



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0920881-0 B1



(22) Data do Depósito: 09/10/2009

(45) Data de Concessão: 21/09/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU USO E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA MESMA, KIT E DISPOSITIVO

(51) Int.Cl.: A61K 38/28; A61K 38/26; A61P 5/50.

(30) Prioridade Unionista: 17/10/2008 DE 102008051834.4; 20/08/2009 DE 102009038210.0; 24/10/2008 DE 102008053048.4.

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.

(72) Inventor(es): ULRICH WERNER; BÄRBEL ROTTHÄUSER; CHRISTOPHER JAMES SMITH.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009063195 de 09/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/043566 de 22/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/04/2011

(57) Resumo: MEDICAMENTO COMPREENDENDO COMBINAÇÃO DE UMA INSULINA E UM AGONISTA DE GLP-1, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, KIT, DISPOSITIVO, COMPOSIÇÃO E USO. A presente invenção refere-se a um medicamento, que compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de receptor de GLP-1.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU USO E MÉTODO DE
PREPARAÇÃO DA MESMA, KIT E DISPOSITIVO".**

[0001] A presente invenção refere-se a um medicamento, que compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de receptor de GLP-1, doravante chamado de agonista de GLP-1, sendo que o medicamento está formado e/ou preparado de tal modo que ele contém a insulina e o agonista de GLP-1 em uma dose, em cada caso, predeterminada, e pode ser administrado em uma dose, em cada caso, adaptada à necessidade de um paciente.

[0002] A presente invenção refere-se, particularmente, a um medicamento, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, que compreendem, em cada caso, pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1 e que contêm pelo menos uma insulina e/ou o pelo menos um agonista de GLP-1 em proporções em peso diferentes, com relação ao peso total da composição.

[0003] Particularmente, a presente invenção refere-se a um medicamento, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina, e sendo que a segunda composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1, e sendo que a pelo menos uma outra composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e pelo menos uma outra substância ativa.

[0004] No mundo inteiro, aproximadamente 250 milhões de pessoas sofrem de Diabetes mellitus. Para os diabéticos do tipo 1

entre os mesmos, a única terapia atualmente possível é a substituição da secreção de insulina endócrina ausente. Os que são atingidos dependem durante toda a vida, em geral, várias vezes ao dia, de injeções de insulina. Contrariamente ao diabetes do tipo 1, na diabetes do tipo 2 não existe, em princípio, uma deficiência de insulina, mas em uma multiplicidade de casos, sobretudo no estágio avançado, o tratamento com insulina, opcionalmente em combinação com um agente antidiabético oral, é visto como a forma de terapia mais favorável.

[0005] No indivíduo saudável, a liberação de insulina pelo pâncreas está acoplada estreitamente à concentração da glicose no sangue. Níveis de glicose elevados no sangue, tais como ocorrem depois das refeições, são compensados rapidamente por um aumento correspondente da secreção de insulina. No estado em jejum, o nível de insulina no plasma cai para um valor basal, que é suficiente para garantir um contínuo abastecimento de órgãos e tecidos sensíveis a insulina com glicose e manter baixa a produção de glicose hepática durante a noite. A substituição da secreção de insulina endógena por aplicação exógena, na maioria das vezes, subcutânea, de insulina, em geral, não atinge, aproximadamente, a qualidade acima descrita da regulação fisiológica da glicose no sangue. Frequentemente, ocorrem desvios da glicose no sangue para cima ou para baixo, que em suas formas mais graves podem constituir um risco de vida. Mas, ao lado disso, também níveis de glicose de sangue elevados ao longo de anos, sem sintomas iniciais, representam um considerável risco para a saúde. O estudo de DCCT, projetado em grande escala, nos Estados Unidos (The Diabetes Control and Complications Trial Reserarch Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) comprovou claramente que níveis de glicose no sangue cronicamente elevados são essencialmente responsáveis pelo desenvolvimento de complicações

diabéticas tardias. Complicações diabéticas tardias são complicações micro e macrovasculares, que se manifestam, entre outros, como retinopatia, nefropatia ou neuropatia e levam à cegueira, falência renal, bem como à perda de extremidades e, além disso, estão associadas a um risco elevado para doenças cardíacas/circulatórias. Daí pode-se derivar que uma terapia aperfeiçoada do diabetes precisa visar, em primeira linha, a manter a glicose no sangue o mais estreitamente possível no âmbito fisiológico. De acordo com a terapia de insulina intensificada, isso deve ser obtido por injeções várias vezes ao dia de preparações de insulina de ação rápida e lenta. Formulações de ação rápida são administradas nas refeições, para compensar o aumento pós-prandial da glicose no sangue. Insulinas basais de ação lenta devem garantir o abastecimento básico com insulina, particularmente, durante a noite, sem levar a uma hipoglicemia.

[0006] Insulina é um polipeptídeo de 51 aminoácidos, que se distribuem sobre duas cadeias de aminoácidos: a cadeia A, com 21 aminoácidos, e a cadeia B, com 30 aminoácidos. As cadeias estão conectadas uma à outra por 1 pontes de dissulfeto. Preparações de insulina são usadas há muitos anos para terapia de diabetes. Nesse caso, são usadas não só insulinas de ocorrência natural, mas, recentemente, também derivados e análogos de insulina.

[0007] Análogos de insulina são análogos de insulinas de ocorrência natural, a saber, insulina humana ou insulinas animais, que se distinguem por substituição de pelo menos um radical de aminoácido de ocorrência natural por outros aminoácidos e/ou adição/remoção de pelo menos um radical de aminoácido da insulina de ocorrência natural correspondente, de resto idêntica. Nesse caso, também pode tratar-se de aminoácidos, que não ocorrem naturalmente.

[0008] Derivados de insulina são derivados de insulina de

ocorrência natural ou de um análogo de insulina, que são obtidos por modificação química. A modificação química pode consistir, por exemplo, na adição de um ou mais determinados grupos químicos a um ou mais aminoácidos. Em geral, derivados de insulina e análogos de insulina têm uma atividade um pouco modificada em relação à insulina humana.

[0009] Análogos de insulina com início de atividade acelerada são descritos nos documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437, e EP 0 678 522. EP 0 214 826 refere-se, entre outras coisas, a substituições de B27 e B28. EP 0 678 522 descreve análogos de insulina, que apresentam na posição B29 diversos aminoácidos, de preferência, prolina, mas não ácido glutamínico. EP 0375 437 compreende análogos de insulina com lisina ou arginina em B28, que, opcionalmente, podem estar adicionalmente modificados em B3 e/ou A21. Uma atividade acelerada também é apresentada pelos análogos de insulina descritos no documento EP-A-0 885 961.

[00010] No documento EP 0 419 504 são descritos análogos de insulina, que estão protegidos contra modificações químicas, sendo que estão modificados asparagina em B23 e pelo menos um outro aminoácido nas posições A5, A15, A18 ou A21.

[00011] No documento WO 92/00321 são descritos análogos de insulina, nos quais pelo menos um aminoácido das posições B1-B6 está substituído por lisina ou arginina. Essas insulinas apresentam uma atividade prolongada, de acordo com WO 92/00321. Uma atividade retardada também é apresentada pelos análogos de insulina descritos no documento EP-A 0368 187 e nos pedidos de patente alemães N°s 10 2008 003 568.8 e 10 2008 003 566.1.

[00012] As preparações de insulina de insulinas de ocorrência natural, encontradas no mercado para substituição de insulina, distinguem-se na origem da insulina (por exemplo, bovina, suína,

insulina humana), bem como na composição, com o que pode ser influenciado o perfil de atividade (início da atividade e duração da atividade). Por combinação de diversos preparados de insulina, podem ser obtidos os mais diversos perfis de atividade e podem ser ajustados valores de açúcar no sangue os mais próximos possíveis dos fisiológicos. A tecnologia de DNA recombinante possibilita, hoje em dia, a produção dessas insulinas modificadas. As mesmas incluem a insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32), com uma duração de atividade prolongada. A insulina glargina é injetada como uma solução transparente, ácida, e devido às suas propriedades de solução no âmbito de pH fisiológico do tecido subcutâneo, é precipitada como um associado hexamérico estável. A insulina glargina é injetada uma vez ao dia e, em relação a outras insulinas de ação lenta, distingue-se por seu perfil de soro plano e pela redução associada do risco de hipoglicemias noturnas (Schubert-Zsilavecz *et al.*, 2:125-130(2001)).

[00013] A preparação específica da insulina glargina, que leva à duração de atividade prolongada, está caracterizada por uma solução transparente com valor de pH ácido.

[00014] O peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1) é um hormônio endócrino, que aumenta a resposta de insulina após ingestão oral de glicose ou gordura. GLP-1 regula, em geral, as concentrações de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, estimula a biossíntese de (pro-)insulina, aumenta a sensibilidade em relação à insulina e estimula a biossíntese de glicogênio dependente de insulina (Holst (1999), Curr. Med. Chem 6:1005, Nauck *et al.* (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 187, Lopez-Delgado *et al.* (1998) Endocrinology 139:2811).

[00015] GLP-1 humano tem 37 radicais de aminoácido (Heinrich *et al.*, Endocrinol. 115:2176 (1984), Utenthal *et al.*, J Clin Endocrinol Metabol (1985) 61:472). Fragmentos ativos de GLP-1 incluem

GLP-1(7-36) amido e GLP-1(7-37).

[00016] Exendinas são outro grupo de peptídeos, que são capazes de baixar concentrações de glicose no sangue. Exendinas têm uma certa semelhança em sequência a GLP-1(7-36) (53%, Goke *et al.* J. Biol Chem 268, 19650-55). Exendina-3 e exendina-4 estimulam um aumento na produção de cAMP celular em células acinosa do pâncreas de cobaias por interação com receptores de exendina (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61:1-18). Contrariamente à exendina-4, a exendina 3 produz um aumento da liberação de amilase em células acinosa do pâncreas.

[00017] Exendina-3, exendina-4 e agonistas de exendina foram propostas para o tratamento de Diabetes mellitus e para a prevenção de hiperglicemia, sendo que elas reduzem a motilidade gástrica e o esvaziamento gástrico (US 5.424.286 e WP 98/05351).

[00018] Análogos de exendina podem estar caracterizados por substituições de aminoácido e/ou truncamento de terminal C da sequência de exendina-4 nativa. Esses análogos de exendina estão descritos em WO 99/07404, WO 99/25727, WO 99/25728.

[00019] Combinações de insulina e GLP-1 são conhecidas de WO 2004/005342 para o tratamento de diabetes.

[00020] Na prática clínica, a quantidade de insulina a ser administrada é ajustada à necessidade individual de cada um dos pacientes de diabetes. Pacientes individuais, em geral, necessitam, em cada caso, quantidades diferentes de insulina e/ou agonista de GLP-1. Normalmente, é administrada a dose predeterminada, sendo que é administrada uma determinada quantidade de uma composição com concentração definida. Daí resulta que uma composição, que contém, simultaneamente insulina e GLP-1, possibilita a administração de apenas uma relação determinada de insulina e GLP-1. Isso significa que só uma das duas quantidades de insulina e GLP-1 pode ser

adaptada de modo ótimo à necessidade do paciente. Como, na prática, é essencial o ajuste correto da quantidade de insulina administrada, parte-se do princípio de que na administração de uma determinada relação de insulina para GLP-1, o agonista de GLP-1 está abaixo ou acima da dosagem e, eventualmente, está casualmente correto.

[00021] São conhecidos diversos sistemas para injeção de uma combinação de substâncias ativas. As substâncias ativas podem ser formadas em uma composição e postas à disposição em um dispositivo, por exemplo, em uma injeção acabada. Na verdade, esse sistema possibilita a dosagem da combinação, mas só em uma relação fixa das substâncias ativas, tal como está contida na composição. Tal como mencionado no presente, isso é desvantajoso para a combinação de uma insulina com um agonista de GLP-1, uma vez que quantidades diferentes da insulina e do agonista de GLP-1 precisam ser administradas, em cada caso, de acordo com a necessidade terapêutica.

[00022] Igualmente, duas substâncias ativas podem ser administradas em duas formulações separadas, que contêm, em cada caso, uma das duas substâncias ativas e que são injetadas independentemente uma da outra, em cada caso, com um dispositivo (por exemplo, injeções acabadas). Em uma terapia por injeção, tal como, por exemplo, a injeção de insulina, a aquiescência do paciente é um pressuposto fundamental para o sucesso da terapia. Em geral, em uma terapia por injeção, a dor, uma fobia de agulhas, a possibilidade de levar consigo o dispositivo de injeção, são um problema, o que pode levar a uma aquiescência reduzida. Se o paciente precisa utilizar dois dispositivos separados para a injeção, então esses problemas aumentam.

[00023] Um único dispositivo para administração de insulina e de

um agonista de GLP-1 é vantajoso para o paciente/usuário, em relação ao uso de dois dispositivos separados para administração de insulina e de um agonista de GLP-1. Além disso, o uso de apenas um dispositivo, em vez de dois dispositivos, pode reduzir o número de etapas, que o paciente/usuário precisa realizar, o que reduz a frequência de erros na aplicação. Com isso, o risco de efeitos colaterais indesejáveis é reduzido.

[00024] Os documentos US 4.689.042, US 5.478.323, US 5.253.785, e WO 01/02039 descrevem dispositivos para a administração simultânea de dois projetos injetáveis em um paciente. Esses dispositivos contêm dois recipientes, que contêm, em cada cão, uma composição. Nesses dispositivos, a injeção das duas composições dá-se através de uma agulha. Com isso, na verdade, podem se superadas as desvantagens que resultam do uso de dois dispositivos separados. Pela mistura, a concentração das duas substâncias ativas é diluída. Isso pode ter efeitos desvantajosos sobre a farmacocinética.

[00025] A farmacocinética de insulina, particularmente, da insulina glargina, é influenciada pela diluição da insulina da composição administrada. Para garantir um efeito confiável de uma determinada dose de insulina, a concentração de insulina deve, portanto, ser mantida o mais constante possível. A dosagem deve dar-se, substancialmente, através do volume da composição de insulina administrada. Isso também vale para a administração de uma combinação de insulina e um agonista de GLP-1. Na administração de uma combinação de insulina e um agonista de GLP-1, essa condição só pode ser satisfeita quando as duas substâncias em uma composição são dosadas em uma relação fixa uma à outra. Quando as duas substâncias são postas à disposição em composições separadas e misturadas para uma injeção em um dispositivo

apropriado (por exemplo, do documento WO 01/02039), então uma concentração de insulina constante só pode ser realizada quando a composição de insulina não é substancialmente diluída pela composição do agonista de GLP-1. Desse modo, uma dosagem independente da insulina e do agonista de GLP-1 só é limitadamente possível.

