

COMPOSICIONES AGONISTAS DE GIP/GLP1

La presente invención es una composición farmacéutica de péptido agonista de GIP/GLP1 para inyección subcutánea. La composición comprende tirzepatida, NaCl y fosfato de sodio dibásico. La composición proporciona una estabilidad aceptable de almacenamiento y durante el uso, y está asociada con una experiencia aceptable del paciente en el sitio de inyección. Una composición alternativa comprende tirzepatida, propilenglicol y fosfato de sodio dibásico, lo que también proporciona una estabilidad de almacenamiento aceptable.

La diabetes mellitus es un trastorno crónico caracterizado por la hiperglucemia que se debe a defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. En la diabetes mellitus tipo 2 («DT2»), los efectos combinados de la alteración de la secreción de insulina y la resistencia a la insulina se asocian con niveles elevados de glucosa en sangre. La tirzepatida es un péptido coagonista de GIP/GLP1 útil en el tratamiento de la diabetes. La tirzepatida es útil en el tratamiento de la obesidad.

En el documento US9474780 se describen, en términos generales, composiciones que contienen un agonista de GIP/GLP1 administradas por vía parenteral. En el documento US9474780 se describe y reivindica la tirzepatida. Existe el deseo de que las composiciones de tirzepatida proporcionen una estabilidad aceptable y una experiencia aceptable del paciente en el sitio de inyección.

La presente invención busca satisfacer estas necesidades al proporcionar composiciones farmacéuticamente aceptables de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, que comprenden un agente seleccionado del grupo que consiste en NaCl y propilenglicol y fosfato de sodio dibásico.

En una modalidad, el agente es NaCl. En una modalidad, la concentración de NaCl es de aproximadamente 6.2 mg/ml a aproximadamente 9.5 mg/ml. En una modalidad, la concentración de NaCl es de aproximadamente 7.0 mg/ml a aproximadamente 9.0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de NaCl es de aproximadamente 8.2 mg/ml.

En una modalidad, el agente es propilenglicol. En una modalidad, la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 18.0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 14.0 mg/ml a aproximadamente 16.0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 15.0 mg/ml.

En una modalidad, la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 mg/ml a aproximadamente 2.68 mg/ml. En una modalidad, el fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.0 mg/ml a aproximadamente 3.0 mg/ml. En una modalidad, el fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.34 mg/ml.

En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml y el agente es NaCl. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de NaCl es de aproximadamente 8.2 mg/ml y la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 mg/ml a aproximadamente 2.68 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de NaCl es de aproximadamente 8.2 mg/ml, la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 mg/ml a aproximadamente 2.68 mg/ml, y la composición se presenta en un aparato de inyección automática de un solo uso.

En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; y el agente es propilenglicol. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 18.0 mg/ml, y la de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.34 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la de propilenglicol es de aproximadamente 15.0 mg/ml y la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.34 mg/ml.

En una modalidad, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En determinadas modalidades, la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida se selecciona del grupo que consiste en 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg/ml. En una modalidad, se administra 0.5 ml o menos de la composición como una dosis. En una modalidad, la concentración de tirzepatida se selecciona del grupo que consiste en 10, 20 y 30 mg/ml.

En una modalidad, la composición de tirzepatida comprende además un conservante. En una modalidad, la composición de tirzepatida comprende tirzepatida, fosfato de sodio dibásico, propilenglicol y un conservante. En una modalidad, el conservante se selecciona del grupo que consiste en metacresol y fenol. En una modalidad, la concentración de metacresol es de aproximadamente 2.0 mg/ml a aproximadamente 4.0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de metacresol es de aproximadamente 3.0 mg/ml a aproximadamente 3.5 mg/ml. En una modalidad, la concentración de metacresol es de aproximadamente 3.15 mg/ml. En una modalidad, la concentración de fenol es de aproximadamente 3.0 mg/ml a aproximadamente 7.0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de fenol es de aproximadamente 4.0 mg/ml a aproximadamente 6.0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de fenol es de

