



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33931 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 38/18; A61K 38/26; A61P 3/00**
- (43) Date de publication : **02.01.2013**
- 
- (21) N° Dépôt : **35075**
- (22) Date de Dépôt : **17.07.2012**
- (30) Données de Priorité : **21.01.2010 EP 10305070.4**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/050793 21.01.2011**
- (71) Demandeur(s) : **SANOVI, 54, rue de la Boétie 75008 Paris (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **SOMMERFELD, Mark ; SCHAEFER, Hans-Ludwig ; BOSCHENIN, Oliver ; HABERMANN, Paul ; RAO, Ercole ; DREYER, Matthias**
- (74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**
- 
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR TRAITER UN SYNDROME MÉTABOLIQUE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique contenant au moins l'un parmi un composé FGF-21 (facteur de croissance des fibroblastes 21), au moins un agoniste de GLP-1R (récepteur du peptide analogue au glucagon 1) et facultativement au moins un médicament antidiabétique et/ou au moins un inhibiteur de DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) pour le traitement d'au moins un syndrome métabolique et/ou de l'athérosclérose, en particulier du diabète, de la dyslipidémie, de l'obésité et/ou de l'adiposité.

## Composition pharmaceutique pour traiter un syndrome métabolique

## Abrégé

La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant au  
5 moins un composé FGF-21 (facteur de croissance des fibroblastes 21) et au moins un  
agoniste GLP-1R (récepteur de glucagon-like peptide-1) et facultativement au moins un  
médicament antidiabétique et/ou au moins un inhibiteur de DPP-4 (dipeptidyle  
peptidase-4) pour le traitement d'au moins un syndrome métabolique et/ou  
10 l'athérosclérose chez un patient, en particulier le diabète, la dyslipidémie, l'obésité et/ou  
l'adiposité.



02 JAN 2013

## Description

## Composition pharmaceutique pour traiter un syndrome métabolique

5 La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant au moins un composé FGF-21 (facteur de croissance des fibroblastes 21), au moins un agoniste de GLP-1R (récepteur de glucagon-like peptide-1) et éventuellement au moins un médicament antidiabétique et/ou au moins un inhibiteur de DPP-4 (dipeptidyle peptidase-4) pour le traitement d'au moins un syndrome métabolique et/ou  
10 l'athérosclérose, en particulier le diabète, la dyslipidémie, l'obésité et/ou l'adiposité.

Le diabète sucré est caractérisé par ses manifestations cliniques, à savoir la forme non-insulinodépendante ou de la maturité, également appelée diabète de type 2 et la forme  
15 insulinodépendante ou juvénile, également appelée diabète de type 1. Les manifestations des symptômes cliniques du diabète de type 2 et de l'obésité sous-jacente apparaissent généralement à un âge de plus de 40 ans. Par contre, le diabète de type 1 présente généralement une apparition rapide de la maladie, souvent avant  
20 30 ans. La maladie est un trouble métabolique chez des humains avec une prévalence d'approximativement un pour cent dans la population générale, un quart de ceux-ci étant de type 1 et trois quarts de ceux-ci étant un diabète de type 2. Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par des taux de glycémie, insuline et corticostéroïde circulants élevés.

Actuellement, il existe différentes approches pharmacologiques pour le traitement du  
25 diabète de type 2, qui peuvent être utilisées individuellement ou en combinaison, et qui agissent par différents modes d'action :

- 1) les sulfonylurées stimulent la sécrétion d'insuline ;
- 2) les biguanides (metformine) agissent par promotion de l'utilisation du glucose, réduction de la production hépatique de glucose et diminution de la production de  
30 glucose intestinale ;
- 3) des inhibiteurs de  $\alpha$ -glucosidase (acarbose, miglitol) ralentissent la digestion des glucides et par conséquent, l'absorption depuis le tube digestif et réduisent l'hyperglycémie postprandiale ;
- 4) les thiazolidinediones (troglitazone) améliorent l'action de l'insuline, de manière à  
35 favoriser l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques ; et
- 5) l'insuline stimule l'utilisation du glucose tissulaire et inhibe la production de glucose hépatique.

A

Cependant, la plupart des médicaments ont une efficacité limitée et ne résolvent pas les problèmes les plus importants, le déclin de la fonction des cellules  $\beta$  et l'obésité associée.

5 L'obésité est une maladie chronique qui est très prévalente dans les sociétés modernes et est associée à de nombreux problèmes médicaux comprenant le diabète sucré, l'insulinorésistance, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, et une maladie coronarienne. Elle est en outre fortement corrélée avec le diabète et l'insulinorésistance, cette dernière étant généralement accompagnée par l'hyperinsulinémie ou l'hyperglycémie, ou les deux. De plus, le diabète de type 2 est associé à un risque de maladie  
10 coronarienne deux à quatre fois plus élevé.

Le diabète de type 1 présente de façon caractéristique une insuline plasmatique très faible ou non mesurable avec un glucagon élevé. Une réponse immunitaire dirigée  
15 spécifiquement contre les cellules  $\beta$  conduit à un diabète de type 1 parce que les cellules  $\beta$  sécrètent de l'insuline. Les régimes thérapeutiques actuels pour le diabète de type 1 tentent de réduire au minimum l'hyperglycémie résultant de l'absence d'insuline naturelle.

Le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) est un nouveau régulateur  
20 métabolique produit principalement par le foie qui exerce des effets antidiabétiques et hypolipidémiant puissants dans des modèles animaux de l'obésité et du diabète sucré de type 2. Cette hormone contribue à la régulation du poids corporel et est impliquée dans la réponse à la privation d'aliment et l'état cétogénique chez la souris. Les principaux sites d'action métabolique de FGF21 sont le tissu adipeux, le foie et le  
25 pancréas. Des études expérimentales ont mis en évidence des améliorations de la compensation du diabète de la dyslipidémie après administration de FGF21 chez des souris et des primates diabétiques (Dostalova *et al.* 2009). Il a été démontré que FGF21 stimule l'absorption de glucose dans des adipocytes 3T3-L1 de souris en présence et en l'absence d'insuline, et diminue les taux de glycémie, de triglycérides et de glucagon  
30 après ingestion d'aliment et à jeun chez des souris ob/ob et db/db des rats ZDF âgés de 8 semaines de façon dose-dépendante, ce qui constitue la base de l'utilisation de FGF-21 en tant que thérapie pour traiter le diabète et l'obésité (voir, par exemple, WO03/011213).

35 Les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) sont des polypeptides largement exprimés dans les tissus en développement et adultes. La famille FGF comprend actuellement vingt-deux membres, FGF-1 à FGF-23. Les membres de la famille FGF sont fortement conservés dans la structure génétique et la séquence d'acides aminés entre les espèces de vertébrés. Il existe 18 facteurs de croissance des fibroblastes de

mammifère (FGF1–FGF10 et FGF16–FGF23) qui sont groupés en 6 sous-familles sur la base de différences d'homologie de séquence et de phylogénie. Les FGF numérotés qui sont assignés à des sous-familles, les facteurs homologues de FGF (précédemment appelés FGF11–FGF14) ont une identité de séquence élevée avec la famille FGF mais  
5 n'activent pas les récepteurs de FGF (FGFR) et ne sont donc généralement pas considérés comme des membres de la famille FGF.

