 içinde sunulmuştur. Toplamda veriler göstermektedir ki, metiyonin olmaksızın pH 4,5 değerinde Met(ox) oranı, pH 4,0'e göre daha yüksektir. Formülasyon bileşeni olarak metiyonin olmaksızın, eğer İnsülin Glargin oranı yükselmişse veya AVE0010 oranı azalmışsa, Met(ox) oranları en yüksektir.

Genel olarak büyük Met(ox) oranları 40 °C/75% rel. hava rutubetindeki depolamada ölçülür. Burada en düşük Met(ox)-AVE0010 (<1%) oranları 8, 9, 11, 13, 14, 25, 26, 28, 30 ve 31 formülasyonlarında bulunur. Bu formülasyonların değerleri AVE0010 referans formülasyonları No. 1 ve 2 (çerçeve Resim 1) için değerlerinin bölgesi içindedir.

5

AVE0010kontaminasyonları 1 ay sonra Met(ox) olmaksızın Resim 2 içinde verilmiştir. Çerçeveler AVE0010 referans formülasyonları değerlerini 25 °C veya 40 °C'de gösterir. AVE0010 referans formülasyonlarına göre aynı veya daha kontaminasyon değerlerine sahip formülasyonlar, çerçeve dahilinde veya bunun altında yer alır. Bu formülasyonlar 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 33 ve 34 için (40 °C) geçerlidir. AVE0010 referans formülasyonlarının kontaminasyon değerlerinin üzerinde yer alan, kontaminasyon değerleri İnsülinGlargin kontaminasyonlarına işaret eder. Genel olarak pH değeri 4,5 olan formülasyonlar, pH 4,0 değerine göre daha az kontaminasyon verir.

10

15

Aşağıdaki formülasyonlar 40 °C sıcaklıkta bir aylık depolamadan sonra en az miktarda Met(ox) içerir ve aynı zamanda en az miktarda diğer kontaminasyonları içerir (Resimlerin 1 ve 2 karşılaştırması). Bunlar AVE0010 referans formülasyonları ile aynıdır veya daha iyidir:

25 Lantus form., AVE0010, Metiyonin, pH 4,5

26 Lantus form., AVE0010, 1/2 Asetat tamponu, Metiyonin, pH 4,5

28 Lantus form., AVE0010, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4,5

30 Lantus form., AVE0010, 1/2 Asetat tamponu, Polisorbitat 20, Metiyonin, pH 4,5

20

Buformülasyonlaraynı zamanda da şu formülasyonlara aittir: bunlar t0 zamansal noktada en az miktardaAVE0010kontaminasyonları içerir. Bütün formülasyonlar metiyonin içerir. Polisorbitatın 20 kontaminasyonlar üzerine negatif etkisi yoktur.

25

İnsülinGlargin kontaminasyonları Resim 3 içinde verilmiştir. Formülasyonlar 3 ve 4 İnsülinGlargin için referans formülasyonlarıdır. Bu formülasyonların değerleri dar çerçeve olarak tanımlanır. AVE0010-kontaminasyonları bağlamında en iyi formülasyonlar (geniş çerçeve, özellikle formülasyonlar 25, 26, 28 ve 30) olarak tanımlanan bütün formülasyonlar, İnsülinGlargin-kontaminasyonları bağlamında

İnsülinGlargin referans formülasyonlarından daha iyidir (40 °C sıcaklıkta, yaklaşık 1,5 ila 2,4 %).

Böylece bu deneyden, metiyoninin bir İnsülin (örneğin Lantus) ve birGLP-1 agonist (örneğinAVE0010) içeren bileşimin yükselen depo stabilitesi sağladığı sonucuna varılır. Metiyonin ilavesi bu bileşimin kimyasal integritesini sağlar.