[00026] Uma solução concebível seria por à disposição o agonista de GLP-1 em uma concentração de tal modo alta, que a adição dosada do agonista de GLP-1 não produz uma diluição significativa da composição de insulina (por exemplo, não mais do que 10%). Polipeptídeos, tais como insulinas (por exemplo, a insulina glargina, Lantus®) ou agonistas de GELP-1 não podem ser concentrados à vontade. Por um lado, a solubilidade de proteínas é limitada e concentrações elevadas de proteínas podem modificar o comportamento de fluênci da solução. O problema mais importante para a aplicação de soluções com alta concentração de substância ativa é a precisão de dosagem. A concentrações elevadas, precisam ser administrados volumes pequenos ou fazer uma dosagem em uma outra solução. Dispositivos para a dosagem precisa de volumes pequenos e muito pequenos são conhecidos. Mas, esses dispositivos são caros e, devido ao seu manuseio, só estão previstos para uso por pessoal treinado, por exemplo, no laboratório. Como os pacientes, em geral, se injetam, eles próprios, com as insulinas e/ou agonistas de GLP-1, o uso desse tipo de dispositivos para administração de insulinas e/ou agonistas de GLP-1 está excluído. Os dispositivos descritos, por exemplo, nos documentos US 4.689.042, US 5.478.323, US 5.253.785, e WO 01/02039, com os quais o paciente pode, ele próprio, injetar-se com as soluções de substâncias ativas, não são apropriados para a dosagem de volumes pequenos e muito pequenos.

[00027] Para a injeção de uma combinação de uma insulina e um

agonista de GLP-1 apresentam-se os seguintes problemas:

- a relação das substâncias ativas precisa ser variável,
- a farmacocinética de pelo menos uma das substâncias ativas (da insulina) é influenciada pela concentração/diluição,
- a farmacocinética de pelo menos uma outra substância ativa (do GLP-1 não é ou não é substancialmente influenciada pela concentração/diluição).

[00028] A presente invenção tinha, portanto, por base a tarefa de por à disposição um medicamento, que supera, pelo menos parcialmente, as desvantagens descritas acima do estado da técnica. Além disso, deve ser obtido que, tanto quanto possível, seja feita apenas uma administração por dia.

[00029] Foi surpreendentemente descoberto que a combinação de uma insulina com um agonista de GLP-1 apresenta efeitos sinérgicos na regulação da glicose no sangue na fase pós-prandial e pós-absorptiva, em comparação com a aplicação de insulina ou de um agonista de GLP-1, sozinhos:

- Eficiência mais alta, devido à combinação dos efeitos complementares sobre os valores da glicose em jejum e pós-prandiais, que se complementam (exemplos 2 e 3). A combinação mostra uma redução da concentração de glicose pós-prandial (= tolerância à glicose aperfeiçoada), tal como um agonista de GLP-1 sozinho e, adicionalmente, a redução de glicose pós-absorptiva, tal como uma insulina (exemplo 9).
- Redução do risco de uma hipoglicemia (exemplos 2-4).
- Melhor adaptação da concentração de glicose no sangue a valores normoglicêmicos (exemplo 8).
- Tolerância à glicose aperfeiçoada e redução das concentrações de glicose pós-absorptivas (exemplo 9).
- Os efeitos sinérgicos da combinação sobre a

concentração de glicose são observados em um âmbito de concentração do agonista de GLP-1 de uma ordem de tamanho (fator 10). (exemplo 6, comparado com os exemplos 4 e 2). Só a doses de GLP-1 menores ou relações maiores de insulina para GLP-1 predominam os efeitos da insulina.

- Obtenção da função das células β (exemplo 10).
- Perda de peso/redução do aumento de peso.
- Todos os exemplos mostram que agonistas de GLP-1 e insulinas não apresentam interações negativas.
 - Pelos efeitos sobre as concentrações de glicose no sangue em jejum, pós-prandial e pós-absorptiva, torna-se possível reduzir o número das administrações da combinação para uma vez ao dia.

[00030] Um objeto de acordo com a invenção é um medicamento, que compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1, sendo que o medicamento é formulado e/ou preparado de tal modo que ele contém a insulina e o agonista de GLP-1 em uma quantidade, em cada caso, predeterminada e pode ser administrado em uma dose, em cada caso, adaptada à necessidade de um paciente.

[00031] O medicamento de acordo com a invenção é usado, particularmente, para tratamento de pacientes com Diabetes mellitus, particularmente, de pacientes com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2.

[00032] Pelo medicamento de acordo com a invenção, a concentração de glicose no sangue pode ser melhor adaptada a valores normoglicêmicos em pacientes com diabetes, particularmente, diabetes do tipo 1 ou do tipo 2.

[00033] De preferência o mesmo é usado para ajuste da concentração de glicose no sangue em jejum, pós-prandial e/ou pós-absorptiva, em pacientes com diabetes, particularmente, diabetes do

tipo 1 ou do tipo 2. Ajuste, nesse contexto, significa que concentrações de glicose no sangue normoglicêmicas são substancialmente atingidas ou pelo menos é obtida uma aproximação às mesmas. Por valores normoglicêmicos são entendidas, particularmente, concentrações de glicose no sangue no âmbito normal (amplitude de flutuação 60 – 140 mg/dl, correspondendo a 3,3 a 7,8 mmol/l). Essa amplitude de flutuação compreende concentrações de glicose no sangue sob condições de jejum, condições pós-prandiais e pós-absorptivas.

[00034] Pós-prandial e pós-absorptivo são termos familiares ao técnico na área da diabetologia. Por pós-prandial é designada, no presente, particularmente, a fase após uma refeição e/ou após uma carga de glicose no teste. Essa fase está caracterizada, particularmente, no indivíduo saudável, por um aumento e novamente queda da concentração de glicose no sangue. Como pós-absorptivo ou fase pós-absorptiva é designada, no presente, a fase subsequente à fase pós-prandial. A fase pós-prandial termina, tipicamente, até 4 h depois da refeição e/ou da carga de glicose. A fase pós-absorptiva dura, tipicamente, até 8 a 16 h.

[00035] O medicamento de acordo com a invenção também é usado, de preferência, para aperfeiçoamento da tolerância à glicose no tratamento de um paciente com diabetes, aproximadamente, com um diabetes do tipo 1 ou do tipo 2. Por aperfeiçoamento da tolerância à glicose é entendido que, pelo medicamento de acordo com a invenção, a concentração de glicose no sangue pós-prandial é baixada. Por aperfeiçoamento da tolerância à glicose também é entendido que pelo medicamento de acordo com a invenção, a concentração de glicose no sangue pós-absorptiva é baixada. Baixar significa, particularmente, que a concentração de glicose no sangue atinge, substancialmente, valores normoglicêmicos ou pelo menos é aproximada aos mesmos.

[00036] O medicamento de acordo com a invenção pode baixar o

risco de uma hipoglicemia, por exemplo, pode ocorrer na fase pós-absorsiva. O medicamento de acordo com a invenção é usado, de preferência, para prevenção de uma hipoglicemia no tratamento de um paciente com diabetes, particularmente com um diabetes do tipo 1 ou do tipo 2, sendo que a hipoglicemia pode ocorrer, particularmente, na fase pós-absorsiva.

[00037] O medicamento de acordo com a invenção pode manter a função das células β do pâncreas. O medicamento de acordo com a invenção é usado, de preferência, para prevenção de uma perda de função das células β do pâncreas em um paciente com diabetes, particularmente com um diabetes do tipo 1 ou do tipo 2. A perda de função das células β pode ser causada, particularmente, por apoptose.

[00038] Além disso, o medicamento de acordo com a invenção pode causar uma perda de peso e/ou ser usado para prevenção de um aumento de peso no paciente com diabetes, particularmente com um diabetes do tipo 1 ou do tipo 2. em pacientes com diabetes, particularmente do tipo 2, aumento de peso e sobrepeso são problemas frequentes. Desse modo, a administração do medicamento de acordo com a invenção pode apoiar uma terapia para tratamento de um sobrepeso.

[00039] Entende-se que o medicamento de acordo com a invenção pode ser usado para tratar em um paciente com diabetes, particularmente com um diabetes do tipo 1 ou do tipo 2, mais de uma das indicações preferidas descritas no presente. Portanto, não só as indicações individuais preferidas estão compreendidas na invenção, mas também quaisquer combinações das indicações. O medicamento de acordo com a invenção pode, portanto, ser usado para tratamento de uma ou mais das indicações descritas no presente em paciente com diabetes, particularmente com um diabetes do tipo 1 ou do tipo 2, por exemplo, para ajuste da concentração de glicose no sangue em

jejum, pós-prandial e/ou pós-absorsiva, para prevenção de uma hipoglicemia, para prevenção de uma perda de função das células β do pâncreas, para redução do peso e/ou para prevenção de um aumento de peso. É preferido o ajuste da concentração de glicose no sangue em jejum, pós-prandial e/ou pós-absorsiva, o aperfeiçoamento da tolerância à glicose e/ou a prevenção de uma hipoglicemia.

[00040] O medicamento de acordo com a invenção também pode ser usado para produção de um medicamento para tratamento de uma ou mais das indicações descritas no presente, por exemplo, para ajuste da concentração de glicose no sangue em jejum, pós-prandial e/ou pós-absorsiva, para aperfeiçoamento da tolerância à glicose, para prevenção de uma hipoglicemia, para prevenção de uma perda de função das células β do pâncreas, para redução do peso e/ou para prevenção de um aumento de peso.

[00041] A pelo menos uma insulina e o pelo menos um agonista de GLP-1 também podem ser usados para produção de um medicamento para tratamento de uma ou mais das indicações descritas no presente, por exemplo, para ajuste da concentração de glicose no sangue em jejum, pós-prandial e/ou pós-absorsiva, para aperfeiçoamento da tolerância à glicose, para prevenção de uma hipoglicemia, para prevenção de uma perda de função das células β do pâncreas, para redução do peso e/ou para prevenção de um aumento de peso.

[00042] O pelo menos um agonista de GLP-1 e a pelo menos uma insulina podem ser postos à disposição, juntos, em uma composição farmacêutica. Nesse caso, são postas à disposição uma primeira composição, uma segunda composição e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, que contêm, em cada caso, a insulina e o agonista de GLP-1. Portanto, um objeto de acordo com a invenção é um medicamento, que compreende uma primeira composição, uma segunda composição e, opcionalmente, pelo menos

uma outra composição farmacêutica, que compreendem, em cada caso, uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1 e contêm a pelo menos uma insulina e/ou o pelo menos um agonista de GLP-1 em proporções em peso diferentes, com relação ao peso total da composição.

[00043] No presente pedido, "opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica" significa que o medicamento de acordo com a invenção pode compreender, além da primeira e da segunda composição farmacêutica, pelo menos uma outra composição farmacêutica. O medicamento de acordo com a invenção pode compreender, portanto, por exemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais composições farmacêuticas de acordo com a invenção.

[00044] São preferidos medicamentos que contêm uma primeira e uma segunda composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[00045] Também são preferidos medicamentos que contêm uma primeira, uma segunda e uma terceira composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[00046] Também são preferidos medicamentos que contêm uma primeira, uma segunda, uma terceira e uma quarta composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[00047] Também são preferidos medicamentos que contêm uma primeira, uma segunda, uma terceira, uma quarta e uma quinta composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[00048] As frações de peso da pelo menos uma insulina e do pelo menos um agonista de GLP-1 na primeira composição farmacêutica, na segunda composição farmacêutica e na opcionalmente pelo menos outra composição farmacêutica podem ser selecionadas de tal modo que as composições farmacêuticas contêm relações diferentes de insulina para o agonista de GLP-1, com relação à fração de peso.

[00049] Nesse caso, a primeira composição pode conter a menor

relação e a segunda composição, a segunda maior relação. Desde que esteja presente pelo menos uma outra composição, a mesma pode conter a relação subsequentemente maior. Caso esteja presente ainda uma outra composição, a mesma pode conter, por sua vez, a relação subsequentemente maior. As composições podem conter, portanto, da primeira para a segunda e, opcionalmente, outras composições, relações crescentes de insulina para o agonista de GLP-1, com relação à fração de peso.

[00050] A fração de peso de uma das duas substâncias ativas, portanto da pelo menos uma insulina ou do pelo menos um agonista de GLP-1, na primeira composição farmacêutica, na segunda composição farmacêutica e na opcionalmente pelo menos outra composição farmacêutica é selecionada, de preferência, em cada caso, de tal modo que por administração de um determinado volume da primeira, da segunda e/ou da pelo menos uma outra composição a dose predeterminada dessa substância ativa pode ser administrada. De modo particularmente preferido, essa substância ativa é a pelo menos uma insulina.

[00051] A fração de peso da outra das duas substâncias ativas, portanto, da pelo menos uma insulina ou do pelo menos um agonista de GLP-1, na primeira composição farmacêutica, na segunda composição farmacêutica e na opcionalmente pelo menos outra composição farmacêutica é selecionada, de preferência, de tal modo que as relações de insulina para o agonista de GLP-1, sobem com relação à fração de peso. Da primeira para a segunda e, opcionalmente, outras composições. De modo particularmente preferido, essa substância ativa é o pelo menos um agonista de GLP-1.

[00052] Além disso, a fração de peso da outra das duas substâncias ativas nas composições farmacêuticas é determinada de

tal modo que uma das composições farmacêuticas pode ser selecionada de tal modo que a dose a ser administrada da primeira das duas substâncias ativas e a dose da segunda substância ativa são dadas em um determinado volume. Desse modo, é selecionada uma composição farmacêutica, que contém a relação desejada.

[00053] Teoricamente, para cada relação individual, terapeuticamente desejável, das frações de peso de pelo menos uma insulina para o pelo menos um agonista de GLP-1, poderia ser posta à disposição uma composição farmacêutica, para obter uma dosagem ótima, de acordo com a necessidade, para as duas substâncias ativas, para cada paciente.

[00054] Na presente invenção, um determinado número de composições farmacêuticas é suficiente para abranger, na prática, as dosagens necessárias para as duas substâncias ativas. É determinada para cada paciente uma determinada faixa de dosagem, dentro de um intervalo terapeuticamente apropriado, para cada uma das duas substâncias ativas. A dose a ser administrada deve oscilar, nesse caso, para cada paciente, substancialmente dentro dessa faixa de dosagem, sem que se apresente uma superdosagem ou uma subdosagem.

[00055] Surpreendentemente, foi constatado que os efeitos sinérgicos da combinação de pelo menos uma insulina e de pelo menos um agonista de GLP-1 sobre a concentração de glicose no plasma sanguíneo ocorrem em um âmbito de concentração do agonista de GLP-1 em uma ordem de tamanho (fator 10). Como, principalmente, a quantidade de insulina precisa ser adaptada ao paciente individual e dosada precisamente, o âmbito de concentração do agonista de GLP-1 possibilita que uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, que contém uma determinada relação de pelo menos uma insulina para o pelo menos um agonista de GLP-1, cubra

uma faixa terapêutica de dosagens de insulina, simultaneamente com a quantidade de agonista de GLP-1 sinérgica correspondente. A relação pode ser selecionada de tal modo que a cada dosagem de insulina desejada corresponde uma dosagem do pelo menos um agonista de GLP-1, que se situa dentro do âmbito desejado, por exemplo, do âmbito sinérgico. Tal como mencionado mais acima, as relações da primeira, segunda e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição do medicamento podem ser ainda selecionadas de tal modo que as relações sobem da primeira para a segunda e para a opcionalmente pelo menos uma outra composição. Quando a dosagem do agonista de GLP-1, na dosagem de insulina desejada de uma composição (por exemplo, na primeira composição) está fora (em geral, acima) do âmbito de dosagem desejado do agonista de GLP-1, então a composição seguinte (por exemplo, a segunda composição) ou uma outra composição é selecionada com uma relação maior da pelo menos uma insulina para o pelo menos um agonista de GLP-1, para aplicação, na qual a quantidade do agonista de GLP-1, na dose de insulina desejada, está no âmbito desejado. As relações da primeira, segundo e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição do medicamento podem, ainda, ser selecionadas de tal modo que os âmbitos das dosagens de insulina, que correspondem às dosagens desejadas do pelo menos um agonista de GLP-1, estão adjacentes um ao outro ou sobrepõem-se um ao outro. De preferência, os âmbitos se sobrepõem. Sobreposição significa, particularmente, que pelo menos duas composições podem ser selecionadas, que na dosagem desejada da pelo menos uma insulina contêm, em cada caso, uma quantidade do pelo menos um agonista de GLP-1, que se situa dentro do âmbito de dosagem desejado.