Bien que la plupart des FGF agissent comme des régulateurs locaux de la croissance et la différenciation cellulaires, des études récentes indiquent que des membres de la  
10 sous-famille FGF19 comprenant FGF15/19, FGF21 et FGF23 exercent des effets métaboliques importants de façon endocrine. Les membres de la sous-famille FGF19 régulent différents processus physiologiques qui ne sont pas affectés par des FGF classiques. La grande variété d'activités métaboliques de ces facteurs endocrines comprennent la régulation de l'acide biliaire, le métabolisme des glucides et des lipides  
15 ainsi que l'homéostasie du phosphate, du calcium et de la vitamine D (Tomlinson *et al.* 2002, Holt *et al.* 2003, Shimada *et al.* 2004, Kharitononkov *et al.* 2005, Inagaki *et al.* 2005, Lundasen *et al.* 2006).

FGF21 a été initialement isolé à partir d'embryons de souris. L'ARNm de FGF21 est le  
20 plus abondamment exprimé dans le foie et, à un degré moindre dans le thymus (Nishimura *et al.* 2000). FGF21 humain est hautement identique (approximativement 75 % d'identité d'acides aminés) à FGF21 de souris. Parmi les membres de la famille de FGF humain, FGF21 est le plus similaire (approximativement 35 % d'identité d'acides aminés) à FGF19 (Nishimura *et al.* 2000). FGF21 est exempt d'effets  
25 prolifératifs et cancérogènes (Kharitononkov *et al.* 2005, Huang *et al.* 2006, Wente *et al.* 2006) qui sont typiques pour la majorité des membres de la famille FGF (Ornitz et Itoh 2001, Nicholes *et al.* 2002, Eswarakumar *et al.* 2005).

L'administration de FGF21 à des souris *ob/ob* déficientes en leptine obèses et *db/db*  
30 déficientes en récepteur de leptine et des rats ZDF obèses abaisse significativement la glycémie et les triglycérides sanguins, diminue les taux d'insuline à jeun et améliore la clairance du glucose dans un test de tolérance au glucose oral. FGF21 n'affecte pas la prise d'aliment ou les poids/composition corporels de souris et rats diabétiques ou maigres au cours des 2 semaines d'administration. Il est important de noter que FGF21  
35 n'induit pas de mitogénicité, d'hypoglycémie ou de gain de poids à une dose quelconque testée chez des animaux diabétiques ou sains ou lorsqu'il est surexprimé chez des souris transgéniques (Kharitononkov *et al.* 2005). Des souris transgéniques surexprimant FGF21 sont résistantes à l'obésité induite par l'alimentation.



L'administration de FGF21 à des singes rhésus diabétiques pendant 6 semaines réduit les taux de glycémie, fructosamine, triglycérides, insuline et glucagon à jeun. Il est important de noter qu'une hypoglycémie n'a pas été observée pendant l'étude malgré des effets hypoglycémisants significatifs. De plus, l'administration de FGF21 abaisse le LDL-cholestérol et élève le HDL-cholestérol significativement et, contrairement aux souris (Kharitonov *et al.* 2005), diminue légèrement mais significativement le poids corporel (Kharitonov *et al.* 2007).

Des informations additionnelles peuvent être trouvées dans les références suivantes :

- 10 1. DOSTALOVA I. *et al.*: Fibroblast Growth Factor 21: A Novel Metabolic Regulator With Potential Therapeutic Properties in Obesity/Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiol Res* 58: 1-7, 2009.
2. ESWARAKUMAR V.P. *et al.*: Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 16: 139-149, 2005.
- 15 3. HOLT J.A. *et al.*: Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev* 17: 1581-1591, 2003.
4. HUANG X. *et al.*: Forced expression of hepatocytespecific fibroblast growth factor 21 delays initiation of chemically induced hepatocarcinogenesis. *Mol Carcinog* 45: 934-942, 2006.
- 20 5. INAGAKI T. *et al.*: Endocrine regulation of the fasting response by PPAR $\alpha$ -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 5: 415-425, 2007.
6. KHARITONENKOV A. *et al.*: FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 115: 1627-1635, 2005.
7. KHARITONENKOV A. *et al.*: The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 148: 774-781, 2007.
- 25 8. LUNDÅSEN T. *et al.*: Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man. *J Intern Med* 260: 530-536, 2006.
9. NICHOLAS K. *et al.*: A mouse model of hepatocellular carcinoma: ectopic expression of fibroblast growth factor 19 in skeletal muscle of transgenic mice. *Am J Pathol* 160: 2295-2307, 2002.
- 30 10. NISHIMURA T. *et al.*: Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 1492: 203-206, 2000.
11. ORNITZ D.M. *et al.*: Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2: REVIEWS3005, 2001.
- 35 12. SHIMADA T. *et al.*: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19: 429-435, 2004.

13. TOMLINSON E. *et al.*: Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology* 143: 1741-1747, 2002.
14. WENTE W. *et al.*: Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 55: 2470-2478, 2006.

Le peptide glucagon-like peptide-1 (GLP-1) intestinal est une hormone incrétine et sécrétée de façon dépendante des nutriments. Il stimule la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. GLP-1 stimule également la prolifération de cellules  $\beta$  et contrôle la glycémie par des actions additionnelles sur les capteurs de glucose, l'inhibition de la vidange gastrique, la prise d'aliment et la sécrétion de glucagon. De plus, GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline et abaisse la glycémie chez des sujets humains atteints de diabète de type 2. L'administration exogène de GLP-1, GLP-1(7-27) ou GLP-1(7-36 amide) bioactifs à des doses augmentant les concentrations plasmatiques à approximativement 3 à 4 fois les taux postprandiaux physiologiques normalise totalement l'hyperglycémie à jeun chez des patients diabétiques de type 2 (Nauck, M. A. *et al.* (1997) *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 105, 187-197). Le récepteur GLP-1 humain (GLP-1R) est un récepteur couplé aux protéines G de 463 acides aminés largement exprimé dans les îlots pancréatiques, le rein, le poumon, le cœur et des régions multiples du système nerveux central périphérique. Dans les îlots, GLP-1R est principalement localisé dans les cellules  $\beta$  d'îlots. L'activation de la signalisation GLP-1R initie un programme de différenciation vers un phénotype plus proche du type endocrine, en particulier, la différenciation de progéniteurs dérivés d'îlots humains en cellules  $\beta$  fonctionnelles (Drucker, D. J. (2006) *Cell Metabolism*, 3, 153-165).

Malheureusement, FGF-21 et GLP-1 bioactif, ainsi que d'autres médicaments connus ont une efficacité limitée par eux-mêmes sur les dysfonctionnements métaboliques complexes et multifactoriels qui peuvent être observés dans le diabète de type 2 ou d'autres troubles métaboliques. Cela s'applique également pour l'efficacité d'abaissement des taux de glycémie par lesdits composés eux-mêmes.

Selon la présente invention, il a été découvert de façon inattendue que la combinaison de FGF-21 et d'un agoniste de GLP-1R abaisse significativement les taux de glycémie d'une manière synergique à des taux normoglycémiques.

Un mode de réalisation de la présente invention, par conséquent, concerne une composition pharmaceutique contenant au moins un composé FGF-21 (facteur de

croissance des fibroblastes 21) et au moins un agoniste de GLP-1R (récepteur de glucagon-like peptide-1).

Un « composé FGF-21 » est défini comme étant un composé présentant une activité  
5 FGF-21, en particulier comprenant (i) FGF-21 natif, en particulier FGF-21 humain, en particulier FGF-21 humain comme décrit dans SEQ ID NO: 1, or (ii) un mimétique de FGF-21 ayant une activité FGF-21.

