

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas acuosas de semaglutida y cagrilintida que pueden administrarse mediante el uso de un dispositivo de suministro de fármacos adecuado. Cuando se administran conjuntamente, la semaglutida y la cagrilintida, y las formulaciones farmacéuticas que las comprenden que se describen en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de individuos con afecciones médicas, tales como diabetes y obesidad y sus comorbilidades asociadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad, definida como la acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo, es reconocida ahora por la Organización Mundial de la Salud (WHO) como un trastorno de rápido desarrollo en todo el mundo. Es un factor de riesgo principal en la mortalidad, así como también en una gran cantidad de afecciones graves tales como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.

Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para reducir el índice de masa corporal (IMC) a un nivel aceptable, se ha demostrado que el tratamiento con ingredientes farmacéuticos activos tales como liraglutida, orlistat y naltrexona-bupropión provocan pérdida de peso en individuos obesos. No obstante, en muchos casos es necesaria la cirugía bariátrica. Si bien la cirugía bariátrica es actualmente el tratamiento más efectivo en términos de obtener una pérdida de peso a largo plazo, es un procedimiento invasivo asociado con riesgo y alto costo para el paciente. Por lo tanto, un tratamiento mínimamente invasivo con una eficacia comparable a la cirugía bariátrica supondría una mejora significativa en el tratamiento de la obesidad.

La semaglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y es el ingrediente farmacéutico activo en un producto comercializado, el Ozempic®. El Ozempic® está indicado (i) como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y (ii) para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y

enfermedad cardiovascular establecida. La semaglutida se describió por primera vez en el documento WO2006/097537.

La cagrilintida, también conocida como AM833, es un agonista del receptor de amilina descrito por primera vez en el documento WO2012/168432. La monoterapia con cagrilintida, para el tratamiento de la obesidad, se encuentra actualmente en desarrollo clínico.

No obstante, todavía existe una necesidad sentida desde hace mucho tiempo en la técnica de un tratamiento no invasivo de la obesidad que se aproxime a la eficacia de la cirugía bariátrica.

SUMARIO

En la presente descripción se describe una formulación acuosa que comprende

- cagrilintida;
- un tampón que es: ácido glutámico/glutamato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; o ácido láctico/lactato, en una concentración de aproximadamente 2-35 mM; o ácido acético/acetato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM;
- 90-99 % p/p de agua; y
- un pH de 3.5-4.5, preferentemente, aproximadamente pH 4.0.

En la presente descripción se describe una formulación acuosa que comprende:

- cagrilintida en una concentración de 0.1-20 mg/ml;
- un tampón que es: ácido glutámico/glutamato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; o ácido láctico/lactato, en una concentración de aproximadamente 2-35 mM; o ácido acético/acetato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; y
- un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0.

En la presente descripción se describe una formulación acuosa que comprende:

- semaglutida;
- fosfato, en una concentración de más de 15 mM y menos de o igual a 45 mM, tal como 16-45 mM, tal como 20-45 mM, tal como 20-40 mM, tal como 25-45 mM, tal como 25-40

mM, tal como 20-35 mM, tal como 20-30 mM, tal como 25-35 mM, tal como aproximadamente 30 mM;

- 90-99 % p/p de agua; y
- un pH de 7.0-8.0, tal como aproximadamente 7.4.

En la presente descripción se describe una formulación acuosa que comprende:

- semaglutida, en una concentración de 0.1-10 mg/ml;
- fosfato, en una concentración de más de 15 mM y menos de o igual a 45 mM, tal como 16-45 mM, tal como 20-45 mM, tal como 20-40 mM, tal como 25-45 mM, tal como 25-40 mM, tal como 20-35 mM, tal como 25-35 mM, tal como aproximadamente 30 mM; y
- un pH de 7-8, tal como aproximadamente 7.4.

En la presente descripción se describe un dispositivo médico que comprende la formulación farmacéutica mencionada anteriormente que comprende semaglutida en una primera cámara y la formulación farmacéutica mencionada anteriormente que comprende cagrilintida en una segunda cámara.

En la presente descripción se describe un dispositivo médico que comprende una dosis única de semaglutida en una primera cámara y una dosis única de cagrilintida en una segunda cámara.