[00056] Por exemplo, 3 composições são suficientes, para ajustar a dose da pelo menos uma insulina para um paciente individual para um

valor selecionado da faixa de 15 a 80 unidades de insulina e, simultaneamente, adicionar dose do agonista de GLP-1, com uma quantidade dentro da faixa de 10 a 20 µg (vide exemplo 11).

[00057] Também pode ser posto à disposição um medicamento de acordo com a invenção, no qual a relação é selecionada de tal modo que a cada dosagem desejada do agonista de GLP-1 corresponde uma dosagem da pelo menos uma insulina, que se situa dentro do âmbito desejado, por exemplo, do âmbito sinérgico. As relações da primeira, segunda e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição do medicamento podem, ainda, ser selecionadas de tal modo que os âmbitos das dosagens do agonista de GLP-1 correspondem aos das dosagens desejadas da pelo menos uma insulina estão adjacentes um ao outro ou sobrepõem-se um ao outro. De preferência, os âmbitos se sobrepõem. Sobreposição significa nesse contexto, particularmente, que pelo menos duas composições podem ser selecionadas, que na dosagem desejada do pelo menos um agonista de GLP-1, contêm, em cada caso, uma quantidade da pelo menos uma insulina, que se situa dentro do âmbito de dosagem desejado.

[00058] De preferência, o medicamento de acordo com a invenção contém, no máximo, 10 composições farmacêuticas, tal como definido acima, de modo particularmente preferido, no máximo 5, no máximo, 4, no máximo, 3 ou 2 composições farmacêuticas. As composições de acordo com a invenção podem conter a pelo menos uma insulina, em cada caso, em frações de peso idênticas ou diferentes. Por exemplo, pelo menos duas das composições de acordo com a invenção podem conter a pelo menos uma insulina em uma fração de peso substancialmente idêntica.

[00059] De preferência, a primeira, segunda e a opcionalmente outra composição contém a pelo menos uma insulina em uma fração

de peso substancialmente idêntica e o pelo menos um agonista de GLP-1, em frações de peso diferentes.

[00060] As composições de acordo com a invenção podem conter o pelo menos um agonista de GLP-1, em cada caso, em frações de peso idênticas ou diferentes. Por exemplo, pelo menos duas das composições daí podem conter o pelo menos um agonista de GLP-1 em uma fração de peso substancialmente idêntica.

[00061] Também é preferido que a primeira, segunda e a opcionalmente outra composição contenham o pelo menos um agonista de GLP-1 em uma fração de peso substancialmente idêntica e a pelo menos uma insulina, em frações de peso diferentes.

[00062] Além da primeira, segunda e da, opcionalmente, pelo menos uma outra composição, o medicamento de acordo com a invenção pode conter pelo menos uma outra composição farmacêutica, que contém pelo menos uma insulina ou pelo menos um agonista de GLP-1. O medicamento de acordo com a invenção também pode conter pelo menos uma outra composição farmacêutica, que contém pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1, em uma relação das frações de peso, al como a primeira, segunda ou, opcionalmente outra composição aqui descritas.

[00063] Um outro objeto da invenção é um medicamento, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e a segunda composição farmacêutica compreende pelo menos um agonista de GLP-1 e sendo que o medicamento está formulado e/ou preparado para a administração independente da primeira e segunda composição farmacêutica.

[00064] O exemplo 12 mostra de que maneira uma combinação de duas ou mais substâncias ativas pode ser formulada, de tal modo que

na combinação de duas ou mais composições as duas substâncias ativas podem ser administradas em quaisquer quantidades e em quaisquer relações de uma para outra. Nesse caso, é levado em consideração que pelo menos uma das substâncias ativas não pode ser diluída pela combinação (por exemplo, por mistura, diretamente antes da administração).

[00065] Pela presente invenção é posto à disposição um medicamento, que compreende uma primeira substância ativa e uma segunda substância ativa e, opcionalmente, pelo menos uma outra substância ativa, sendo que essas substâncias ativas são postas à disposição em uma primeira, uma segunda e, opcionalmente, em pelo menos uma outra composição. A primeira substância ativa está contida em todas as composições. A segunda substância ativa está contida na segunda formulação e a opcionalmente, pelo menos outra substância ativa está contida na pelo menos uma outra composição opcional. Desse modo, a segunda e cada outra composição contêm a primeira substância ativa, combinada com uma outra substância ativa.

[00066] Portanto, um outro objeto da presente invenção é um medicamento, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos uma primeira substância ativa, e sendo que a segunda composição farmacêutica compreende pelo menos uma segunda substância ativa, e sendo que a pelo menos uma outra composição farmacêutica compreende pelo menos uma primeira e pelo menos uma outra substância ativa. Nesse caso, as substâncias ativas podem ser quaisquer substâncias ativas.

[00067] De preferência, a primeira composição contém como

substância ativa apenas a pelo menos uma primeira substância ativa.

[00068] A primeira, segunda e a, opcionalmente, pelo menos outra composição podem conter a primeira substância ativa em uma fração de peso substancialmente idêntica ou em frações de peso diferentes, com relação ao peso total da composição.

[00069] É preferível que a primeira composição farmacêutica, a segunda composição farmacêutica e a, opcionalmente, outra composição farmacêutica contenham a primeira substância ativa em frações de peso substancialmente idênticas, com relação ao peso total da composição. Desse modo, pode ser obtido que pode ser usada qualquer relação desejada da primeira e da pelo menos uma outra composição, sendo que a dosagem da primeira substância ativa dá-se sobre a quantidade total das composições administradas. Através da relação das duas composições, também pode ser adicionada continuamente a quantidade da substância ativa, que só está contida na segunda e, opcionalmente, na pelo menos outra composição. Com isso, pode ser adicionada, portanto, sem problemas, qualquer quantidade desejada e qualquer relação desejada da primeira para a segunda substância ativa e, opcionalmente, da primeira substância ativa para uma outra substância ativa, sem que a concentração da primeira substância ativa se altere.

[00070] A primeira substância ativa pode ser pelo menos uma insulina. A segunda substância ativa pode ser pelo menos um agonista de GLP-1. É preferido um medicamento, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina, e sendo que a segunda composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1, e sendo que a pelo menos outra

composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e pelo menos uma outra substância ativa.

[00071] De preferência, a primeira composição contém como substância ativa apenas a pelo menos uma insulina.

[00072] A outra substância ativa pode ser qualquer substância ativa. Particularmente, a outra substância ativa é uma substância ativa, que é usada para tratamento de pacientes com Diabetes mellitus (tipo 1 e/ou tipo 2), sendo que também estão incluídas substâncias ativas para tratamento de doenças concomitantes ao diabetes.

[00073] A primeira, segunda e a opcionalmente, pelo menos outra composição podem conter a insulina em uma fração de peso substancialmente idêntica ou em frações de peso diferentes, com relação ao peso total da composição. Desse modo, pode ser obtido que pode ser usada qualquer relação desejada da primeira e da segunda e, opcionalmente, qualquer relação desejada da primeira e da pelo menos uma outra composição, sendo que a dosagem da insulina dá-se sobre a quantidade total das composições administradas. Através da relação das duas composições, pode ser dosada continuamente a quantidade da substância ativa, que só está contida na segunda e, opcionalmente, na pelo menos uma outra composição. Portanto, pode ser dosada, sem problemas, qualquer quantidade desejada e qualquer relação desejada de insulina para agonista de GLP-1 e, opcionalmente, de insulina para uma outra substância ativa, sem que a concentração da pelo menos uma insulina se altere.

[00074] Na presente invenção, por "frações de peso substancialmente idênticas" de uma substância ativa em duas composições, deve ser entendido que uma das duas composições contém a substância ativa em uma fração de peso, que, por exemplo, não é mais alta do que 10%, não mais do que 5%, não mais do que 1% ou não mais do que 0,1%, do que sua fração de peso na outra

composição.

[00075] A primeira substância ativa também pode ser pelo menos um agonista de GLP-1. A segunda substância ativa pode ser pelo menos uma insulina. É preferido um medicamento, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos um agonista de GLP-1, e sendo que a segunda composição farmacêutica compreende pelo menos um agonista de GLP-1 e pelo menos uma insulina, e sendo que pelo menos uma outra composição farmacêutica compreende pelo menos um agonista de GLP-1 e pelo menos uma outra substância ativa.

[00076] De preferência, a primeira composição contém como substância ativa apenas o pelo menos um agonista de GLP-1.

[00077] A primeira, segunda e a opcionalmente, pelo menos uma outra composição podem conter o agonista de GLP-1 em uma fração de peso substancialmente idêntica ou em frações de peso diferentes, com relação ao peso total d composição. É preferível que a primeira composição farmacêutica, a segunda composição farmacêutica e a, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica contenham o pelo menos um agonista de GLP-1 em frações de peso substancialmente idênticas, com relação ao peso total da composição.

[00078] Com isso, a presente invenção põe à disposição um medicamento, que em relação às composições do estado da técnica, que apresenta várias vantagens quando comparado com composições separadas com, em cada caso, uma substância ativa, particularmente, com uma insulina ou um agonista de GLP-1:

- A relação da primeira substância ativa para a segunda substância ativa e, opcionalmente, da primeira substância ativa para pelo menos uma outra substância ativa, pode ser selecionada

livremente pelo usuário.

- Como a primeira substância ativa está presente em todas as composições, particularmente, em frações de peso idênticas, essa substância ativa não é diluída, quando a primeira composição é misturada com a segunda e, opcionalmente, outras composições. Isso é importante para substâncias ativas, tal como, por exemplo, insulina, nas quais a farmacocinética é influenciada pela concentração/diluição.

- O volume de injeção é reduzido (vide exemplo 12). Desse modo, é diminuída a diluição da segunda substância ativa (por exemplo, de um agonista de GLP-1) e, opcionalmente, de uma outra substância ativa.

[00079] Um outro objeto de acordo com a invenção é um kit, que compreende um medicamento de acordo com a invenção. O kit de acordo com a invenção pode ser destinado para uso por médicos profissionais ou leigos em medicina, particularmente pelo próprio paciente ou cuidadores, tais como parentes. No kit de acordo com a invenção estão reunidas em embalagens separadas as composições farmacêuticas individuais, que compreendem o medicamento de acordo com a invenção, de modo que o paciente pode selecionar a composição, em cada caso, adaptada à necessidade momentânea e administrar a mesma de acordo com a necessidade. O kit de acordo com a invenção compreende, por exemplo, o medicamento de acordo com a invenção na forma de injeções, ampolas de vidro e/ou canetas, que contêm uma composição de acordo com a invenção.

[00080] O medicamento de acordo com a invenção pode ser administrado de várias maneiras. O medicamento pode ser administrado por via parenteral. O medicamento pode ser injetado, sendo que podem ser usados sistemas de injeção com ou sem agulha de injeção. Além disso, o medicamento pode ser administrado por inalação. Nesse caso, podem ser inaladas composições líquidas, ou

as composições podem ser inaladas na forma de pó. Além disso, o medicamento de acordo com a invenção pode ser administrado por spray, particularmente, spray nasal. Além disso, o medicamento de acordo com a invenção pode ser administrado por um sistema transdérmico. O técnico conhece esses métodos de administração e pode formular o medicamento de acordo com a invenção de tal modo que ele pode ser administrado eficientemente por um desses métodos de administração. É preferido que as composições do medicamento de acordo com a invenção sejam líquidas. Além disso, é preferido que o medicamento de acordo com a invenção seja administrado por via parenteral, particularmente, injetado.

[00081] Um outro objeto da presente invenção é um dispositivo para administração do medicamento de acordo com a invenção. Esse dispositivo compreende as composições farmacêuticas, que estão compreendidas pelo medicamento de acordo com a invenção, em recipientes separados e possibilita a dosagem das composições farmacêuticas independentemente uma da outra. O dispositivo de acordo com a invenção pode ser um dispositivo para administração parenteral. O dispositivo de acordo com a invenção pode ser um dispositivo para injeção com ou sem agulha de injeção. Além disso, o dispositivo pode ser um dispositivo para inalação, sendo que são inaladas composições líquidas, ou as composições podem ser inaladas em forma de pó. Além disso, o dispositivo pode ser um dispositivo para administração de um spray, particularmente, de um spray nasal. É preferido que o dispositivo de acordo com a invenção seja um dispositivo para administração parenteral, particularmente, um dispositivo de injeção.

[00082] "Composição" é um termo, que é familiar ao técnico e na farmacologia designa o tratamento final, por exemplo, repartir e embalar medicamentos para uso pelo consumidor final. No presente

pedido, "composto" ou "composição" significa, particularmente, que as composições farmacêuticas de acordo com a invenção estão apropriadas de maneira apropriada em uma quantidade terapeuticamente eficaz, para possibilitar a seleção aqui descrita de pelo menos uma das composições do medicamento de acordo com a invenção para a dosagem desejada da pelo menos uma insulina e do pelo menos um agonista de GLP-1. Particularmente, está prevista uma administração parenteral, de preferência, uma injeção, de modo particularmente preferido, uma injeção subcutânea. Uma embalagem apropriada é, por exemplo, uma seringa ou uma ampola de vidro com um fecho apropriado, da qual, quando necessário, podem ser retiradas doses individuais, terapeuticamente eficazes. Também são apropriadas canetas de injeção ("canetas", "pens"), para administração de insulina, que compreendem um recipiente (por exemplo, um cartucho), que contém uma composição farmacêutica de acordo com a invenção.

[00083] "Formular" ou "formulação" é um termo que é familiar ao técnico e na área da farmacologia designa a produção de medicamentos e composições de medicamentos e a preparação com adjuvante. No presente pedido, "formular" ou "formulação" significa, particularmente, que a composição de acordo com a invenção é posta à disposição em uma forma apropriada, que possibilita uma administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz das substâncias ativas. Particularmente, está prevista uma formulação para administração parenteral, de preferência, para injeção, de modo particularmente preferido, para injeção subcutânea.

[00084] Ao presente invenção, o termo "agonista de GLP-1" inclui GLP-1, análogos e derivados do mesmo, exendina-3 e análogos e derivados da mesma, exendina-4 e análogos e derivados da mesma. As composições de acordo com a invenção compreendem um ou

mais, selecionados, independentemente um do outro, do grupo que consiste em Peptídeo tipo Glucagon1 (GLP-1), análogos e derivados de GLP-1, exendina-3, análogos e derivados de exendina-3, exendina-4, análogos e derivados de exendina-4 e sais farmacologicamente toleráveis dos mesmos. Além disso, estão incluídas substâncias, que apresentam a atividade biológica de GLP-1.