Une « activité FGF-21 » est généralement mesurée dans un dosage d'activité FGF-21  
10 généralement connu de l'homme du métier. Un dosage d'activité FGF-21 est, par exemple, un « essai d'absorption de glucose » comme décrit dans Kharitononkov, A. *et al.* (2005), 115 ; 1627, n° 6. À titre d'exemple pour l'essai d'absorption de glucose, des adipocytes sont carencés pendant 3 heures dans DMEM/0,1 % BSA, stimulés avec FGF-21 pendant 24 heures, et lavés deux fois avec du tampon KRP (HEPES 15 mM,  
15 pH 7,4, NaCl 118 mM, KCl 4,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,3 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, 0,1 % BSA), et 100 µl de tampon KRP contenant du 2-désoxy-D-[<sup>14</sup>C]glucose (2-DOG) (0,1 µCi, 100 µM) sont ajoutés dans chaque puits. Les puits témoins contiennent 100 µl de tampon KRP avec 2-DOG (0,1 µCi, 10 mM) pour contrôler la non-spécificité. La  
20 réaction d'absorption est conduite pendant 1 heure à 37 °C, terminée par l'ajout de cytochalasine B (20 µM), et mesurée en utilisant un compteur Wallac 1450 MicroBeta (PerkinElmer, États-Unis).

Des exemples de mimétiques de FGF-21 sont (a) des protéines ayant au moins environ  
25 96 %, en particulier 99 % d'identité de séquence d'acides aminés à la séquence d'acides aminés décrite dans SEQ ID NO: 1 et ayant l'activité FGF-21, (b) une protéine de fusion FGF-21 ou (c) un conjugué de FGF-21, par exemple, une mutéine de FGF-21, une protéine de fusion de FGF-21-Fc, une protéine de fusion FGF-21-HSA ou un FGF-21 PEGylé.

30 Des exemples de mutéines de FGF-21 sont décrits dans, par exemple, WO2005/061712, WO2006/028595, WO2006/028714, WO2006/065582 ou WO2008/121563. Des mutéines exemplaires sont des mutéines qui ont une capacité réduite pour la O-glycosylation lorsque, par exemple, elles sont exprimées dans une  
35 levure comparées à FGF-21 humain de type sauvage, par exemple, FGF-21 humain avec une substitution à la position 167 (sérine), par exemple, FGF-21 humain avec l'une des substitutions suivantes : Ser167Ala, Ser167Glu, Ser167Asp, Ser167Asn, Ser167Gln, Ser167Gly, Ser167Val, Ser167His, Ser167Lys ou Ser167Tyr. Un autre exemple est une mutéine qui présente une désamidation réduite comparée à FGF-21 humain de type sauvage, par exemple une mutéine avec une substitution à la



position 121 (asparagine) de FGF-21 humain, par exemple Asn121Ala, Asn121Val, Asn121Ser, Asn121Asp ou Asn121Glu. Une autre mutéine est FGF-21 humain ayant un ou plusieurs acides aminés codés de façon non naturelle, par exemple, comme décrit par la formule générale dans la revendication 29 de WO2008/121563. D'autres mutéines comprennent une substitution d'acides aminés chargés (par exemple, aspartate, glutamate) ou polaires mais non chargés (par exemple, sérine, thréonine, asparagine, glutamine) par, par exemple, un acide aminé polaire mais non chargé ou chargé, respectivement. Des exemples sont Leu139Glu, Ala145Glu, Leu146Glu, Ile152Glu, Gln156Glu, Ser163Glu, Ile152Glu, Ser163Glu ou Gln54Glu. Une autre mutéine est une mutéine présentant une sensibilité réduite à la dégradation protéolytique lorsqu'elle est exprimée dans, par exemple, une levure comparée à FGF-21 humain, en particulier FGF-21 humain avec une substitution de Leu153 avec un acide aminé choisi parmi Gly, Ala, Val, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Asn, Asp, Gln, Glu, Cys ou Met. Une mutéine FGF-21 préférée est FGF-21 muté selon SEQ ID NO: 2 qui comporte une délétion des acides aminés 1 à 28 de FGF-21 humain (SEQ ID NO: 1) et contient une glycine additionnelle à l'extrémité N-terminale.

Des exemples de protéines de fusion de FGF-21 sont décrits dans, par exemple, WO2004/110472 ou WO2005/113606, par exemple une protéine de fusion FGF-21-Fc ou une protéine de fusion FGF-21-HAS. « Fc » désigne la partie Fc d'une immunoglobuline, par exemple, la partie Fc de IgG4. « HSA » désigne la sérum-albumine humaine.

Des exemples de conjugués de FGF-21 sont décrits dans, par exemple, WO2005/091944, WO2006/050247 ou WO2009/089396, par exemple des composés de FGF-21 liés par glycol. De tels composés de FGF-21 liés par glycol comportent généralement un polyéthylèneglycol (PEG), par exemple à un résidu d'acide aminé cystéine ou lysine or à un site de glycosylation N-lié ou O-lié introduit (présentement appelé « FGF-21 PEGylé »). De tels composés FGF-21 PEGylés présentent généralement une durée d'action prolongée comparée à FGF-21 humain. Des PEG adaptés ont un poids moléculaire d'environ 20 000 à 40 000 daltons.

Un « agoniste de GLP-1R » est défini comme étant un composé qui se lie à et active le récepteur GLP-1, comme GLP-1 (glucagon-like peptide 1). Les actions physiologiques de GLP-1 et/ou de l'agoniste de GLP-1R sont décrites, par exemple, dans Nauck, M. A. *et al.* (1997) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 105, 187-195. Ces actions physiologiques chez des sujets normaux, en particulier des humains, comprennent, par exemple, une stimulation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline, la suppression de la sécrétion de glucagon, la stimulation de la biosynthèse de (pro)insuline, la réduction de

la prise d'aliment, la décélération de la vidange gastrique et/ou une insulinosensibilité équivoque.

Des essais adaptés pour découvrir des agonistes de GLP-1R sont décrits dans, par exemple, Thorkildsen, Chr. *et al.* (2003), *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307, 490-496 ; Knudsen, L. B. *et al.* (2007), *PNAS*, 104, 937-942, n° 3 ; Chen, D. *et al.* (2007), *PNAS*, 104, 943-948, n° 3 ; ou US2006/0003417 A1 (voir, par exemple, exemple 8). En résumé, dans un « essai de liaison de récepteur », une fraction de membrane purifiée de cellules eucaryotes comportant, par exemple, le récepteur de GLP-1 recombinant humain, par exemple, des cellules CHO, BHK ou HEK293, est incubée avec le composé ou des composés d'essai en présence de, par exemple, GLP-1 humain, par exemple GLP-1(7-36)amide qui est marqué avec, par exemple, <sup>125</sup>I (par exemple, 80 kBq/pmole). Généralement, des concentrations différentes du composé ou des composés d'essai sont utilisées et les valeurs CI<sub>50</sub> sont déterminées comme étant les concentrations diminuant la liaison spécifique de GLP-1 humain. Dans un « essai fonctionnel de récepteur », des membranes plasmiques isolées de cellules eucaryotes, comme, par exemple, décrit ci-dessus, exprimant, par exemple, le récepteur de GLP-1 humain sont préparées et incubées avec un composé d'essai. L'essai fonctionnel est conduit en mesurant AMPc en réponse à la stimulation par le composé d'essai. Dans un « essai de gène rapporteur », des cellules eucaryotes, comme, par exemple, décrit ci-dessus, exprimant, par exemple le récepteur de GLP-1 humain et contenant, par exemple, un plasmide à rapporteur de luciférase contrôlé par un élément de réponse multiple/élément de réponse de AMPc sont cultivées en présence d'un composé d'essai. Les activités de luciférase contrôlées par un élément de réponse AMPc sont mesurées en réponse à la stimulation par le composé d'essai.