8. Sonuçlar

10 Burada açıklanan veriler aşağıdaki sonuçlara yol açar:

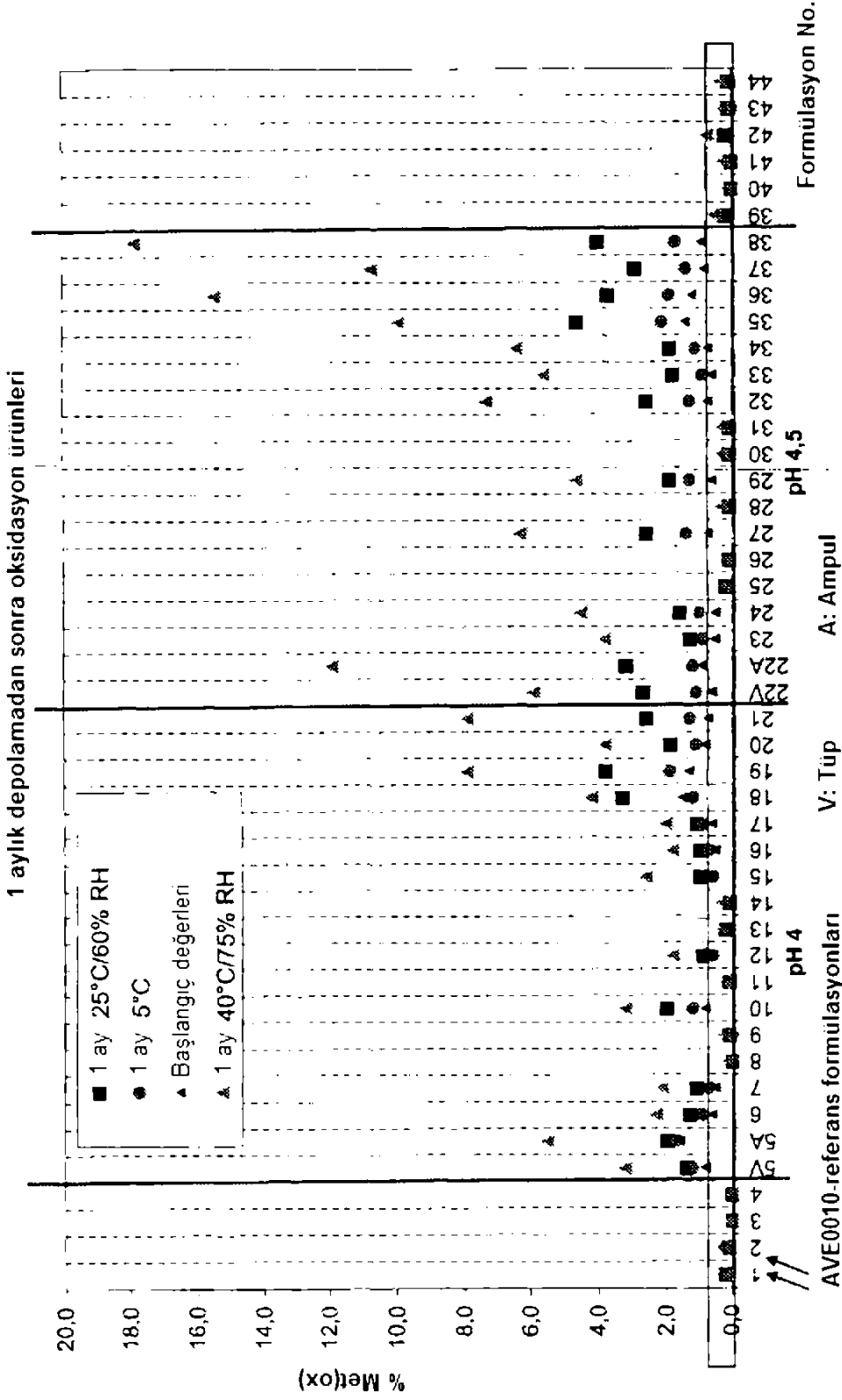
- Metiyonin yüksek bir kimyasal stabiliteye yol açar ve bir GLP-1 agonist, özellikleAVE0010, ve bir İnsülin, özellikle Lantus'un bir kombinasyonunun formülasyonlarının fiziksel stabilitesine negatif bir etki yapmaz. Bu nedenle Metiyonin bu bileşimlerin bileşeni olarak avantajlıdır.
- Asetat bir fiziksel instabiliteye yol açar. Bu instabilite artan Asetat konsantrasyonu ile yükselir. Bu nedenle bir GLP-1 agonist, özellikleAVE0010, ve bir İnsülin, özellikle Lantus'un bir kombinasyonunun formülasyonları, üretilir, bunlar Asetat içermez, Asetat içeren bileşimlere göre avantajlıdır.
- 20 • Polisorbatın 20 birGLP-1 agonist, özellikle AVE0010, ve bir İnsülin, özellikle Lantus'un bir kombinasyonunun formülasyonlarının fiziksel ve kimyasal stabilite üzerine negatif etkisi yoktur. Asetatın düşük konsantrasyonlarda (1/2 Asetat) Polisorbat 20 ile kombinasyonu ile, Asetatın negatif etkileri kısmen kompanse edilir. Asetat içermeyen bileşimlerde Polisorbat 20 ilavesi avantaj sağlamaz. Bu nedenle formülasyonlarGLP-1 agonistler, özellikle AVE0010, ve bir İnsülin, özellikle Lantus'un bir kombinasyonunun formülasyonları üretilir, bunlar Polisorbat 20 içermez.
- Lysin (normal ve daha yüksek konsantrasyonlarda), Benzalkonyumklorür, Polisorbat 80 ve Poloxamer 188 daha araştırmanın başında (t0) kimyasal bir instabilite gösterir. Lysin için bu aynı zamanda da THT testi sonuçlarına uygulanabilir.