[00085] Análogos e derivados de GLP-1 estão descritos, por exemplo, em WO 98/08871, exendina-3, análogos e derivados de exendina-3, exendina-4, análogos e derivados de exendina-4 podem ser encontrados nos documentos WO 01/04156, WO 98/30231, US 5.424.286, no pedido EP 99 610043.4, em WO 2004/005342 e WO 04/035623. Esses documentos estão incluídos no presente por referência. A exendina-3, exendina-4 descritas nesses documentos e os análogos e derivados dos mesmos ali descritos podem ser usados nas composições da presente invenção como agonistas de GLP-1. Também podem ser usadas quaisquer combinações de exendina-3, exendina-4 descritas nesses documentos e os análogos e derivados das mesmas, ali descritas, como agonistas de GLP-1. O pelo menos um agonista de GLP-1 é, de preferência, selecionado independentemente do grupo que consiste em exendina-4, análogos e derivados de exendina-4 e sais farmacologicamente toleráveis dos mesmos.

[00086] Um outro agonista de GLP-1 é um análogo de exendina-4, selecionado de um grupo que consiste em:

H-desPro³⁶-exendin-4-Lys₆-NH₂,

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

H-des(Pro^{36,37})-exendin-4-Lys₅-NH₂, e sais

farmacologicamente toleráveis dos mesmos.

[00087] Um outro agonista de GLP-1 é um análogo de exendina-4, selecionado de um grupo que consiste em:

desPro³⁶ [Asp²⁸]exendin-4 (1-39),
 desPro³⁶ [IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),
 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),
 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39), e
 sais farmacologicamente toleráveis dos mesmos.

[00088] Um outro agonista de GLP-1 é um análogo de exendina-4, selecionado de um grupo tal como descrito no parágrafo acima, no qual o peptídeo -Lys₆-NH₂ foi anexado aos terminais C dos análogos de exendina-4.

[00089] Um outro agonista de GLP-1 preferido é selecionado de um análogo de exendina-4, selecionado de um grupo que consiste em:

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

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

Asp²⁸]exendin-4(1-39) -NH₂,

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendin-4(1-39) -NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

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

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, e sais farmacologicamente toleráveis dos mesmos.

[00090] Um outro agonista de GLP-1 preferido é selecionado de um grupo que consiste em Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-glutamil(N^α-hexadecanoil)))GLP-1(7-37) [liraglutide] e um sal farmacologicamente tolerável do mesmo.

[00091] Um outro agonista de GLP-1 preferido é AVE0010. AVE0010 apresenta a sequência de Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Essa substância está publicada como SEQ ID No: 93 em WO 01/04156. Também é dada preferência aos sais farmacologicamente toleráveis de AVE0010.

[00092] O termo "pelo menos um agonista de GLP-1" inclui combinações dos agonistas de GLP-1 descritos no presente, que são usados nas combinações de acordo com a invenção, por exemplo, quaisquer combinações de dois ou mais agonistas de GLP-1, selecionados dos agonistas de GLP-1 descritos no presente.

[00093] O pelo menos um agonista de GLP-1 é, ainda, selecionado independentemente, de preferência, de exendina-4, de Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂, e Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-glutamil(N^α-hexadecanoil)))GLP-1(7-37) [liraglutide], e sais farmacologicamente toleráveis dos mesmos.

[00094] As composições de acordo com a invenção contêm o o agonista de GLP-1 em uma quantidade de 10 µg/ml a 20 mg/ml, de

preferência, 25 µg/ml a 15 mg/ml. Para os agonistas de GLP-1 dissolvidos de modo ácido a neutro, valem, de preferência, 20 µg/ml a 300 µg/ml, e para os neutros a básicos valem, de preferência, 500 µg/ml a 10 mg/ml. Para análogos de exendina-4, são preferidos 20 µg/ml a 150 µg/ml.

[00095] No presente pedido, o termo "insulina" não comprehende apenas insulinas não modificadas, mas também análogos de insulina, derivados de insulina e metabólitos de insulina. As composições de acordo com a invenção compreendem um ou mais, selecionados independentemente, do grupo que consiste em insulinas (por exemplo, insulinas não modificadas), análogos de insulina, derivados de insulina e metabólitos de insulina e quaisquer combinações dos mesmos.

[00096] A pelo menos uma insulina pode ser selecionada, independentemente, do grupo que consiste em insulinas bovinas, análogos, derivados e metabólitos das mesmas, insulinas porcinas, análogos, derivados e metabólitos das mesmas, e insulinas humanas, análogos, derivados e metabólitos das mesmas. De preferência, a pelo menos uma insulina é selecionada, independentemente, de insulinas humanas, análogos, derivados e metabólitos das mesmas.

[00097] Além disso, uma insulina de acordo com a invenção pode ser selecionada, independentemente, de insulinas não modificadas, particularmente, de insulinas bovinas, insulinas porcinas e insulinas humanas.

[00098] A pelo menos uma insulina pode ser selecionada, independentemente, do grupo que consiste em insulinas bovinas, insulinas porcinas e insulinas humanas. De modo particularmente preferido, a pelo menos uma insulina é selecionada, independentemente, de insulinas humanas. Uma insulina de acordo com a invenção pode ser selecionada, independentemente, de insulinas não modificadas, particularmente, de insulinas bovinas,

insulinas porcinas e insulinas humanas.

[00099] Derivados de insulina de acordo com a invenção são derivados de uma insulina de ocorrência natural e/ou de um análogo de insulina, que são obtidos por modificação química. A modificação química pode consistir, por exemplo, na adição de um ou mais determinados grupos químicos a um ou mais aminoácidos.

[000100] Análogos de insulina, que estão descritos nos documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 885 961, EP 0 419 504, WO 92/00321, Pedidos de patente alemães 10 2008 003 568.8 e 10 2008 003 566.1, e EP-A 0 368 187 podem ser partes das composições de acordo com a invenção. Os documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437, EP 0 678 522, EP 0 419 504, WO 92/00321, e EP-A 0 368 187 estão incluídos no presente por referência.

[000101] Um análogo de insulina de acordo com a invenção preferido pode ser selecionado do grupo que consiste em Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulina humana (insulina glargina, Lantus); Arg(A0)-His(A8)-Glu(A15)-Asp(A18)-Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulina humana amido, Lys(B3)-Glu(B29) insulina humana; Lys^{B28}Pro^{B29} insulina humana (insulina lyspro), B28 Asp insulina humana (insulina aspart), insulina humana, na qual prolina, na posição B28, foi substituída por Asp, Lys, Leu, Val ou Ala e onde Lys, na posição B29, pode ser substituído por Pro; AlaB26 insulina humana; des(B28-B30) insulina humana; des(B27) insulina humana ou B29Lys(ϵ -tetradecanoil), des(B30) insulina humana (insulina detemir).

[000102] Um derivado de insulina de acordo com a invenção preferido pode ser selecionado do grupo que consiste em B29-N-myristoil-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-litocollil-Y-glutamil)-des(B30) insulina humana, B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil)-des(B30) insulina humana, e B29-N-(ω -carboxihepta-decanoil) insulina humana.

[000103] Um derivado de insulina de acordo com a invenção particularmente preferido é selecionado do grupo que consiste em 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).

[000104] O termo "pelo menos uma insulina" inclui combinações das insulinas, análogos, derivados e metabólitos dos mesmos, aqui descritos, que são usados nas composições de acordo com a invenção, por exemplo, quaisquer combinações de dois ou mais, selecionados das insulinas, análogos, derivados e metabólitos descritos no presente.

[000105] As composições de acordo com a invenção contêm 60-6000 nmol/ml, de preferência, 240-3000 nmol/ml de uma insulina, tal como definida no presente. Uma concentração de 240-3000 nmol/ml corresponde, de acordo com a insulina usada, aproximadamente a uma concentração de 1,4-35 mg/ml ou 40-500 unidades/ml.

[000106] No sistema de 2 a 10, de preferência, 3-5, canetas de cobertura total, as composições situam-se no âmbito de 20 μ g/ml de agonista de GLP-1 e 100 U/ml de insulina a 300 μ g/ml de agonista de GLP-1 e 500 U/ml de insulina. São preferidos os seguintes âmbitos de concentração: 25 μ g/ml e 100 U/ml, 33 μ g/ml e 100 U/ml, 40 μ g/ml e 100 U/ml, 66 μ g/ml e 100 U/ml, e 75 μ g/ml e 100 U/ml.

[000107] O âmbito de dosagem da insulina é, particularmente, uma dosagem com um efeito sinérgico. Nesse caso, os valores são de 5 a

100 U, de preferência, 15 a 80 U. Para o agonista de GLP-1, os valores para o âmbito d dosagem situam-se em. 5 µg a 2 mg, de preferência, 10 µg a 1.8 mg, de modo particularmente preferido, 10 µg a 30 µg.

[000108] [Aqui, dados ainda mais precisos a respeito das quantidades usadas e a respeito das dosagens]

[000109] A forma de administração preferida das composições farmacêuticas da presente invenção são composições líquidas, que são apropriadas, particularmente, para a administração parenteral, de modo particularmente preferido, para injeção, de modo especialmente preferido, para injeção subcutânea. Particularmente, a composição farmacêutica da presente invenção é apropriada para injeção uma vez ao dia.

[000110] A composição farmacêutica da presente invenção pode apresentar um pH ácido ou fisiológico. Um pH ácido situa-se, de preferência, no âmbito de pH 1 – 6,8, de modo particularmente preferido, pH 3,5 – 6,8, de modo especialmente preferido, pH 4,0 – 4,5. Um pH fisiológico situa-se no âmbito de pH 4,0 – 8,5, de modo particularmente preferido, pH 5,0 a 8,5, de modo especialmente preferido, pH 6,0 a 8,5.

[000111] A composição de acordo com a invenção pode conter um conservante apropriado. Conservantes apropriados são, por exemplo, fenol, m-cresol, álcool benzílico e/ou ésteres –p-hidroxibenzoicos.

[000112] Além disso, a composição de acordo com a invenção pode conter um tampão apropriado. Como substâncias de tampão, particularmente, para ajuste de um valor de pH entre 4,0 e 8,5, podem ser usados, por exemplo, acetato de sódio, citrato de sódio, fosfato de sódio etc. De outro modo, também podem ser apropriados para ajuste do valor de PH ácidos diluídos, fisiologicamente compatíveis (tipicamente, HCl) ou lixívias (tipicamente, NaOH). Concentrações

preferidas dos tampões, bem como dos sais correspondentes situam-se no âmbito de 5 – 250 mM, de modo particularmente preferido , no âmbito de 10 – 100 mM.

[000113] A composição de acordo com a invenção pode conter íons de zinco. A concentração dos íons de zinco situa-se, de preferência, no âmbito de 0 µg/ml a 500 µg/ml, de modo particularmente preferido, de 5 µg a 200 µg de zinco/ml.

[000114] Além disso, a composição de acordo com a invenção pode conter agentes de isotonicidade apropriados. São apropriados, por exemplo, glicerol, dextrose, lactose, sorbitol, manitol, glicose, NaCl, compostos de cálcio ou magnésio, tais como CaCl₂ etc. Glicerol, dextrose, lactose, sorbitol, manitol e glicose situam-se, normalmente, no âmbito de 100 – 250 mM, NaCl, em uma concentração de até 150 mM.

[000115] Além disso, a composição de acordo com a invenção pode conter um tensoativo. Um tensoativo pode aumentar muito a estabilidade de composições de insulina ácidas. Desse modo, podem até mesmo se produzidas composições, que garantem ao longo de vários meses, no caso de exposição à temperatura, a estabilidade superior em relação a germes de agregação hidrófobos.

[000116] O tensoativo é selecionado, de preferência, do grupo que consiste em semiésteres e ésteres e éteres de ácido graxo de álcoois polivalentes, tais como do glicerol e sorbitol, poliois, sendo que os semiésteres e ésteres e éteres de ácido graxo do glicerol e sorbitol são selecionados de um grupo que contém Span[®], Tween[®], Myrj[®], Brij[®], e Cremophor[®]; sedno que os poliois são selecionados do grupo que consiste em polipropilenoglicos, polietilenoglicos, glicóis, poloxâmeros, polissorbitos, plurônicos e tetrônicos. Concentrações preferidas dos agentes tensoativos estão no âmbito de 5 – 200 µg/ml, de preferência, de 5 –120 µg/ml e, de modo particularmente preferido,

de 20 – 75 µg/ml.

[000117] Além disso, a composição de acordo com a invenção pode conter outros aditivos, tais como, por exemplo, sais, que retardam a liberação da pelo menos uma insulina.

[000118] Um objeto de acordo com a invenção particularmente preferido é um medicamento, tal como descrito no presente, que compreende pelo menos uma insulina, selecionada, independentemente, 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), e que compreende AVE0010 e/ou um sal farmacologicamente tolerável do mesmo. Um outro objeto particularmente preferido é um medicamento, tal como descrito no presente, que compreende insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulina humana) e AVE0010 (des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂) e/ou um sal farmacologicamente tolerável do mesmo. As composições desses medicamentos particularmente preferidos têm um pH ácido de 1 – 6.8, de preferência, um pH 3.5 – 6.8, de modo particularmente preferido, um pH 3, 3', 3".5 – 5.0, de modo especialmente preferido, um pH de cerca de 4.0 to 4.5. Além disso, as composições desses medicamentos particularmente preferidos podem conter um tensoativo, tal como descrito no presente.

[000119] Um outro objeto de acordo com a invenção é uma combinação de insulina glargina (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulina humana) e AVE0010 (des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂) e/ou um sal farmacologicamente tolerável do mesmo.

[000120] Um outro objeto de acordo com a invenção é um processo para tratamento de um paciente com um medicamento ou kit de acordo com a invenção, tal como descrito no presente.

[000121] O processo de acordo com a invenção para tratamento de

um paciente compreende a administração de um medicamento de acordo com a invenção, que compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1, sendo que o medicamento está formulado e/ou composto de tal modo que ele contém a insulina e o agonista de GLP-1 em uma quantidade, em cada caso, predeterminada, e pode ser administrado em uma dose adaptada, em cada caso, à necessidade de um paciente.

[000122] Particularmente, o processo compreende a administração de um medicamento, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, que compreendem, em cada caso, pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1 e que compreende a pelo menos uma insulina e/ou o pelo menos um agonista de GLP-1, em frações de peso diferentes, com relação ao peso total da composição, sendo que o processo compreende:

(a) seleção de uma dose da pelo menos uma insulina, que deve ser administrada,

(b) seleção de uma dose do pelo menos um agonista de GLP-1, que deve ser administrada,

(c) seleção de uma composição da primeira, segunda e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição do medicamento, que contém as doses de (a) e (b) em uma concentração, de modo que as doses de (a) e (b) apresentam-se em um volume idêntico, e

(d) determinação e administração de uma quantidade, que corresponde às doses de (a) e (b).

[000123] A determinação da dose depois da etapa (a) e/ou etapa (b) dá-se de acordo com a necessidade individual do paciente.

[000124] A etapa (c) do processo de tratamento de acordo com a invenção pode ser realizado por meio de uma tabela. Essa tabela pode

ser uma parte do medicamento de acordo com a invenção. O exemplo 11 contém um exemplo de uma tabela de acordo com a invenção.