Des agonistes de GLP-1R adaptés sont choisis parmi un GLP-1 bioactif, un analogue de GLP-1 ou un substitut de GLP-1, comme, par exemple, décrit dans Drucker, D. J. (2006) *Cell Metabolism*, 3, 153-165 ; Thorkildsen, Chr. (2003 ; ci-dessus) ; Chen, D. *et al.* (2007 ; supra) ; Knudsen, L. B. *et al.* (2007 ; supra) ; Liu, J. *et al.* (2007) *Neurochem Int.*, 51, 361-369, n° 6-7 ; Christensen, M. *et al.* (2009), *Drugs*, 12, 503-513 ; Maida, A. *et al.* (2008) *Endocrinology*, 149, 5670-5678, n° 11 et US2006/0003417. Des composés exemplaires sont GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amide, extendine-4, liraglutide, CJC-1131, *albugon*, *albiglutide*, l'exénatide, *exénatide-LAR*, oxyntomoduline, lixisénatide, géniproside, *AVE-0010*, un peptide court ayant une activité agoniste de GLP-1R et/ou un petit composé organique ayant une activité agoniste de GLP-1R.

De manière plus détaillée, GLP-1(7-37) humain possède la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 3. GLP-1(7-36)amide humain possède la séquence d'acides aminés de

7

SEQ ID NO: 4. L'extendine 4 possède la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 5. L'exénatide possède la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 6 et l'oxyntomoduline la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 7. La séquence d'acides aminés du lixisenatide est décrite dans SEQ ID NO: 8. La structure du lixisenatide est basée sur l'exendine-4(1-39) modifiée en position C-terminale avec six résidus lysine additionnels afin de résister à la dégradation physiologique immédiate par DPP-4 (dipeptidyle peptidase-4). La séquence d'acides aminés de AVE0010 est décrite dans SEQ ID NO: 9

10 La structure chimique du liraglutide est décrite sur la figure 1. Le liraglutide est obtenu par substitution de Lys 34 de GLP-1(7-37) par Arg, et par l'ajout d'un acide gras C16 à la position 26 en utilisant un espaceur d'acide  $\gamma$ -glutamique. Le nom chimique est [N-epsilon(gamma-L-glutamoyl(N-alpha-hexadécanoyl)-Lys<sup>26</sup>,Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)].

15 La structure chimique de CJC-1131 est décrite sur la figure 2. L'albumine est liée au C-terminal de GLP-1 avec une substitution par d-alanine à la position 8. CJC-1131 présente une très bonne combinaison de stabilité et de bioactivité.

D'autres peptides ayant une activité agoniste GLP-1R sont décrits de façon exemplaire dans US 2006/0003417 et des petits composés organiques ayant une activité agoniste GLP-1R sont décrits de façon exemplaire dans Chen *et al.* 2007, PNAS, 104, 943-948, n° 3 ou Knudsen *et al.*, 2007, PNAS, 104, 937-942.

25 Dans un autre mode de réalisation de la présente invention, la composition pharmaceutique contient en outre au moins un médicament antidiabétique et/ou au moins un inhibiteur de DPP-4.

Des médicaments antidiabétiques exemplaires sont

- a) l'insuline,
- 30 b) une thiazolidinedione, par exemple la rosiglitazone ou la pioglitazone (voir par exemple, WO2005/072769), la metformine (diamide N,N-diméthylimidodicarbonimidique), ou
- c) une sulfonurée, telle que le chlorpropamide (4-chloro-N-(propylcarbamoyl)-benzènesulfonamide), le tolazamide (N-[(azépan-1-ylamino)carbonyl]-4-méthylbenzènesulfonamide), le gliclazide (N-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl-carbamoyl)-4-méthylbenzènesulfonamide), ou le glimépiride (3-éthyl-4-méthyl-N-(4-[N-((1*r*,4*r*)-4-méthylcyclohexylcarbamoyl)-sulfamoyl]phénéthyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxamide).
- 35

Selon la présente invention, « insuline » désigne une insuline d'origine naturelle, une insuline modifiée ou un analogue d'insuline, comprenant des sels de celle-ci, et des combinaisons de celle-ci, par exemple des combinaisons d'une insuline modifiée et d'un analogue d'insuline, par exemple des insulines qui ont des substitutions/délétions/additions d'acide aminé ainsi qu'une modification supplémentaire telle qu'une acylation ou une autre modification chimique. Un exemple de ce type de composé est l'insuline détémir, c'est-à-dire, l'insuline humaine LysB29-tétradécanoyl/des(B30). Un autre exemple peut être des insulines dans lesquelles des acides aminés non naturels ou des acides aminés qui sont normalement non codants chez les eucaryotes, tels que les acides aminés D, ont été incorporés (Geiger, R. *et al.*, Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. (1976) 357, 1267-1270 ; Geiger, R. *et al.*, Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. (1975) 356, 1635-1649, n° 10 ; Krail, G. *et al.*, Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. (1971) 352, 1595-1598, n° 11). D'autres exemples sont des analogues d'insuline dans lesquels l'acide carboxylique C-terminal de la chaîne A ou la chaîne B, ou les deux, sont remplacés par un amide.

Une « insuline modifiée » est de préférence choisie parmi une insuline acylée ayant une activité insuline, en particulier dans laquelle un ou plusieurs acide(s) aminé(s) dans la chaîne A et/ou B de l'insuline est/sont acylés, de préférence l'insuline humaine acylée à la position B29 (Tsai, Y. J. *et al.* (1997) Journal of Pharmaceutical Sciences, 86, 1264-1268, n° 11). D'autres insulines acétylés sont l'insuline humaine desB30 ou l'insuline bovine B01 (Tsai, Y. J. *et al.*, *supra*). D'autres exemples d'insuline acylée sont, par exemple, décrits dans US 5 750 497 et US 6 011 007. Une synthèse des relations structure-activité pour les insulines modifiées est présentée dans Mayer, J. P. *et al.* (2007) Biopolymers, 88, 687-713, n° 5. Les insulines modifiées sont typiquement préparées par manipulation chimique et/ou enzymatique, ou un précurseur d'insuline adapté tel que la pré-pro-insuline, la pro-insuline ou des analogues tronqués de celles-ci.

Un « analogue d'insuline » est de préférence choisi parmi une insuline avec une activité insuline ayant une ou plusieurs mutation(s), substitution(s), délétion(s) et/ou addition(s), en particulier une insuline avec une troncature ou extension C- et/ou N-terminale dans la chaîne A et/ou B, de préférence l'insuline des(B30), l'insuline PheB1, l'insuline B1-4, l'insuline humaine AspB28 (insuline aspart), l'insuline humaine LysB28/ProB29 (insuline lispro), l'insuline humaine LysB03/GluB29 (insuline glulisine) ou l'insuline humaine GlyA21/ArgB31/ArgB32 (insuline glargine). La seule condition pour un analogue d'insuline est qu'il ait une activité insuline suffisante. Une synthèse des relations structure-activité pour des analogues d'insuline, avec une discussion des substitutions, délétions et/ou additions qui sont tolérées est présentée dans Mayer, J. P. *et al.* (2007 ;