Örnek 2

35 "3 pens cover all"-konsepti (Resim 4)

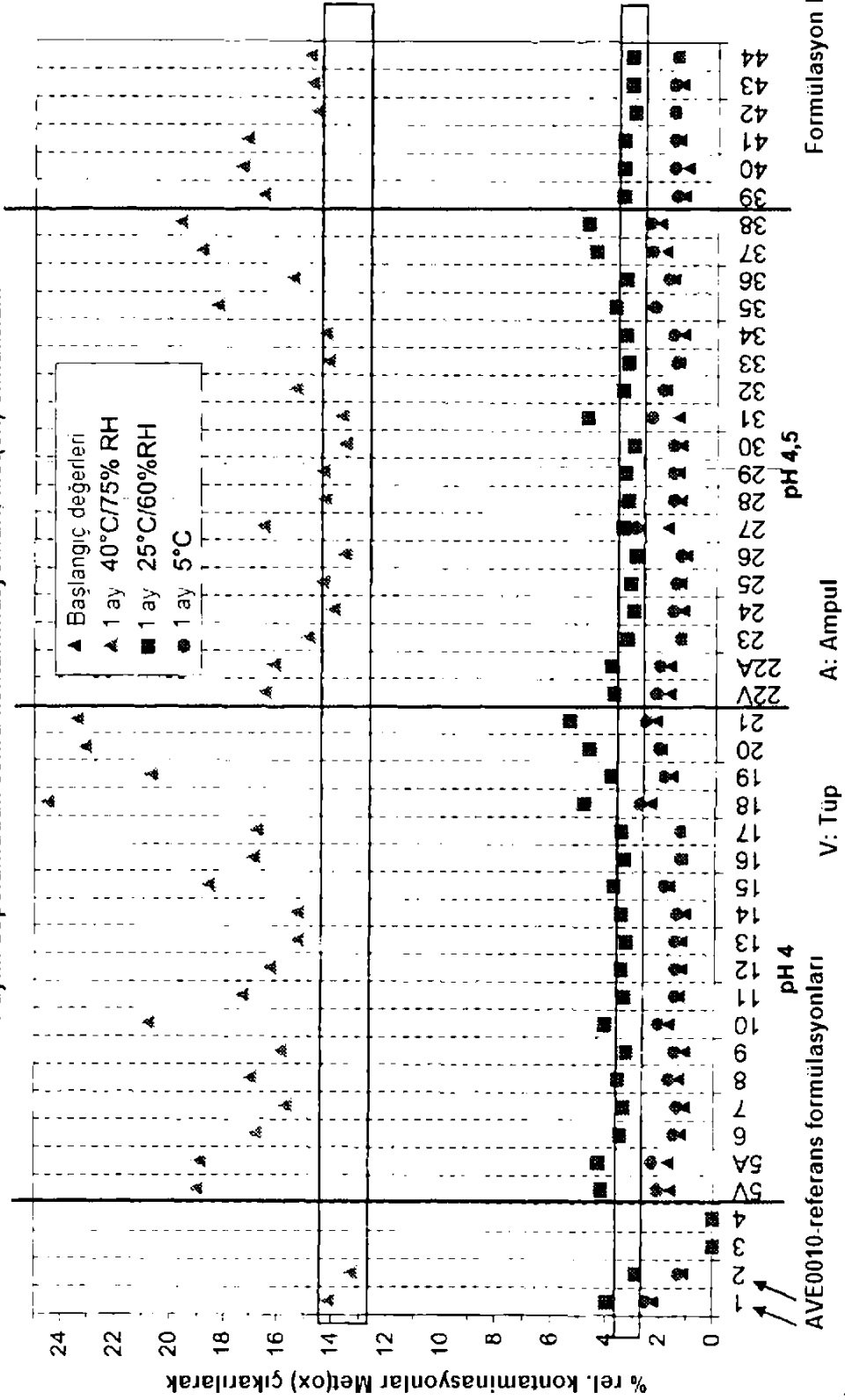
- 3 Premiks-kalemi (Premix-Pens) önceden belirlenmiş 3 değişik oranda:
 - (e) Mix A: 100 U Lantus + 66.66 µg AVE0010 pro mL
 - (f) Mix B: 100 U Lantus + 40 µg AVE0010 pro mL
 - (g) Mix C: 100 U Lantus + 25 µg AVE0010 pro mL
- 5 • 3 Premix kalemlerin kullanımı: Resim 4 içinde örnek tablo 15 ila 80 U beher doz Lantus ve 10 ila 20 µg AVE0010 terapötik bölgeden yola çıkar. Belli hastalar için bir Lantus dozu tespit edilir veya önceden belirlenir. Önceden belirlenen doz sol sütunda aranır. Eğer MIX A - MIX C sütunlarında ilgili bir AVE0010 dozu 10 ve 20 µg arasında verilmişse, ilgili MIX seçilir, dozlanır ve hastaya verilir. Bölgeler çakışır:
10 örneğin bir 26 ila 30 U Lantus ihtiyacında Mix A veya MIX B (daha yüksek doz AVE0010) seçilir. Aynı şey MIX B ve C için geçerlidir. Eğer örneğin bir 50 U İnsülin dozu belirlenirse, bu durumda 0,5 ml MIX B veya MIX C dozlanır. Bu doz 20 µg (MIX B) veya 12,5 µg (MIX C) AVE0010 içerir.
- 15 • Sonuç: olası bir 10 ve 15 µg AVE0010-etkisinin ve 15 ve 22 µg arasında terapötik bir etkinin sağlanması varsayıldığında, hemen hemen 15-80 U Lantus-dozu alan bütün hastalar, eğer bunlar, üç değişik Lantus:AVE0010-oranı içeren (Mix A, B veya C). üç Premix kaleminden birini kullanırsa, aynı şekilde 10 ve 20 µg arasında terapötik AVE0010 dozu alabilir. Lantus'un AVE0010'a olası oranlarının geniş aralığı nedeniyle, kalemlerdeki oranlar öyle uyarlanır ki, Lantus'un her dozu için en
20 azından bir kalemde istenen bir AVE0010 dozu bulunur.