[000125] O processo para tratamento de um paciente pode compreender, particularmente, a administração de um medicamento, sendo que o medicamento compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos uma primeira substância ativa, e sendo que a segunda composição farmacêutica compreende pelo menos uma primeira substância ativa e pelo menos uma segunda substância ativa, e sendo que a pelo menos uma outra composição farmacêutica compreende pelo menos uma primeira substância ativa e pelo menos uma outra substância ativa, e sendo que o processo compreende as etapas de:

(i) seleção de uma dose da pelo menos uma primeira substância ativa, que deve ser administrada, e determinação da quantidade total da primeira, segunda e, opcionalmente, da pelo menos uma outra composição, de modo que a dose selecionada da pelo menos uma primeira substância ativa está contida na quantidade total,

(ii) seleção de uma dose da pelo menos uma segunda substância ativa, que deve ser administrada e determinação da quantidade da segunda composição, de modo que a dose selecionada da pelo menos uma segunda substância ativa está contida na quantidade da segunda composição,

(iii) opcionalmente, seleção de uma dose da pelo menos uma outra substância ativa, que deve ser administrada, e determinação da quantidade da pelo menos uma outra composição, de modo que a dose selecionada da pelo menos uma outra substância ativa está contida na quantidade da pelo menos uma outra

composição,

(iv) administração de uma quantidade da primeira composição ao paciente, sendo que a quantidade administrada corresponde à quantidade total de acordo com a etapa (i), menos a quantidade da segunda composição de acordo com a etapa (ii) e, opcionalmente, menos a quantidade da pelo menos uma outra composição de acordo com a etapa (iii), e

(v) administração da quantidade da segunda composição, que foi determinada na etapa (ii), e opcionalmente, da quantidade da pelo menos uma outra composição, que foi determinada na etapa (iii), ao paciente.

[000126] A primeira substância ativa pode ser uma insulina, e a segunda substância ativa pode ser um agonista de GLP-1. Desse modo, o processo para tratamento de um paciente pode compreender, particularmente, a administração de um medicamento, sendo que o medicamento compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina, e sendo que segunda composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1, e sendo que a pelo menos uma outra composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e pelo menos uma outra substância ativa, e sendo que o processo compreende as etapas de:

(i) seleção de uma dose da pelo menos uma insulina, que deve ser administrada, e determinação da quantidade total da primeira, segunda e, opcionalmente, da pelo menos uma outra composição, de modo que a dose selecionada pelo menos uma insulina está contida na quantidade total,

(ii) seleção de uma dose do pelo menos um agonista de

GLP-1, que deve ser administrada e determinação da quantidade da segunda composição, de modo que a dose selecionada do pelo menos um agonista de GLP-1 está contida na quantidade da segunda composição,

(iii) opcionalmente, seleção de uma dose da pelo menos uma outra substância ativa, que deve ser administrada, e determinação da quantidade da pelo menos uma outra composição, de modo que a dose selecionada da pelo menos uma outra substância ativa está contida na quantidade da pelo menos uma outra composição,

(iv) administração de uma quantidade da primeira composição ao paciente, sendo que a quantidade administrada corresponde à quantidade total de acordo com a etapa (i), menos a quantidade da segunda composição de acordo com a etapa (ii) e, opcionalmente, menos a quantidade da pelo menos uma outra composição de acordo com a etapa (iii), e

(v) administração ao paciente da quantidade da segunda composição, que foi determinada na etapa (ii), e opcionalmente, da quantidade da pelo menos uma outra composição, que foi determinada na etapa (iii).

[000127] A primeira substância ativa pode ser um agonista de GLP-1, e a segunda substância ativa pode ser uma insulina. Desse modo, o processo para tratamento de um paciente pode compreender, particularmente, a administração de um medicamento, sendo que o medicamento compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, sendo que a primeira composição farmacêutica compreende pelo menos um agonista de GLP-1, e sendo que segunda composição farmacêutica compreende pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1 e pelo

menos uma insulina, e sendo que a pelo menos uma outra composição farmacêutica compreende pelo menos um agonista de GLP-1 e pelo menos uma outra substância ativa, e sendo que o processo compreende as etapas de:

(i) seleção de uma dose da pelo menos um agonista de GLP-1, que deve ser administrada, e determinação da quantidade total da primeira, segunda e, opcionalmente, da pelo menos uma outra composição, de modo que a dose selecionada pelo menos um agonista de GLP-1 está contida na quantidade total,

(ii) seleção de uma dose da pelo menos uma insulina, que deve ser administrada e determinação da quantidade da segunda composição, de modo que a dose selecionada da pelo menos uma insulina está contida na quantidade da segunda composição,

(iii) opcionalmente, seleção de uma dose da pelo menos uma outra substância ativa, que deve ser administrada, e determinação da quantidade da pelo menos uma outra composição, de modo que a dose selecionada da pelo menos uma outra substância ativa está contida na quantidade da pelo menos uma outra composição,

(iv) administração de uma quantidade da primeira composição ao paciente, sendo que a quantidade administrada corresponde à quantidade total de acordo com a etapa (i), menos a quantidade da segunda composição de acordo com a etapa (ii) e, opcionalmente, menos a quantidade da pelo menos uma outra composição de acordo com a etapa (iii), e

(v) administração ao paciente da quantidade da segunda composição, que foi determinada na etapa (ii), e opcionalmente, da quantidade da pelo menos uma outra composição, que foi determinada na etapa (iii).

[000128] As etapas (i), (ii) e/ou (iii) podem ser realizadas por meio de

pelo menos uma tabela, que pode ser parte do medicamento. Para cada uma das etapas (i), (ii) e (iii) pode estar prevista uma tabela, independentemente uma da outra.

[000129] O processo de tratamento de acordo com a invenção pode ser usado, particularmente, para tratamento de pacientes com diabetes, particularmente, com diabetes do tipo 1 ou II. De preferência, o processo é usado para ajuste da concentração de glicose no sangue em jejum, pós-prandial e/ou pós-absorptiva, para aperfeiçoamento da tolerância à glicose, para prevenção de uma hipoglicemia, para previsão de uma perda de função das células β do pâncreas, para redução de peso e/ou para prevenção de um aumento de peso.

[000130] Um outro objeto de acordo com a invenção é um processo para produção de um medicamento de acordo com a invenção, que compreende formulação e/ou composição, de modo que ele contém a insulina e o agonista de GLP-1 em uma quantidade, em cada caso, predeterminada, e pode ser administrado em uma dose adaptada, em cada caso, à necessidade de um paciente. De preferência, no processo de produção, o medicamento é formulado e composto de tal modo que pode ser obtido um medicamento de acordo com a invenção aqui descrita, por exemplo, um medicamento de acordo com a invenção, que compreende uma primeira composição farmacêutica e uma segunda composição farmacêutica e, opcionalmente, pelo menos uma outra composição farmacêutica, que compreendem, em cada caso, pelo menos uma insulina e pelo menos um agonista de GLP-1 e contêm a pelo menos uma insulina e/ou o pelo menos um agonista de GLP-1 em diferentes frações de peso, com relação ao peso total da composição.

[000131] A invenção é ilustrada pelas figuras anexas e pelo exemplo abaixo, sem que os mesmos limitem a invenção de alguma maneira.

Legendas das figuras

[000132] Figura 1: Modelo de estudo para o teste de tolerância à glicose oral.

[000133] Figura 2: OGTT no cão: efeito da insulina glargina em relação a placebo.

[000134] Figura 3: OGTT no cão: efeito da AVE0010 em relação a placebo.

[000135] Figura 4: OGTT no cão: efeito de uma combinação de AVE0010/insulina glargina sobre o nível de glicose no sangue.

[000136] Figura 5: OGTT no cão: efeito de uma combinação de AVE0010/insulina glargina sobre a insulina no plasma e sobre o nível de c-peptídeos.

[000137] Figura 6: OGTT no cão: efeito de uma redução de dose de AVE0010, com diversas relações para a insulina glargina na formulação de combinação.

[000138] Figura 7: Efeito de uma combinação de AVE0010/insulina glargina sobre a glicose no sangue no camundongo db/db diabético.

[000139] Figura 8: Efeito de uma combinação de AVE0010/insulina glargina no teste de tolerância à glicose oral no camundongo db/db diabético.

[000140] Figura 9: Efeito de uma combinação de AVE0010/insulina glargina sobre a apoptose das células β induzida por citocina e lipotoxicidade *in vitro*.

[000141] Figura 10: O sistema "3 pens cover all".

EXEMPLOS

Exemplo 1

[000142] Modelo: Teste de tolerância à glicose oral (OGTT) em cães sadios: comparação da combinação de insulina glargina-AVE0010 com as duas substâncias ativas individuais.

[000143] Animais

- Beagles machos normoglicêmicos

- Peso corporal: ~15 kig

- Número por grupo: n = 6

Modelo de estudo (veja fig. 1)

- injeções subcutâneas individuais de formulação de placebo ou de teste, no momento 0

- 2 administrações orais de glicose de 2 g de glicose/kg de peso corporal, no momento 30 m e 5 h

- Amostras de sangue são tiradas para determinação de glicose no sangue, insulina no plasma e c-peptídeo

Divisão em grupos (n = 6)

- Placebo (= Formulação Lantus (formulação comercial de insulina glardina) sem insulina glardina (ingrediente farmacêuticamente ativo – API))

- Insulina glargina (0.3 IU/kg s.c., equivalente a 1.8 nmol/kg). Insulina glargina é Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) insulina humana.

- AVE0010 (10 µg/kg s.c. na formulação de placebo Lantus, equivalente a 2 nmol/kg). AVE0010 é des Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

- combinação de AVE0010/insulina glargina (10 µg/kg AVE0010/0.3 IU/kg insulina glargina s.c.)

Exemplo 2

[000144] OGTT no cão: Efeito da insulina glargina em relação ao placebo

[000145] O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito no exemplo 1.

- OGTT repetido (2 g/kg p.o.)

- beagle macho, n = 6

- MW ± Sem

- placebo = placebo Lantus

- insulina glargina (0.3 U/kg s.c.)

[000146] Resultado: Os dados estão representados na figura 2. A administração de insulina glargina sozinha não impede o aumento da glicose no sangue induzido por OGTT. A insulina glargina causa uma intensificação da redução retardada esperada da concentração de glicose no sangue na fase pós-absorsiva.

Exemplo 3

[000147] OGTT no cão: Efeito de AVE0010 em relação ao placebo

[000148] O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito no exemplo 1.

- OGTT repetido (2 g/kg p.o.)
- beagle macho, n = 6
- MW ± Sem
- placebo = placebo Lantus
- AVE0010(10 µg/kg s.c.)

[000149] Resultado: Os dados estão representados na figura 3. AVE0010 impede quase completamente o aumento pós-prandial induzido por OGTT da glicose no sangue. Um efeito sobre a concentração de glicose na fase pós-absorsiva está ausente. Esse exemplo mostra que o efeito de AVE0010 sobre o aumento pós-prandial induzido por OGTT da glicose no sangue é complementar ao efeito redutor de açúcar no sangue da insulina glargina na fase pós-absorsiva.

Exemplo 4

[000150] OGTT no cão: Efeito de uma combinação de AVE0010-insulina glargina sobre o nível de glicose no sangue

[000151] O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito no exemplo 1.

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

- MW ± Sem
- placebo = placebo Lantus
- AVE0010(10 µg/kg s.c.)
- insulina glargina (0,3 U/kg s.c.)
- AVE+ Lan (=premix de 10 µg/kg de AVE0010 e 0,3 U/kg de insulina glargina em uma formulação)

[000152] Resultado: Os dados estão representados na figura 4. A combinação age sobre o aumento de glicose pós-prandial tal como AVE0010 (*42 / I.24 vide exemplo 3). O efeito hipoglicêmico da insulina glargina na fase pós-absorptiva também está presente, mas enfraquecido (vide exemplo 2). Esse é um efeito sinérgico de insulina glargina e AVE0010, uma vez que AVE0010 sozinho não tem efeito sobre o nível de glicose, que baixou novamente depois da administração de glicose, e a insulina glargina não tem sozinha nenhum efeito sobre o nível de glicose posprandial.

Exemplo 5

[000153] OGTT no cão: Efeito de uma combinação de AVE0010-insulina glargina sobre insulina no plasma e o nível de c-peptídeo

[000154] O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito no exemplo 1.

- OGTT repetido (2 g/kg p.o.)
- beagle macho, n = 6
- MW ± Sem
- placebo = placebo Lantus
- AVE0010(10 µg/kg s.c.)
- insulina glargina (0,3 U/kg s.c.)
- AVE+ Lan (=premix de 10 µg/kg de AVE0010 e 0,3 U/kg de insulina glargina em uma formulação)

[000155] O c-peptídeo é liberado na transformação de proinsulina em insulina e serve como marcador da reação à insulina das células β do

pâncreas. No contexto de um teste de exposição à glicose, pode ser determinada com ajusta do c-peptídeo a capacidade de reação do pâncreas.

[000156] Resultado: Os dados estão representados na figura 5a e 5b. No grujo de combinação, após a redução de insulina posprandial, segue-se um nível mais alto de insulina glargina pós-absorção. O nível de c-peptídeo da combinação corresponde à curva de insulina de AVE0010, durante a fase prandial e de insulina glargina durante a fase pós-absorção.

Exemplo 6

[000157] OGTT no cão: Efeito de uma redução de dose de AVE0010, com diversas relações para insulina glargina na formulação de combinação.

[000158] O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito no exemplo 1.

- OGTT repetido (2 g/kg p.o.)
- cão da raça beagle macho, n = 6
- MW \pm Sem
- controle = placebo Lantus
- AVE+ Lan (=premix de 0,15 a 1,0 μ g/kg de AVE0010 e 0,3 U/kg de insulina glargina em uma formulação). Nos exemplos 2 a 5 foram usadas concentrações de AVE0010 de 10 μ g/kg.

[000159] Resultado: Os dados estão representados na figura 6. A redução da dose de AVE0010 de 10 μ g/kg (vide, particularmente, o exemplo 4) para 1 μ g/kg (i.e., pelo fato 10) e o aumento daí resultante da relação de insulina glargina para AVE0010 não tem efeito sobre a atividade sinérgica da combinação de AVE0010 com insulina glargina (vide, particularmente, o exemplo 4). Só a doses de AVE0010 nitidamente menores, o efeito se aproxima a combinação do efeito de insulina glargina sozinha (vide, particularmente, com a figura 2). A dose

de AVE0010 pode, portanto, ser variada em uma ordem de tamanho (i.e., pelo menos pelo fator 10), sem que o efeito sinérgico seja perdido. (vide exemplo 3).

Exemplo 7

[000160] Modelo: Camundongo db/db diabético, resistente à insulina: comparação da combinação insulina glargina-AVE0010 com as duas substâncias ativas individuais.

[000161] Animais

- Camundongo db/db fêmea
- Idade: 10-11 semanas
- Número por grupo: n = 10

Modelo de estudo:

- Injeção subcutânea individual de placebo ou da formulação de teste
- Retirada de amostras de sangue para determinação da glicose no sangue

Divisão do grupo:

- Placebo (= Formulação Lantus (formulação comercial de insulina glargina) sem insulina glargina (ingrediente farmacêuticamente ativo – API))
- AVE0010 (10 µg/kg s.c.)
- Insulina glargina (5 IU/kg s.c.)
- Combinação de AVE0010-insulina glargina (premix de 10 µg/kg de AVE0010 mais 5 IU/kg de insulina glargina s.c.).

Exemplo 8

[000162] Efeito de uma combinação de AVE0010-insulina glargina sobre a glicose no sangue no camundongo db/db diabético

[000163] O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito no exemplo 7.