*supra*). Les analogues d'insuline sont de préférence ceux dans lesquels un ou plusieurs des résidus d'acide aminé d'origine naturelle, de préférence un, deux ou trois d'entre eux, ont été substitués par un autre résidu d'acide aminé. D'autres exemples d'analogues d'insuline sont des dérivés tronqués C-terminaux tels que l'insuline humaine des(B30) ; des analogues d'insuline tronqués en position N-terminale sur la chaîne B tels que l'insuline desPheB1 ou l'insuline desB1-4 ; des analogues d'insuline dans lesquels la chaîne A et/ou la chaîne B ont une extension N-terminale, comprenant les « pré-insulines » dans lesquelles la chaîne B a une extension N-terminale ; et des analogues d'insuline dans lesquels la chaîne A et/ou la chaîne B ont une extension C-terminale. Par exemple, un ou deux Arg peuvent être ajoutés à la position B1. Des exemples d'analogues d'insuline sont décrits dans les brevets suivants et des équivalents de ceux-ci : US 5 618 913, EP 0 254 516 A2 et EP 0 280 534 A2. Une vue d'ensemble des analogues d'insuline en utilisation clinique est faite dans Mayer J. P. *et al.* (2007, *supra*). Des analogues d'insuline ou leurs précurseurs sont typiquement préparés en utilisant des techniques de technologie génétique connues de l'homme du métier, typiquement dans des bactéries ou des levures, avec manipulation enzymatique ou synthétique consécutive si nécessaire. En variante, des analogues d'insuline peuvent être préparés chimiquement (Cao, Q. P. *et al.* (1986) Biol. Chem. Hoppe Seyler, 367, 135-140, n° 2). Des exemples d'analogues d'insuline spécifiques sont l'insuline aspart (c'est-à-dire, insuline humaine AspB28) ; l'insuline lispro (c'est-à-dire, insuline humaine LysB28, ProB29) ; l'insuline glulisine (c'est-à-dire, insuline humaine LysB03, GluB29) ; et l'insuline glargine (c'est-à-dire, insuline humaine GlyA21, ArgB31, ArgB32).

Des inhibiteurs de DDP-4 exemplaires sont

25 sitagliptine : (R)-4-oxo-4-[3-(trifluorométhyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophényl)butan-2-amine,  
vildagliptine : (S)-1-[N-(3-hydroxy-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidine-2-carbonitrile,  
saxagliptine : (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantyl)-acétyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile,

30 linagliptine : 8-[(3R)-3-aminopipéridin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-méthyl-1-[(4-méthyl-quinazolin-2-yl)méthyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione)  
adogliptine : (2-[(6-[(3R)-3-aminopipéridin-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)méthyl]-benzonnitrile, et

35 berbérine qui est un sel d'ammonium quaternaire dans le groupe des alcaloïdes d'isquinoléine présents dans les racines, les rhizomes, les tiges et l'écorce de plantes telles que *Berberis*, l'hydraste du Canada (*Hydrastis canadensis*), et *Coptis chinensis*.

Les composés individuels de la composition pharmaceutique de la présente invention peuvent être combinés dans une formulation ou contenus dans plusieurs formulations

pour, par exemple, administration(s) simultanée(s) ou consécutive(s), c'est-à-dire séquentielle(s), ou des combinaisons de celles-ci.

5 Selon la présente invention, la combinaison d'au moins un composé FGF-21 et au moins un agoniste de GLP-1R conduit de manière inattendue à un effet synergique dans l'abaissement des taux de glucose plasmatiques comme décrit avec les modèles animaux dans les exemples. Les modèles animaux sont une souris ob/ob ou obèse et une souris db/db. La souris ob/ob est une souris mutante qui ne peut pas produire l'hormone leptine qui régule l'appétit. Par conséquent, la souris ob/ob mange  
10 excessivement et devient fortement obèse. C'est un modèle animal standard pour l'hyperglycémie, l'insulinorésistance et l'obésité. Un autre modèle animal standard pour le diabète est la souris db/db comportant une activité de récepteur de leptine déficiente. De plus, cette souris est caractérisée par une obésité, une hyperglycémie et une insulinorésistance.

15 La composition pharmaceutique de la présente invention contient des quantités thérapeutiquement efficaces des composés individuels et généralement un véhicule, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable, par exemple de l'eau stérile, un soluté physiologique, un soluté bactériostatique, c'est-à-dire, un soluté contenant  
20 environ 0,9 % mg/ml d'alcool benzylique, un soluté tamponné par les phosphates, la solution de Hank, le liquide de Ringer-lactate, le lactose, le dextrose, le saccharose, le tréhalose, le sorbitol, le mannitol, et similaire. La composition est généralement une solution ou une suspension. Elle peut être administrée par voie orale, sous-cutanée, intramusculaire, pulmonaire, par inhalation et/ou par des administrations à libération  
25 prolongée. De préférence, la composition est administrée par voie sous-cutanée.

Le terme « quantité thérapeutiquement efficace » désigne généralement la quantité d'un composé qui produit l'effet thérapeutique et/ou prophylactique souhaité sans causer des effets secondaires inacceptables. Une plage de dose type est d'environ  
30 0,01 mg par jour à environ 1000 mg par jour. Une plage de dose préférée pour chaque composé thérapeutiquement efficace est d'environ 0,1 mg par jour à environ 100 mg par jour et une plage de dose préférée entre toutes est d'environ 1,0 mg/jour à environ 10 mg/jour, en particulier environ 1 à 5 mg/jour.

35 Dans le cas d'administration(s) successive(s), les composés individuels de la composition pharmaceutique sont administrés pendant une période durant laquelle l'effet synergique du composé FGF-21 et l'agoniste GLP-1R sont encore mesurables, par exemple, dans un « test de tolérance au glucose », comme décrit, par exemple, dans les exemples. Le test de tolérance au glucose est un test pour déterminer avec

quelle rapidité le glucose est éliminé du sang après l'administration de glucose. Le glucose est le plus souvent administré par voie orale (« test de tolérance au glucose oral » ou « OGTT »). La durée de l'administration successive des composés individuels, en particulier du composé FGF-21 et l'agoniste de GLP-1R, est généralement d'une  
5 heure, de préférence d'une demi-heure, plus préférablement de 15 minutes, en particulier de 5 minutes.

Généralement, l'application de la composition pharmaceutique à un patient est une ou plusieurs fois par jour, ou une ou plusieurs fois par semaine, ou même pendant des  
10 durées plus longues suivant le cas. L'application préférée entre toutes de la composition pharmaceutique de la présente invention est une application sous-cutanée une à trois fois par jour dans une dose combinée.

La composition pharmaceutique de la présente invention abaisse les taux de glycémie  
15 jusqu'à des taux normoglycémiques et augmente la dépense énergétique par une utilisation plus rapide et plus efficace, et est donc utile pour traiter au moins un syndrome métabolique et/ou l'athérosclérose, en particulier le diabète de type 1 ou de type 2, la dyslipidémie, l'obésité et/ou l'adiposité, en particulier le diabète de type 2.

Par conséquent, la présente invention concerne en outre l'utilisation de(s)  
20 composition(s) pharmaceutique(s) décrite(s) pour la préparation d'un médicament pour traiter au moins un des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, et un procédé pour traiter au moins une des maladies mentionnées ci-dessus chez un patient. Le patient est particulièrement choisi parmi un patient diabétique de type 1, un patient diabétique  
25 de type 2, en particulier un patient diabétique de type 2 traité par un régime, un patient diabétique de type 2 traité par sulfonylurée, un patient diabétique de type 2 à un stade très avancé et/ou un patient diabétique de type 2 traité par l'insuline à long terme. Le médicament peut être préparé par des procédés connus de l'homme du métier, par exemple, par mélange des quantités pharmaceutiquement efficaces du composé ou  
30 des composés avec un véhicule, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable, comme décrit ci-dessus.

Les figures et exemples suivants sont présentés à titre d'illustration uniquement et ne  
35 sont pas destinés à être limitatifs pour la présente invention.

## Figures

La figure 1 représente la structure chimique du liraglutide.

La figure 2 représente la structure chimique de CJC-1131.

La figure 3 représente les résultats d'un test de tolérance orale au glucose (OGTT) après dix jours d'injection sous-cutanée de FGF-21 conjointement avec AVE0010 chez des souris ob/ob.

La figure 4 représente les taux de glycémie au cours du temps après injection sous-cutanée de FGF-21 conjointement avec AVE0010 chez des souris ob/ob.