aproximadamente 5.0 mg/ml. En una modalidad, se proporciona una composición de tirzepatida en la que la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 18.0 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 a aproximadamente 2.68 mg/ml; y la concentración de metacresol es de aproximadamente 2.0 mg/ml a aproximadamente 4.0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de metacresol es de aproximadamente 3.15 mg/ml. En una modalidad, se proporciona una composición de tirzepatida en la que la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 18.0 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 a aproximadamente 2.68 mg/ml; y la concentración de fenol es de aproximadamente 3.0 mg/ml a aproximadamente 7.0 mg/ml. En una modalidad, se proporciona una composición de tirzepatida en la que la concentración de tirzepatida es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 18.0 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 a aproximadamente 2.68 mg/ml; y la concentración de fenol es de aproximadamente 5.0 mg/ml.

En una modalidad, la dosis de una composición de tirzepatida se administra aproximadamente una vez a la semana. En una modalidad, la dosis de una composición de tirzepatida se administra una vez cada siete días.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar la diabetes que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una dosis eficaz de una de las composiciones descritas anteriormente.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar la obesidad que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una dosis eficaz de una de las composiciones descritas anteriormente. En una modalidad, se proporciona un método para proporcionar una pérdida de peso terapéutica que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una dosis eficaz de una de las composiciones descritas anteriormente. En una modalidad, se proporciona un método para tratar una afección mediada por la actividad coagonista de GIP/GLP1 que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una dosis eficaz de una de las composiciones descritas anteriormente.

En una modalidad, se proporciona una de las composiciones descritas anteriormente para su uso como un medicamento.

En una modalidad, se proporciona una de las composiciones descritas anteriormente para su uso en el tratamiento de la diabetes. En una modalidad, se proporciona una de las composiciones descritas anteriormente para su uso en el tratamiento de la obesidad.

En una modalidad, se proporciona una de las composiciones descritas anteriormente para su uso para proporcionar una pérdida de peso terapéutica. En una modalidad, se proporciona una de las composiciones descritas anteriormente para su uso para proporcionar una pérdida de peso no terapéutica.

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una de las composiciones descritas anteriormente. En determinadas modalidades, el artículo de fabricación es un vial de usos múltiples. En determinadas modalidades, el artículo de fabricación es una jeringa precargada. En determinadas modalidades, el artículo de fabricación es un aparato de inyección automática
10 («autoinyector»). Un ejemplo de un autoinyector, tal como se contempla en el presente documento, se presenta en la patente de Estados Unidos 8,734,394.

Tal como se usa en el presente documento, «tirzepatida» se refiere a un péptido agonista de GIP/GLP1 tal como se describe en el documento US 9,474,780 y en el número de registro CAS: 2023788-19-2. La tirzepatida se describe en el Ejemplo 1 del documento US
15 9474,780 con la siguiente secuencia:
YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

en la que X₁ es Aib; X₂ es Aib; K en la posición 20 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral de K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; y el aminoácido C-terminal se amida como una amida
20 primaria C-terminal (SEQ ID NO: 1).

Cuando se usa en el presente documento, una «sal farmacéuticamente aceptable» es ampliamente conocida por el experto en la técnica. En una modalidad, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de trifluoroacetato de tirzepatida.

Cuando se usa en el presente documento, el término «no contiene un tensioactivo»
25 significa que la composición no contiene agentes tensioactivos añadidos, o que contiene solo una cantidad *de minimis* de un agente tensioactivo añadido.

Cuando se usa en el presente documento, el término «propilenglicol» es ampliamente conocido por el experto en la técnica. El propilenglicol también está representado por la fórmula: C₃H₈O₂.