- Camundongo db/db fêmea, 10 semanas

- n=10, MW ± Sem
- Veículo = placebo Lantus
- AVE0010 (10 µg/kg s.c.)
- Lantus (5 U/kg sc)
- Combinação de AVE0010-insulina glargina (premix de 10 µg/kg de AVE0010 mais 5 U/kg de insulina glargina em uma formulação)

[000164] Resultado: Os dados estão representados na figura 7. A combinação de AVE0010-insulina glargina causou nos camundongos db/db diabéticos uma redução mais rápida e maior da concentração de glicose no sangue, em comparação com as duas substâncias ativas individuais., Portanto, a combinação traz os camundongos db/db diabéticos mais próximos à normoglicemia do que cada uma das duas substâncias ativas sozinha.

Exemplo 9

[000165] Efeito de uma combinação de AVE0010-insulina glargina no teste de tolerância à glicose oral no camundongo db/db diabético

[000166] O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito no exemplo 7. Adicionalmente, foi realizado um OGTT (2 g/kg p.o. @30 minutos

- Camundongo db/db fêmea, 11 semanas
- n=10, MW ± Sem
- Controle = placebo Lantus
- AVE0010 (10 µg/kg s.c.)
- Insulina glargina (5 U/kg sc)
- AVE0010-insulina glargina (= premix de 10 µg/kg de AVE0010 mais 5 U/kg de insulina glargina em uma formulação)

[000167] Resultado: Os dados estão representados na fig. 8. A combinação de AVE0010-insulina glargina leva a uma tolerância à glicose aperfeiçoada significativamente e níveis de glicose pós-

absorptivos mais baixos.

Exemplo 10

[000168] Efeito da combinação de AVE0010-insulina glargina sobre a apoptose das células B induzida pela citocina e lipotoxicidade *in vitro*

- Linha celular de insulinoma INS-1 do rato
- Incubação com o composto de teste por 5 horas
- Incubação adicional com uma mistura de citocina por 22 h (1 ng/mL IFN- γ + 4 ng/mL IL-1 β) ou
 - Incubação adicional com 0.5 mM de FFA por 18 horas (palmitato: BSA 3:1)

[000169] Como medida para a apoptose são usadas a atividade da caspase-3 e a fragmentação dos núcleos celulares, que estão correlacionados com a apoptose.

[000170] Resultado: Os dados estão representados na figura 9. AVE0010 ou insulina glargina (=glargina, Glar), sozinhos, impedem a apoptose em ~40-50%. A combinação de AVE0010 e insulina glargina impedem a apoptose de modo significativamente melhor. Devido a esse efeito sinérgico, a combinação oferece uma proteção mais alta contra apoptose induzida por citocina e lipotoxicidade.

Exemplo 11

[000171] O sistema "3 pens cover all" (figura 10)

- 3 canetas de premix (premix pens) com 3 relações diferentes, predeterminadas:

–Mix A: 100 U de insulina glargina + 66.66 μ g de AVE0010 por mL

–Mix B: 100 U de insulina glargina + 40 μ g de AVE0010 por mL

–Mix C: 100 U de insulina glargina + 25 μ g de AVE0010 por mL

[000172] Uso das 3 canetas de premix: A tabela na figura 10, que

representa um exemplo, parte de um âmbito terapêutico de 15 a 80 U por dose de insulina glargina e 10 to 20 µg de AVE0010. Para um paciente específico, uma dose de insulina glargina a ser administrada é especificada ou predeterminada. A dose predeterminada é consultada na coluna à esquerda. Quando as colunas MIX A – MIX C especificam uma dose de AVE0010 correspondente, no âmbito entre 10 e 20 µg, o MIX correspondente é selecionado, dosado e administrado. Os âmbitos estão sobrepostos; por exemplo, no caso de uma necessidade de 26 a 30 U de insulina glargina, é possível selecionar o MIX A ou o MIX B (com uma dose mais alta de AVE0010). O mesmo aplica-se ao MIX B e C. Se, por exemplo, for determinada uma dose de 50 U de insulina, então devem ser dosados 0,5 ml de MIX B ou MIX C. Essa dose contém 20 µg (MIX B) ou 12.5 µg (MIX C) de AVE0010.

- Conclusão: Supondo que um efeito de AVE0010 provável seja obtido entre 10 e 15 µg e um efeito terapêutico, entre 15 e 22 µg, quase todos os pacientes, que recebem doses de insulina glargina de 15-80 U, também recebem doses terapêuticas de AVE0010, entre 10 e 20 µg, quando eles utilizam uma das três canetas de premix, que contêm três relações diferentes de insulina glargina-AVE0010 (mix A, B ou C). Devido ao amplo âmbito de relações possíveis de insulina glargina para AVE0010 (vide exemplo 6) com efeito sinérgico, as relações nas canetas podem ser ajustadas de tal modo que para cada dose de insulina glargina está contida em uma caneta uma dose sinérgica de AVE0010.

Exemplo 12

[000173] Esse exemplo mostra de que maneira uma combinação de duas ou mais substâncias ativas pode ser formulada de tal modo que na combinação de duas ou mais composições, as duas substâncias ativas podem ser administradas em quaisquer quantidades e em

quaisquer relações de uma para outra. Nesse caso, é levado em consideração que pelo menos uma das substâncias ativas não pode ser diluída pela combinação (por exemplo, por mistura, diretamente antes da administração).

[000174] Nesse caso, as designações "substância ativa A" e "substância ativa B" representam quaisquer substâncias ativas. Particularmente, a substância ativa A é uma insulina, e a substância ativa B é um agonista de GLP-1. A substância ativa A também pode ser um agonista de GLP-1, e a substância ativa B também pode ser uma insulina.

1. Exemplo comparativo

[000175] Para uma terapia de combinação, com uma substância ativa A (por exemplo, uma insulina) e uma substância ativa B (por exemplo, um agonista de GLP-1), é posto à disposição um recipiente 1 com uma composição com substância ativa A em uma concentração de a mg/ml, e um recipiente B, com uma composição com substância ativa B, em uma concentração de b mg/ml.

[000176] Para administração de uma combinação das duas substâncias ativas. são misturados um volume V_1 ml do recipiente 1 e um volume V_2 do recipiente 2.

[000177] Para a dosagem das duas substâncias ativas, a concentrações dadas a e b , são selecionados os volumes V_1 e V_2 a ser administrados, dependentes da quantidade das substâncias ativas A e B a ser administrada. Os volumes V_1 e V_2 das duas substâncias ativas são determinados por meio das quantidades de substância ativa, do seguinte modo:

$$\text{Quantidade de substância ativa A: } V_1 \cdot a \text{ mg}$$

$$\text{Quantidade de substância ativa B: } V_2 \cdot b \text{ mg}$$

[000178] As concentrações das substâncias ativas A e B na mistura das duas composições são determinadas do seguinte modo:

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

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

[000179] $V_1 + V_2$ é o volume total administrado. Isso significa que as duas substâncias ativas diluem-se reciprocamente. Portanto, com essa disposição não é possível manter, por exemplo, a concentração da substância ativa A (por exemplo, da insulina) em um valor predeterminado, a quantidades diferentes e substância ativa B.

2. Exemplo de acordo com a invenção

[000180] Nesse exemplo, para uma terapia de combinação, com uma substância ativa A (por exemplo, uma insulina) e uma substância ativa B (por exemplo, um agonista de GLP-1), é posto à disposição um recipiente 1 com uma composição com substância ativa A, em uma concentração de $a \text{ mg/ml}$, e um recipiente B, com uma composição com substância ativa B, em uma concentração de $b \text{ mg/ml}$. Portanto, a concentração da substância ativa A é idêntica nas duas composições.

[000181] Para administração de uma combinação das duas substâncias ativas, são misturados um volume $V_3 \text{ ml}$ do recipiente 1 e um volume $V_2 \text{ ml}$ do recipiente 2.

[000182] Para a dosagem das duas substâncias ativas, a concentrações dadas a e b , são selecionados os volumes V_3 e V_2 a ser administrados, dependentes da quantidade das substâncias ativas A e B a ser administrada. Os volumes V_3 e V_2 das duas substâncias ativas são determinados por meio das quantidades de substância ativa, do seguinte modo:

Quantidade de substância ativa A: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) \text{ (mg)}$

Quantidade de substância ativa B: $V_2 \cdot b \text{ mg}$

[000183] As concentrações das substâncias ativas A e B na mistura das duas composições são determinadas do seguinte modo:

Substância ativa A: $a \text{ mg/mL} = (V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) / (V_3 + V_2)$

Substância ativa B: $z \text{ mg/ml} = z \text{ mg/mL} = V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$

[000184] $V_1 + V_2$ é o volume total administrado. Do cálculo acima, resulta que a concentração da substância ativa A sempre perfaz a mg/ml, portanto, é constante, independentemente da relação de volume V_3/V_2 que é dosada.

[000185] Comparando-se o exemplo comparativo (vide ponto 1) com o presente exemplo de acordo com a invenção, então resulta que a uma quantidade de dosagem idêntica das substâncias ativas A e B, no exemplo de acordo com a invenção é necessário um volume total menor.

[000186] Para uma dose dada (quantidade de substância ativa) da substância ativa A, vale no exemplo comparativo: $V_1 \cdot a$ mg

[000187] No exemplo de acordo com a invenção vale: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a)$ mg

[000188] Como nos dois casos a quantidade de substância ativa deve ser idêntica, vale

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

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

$$\text{e } V_3 + V_2 = V_1$$

$$\text{ou } V_3 = V_1 - V_2$$

[000189] Aqui, o volume V_2 no qual a substância ativa B é administrada, é idêntico nos dois casos.

[000190] O volume total no exemplo comparativo é $V_1 + V_2$

[000191] O volume total no exemplo de acordo com a invenção é $V_3 + V_2$

[000192] De acordo com a equação acima, para o exemplo de acordo com a invenção vale: $V_3 + V_2 = V_1 - V_2 + V_2 = V_1$

[000193] Esse volume V_1 é menor do que o volume V_1 e V_2 do exemplo comparativo.

[000194] Pela mistura da composição com a substância ativa A e B com a composição com substância ativa A, a substância ativa B é

diluída. Essa diluição é menor do que a diluição da substância ativa B no exemplo comparativo (i.e., a concentração $b >$ concentração $z >$ concentração y):

$$b > z$$

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

$$b > b \cdot V_2 / (V_3 + V_2), \text{ onde } V_2 / (V_3 + V_2) \text{ is } < 1, \text{ e}$$

$$z > y$$

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

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

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

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

[000195] Portanto, o sistema de dosagem de acordo com a invenção, para administração de doses variáveis das substâncias ativas A (por exemplo, uma insulina) e B (por exemplo, um agonista de GLP-1) apresenta três vantagens em relação ao sistema comparativo:

- A concentração da substância ativa A (por exemplo, de uma insulina) pode ser mantida constante em um valor predeterminado.
- A dose idêntica das substâncias ativas A e B a serem administradas é tal que o volume total a ser administrado é menor.
- A diluição da substância ativa B (por exemplo, do agonista de GLP-1) é menor do que no ensaio comparativo. Desse modo, a concentração da substância ativa B pode ser mantida mais facilmente em um âmbito predeterminado.

[000196] O presente exemplo pode ser estendido, sem problemas, a medicamentos com três ou mais substâncias ativas, sendo que a primeira substância ativa está contida em todas as composições (de preferência, em frações de peso idênticas) e em cada uma outra composição está contida pelo menos uma outra substância ativa. A primeira composição pode ser misturada com qualquer outra

composição, em qualquer relação, sem que a concentração da substância ativa na primeira composição seja diluída.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) e/ou um sal farmaceuticamente tolerável do mesmo, em uma concentração de 100 U/mL,

desPro³⁶exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmaceuticamente tolerável do mesmo, em uma concentração de 20 a 150 µg/mL, e

pelo menos um conservante farmaceuticamente aceitável selecionado a partir de fenol, m-cresol, álcool benzílico e ésteres p-hidroxibenzóicos.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é uma composição líquida.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a referida composição compreende zinco e um tampão farmaceuticamente aceitável.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o conservante é m-cresol.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que compreende zinco em uma concentração de 5 µg/mL a 200 µg/mL.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes mellitus tipo 1 ou 2.

7. Uso de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratamento de um paciente com diabetes mellitus tipo 1 ou 2.

8. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

9. Dispositivo, caracterizado pelo fato de que compreende a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

10. Dispositivo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é para injeção.

11. Método para preparar a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende formular e/ou compor a composição.

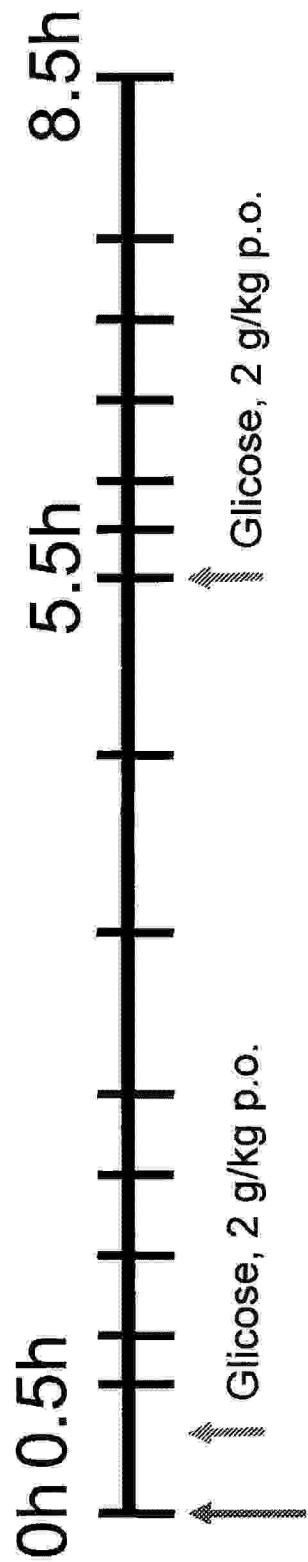


Fig. 1

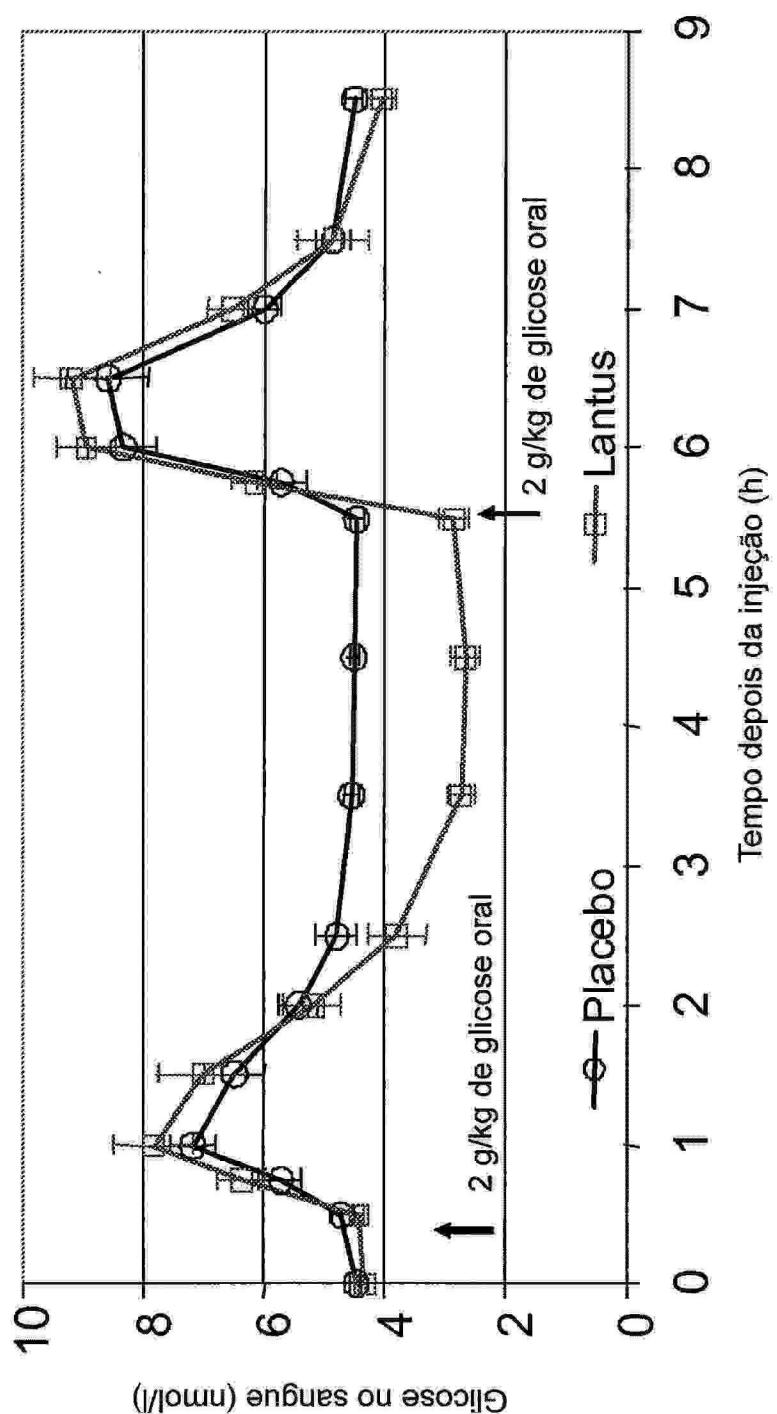


Fig. 2

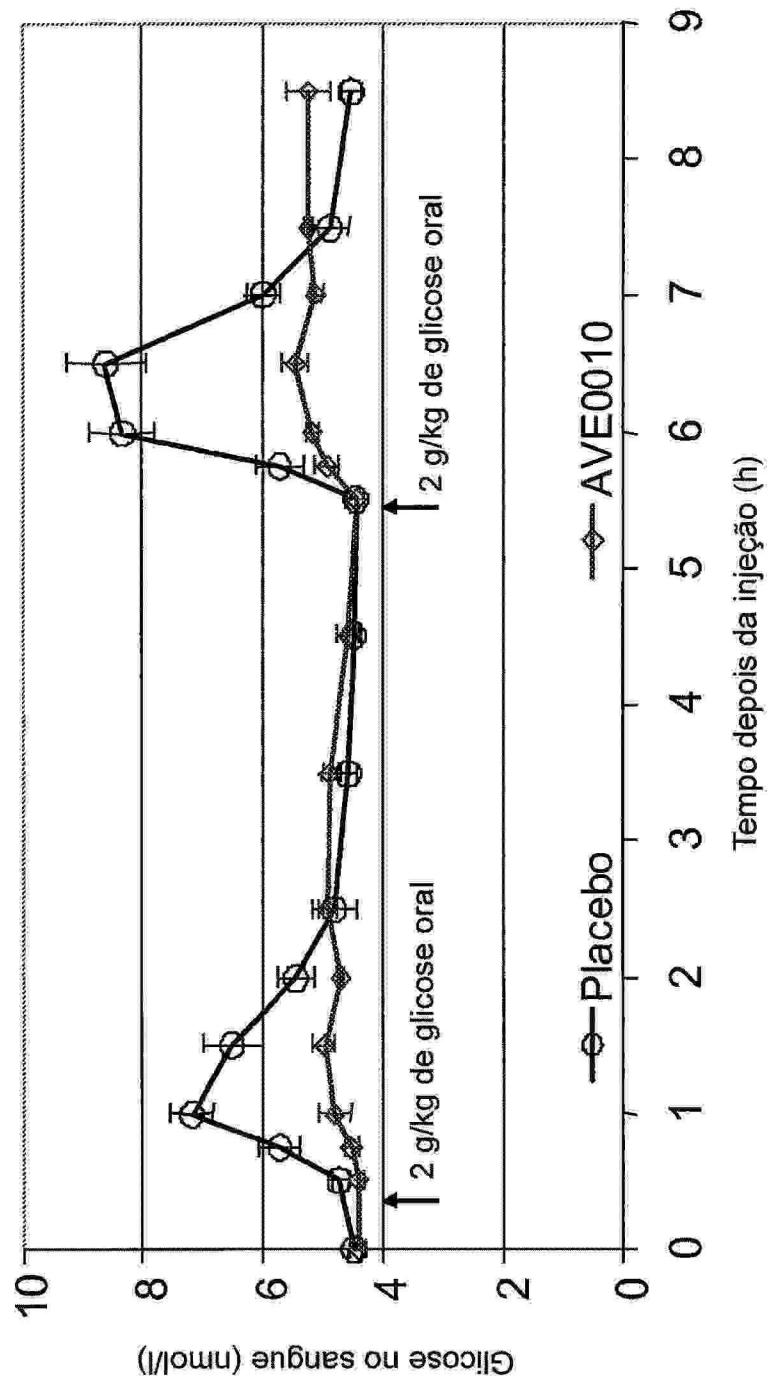


Fig. 3

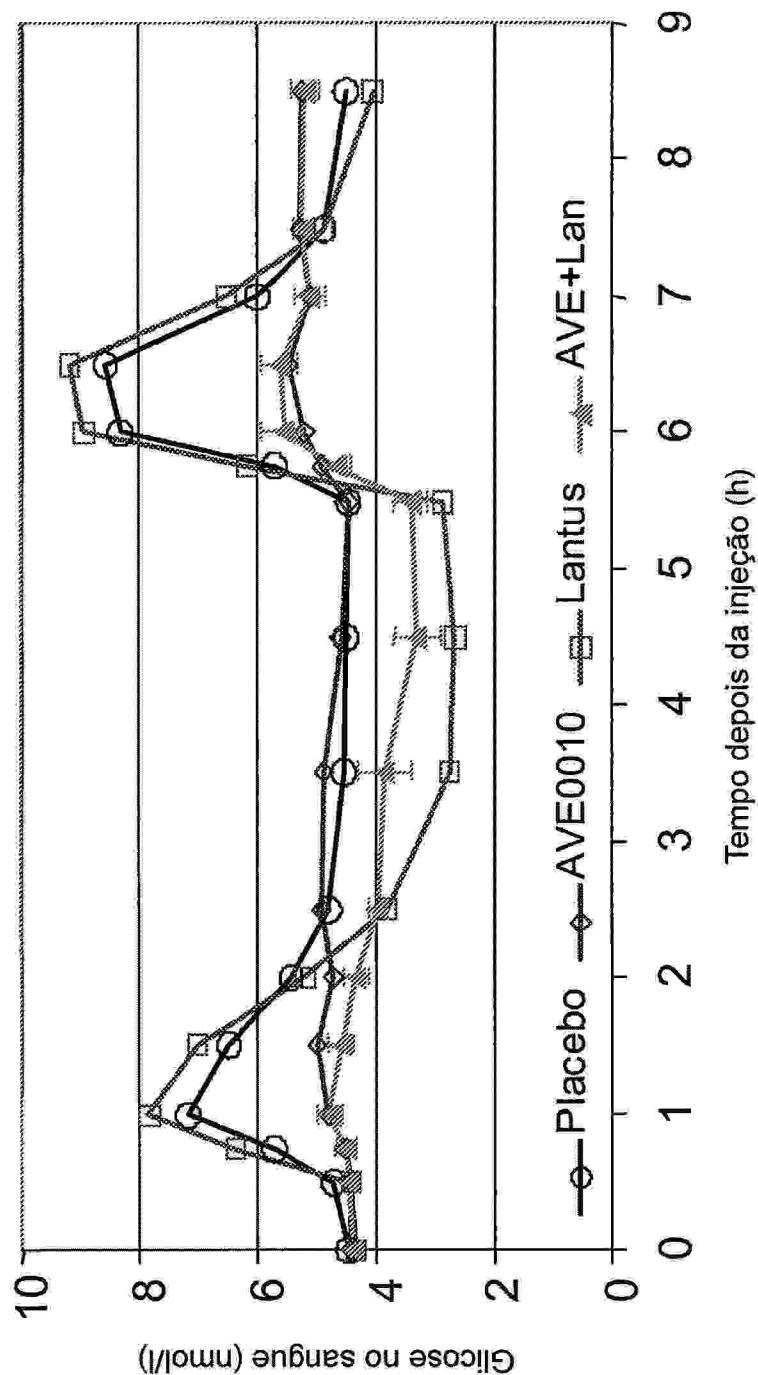
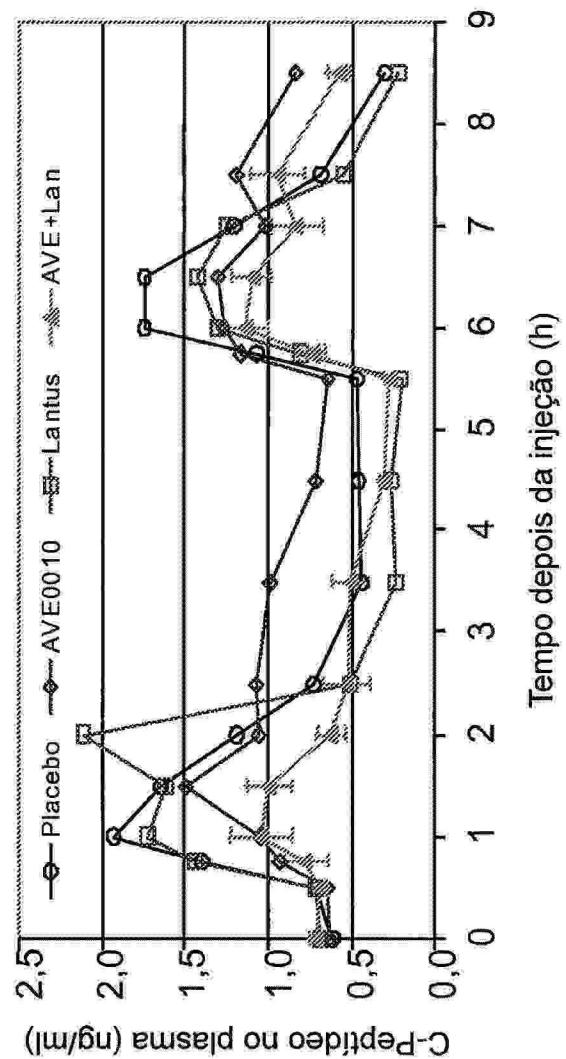
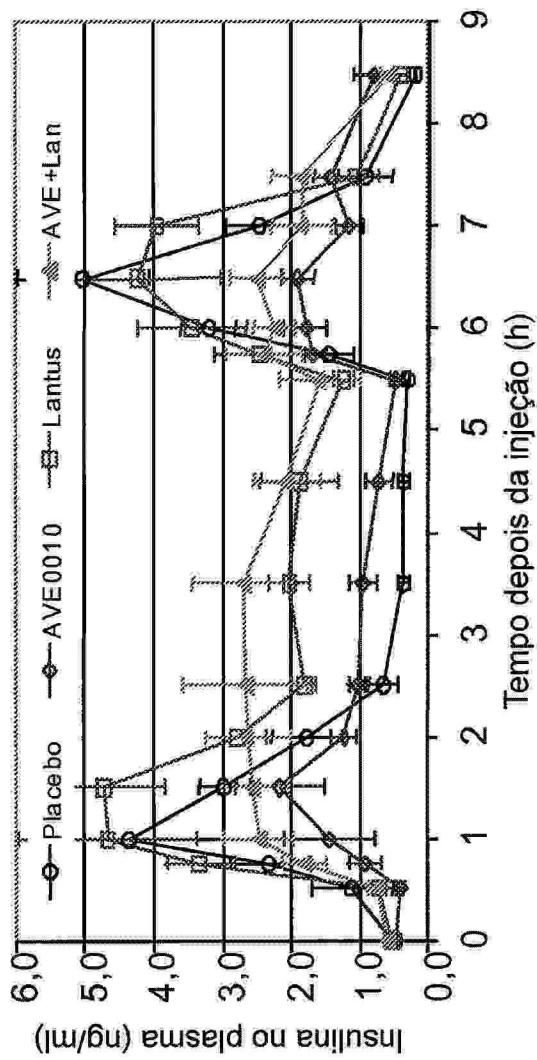