La figure 5 représente les résultats d'un OGTT après vingt-et-un jours d'injection sous-cutanée de FGF-21 conjointement avec AVE0010 chez des souris db/db.

La figure 6 représente les taux de glycémie au cours du temps après injection sous-cutanée de FGF-21 conjointement avec AVE0010 chez des souris db/db.

## Exemples

### 1. Traitement de souris *ob/ob*

Des souris *ob/ob* femelles (B6.V-LEP OB/J, âgées de 6 semaines) sont obtenues auprès de Charles Rivers Laboratories (Sulzfeld, Allemagne). Les souris sont assignées de façon aléatoire à des groupes de traitement ou de véhicule, et la randomisation est stratifiée par poids corporel et taux de glycémie après l'ingestion d'aliment. Les animaux sont logés dans des groupes de 6 à 23 °C et sur un cycle lumière-obscurité de 12 h. Toutes les procédures expérimentales sont conduites conformément à la législation allemande relative à la protection des animaux.

Des souris *ob/ob* sont traitées avec du véhicule (PBS), 0,05 mg·kg<sup>-1</sup>·jour<sup>-1</sup> AVE0010 (SEQ ID NO: 9), 0,75 mg·kg<sup>-1</sup>·jour<sup>-1</sup> de FGF-21 humain recombinant (SEQ ID NO: 2) ou une dose combinée de FGF-21 (SEQ ID NO: 2) et AVE0010 (SEQ ID NO: 9), (0,75 + 0,05 mg·kg<sup>-1</sup>·jour<sup>-1</sup>) par voie sous-cutanée une fois par jour. Les souris sont alimentées à volonté avec un aliment pour rongeur standard pendant les périodes de traitement avec le médicament. Le poids corporel est enregistré un jour sur deux, et la prise d'aliment est mesurée une fois par semaine tout au long de l'étude. Un jour avant le premier traitement et au jour d'étude 10 la glycémie est mesurée par saignée à la pointe de la queue dans des conditions après ingestion d'aliment. Comme décrit sur la figure 4,



les taux de glycémie des souris traitées deviennent normoglycémiques. Au jour d'étude 8, un test de tolérance au glucose oral (OGTT) est effectué. Les souris à jeun sont stimulées par voie orale avec  $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de glucose. La glycémie est mesurée aux temps indiqués par saignée à la pointe de la queue sans anesthésie. Les résultats de l'OGTT sont présentés sur la figure 3. Par rapport à l'administration de FGF-21 seul ou AVE0010 seul, la tolérance au glucose est nettement plus améliorée par le traitement d'association. Les animaux obèses traités par la combinaison sont encore plus tolérants au glucose que des animaux témoins maigres.

## 2. Traitement de souris *db/db*

Des souris *db/db* femelles (BKS.Cg-m +/- Leprdb /J, âgées de 6 semaines) sont traitées avec du véhicule (PBS),  $0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$  AVE0010,  $0,75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$  FGF-21 humain recombinant (SEQ ID NO: 2) ou une dose combinée de FGF-21 (SEQ ID NO: 2) et AVE0010 (SEQ ID NO:9), ( $0,75 + 0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$ ) par voie sous-cutanée une fois par jour. Les souris sont alimentées à volonté. Avant le premier traitement, après une semaine et 4 semaines la glycémie et HbA1c sont mesurés dans des conditions après l'ingestion d'aliment. Après 21 jours de traitement un test de tolérance au glucose oral (OGTT) est initié. Des souris à jeun sont stimulées par voie orale avec une solution de glucose à  $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  et la glycémie est mesurée aux temps indiqués. Les résultats sont présentés sur les figures 5 et 6. L'administration de la combinaison de FGF21 plus AVE0010 conduit à la normalisation de la glycémie et améliore fortement la tolérance au glucose par rapport au témoin obèse traité avec le véhicule. D'autre part, le traitement avec FGF21 ou AVE0010 seul comparé à la combinaison conduit uniquement à une inhibition de l'augmentation de glycémie et une faible amélioration de la tolérance au glucose.

## Séquences

### 30 FGF-21 humain (SEQ ID NO: 1) :

MDSDETGFHSGSLWVSVLAGLLLGACQAHPI PDSSPLLQPGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGT  
VGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQ  
SEAHGLPLHLPGNKS PHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRS  
PSYAS

35

FGF-21 muté (G + FGF21 H29-S209 ; SEQ ID NO: 2) :

GHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILG  
VKTSRFLCQRPDGALYGSLSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAP  
FLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS

5 GLP-1(7-37) humain (SEQ ID NO: 3) :

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG-NH<sub>2</sub>

GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> humain (SEQ ID NO: 4) :

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH<sub>2</sub>

10

Exendine-4 (SEQ ID NO: 5) :

HGEGTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

Exénatide (SEQ ID NO: 6) :

15 HGEGTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEETLKNNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

Oxyntomoduline (SEQ ID NO: 7) :

HSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-NH<sub>2</sub>

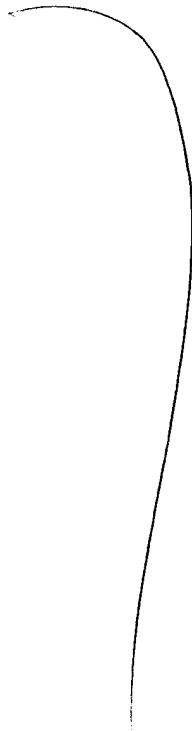
20 Lixisénatide (SEQ ID NO: 8) :

HGEGTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK-NH<sub>2</sub>

AVE0010 (SEQ ID NO: 9) :

HGEGTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK-NH<sub>2</sub>

25



2

## Revendications

- 5 1. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé FGF-21 (facteur de croissance des fibroblastes 21) et au moins un agoniste GLP-1R (récepteur de glucagon-like peptide-1).
- 10 2. Composition pharmaceutique de la revendication 1, la composition contenant en outre au moins un médicament antidiabétique et/ou au moins un inhibiteur de DPP-4 (dipeptidyle peptidase-4).
- 15 3. Composition pharmaceutique de la revendication 1 ou 2, le(s) composé(s) FGF-21, l'agoniste(s) de GLP-1R, facultativement le(s) médicament(s) antidiabétique(s) et facultativement l'inhibiteur de DPP-4 étant combinés dans une formulation ou contenus dans plusieurs formulations.
- 20 4. Composition pharmaceutique de la revendication 3, dans laquelle les formulations du/des composé(s) FGF-21, du/des agoniste(s) de GLP-1R, facultativement du/des médicament(s) antidiabétique(s) et facultativement de l'inhibiteur de DPP-4 sont adaptées pour administration(s) simultanée(s) ou successive(s).
- 25 5. Composition pharmaceutique d'au moins une des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé FGF-21 est choisi parmi FGF-21 ou un mimétique de FGF-21.
- 30 6. Composition pharmaceutique de la revendication 5, le mimétique de FGF-21 étant choisi parmi une protéine ayant au moins environ 96 % d'identité de séquence d'acides aminés avec la séquence d'acides aminés décrite dans SEQ ID NO: 1 et ayant une activité FGF-21, une protéine de fusion de FGF-21 et/ou un conjugué de FGF-21.
- 35 7. Composition pharmaceutique de la revendication 6, dans laquelle le mimétique de FGF-21 est choisi parmi une mutéine de FGF-21, une protéine de fusion FGF-21-Fc, une protéine de fusion FGF-21-HSA et/ou un FGF-21 PEGylé.
8. Composition pharmaceutique d'au moins une des revendications 1 à 7, dans laquelle l'agoniste de GLP-1R est choisi parmi un GLP-1 bioactif, un analogue de GLP-1 ou un substitut de GLP-1.