30 Las composiciones de la presente invención tienen concentraciones de tirzepatida entre 5 mg/ml y 30 mg/ml. Es probable que las composiciones de la presente invención tengan concentraciones específicas de 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg/ml. Tales composiciones pueden presentarse en una jeringa precargada. Tal jeringa precargada puede ser útil para administrar medio mililitro de tal composición por paciente por dosis. Se puede administrar una dosis de la
35 composición de tirzepatida mediante el uso de un programa de dosificación determinado por un médico.

Las composiciones son estériles cuando se producen por primera vez. Si se proporcionan en un cartucho o vial de usos múltiples, se puede agregar un compuesto conservante antimicrobiano o una mezcla de compuestos que sea compatible con los otros componentes de la composición, con una resistencia suficiente para cumplir con los requisitos reglamentarios aplicables del conservante antimicrobiano. Los conservantes farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006). En una modalidad, el conservante es metacresol. En una modalidad, el conservante es fenol. Una composición para una jeringa precargada de un solo uso no requiere conservantes. En una modalidad, la composición no contiene un tensioactivo.

El pH de las composiciones de tirzepatida de la presente invención normalmente es de 6.5 a 7.5, y este se ajusta mediante bases y ácidos fisiológicamente apropiados según sea necesario para conseguir el pH deseado. En una modalidad, el objetivo de pH se encuentra entre 6.7 y 7.3. La experiencia del paciente en el sitio de inyección es un factor a considerar en una composición administrada por vía subcutánea. Es deseable seleccionar una composición asociada con una experiencia aceptable del paciente en el sitio de inyección. Por ejemplo, el NaCl y el citrato se han asociado con un escozor doloroso en el sitio de inyección (Laursen, T.; Hansen, B.; Fisker, S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **2006**, 98, (2), 218-221.), (Fransson, J.; Espander-Jansson, Local tolerance of subcutaneous injections. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1996**, 48, (10), 1012-1015). Asimismo, es deseable que, cuando se administran las composiciones, estas se hagan coincidir con la tonicidad (es decir, la osmolalidad) de los fluidos corporales en el sitio de inyección de la forma más cercana posible, ya que las soluciones que no son aproximadamente isotónicas con los fluidos corporales pueden producir una sensación de escozor dolorosa al momento de la administración. Es deseable que las composiciones sean aproximadamente isotónicas con los fluidos corporales en los sitios de inyección. La presente composición que comprende tirzepatida, NaCl y fosfato de sodio dibásico se asocia con una experiencia aceptable del paciente en el sitio de inyección. Del mismo modo, la composición que comprende tirzepatida, propilenglicol y fosfato de sodio dibásico se asocia con una experiencia aceptable del paciente en el sitio de inyección.

En una modalidad, se ajusta el pH mediante el uso de una base para facilitar la disolución en la solución amortiguadora. Se puede requerir la adición de un ácido a la composición para ajustar el pH al intervalo de pH deseado. En una modalidad, se usa NaOH para facilitar la disolución de tirzepatida en un amortiguador. En una modalidad, se agrega HCl para ajustar el pH de la composición que contiene la tirzepatida disuelta hasta alcanzar el intervalo de pH deseado.

Las composiciones de la presente invención se administran normalmente por vía subcutánea. Las composiciones se administran normalmente mediante el uso de una pluma precargada desechable, una pluma reutilizable o un inyector de pluma automático. Se puede administrar la composición mediante el uso de un vial de usos múltiples o un dispositivo de bomba. En una modalidad, el dispositivo es un aparato de inyección automática de acuerdo con lo reivindicado en la patente de Estados Unidos 8,734,394.