Resim 1



Resim 2

1 aylık depolamadan sonra kontaminasyonları; Met(ox) olmaksızın

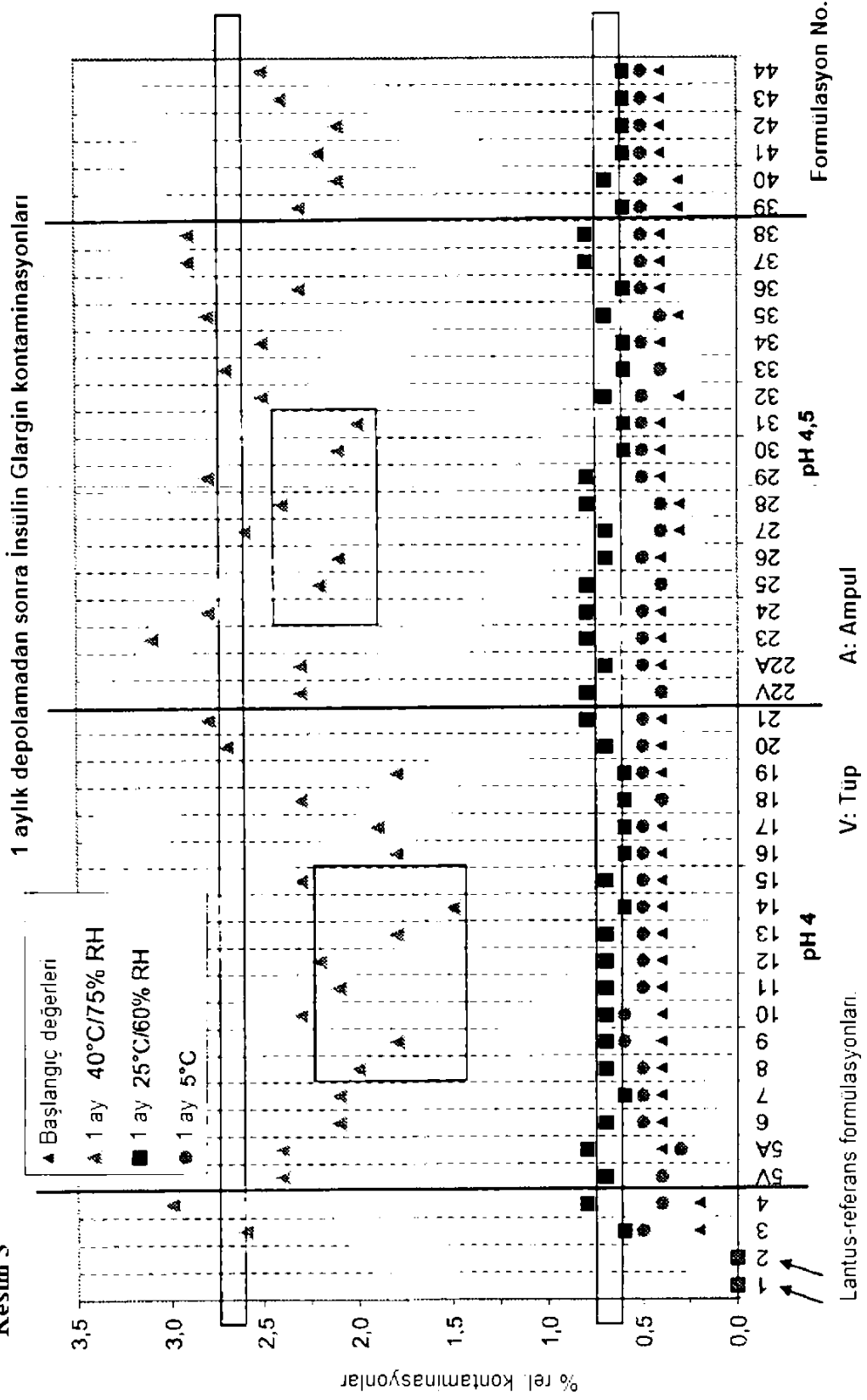


Formülasyon No.

V: Tüp A: Ampul

AVE0010-referans formülasyonları

Resim 3



Lantus-Dosis

AVE10-Dosis

	Mix A	Mix B	Mix C
10			
12	6.7		
14	8.0		
16	9.3		
18	10.7		
20	12.0		
22	13.3		
24	14.7	8.8	
26	16.0	9.6	
28	17.3	10.4	
30	18.7	11.2	
32	20.0	12.0	
34		12.8	
36		13.6	
38		14.4	
40		15.2	
42		16.0	
44		16.8	10.5
46		17.6	11.0
48		18.4	11.5
50		19.2	12.0
52		20.0	12.5
54			13.0
56			13.5
58			14.0
60			14.5
62			15.0
64			15.5
66			16.0
68			16.5
70			17.0
72			17.5
74			18.0
76			18.5
78			19.0
80			19.5

Resim 4