9. Composition pharmaceutique de la revendication 8, dans laquelle l'agoniste de GLP-1R est choisi parmi GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amide, extendine 4, liraglutide, CJC-1131, albugon, albiglutide, exénatide, exénatide-LAR, oxyntomoduline, lixisénatide, géniproside, AVE-0010 (SEQ ID NO: 9), un peptide court ayant une activité agoniste de GLP-1R et/ou un petit composé organique ayant une activité agoniste de GLP-1R.
10. Composition pharmaceutique d'au moins une des revendications 1 à 9, dans laquelle le médicament antidiabétique est choisi parmi la metformine, une thiazolidinedione, une sulfonylurée, et/ou l'insuline.
11. Composition pharmaceutique d'au moins une des revendications 1 à 10, dans laquelle l'inhibiteur de DPP-4 est choisi parmi la sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine, la linagliptine, l'adogliptine et/ou la berbérine.
12. Composition pharmaceutique d'au moins une des revendications 1 à 11 pour utilisation dans le traitement d'au moins un syndrome métabolique et/ou l'athérosclérose.
13. Composition pharmaceutique de la revendication 12, le syndrome métabolique étant choisi parmi le diabète, la dyslipidémie, l'obésité et/ou l'adiposité, en particulier le diabète de type 2.
14. Utilisation d'une composition pharmaceutique comme définie dans au moins une des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament pour traiter au moins un syndrome métabolique et/ou l'athérosclérose chez un patient.
15. Utilisation de la revendication 14, dans laquelle le syndrome métabolique est choisi parmi le diabète, la dyslipidémie, l'obésité et/ou l'adiposité, en particulier le diabète de type 2.
16. Utilisation de la revendication 14 ou 15, dans laquelle le patient est choisi parmi un patient diabétique de type 1, un patient diabétique de type 2, en particulier un patient diabétique de type 2 traité par un régime, un patient diabétique de type 2 traité par sulfonylurée, un patient diabétique de type 2 à un stade très avancé et/ou un patient diabétique de type 2 traité par l'insuline à long terme.

LISTE DE SÉQUENCES

- <110> Sanofi
- 5 <120> Composition pharmaceutique pour traiter un syndromé  
métabolique
- <130> DE2010/012
- 10 <160> 9
- <170> Patentln version 3.3
- <210> 1
- 15 <211> 209
- <212> Protéine
- <213> Homo sapiens
- <400> 1



A handwritten mark or signature in the bottom right corner of the page.

Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser  
 1 5 10 15

Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro  
 20 25 30

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Pro Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr  
 35 40 45

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg  
 50 55 60

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu  
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val  
 85 90 95

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly  
 100 105 110

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu  
 115 120 125

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu  
 130 135 140

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly  
 145 150 155 160

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Pro Pro Glu  
 165 170 175

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp  
 180 185 190

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala  
 195 200 205

Ser

- <210> 2
- 5 <211> 182
- <212> Protéine
- <213> inconnu

<220>

<223> G lié au fragment de FGF21 humain de H29 à S209

<400> 2

Gly His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala  
20 25 30

His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln  
35 40 45

Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile  
50 55 60

Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp  
65 70 75 80

Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe  
85 90 95

Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala  
100 105 110

His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp  
115 120 125

Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro  
130 135 140

Pro Ala Pro Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp  
145 150 155 160

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg  
165 170 175

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser  
180

5

<210> 3

<211> 31

<212> Protéine

10 <213> inconnu

<220>

<223> Fragment de GLP-1 humain (7 à 37)

<220> 3

<221> MOD\_RES

5 <222> (31)...(31)

<223> AMIDATION

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

10

<210> 4

<211> 30

<212> Protéine

<213> inconnu

15

<220>

<223> Fragment de GLP-1 humain (7 à 36)

<220>

20 <221> MOD\_RES

<222> (30)...(30)

<223> AMIDATION

<400> 4

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
25 20 25 30

25

<210> 5

<211> 39

<212> Protéine

30 <213> Heloderma suspectum

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)...(39)

35 <223> AMIDATION

<400> 5

7



His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

5 <210> 6  
 <211> 39  
 <212> Protéine  
 <213> Heloderma suspectum

10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)...(39)  
 <223> AMIDATION

<400> 6

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Thr Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

15 <210> 7  
 <211> 37  
 <212> Protéine  
 <213> Homo sapiens

20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (37)...(37)  
 <223> AMIDATION

25 <400> 7

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
 20 25 30

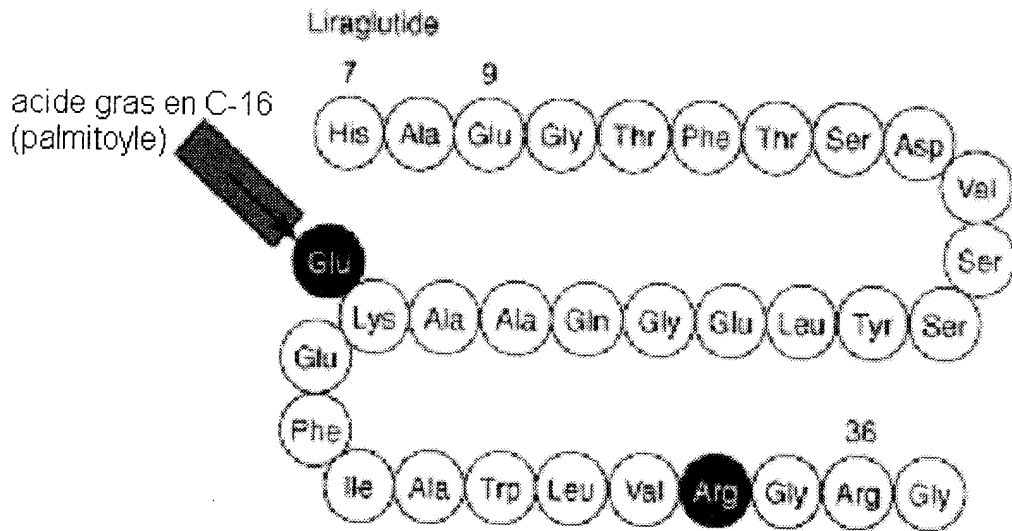
Arg Asn Asn Ile Ala  
 35

7

<210> 8  
 <211> 44  
 <212> Protéine  
 5 <213> inconnu  
  
 <220>  
 <223> GLP-1 like peptide  
  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (44)...(44)  
  
 <400> 8  
 15 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15  
  
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30  
  
 Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys  
 35 40  
  
 <210> 9  
 <211> 44  
 20 <212> Protéine  
 <213> inconnu  
  
 <220>  
 <223> GLP-1 like peptide  
  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (44)...(44)  
 <223> AMIDATION  
  