Una composición que comprende tirzepatida, NaCl y fosfato de sodio dibásico proporciona una estabilidad de almacenamiento deseada y proporciona a los pacientes una experiencia aceptable en el sitio de inyección. Del mismo modo, una composición que comprende tirzepatida, propilenglicol y fosfato de sodio dibásico proporciona una estabilidad de almacenamiento deseada y proporciona a los pacientes una experiencia aceptable en el sitio de inyección. Tal como se usa en este documento, la «estabilidad de almacenamiento» se mide en condiciones controladas a aproximadamente 5 grados Celsius. Una composición que comprende tirzepatida, NaCl y fosfato de sodio dibásico proporciona una estabilidad durante el uso aceptable. Del mismo modo, una composición que comprende tirzepatida, propilenglicol y fosfato de sodio dibásico proporciona una estabilidad durante el uso aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término «estabilidad durante el uso» se refiere a la estabilidad de la composición medida en condiciones controladas a aproximadamente 25 grados Celsius o a 40 grados Celsius o aproximadamente 40 grados Celsius.

Ejemplo n.º 1 - Composición que contiene NaCl

La composición se prepara sustancialmente como se describe en el presente documento. Cada una de las composiciones que contienen 5, 10, 15, 20, 15 y 30 mg/ml de tirzepatida contienen los ingredientes expuestos en la Tabla 1. Se agrega opcionalmente un ácido o base para alcanzar el intervalo de pH deseado. Se agrega agua de acuerdo con el principio *quantum satis* (q.s.) a un mililitro de volumen final total.

Tabla 1. Formulación de tirzepatida, fosfato y NaCl

Ingrediente	Concentración (mg/ml)
Tirzepatida	5, 10, 15, 20, 25 y 30
Fosfato de sodio dibásico*	1.34
NaCl	8.2

*Se usa 5 mM de amortiguador de fosfato

Ejemplo n.º 2 - Composición que contiene propilenglicol

La composición se prepara sustancialmente como se describe en el presente documento. Cada una de las composiciones que proporcionan composiciones de tirzepatida de 5, 10, 15, 20, 15 y 30 mg/ml contienen los ingredientes expuestos en la Tabla 2. Se agrega

opcionalmente un ácido o base para alcanzar el intervalo de pH deseado. Se agrega agua de acuerdo con el principio *quantum satis* a un mililitro de volumen final total.

Tabla 2. Formulación de tirzepatida, fosfato y propilenglicol

Ingrediente	Concentración (mg/ml)
Tirzepatida	5, 10, 15, 20, 25 y 30
fosfato de sodio dibásico*	1.34
Propilenglicol	15

*Se usa 5 mM de amortiguador de fosfato

5 Estudio de estabilidad durante el uso mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)

Este procedimiento es un método isocrático de HPLC (cromatografía líquida) de exclusión por tamaño con detección UV a 214 nm y está diseñado para determinar las cantidades relativas de monómero de tirzepatida y agregados totales. El monómero y los agregados se registran como el porcentaje de área del pico con respecto al área total. El procedimiento indica la estabilidad según lo medido por su capacidad para resolver las impurezas conocidas de la tirzepatida. Este estudio compara las composiciones alternativas con las composiciones de esta invención, preparadas como se muestra en la Tabla 3. La estabilidad determinada a partir de este estudio se muestra en la Tabla 4.

15 Estudio de estabilidad que compara las composiciones alternativas:

Tabla 3

Ingrediente	Formulación			
	Control	NaCl	Manitol	Glicerol
Tirzepatida (mg/ml)	2	2	2	2
Fosfato de sodio dibásico 7H ₂ O (mg/ml)**	2.68	2.68	2.68	2.68
NaCl (mg/ml)	-----	8.8	-----	-----
Manitol (mg/ml)	-----	-----	45	-----
Glicerol (mg/ml)	-----	-----	-----	27
Agua (mg/ml)	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml

**Se usa 10 mM de amortiguador de fosfato

Tabla 4. Monómero de tirzepatida (% de área del pico) por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)

Composición	Temp. (°C)	Tiempo (mes)			
		0	0.5	1	2
Control (Tabla 3)	25	98.25	98.15	97.76	96.63
	40		97.62	95.80	93.19
NaCl (Tabla 3)	25	98.23	98.13	97.95	97.47
	40		97.84	97.28	96.22
Manitol (Tabla 3)	25	98.23	97.87	97.39	95.17
	40		96.72	92.71	83.48
Glicerol (Tabla 3)	25	98.25	98.11	97.77	96.62
	40		97.36	94.51	84.11