En la presente descripción se describe una combinación de dosis fija de 0.025-5.0 mg de cagrilintida y 0.05-5.0 mg de semaglutida para su uso en medicina.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una ilustración modelo de un dispositivo de suministro de fármacos adecuado de acuerdo con una modalidad de la invención. Los dos líquidos están separados por el émbolo frontal (distal) hasta la inyección, durante la cual ambos émbolos serán empujados hacia la aguja. Cuando el émbolo frontal alcanza la derivación, se permite que el líquido de la cámara trasera (proximal) fluya hacia la cámara frontal (distal).

La Figura 2 representa la solubilidad de la semaglutida en el intervalo de pH 3.5-7.5. Las concentraciones a o por encima de aproximadamente 0.6 mM (correspondientes a aproximadamente 2.5 mg/ml) indican que toda la semaglutida añadida se ha disuelto, es decir, la solubilidad máxima está por encima de 0.6 mM cuando el pH está por encima de aproximadamente 5.9. Las concentraciones por debajo de aproximadamente 0.6 mM

indican que no puede disolverse más de la cantidad analizada de semaglutida cuando el pH está por debajo de aproximadamente 5.9.

La Figura 3 representa la pérdida de peso observada en sujetos administrados conjuntamente con cagrilintida y semaglutida.

DESCRIPCIÓN

En la presente descripción se describe una terapia de combinación de cagrilintida y semaglutida para su uso en medicina. Los estudios de dicha terapia de combinación con semaglutida, un agonista del receptor de GLP-1, y cagrilintida, un agonista del receptor de amilina, han mostrado un potencial muy fuerte para reducir el peso, lo que indica que su administración conjunta en humanos puede dar como resultado una pérdida de peso cercana o al mismo nivel que la cirugía bariátrica. Esta terapia de combinación puede ser la respuesta a la necesidad sentida desde hace mucho tiempo en la técnica de un tratamiento mínimamente invasivo que esté a la par con la cirugía bariátrica. Además, y sorprendentemente, la terapia de combinación da como resultado un grado de efectos secundarios no deseados, tales como trastornos gastrointestinales, que es comparable a lo que se observa generalmente para los agonistas del receptor de GLP-1 solos.

Desafortunadamente, la semaglutida y la cagrilintida no pueden formularse en la misma formulación farmacéutica. Para garantizar la estabilidad química, así como también la física, la semaglutida debe formularse a un pH de 7-8; tal como aproximadamente pH 7.4. Para garantizar la estabilidad química, así como también la estabilidad física, la cagrilintida debe formularse a un pH de 3.5-4.5; tal como aproximadamente pH 4.0. Las dos formulaciones farmacéuticas que comprenden semaglutida y cagrilintida, respectivamente, deben almacenarse por separado hasta que se administran.

Sin embargo, el suministro subcutáneo de fármacos se asocia a menudo con incomodidad, ya que a muchas personas no les gusta la idea de que se les inserte una aguja de inyección a través de la piel. Una cantidad no descrita de personas incluso sufren de fobia a las agujas. Sería mucho menos incómodo y más conveniente para estos individuos si solo tuvieran que inyectarse ellos mismos una vez, mediante una única aguja de inyección, para recibir la combinación conveniente de semaglutida y cagrilintida: una inyección única, en lugar de dos, daría como resultado una mejor adherencia al tratamiento (mejor cumplimiento) y, en

última instancia, mejor resultado del paciente. Además, la administración de dosis de cagrilintida y semaglutida en una inyección única, en lugar de por separado, puede influir en la eficacia de estos ingredientes farmacéuticos activos.

Los dispositivos de doble cámara son conocidos en la técnica, por lo que se hizo un primer intento de usar dicho dispositivo para la administración secuencial de (1) Ozempic® o una formulación farmacéutica de semaglutida actualmente en desarrollo clínico y (2) la formulación farmacéutica de cagrilintida actualmente en desarrollo clínico.

El Ozempic® y la formulación farmacéutica de semaglutida en desarrollo clínico están tamponados con ácido fosfórico/fosfato 8 mM, para mantener el pH estable alrededor de 7.4. El Ozempic® comercializado contiene fenol (5.5 mg/ml) como conservante.