 30 <400> 9  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15  
  
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30  
  
 Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys  
 35 40

7

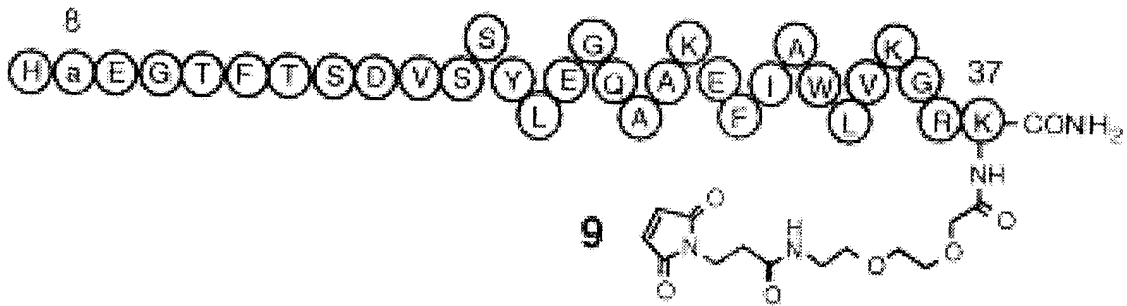
Fig. 1



5

10

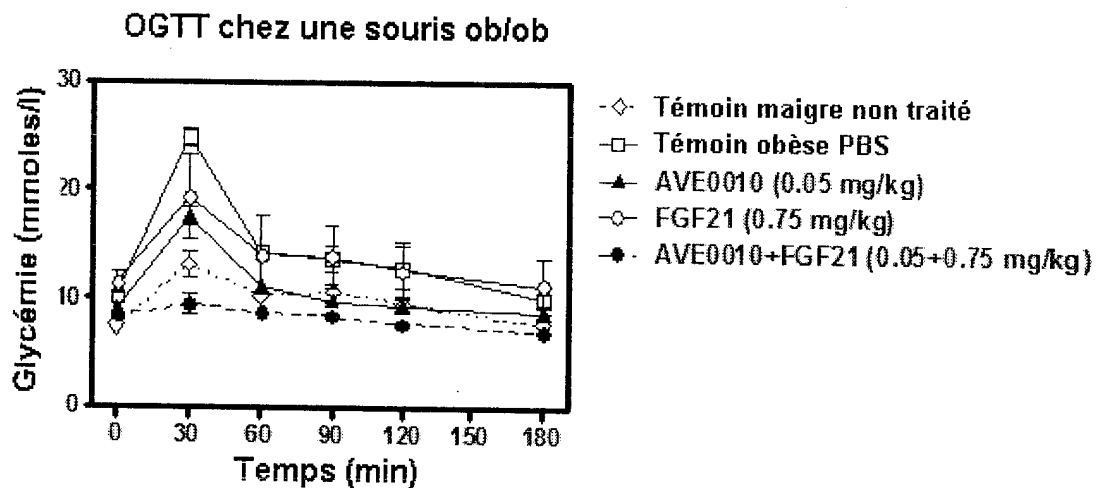
Fig. 2



15

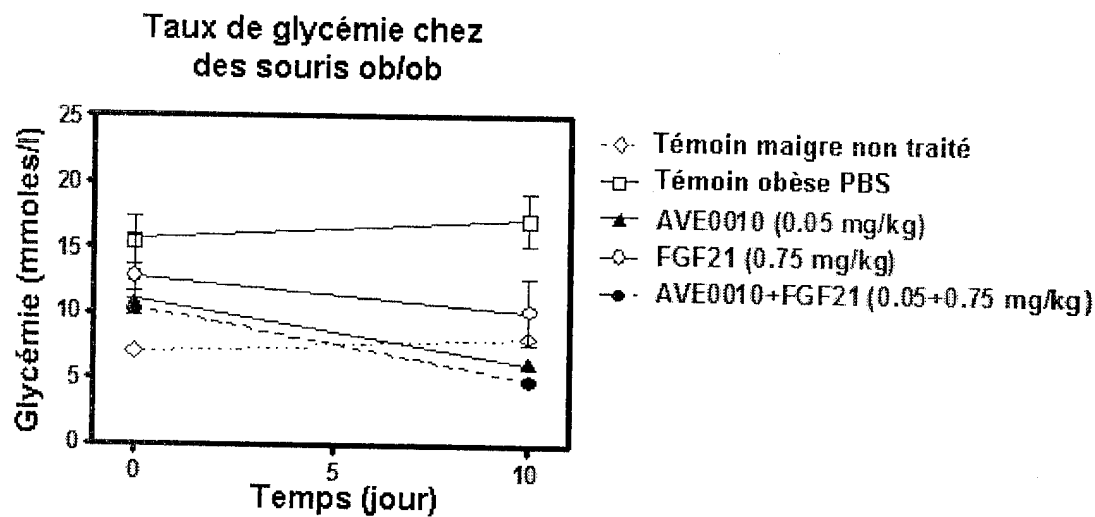
Fig. 3

5



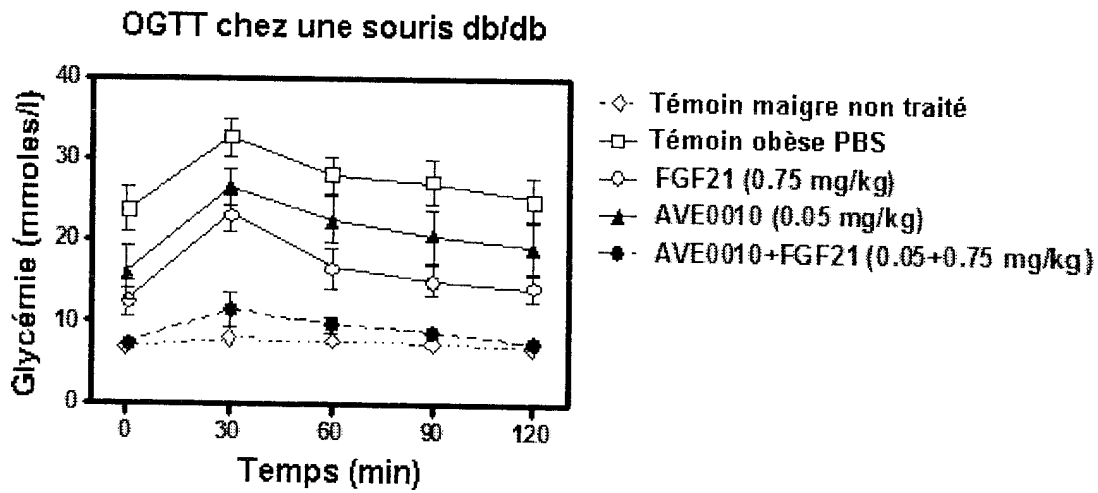
10

Fig. 4



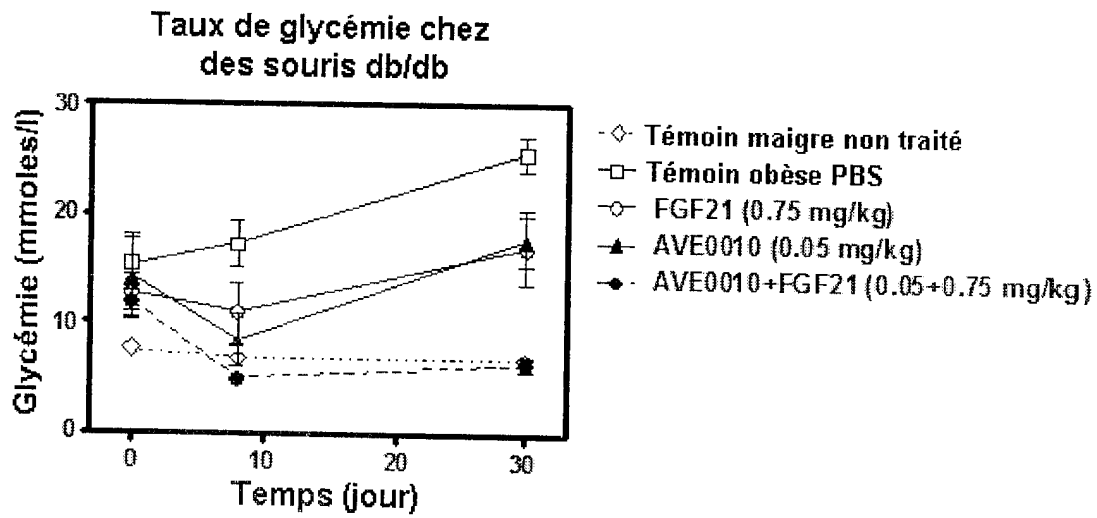
7

Fig. 5



5

Fig. 6



10