Estudio de estabilidad de almacenamiento

RP-HPLC:

Este procedimiento es un método de HPLC de gradiente de fase inversa con detección UV a 214 nm y está diseñado para determinar la cantidad, la identidad y la pureza de la tirzepatida en el producto farmacológico. La identidad se determina haciendo coincidir el tiempo de retención del pico principal con el del pico principal de una norma de referencia externa. La cantidad se determina mediante la comparación del área del pico principal con el pico correspondiente en la norma de referencia externa. Las impurezas y sustancias relacionadas se registran como el porcentaje de área del pico con respecto al área del pico total. El procedimiento indica la estabilidad según lo determinado por su capacidad para resolver las impurezas conocidas de la tirzepatida. Como se muestra en la Tabla 4, una composición que comprende NaCl como agente de tonicidad proporciona una estabilidad aceptable durante el uso.

Estudio de estabilidad de almacenamiento mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)

Se aplican los métodos de estudio de estabilidad de exclusión por tamaño y RP-HPLC descritos anteriormente en este documento para comparar las composiciones que comprenden NaCl como agente de tonicidad y estabilizante con las composiciones que comprenden propilenglicol como agente de tonicidad y estabilizante. Este estudio ilustra la estabilidad de almacenamiento aceptable de una composición de esta invención que comprende un agente de NaCl o que comprende propilenglicol como agente. Las composiciones utilizadas para este estudio se exponen en la Tabla 5. La estabilidad determinada a partir de este estudio se muestra en la Tabla 6.

Tabla 5. Comparación entre NaCl y propilenglicol

Ingrediente	Formulación de NaCl como agente	Formulación de propilenglicol como agente
Tirzepatida (mg/ml)	20	20
Fosfato de sodio dibásico 7H ₂ O (mg/ml)*	1.34	1.34
NaCl (mg/ml)	8.8	-----
Propilenglicol (mg/ml)	-----	15
Agua	q.s. a ml	q.s. a ml

*Se usa 5 mM de amortiguador de fosfato en el estudio

Tabla 6. Comparación de NaCl con respecto a propilenglicol como un agente en formulaciones de tirzepatida mediante la determinación del monómero (% de área del pico) por SEC y de la pureza por RP-HPLC

Monómero por SEC					
Composición	Temp. (°C)	Tiempo (mes)			
		0	1	2	3
NaCl (Tabla 5)	5	99.35	–	–	98.81
	30		97.20	98.03	97.79
Propilenglicol (Tabla 5)	5	98.51	98.20		
	30		97.94		
Pureza por RP-HPLC					
Composición	Temp. (°C)	Tiempo (mes)			
		0	1	2	3
NaCl (Tabla 5)	5	92.87	–	–	95.95
	30		91.70	90.40	89.26
Propilenglicol (Tabla 5)	5	93.38	93.31		
	30		92.04		

Estudio del dolor luego de la inyección:

Todas las composiciones se preparan como se describe en la Tabla 7. Cada vial de la composición de la solución se mantiene a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, pero no más de cuatro horas. Las composiciones liofilizadas reconstituidas se usan inmediatamente. Todas las inyecciones se rotan entre los cuatro cuadrantes del abdomen en el siguiente orden; cuadrante inferior izquierdo; cuadrante inferior derecho; cuadrante superior izquierdo y cuadrante superior derecho. Se usa una jeringa con una aguja de calibre 29 para