Fig. 4



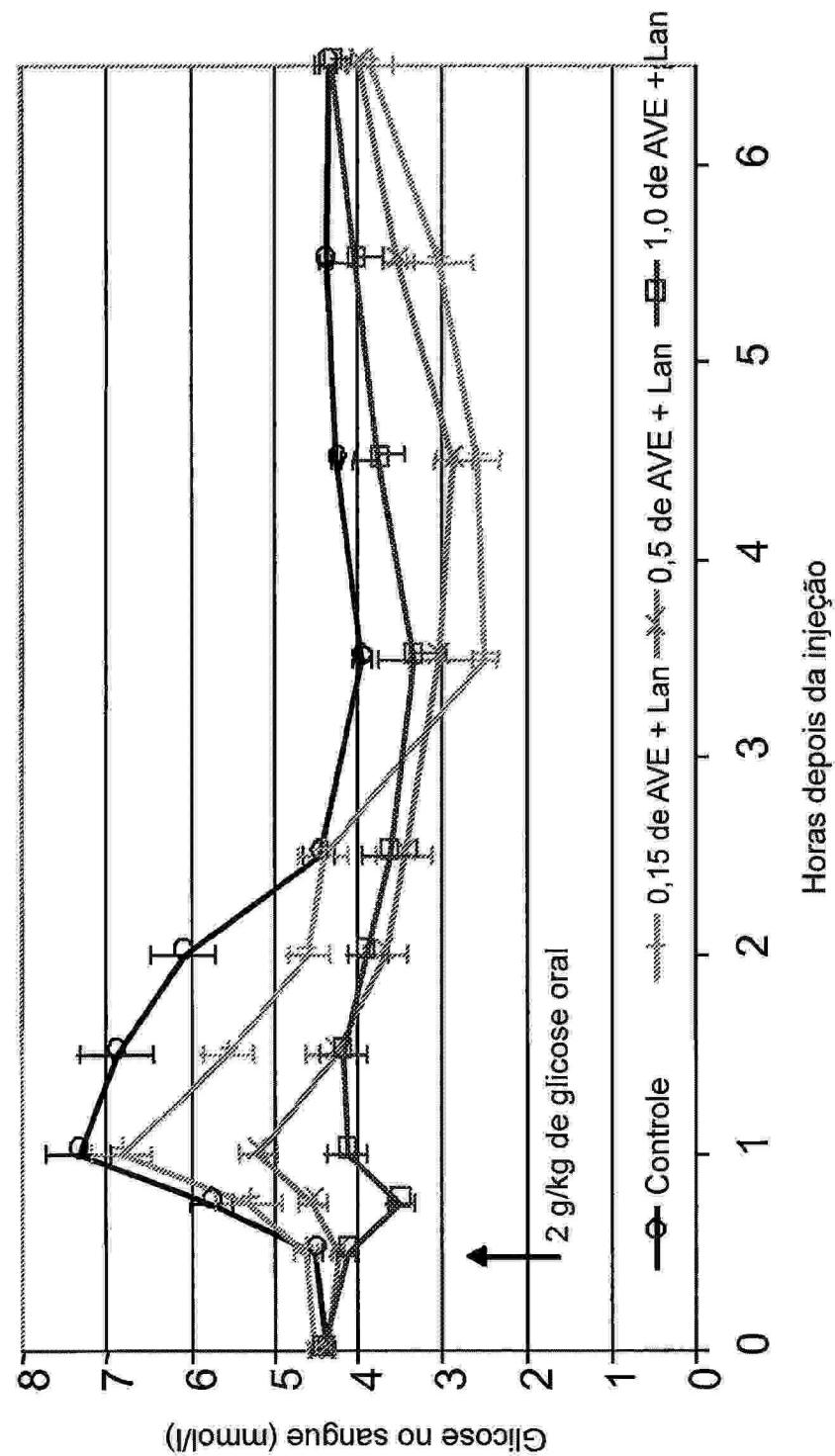


Fig. 6

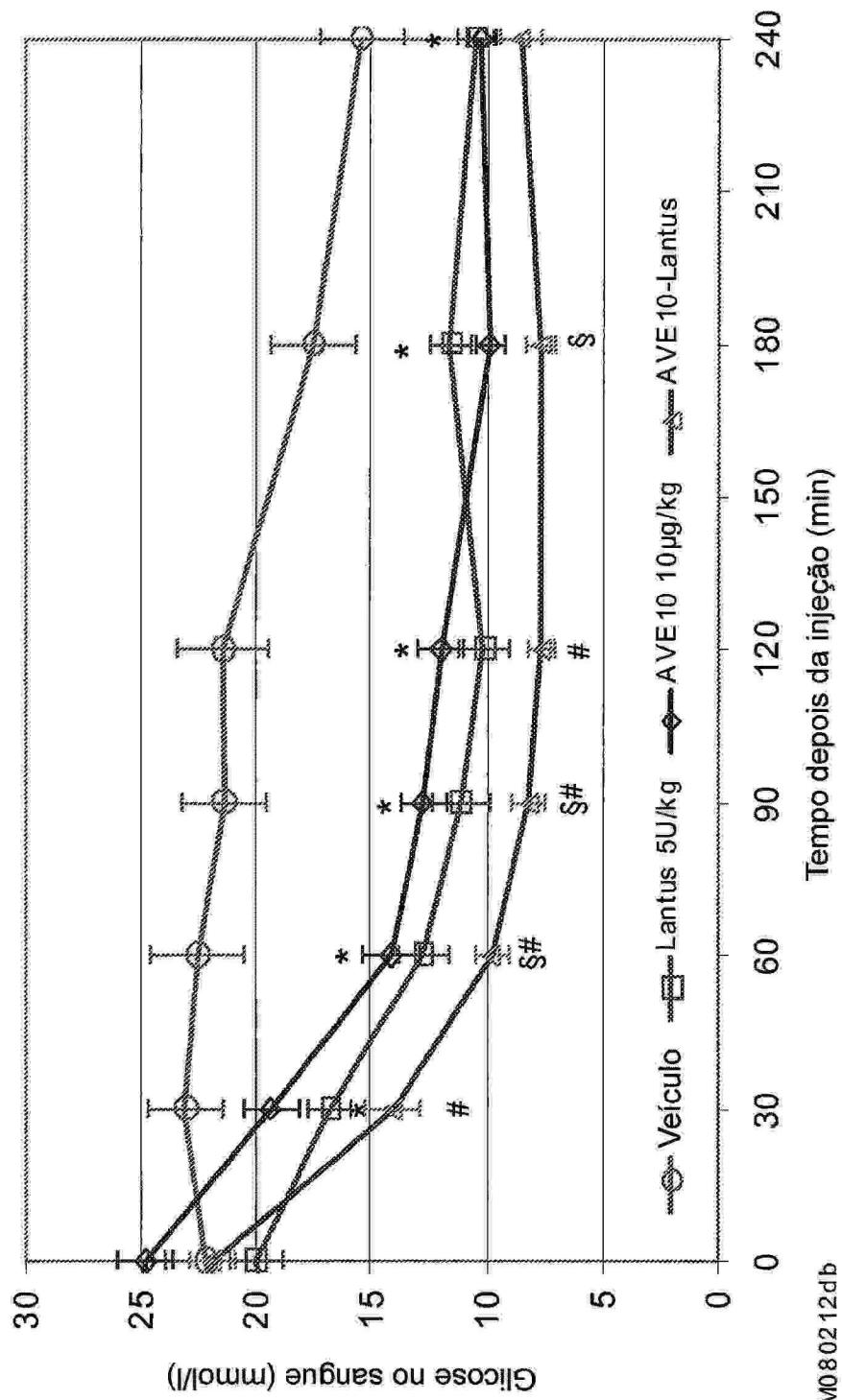


Fig. 7

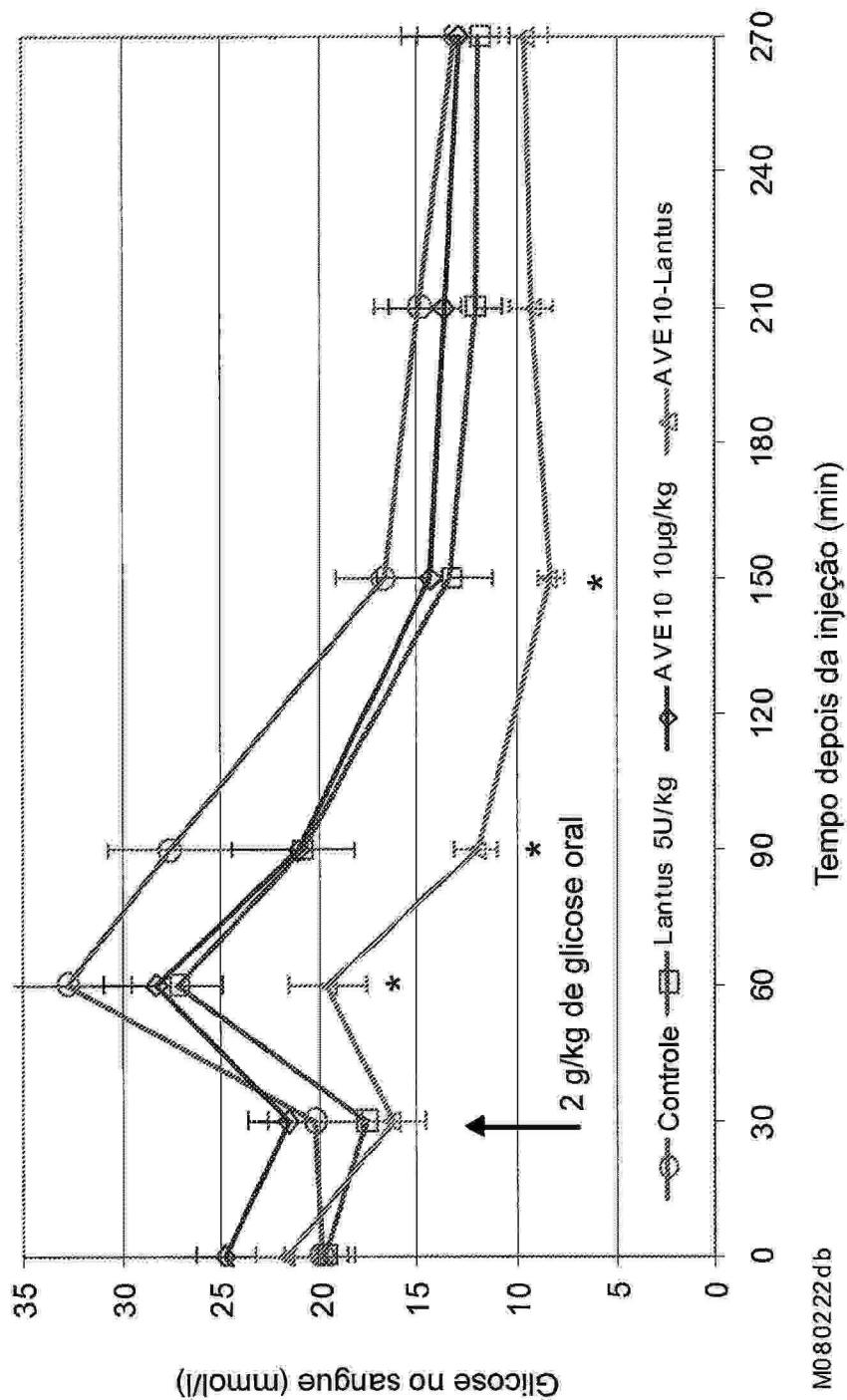


Fig. 8

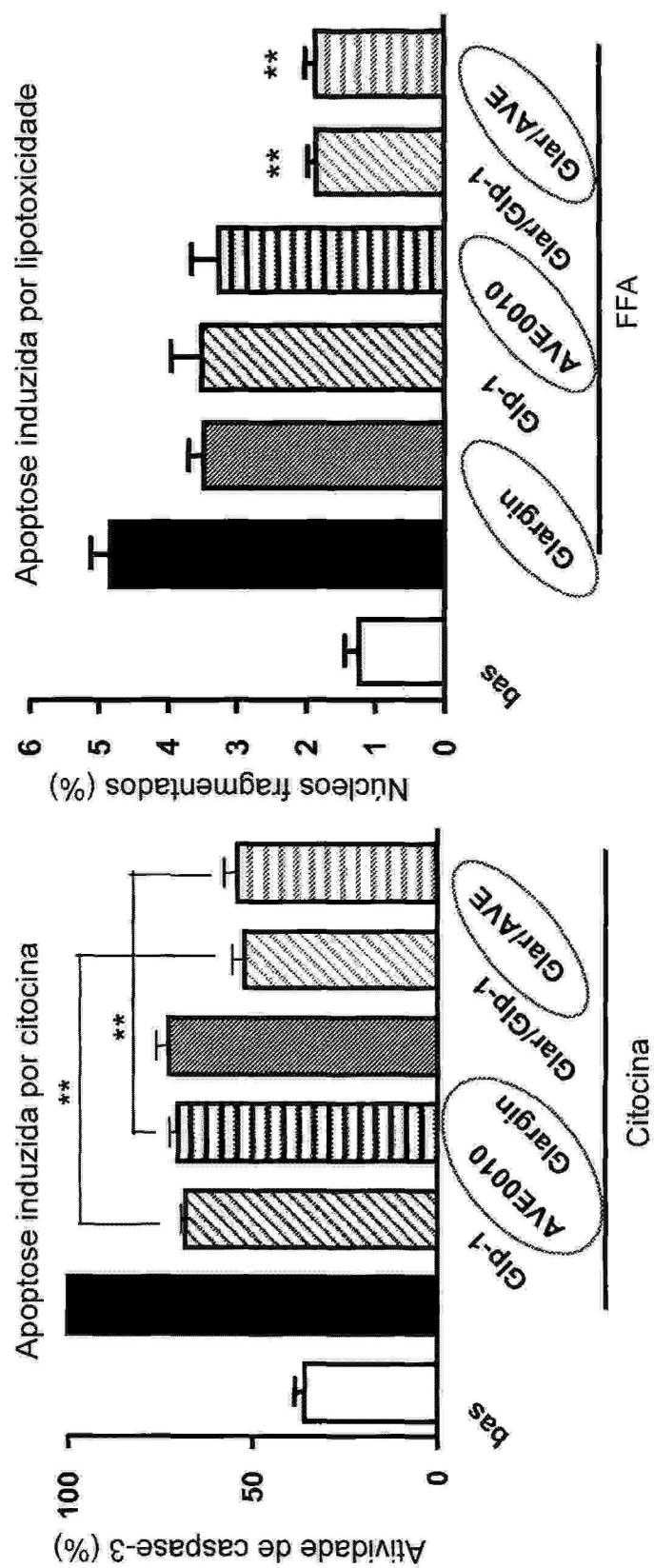


Fig. 9

Dose de Lantus Dose de AVE10

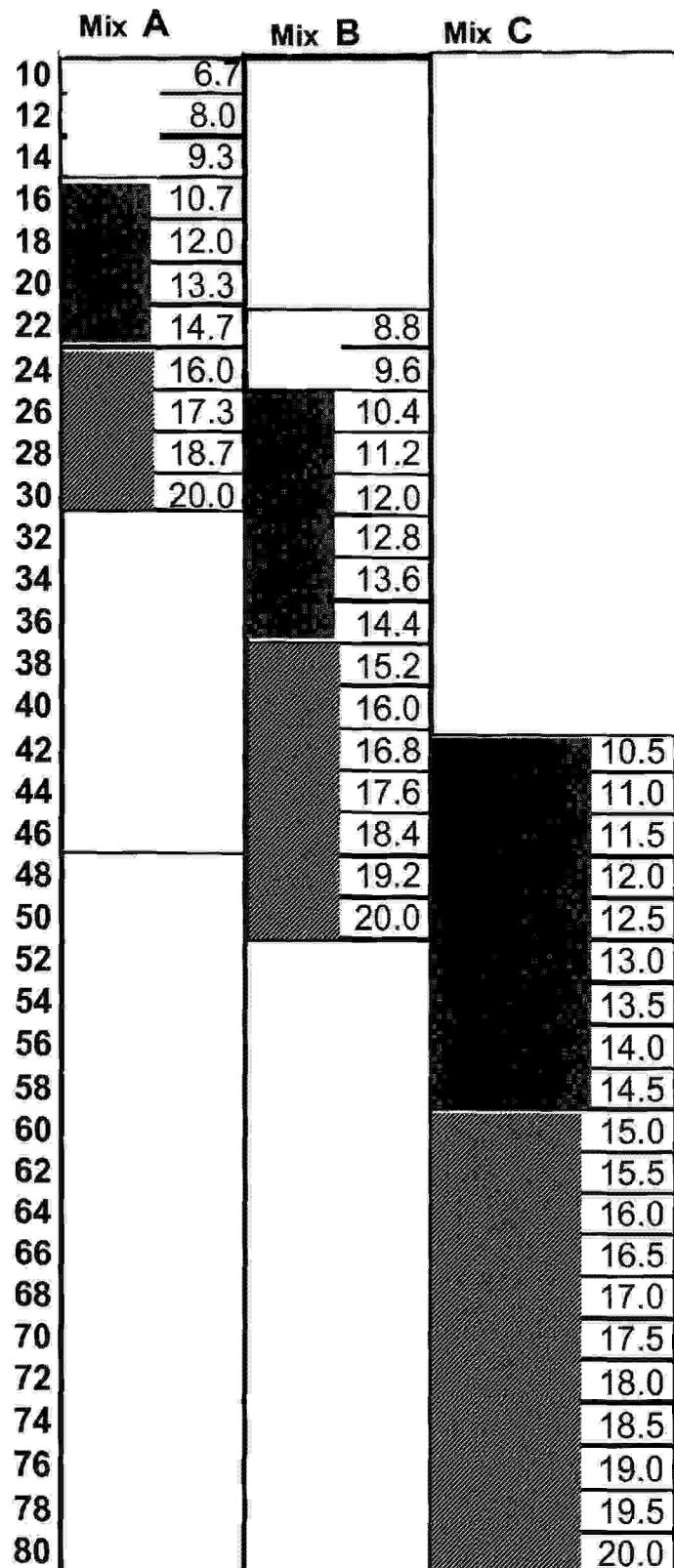


Fig. 10