La formulación farmacéutica de cagrilintida usada en los ensayos clínicos de fase 1 y 2 estaba tamponada con ácido acético/acetato 5 mM para mantener el pH estable alrededor de 4.0. La formulación en los ensayos clínicos de fase 1 y 2 también contenía m-cresol 20 mM como conservante, 23 mg/ml de glicerol como agente de tonicidad, HCl/NaOH para ajustar el pH y agua para inyección (WFI).

Los inventores de la presente invención encontraron que las formulaciones de semaglutida y la formulación de cagrilintida conocidas usadas para los ensayos clínicos de fase 1 y 2 (monoterapia) no pudieron almacenarse y administrarse mediante el uso de un dispositivo médico de doble cámara preferido. En primer lugar, las formulaciones farmacéuticas no fueron estables durante el almacenamiento en el dispositivo de doble cámara. En segundo lugar, se formaron partículas cuando se inyectaron las formulaciones farmacéuticas mediante el dispositivo.

En la presente descripción se describen formulaciones farmacéuticas de semaglutida y cagrilintida que son adecuadas para el almacenamiento y la administración mediante el uso de un dispositivo médico, tal como un dispositivo de doble cámara. En la presente descripción también se describe un dispositivo médico que comprende una formulación farmacéutica de semaglutida en una cámara y una formulación farmacéutica de cagrilintida en la otra cámara. En la presente descripción se describe una solución que acerca a los pacientes a un tratamiento mínimamente invasivo de la obesidad que está a la par con la cirugía bariátrica.

Cagrilintida

La cagrilintida es un agonista del receptor de amilina también conocido como AM833. Es el compuesto del Ejemplo 53 en el documento WO2012/168432: N-alfa-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida. La cagrilintida puede prepararse como se describió en el documento WO2012/168432, págs. 153-155.

En algunas modalidades, la cagrilintida tiene forma de una sal. En algunas modalidades, la cagrilintida tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Semaglutida

La semaglutida es un agonista del receptor de GLP-1 también conocida como N^{6,26}-{18-[N-(17-carboxiheptadecanoil)-L-γ-glutamyl]-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaododecanoil}-[8-(ácido 2-amino-2-propanoico),34-L-arginina]péptido similar al glucagón 1(7-37) humano. La semaglutida también se describe en WHO Drug Information Vol. 24, Núm. 1, 2010 y puede prepararse como se describió en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4.

En algunas modalidades, la semaglutida puede estar presente en la composición en su forma total o parcialmente ionizada; por ejemplo, uno o más grupos de ácido carboxílico (-COOH) pueden desprotonarse en el grupo carboxilato (-COO-) y/o uno o más grupos amino (-NH₂) pueden protonarse en el grupo -NH₃⁺.

En algunas modalidades, la semaglutida tiene forma de una sal. En algunas modalidades, la semaglutida tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Formulaciones farmacéuticas

Los términos “formulación farmacéutica”, “formulación”, “composición farmacéutica” y “composición” se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto que lo necesita. Para el experto en la técnica, las formulaciones y composiciones farmacéuticas también se conocen como el “producto farmacéutico”. En la presente descripción se describen dos formulaciones farmacéuticas líquidas que son adecuadas para la inyección parenteral, preferentemente, inyección subcutánea. Una de las formulaciones farmacéuticas comprende cagrilintida como el único ingrediente farmacéutico activo. La otra formulación farmacéutica comprende semaglutida como el único ingrediente farmacéutico activo.

Formulaciones farmacéuticas que comprenden cagrilintida

En la presente descripción se describe una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende cagrilintida como el único ingrediente farmacéutico activo. La formulación de

cagrilintida descrita en la presente descripción tiene una estabilidad química y/o física mejorada, en comparación con formulaciones conocidas; tal como una tendencia reducida a formar HMWP durante el almacenamiento. La formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es adecuada para el almacenamiento y administración mediante el uso de un dispositivo médico adecuado, tal como un dispositivo de doble cámara. La composición de la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida puede ser de manera que la cagrilintida es física y químicamente estable durante el almacenamiento en el dispositivo médico, mientras está en contacto con los materiales de la cámara en la que está almacenada. La composición de la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida puede ser de manera que la cagrilintida es física y químicamente estable durante la expulsión desde el dispositivo médico en el que se almacenó.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es adecuada para el almacenamiento y administración mediante el uso de un dispositivo de doble cámara, en donde este último también contiene, en una cámara separada, la formulación farmacéutica que comprende semaglutida que también se describe en la presente descripción.