administrar la composición a partir de un vial. El sujeto toma un pliegue de piel en el sitio de inyección y la aguja se inserta en un ángulo de aproximadamente 45 grados. Una segunda persona usa un cronómetro para medir el tiempo de inyección. El sujeto empuja lentamente el émbolo de la jeringa hasta que se inyectan 0.5 ml de la composición. El tiempo objetivo de inyección es de 4 segundos y no más de 5 segundos. La aguja se retira de la piel después de la inyección y la piel se libera del agarre del sujeto. Después de cada inyección, el sujeto evalúa el dolor inmediatamente. Las mediciones del dolor se evaluaron mediante el uso de una escala visual analógica (EVA) validada de 100 mm para el dolor. La EVA es una herramienta ampliamente validada para evaluar el dolor en el sitio de inyección (Williamson, A.; Hoggart, Pain: A review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* **2005**, *14*, (7), 798-804). La EVA se presenta como una línea de 10 cm (100 mm) acompañada de descriptores verbales, generalmente «sin dolor» y «el peor dolor imaginable». Se le pide al sujeto que marque la línea de 100 mm para indicar la intensidad del dolor en momentos determinados y según lo clínicamente indicado. Un miembro del personal usa un calibrador para medir la distancia desde 0 hasta la marca que el sujeto realizó en la EVA y registrar la medición en el documento de origen. Los resultados de este estudio aparecen en la Tabla 8. Una experiencia aceptable en el sitio de inyección del paciente se refleja en una indicación de la intensidad del dolor como leve (en comparación con una moderada o grave).

Tabla 7

Composiciones para el estudio de la intensidad del dolor. Ingrediente	Formulación de NaCl	Formulación de propilenglicol
Tirzepatida (mg/ml)	20	20
Fosfato de sodio dibásico 7H ₂ O (mg/ml)*	1.34	1.34
NaCl (mg/ml)	8.8	-----
Propilenglicol (mg/ml)	-----	15
Agua	q.s. a ml	q.s. a ml

Ingrediente	Placebo de NaCl como agente	Placebo de propilenglicol como agente
Tirzepatida (mg/ml)	0	0
Fosfato de sodio dibásico 7H ₂ O (mg/ml)*	1.34	1.34
NaCl (mg/ml)	8.8	-----
Propilenglicol (mg/ml)	-----	15
Agua	q.s. a ml	q.s. a ml

Ingrediente	Formulación de NaCl como agente liofilizado
Tirzepatida (mg/ml)	20
Fosfato de sodio dibásico 7H ₂ O (mg/ml)*	1.34
NaCl (mg/ml)	8.8
Propilenglicol (mg/ml)	- - - - -
Agua: agua estéril para inyección-reconstituir; agitar para disolver	q.s. a ml

*Se usa 5 mM de fosfato en el estudio

Tabla 8. Puntuación de dolor en la EVA.

Composición (según la Tabla 7)	Intensidad del dolor		
	Leve (EVA: 0 mm - 30 mm)	Moderada (EVA: 31 mm - 70 mm)	Grave (EVA: 71 mm - 100 mm)
Tirzepatida liofilizada, reconstituida	90 %	5 %	5 %
Composición de tirzepatida propilenglicol	100 %	0 %	0 %
Composición de tirzepatida NaCl	100 %	0 %	0 %
Composición de placebo NaCl	100 %	0 %	0 %
Composición de placebo propilenglicol	100 %	0 %	0 %

Secuencias

SEQ ID NO:1

5

Tirzepatida

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

en donde X₁ es Aib; X₂ es Aib; K en la posición 20 se modifica químicamente mediante la conjugación con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; y el aminoácido C-terminal se amida como una amida primaria C-terminal.

10

REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica que comprende
tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;
un agente seleccionado del grupo que consiste en NaCl y propilenglicol; y
5 fosfato de sodio dibásico.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la
concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de
aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg/ml.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la
10 concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.0 mg/ml a
aproximadamente 3.0 mg/ml.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la
concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 mg/ml a
aproximadamente 2.68 mg/ml.
- 15 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la
concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.34 mg/ml.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la
concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se
selecciona del grupo que consiste en 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg/ml.
- 20 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la
concentración de tirzepatida, o sal farmacéuticamente aceptable de esta, se selecciona del
grupo que consiste en 10, 20 y 30 mg/ml.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente es
NaCl.
- 25 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la
concentración de NaCl es de aproximadamente 6.2 mg/ml a aproximadamente 9.5 mg/ml.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la
concentración de NaCl es de aproximadamente 7.0 mg/ml a aproximadamente 9.0 mg/ml.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la
30 concentración de NaCl es de aproximadamente 8.2 mg/ml.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la
concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de
aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de fosfato de
sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 mg/ml a aproximadamente 2.68 mg/ml; y la
35 concentración de NaCl es de aproximadamente 6.2 mg/ml a aproximadamente 9.5 mg/ml.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la

concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.34 mg/ml; y la concentración de NaCl es de aproximadamente 8.2 mg/ml.

- 5 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición se presenta en un aparato de inyección automática.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente es propilenglicol.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la
10 concentración de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 18.0 mg/ml.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 14.0 mg/ml a aproximadamente 16.0 mg/ml.
- 15 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 15.0 mg/ml.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de
20 aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 mg/ml a aproximadamente 2.68 mg/ml; y la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 14.0 mg/ml a aproximadamente 16.0 mg/ml.
20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la
25 concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1.34 mg/ml; y la concentración de propilenglicol es de aproximadamente 15.0 mg/ml.
21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la composición se presenta en un aparato de inyección automática.
- 30 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el pH de la composición es de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5.
23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el pH es de aproximadamente 6.7 a aproximadamente 7.3.
24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende
35 además uno o más conservantes.
25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la

composición comprende además un conservante seleccionado del grupo que consiste en metacresol y fenol.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el conservante es metacresol.
- 5 27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la que la concentración de metacresol es de aproximadamente 2.0 mg/ml a aproximadamente 4.0 mg/ml.
28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en la que la concentración de metacresol es de aproximadamente 3.15 mg/ml.
- 10 29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el conservante es fenol.
30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que la concentración de fenol es de aproximadamente 3.0 mg/ml a aproximadamente 7.0 mg/ml.
31. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, en la que la concentración de fenol es de aproximadamente 5.0 mg/ml.
- 15 32. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 mg/ml a aproximadamente 2.68 mg/ml; la de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 15.0 mg/ml; y que comprende además de aproximadamente 2.0 mg/ml a aproximadamente 4.0 mg/ml de metracresol.
- 20 33. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; la de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0.67 a aproximadamente 2.68 mg/ml; la de propilenglicol es de aproximadamente 12.0 mg/ml a aproximadamente 18.0 mg/ml; y que comprende además de aproximadamente 3.0 mg/ml a aproximadamente 7.0 mg/ml de fenol.
- 25 34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el volumen de la dosis de la composición es de aproximadamente 0.5 ml.
- 30 35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34, en la que la composición se administra mediante el uso de un aparato de inyección automática.
36. Un método para tratar la diabetes que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una dosis eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33.
- 35 37. Un método para tratar la diabetes de acuerdo con la reivindicación 36, en el que la dosis se administra mediante el uso de un aparato de inyección automática.

38. Un método para tratar la diabetes de acuerdo con la reivindicación 37, en el que la dosis se administra una vez a la semana.
39. Un método para tratar la obesidad que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una dosis eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33.
40. Un método para tratar la obesidad de acuerdo con la reivindicación 39, en el que la dosis se administra mediante el uso de un aparato de inyección automática.
41. Un método para tratar la obesidad de acuerdo con la reivindicación 40, en el que la dosis se administra una vez a la semana.
42. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 para su uso en el tratamiento de la diabetes.
43. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

RESUMEN

Se proporciona una composición de tirzepatida que comprende un agente seleccionado de NaCl y propilenglicol y fosfato de sodio dibásico.