La formulación farmacéutica que comprende cagrilintida puede entrar en contacto con la formulación farmacéutica que comprende semaglutida, ya que ambas formulaciones pueden, por ejemplo, pasar a través del mismo dispositivo de salida y a través de la misma aguja del dispositivo de doble cámara. La composición de la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es, preferentemente, de manera que no tiene un efecto perjudicial sobre la estabilidad química y/o física de la semaglutida durante el tiempo que transcurre durante la expulsión desde el dispositivo en el que se almacenó y la inyección en un sujeto.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende 0.1-20 mg/ml de cagrilintida, tal como 0.32-18 mg/ml, tal como 0.5-18 mg/ml, tal como aproximadamente 1.0 mg/ml, tal como aproximadamente 2.0 mg/ml, tal como al menos 2 mg/ml, tal como aproximadamente 4.0 mg/ml, tal como aproximadamente 4.8 mg/ml, tal como aproximadamente 6.8 mg/ml, tal como aproximadamente 9.6 mg/ml, tal como aproximadamente 18 mg/ml.

En algunas modalidades, la formulación comprende 1-19 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende 2-18 mg/ml de cagrilintida. En algunas

modalidades, la formulación comprende 3-17 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende 4-16 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende 5-15 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende 6-14 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende 7-13 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende 8-12 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende 9-11 mg/ml de cagrilintida. En una modalidad preferida, la formulación comprende 9.6 mg/ml de cagrilintida.

En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 20 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 19 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 18 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 17 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 16 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 15 mg/ml. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 14 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 13 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 12 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 11 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 10 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 9 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 8 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 7 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 6 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 5 mg/ml de cagrilintida.

En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 0.5 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 1 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 2 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 3 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 4 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 5 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 6 mg/ml de cagrilintida. En

algunas modalidades, la formulación comprende al menos 7 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 8 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 9 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 10 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 11 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 12 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 13 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 14 mg/ml de cagrilintida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 15 mg/ml de cagrilintida.

La formulación puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La formulación de cagrilintida a pH 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4, garantiza la estabilidad química, así como también la estabilidad física del ingrediente farmacéutico activo.

En algunas modalidades, el pH se mide a temperatura ambiente, tal como a 15-25 °C. En algunas modalidades, la formulación comprende un tampón que tiene una pKa cercana al pH deseado de la solución.

En algunas modalidades, el tampón en la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es lactato/ácido láctico. En algunas modalidades, el tampón en la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es lactato/ácido láctico en una concentración de aproximadamente 2-35 mM, tal como aproximadamente 2-30 mM, tal como 2-25 mM, tal como 2-20 mM, tal como 2-15 mM, tal como 2-10, tal como 2.5-10 mM, tal como 5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como aproximadamente 2.5-5 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

En algunas modalidades, el tampón en la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es glutamato/ácido glutámico. En algunas modalidades, el tampón en la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es glutamato/ácido glutámico en una concentración de 2-10 mM, tal como 2.5-10 mM, tal como 5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2.5-7.5 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como 4-6 mM, tal como aproximadamente 2.5-5 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

En algunas modalidades, el tampón en la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida es ácido acético/acetato. En algunas modalidades, el tampón en la formulación

farmacéutica que comprende cagrilintida es ácido acético/acetato en una concentración de aproximadamente 2-10 mM, tal como 2.5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como aproximadamente 2.5-5.0 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

La concentración del tampón en la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida debe ser lo suficientemente alta para garantizar una estabilidad de pH suficiente alrededor de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0, durante el almacenamiento en el dispositivo médico. La concentración del tampón en la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida también debe ser lo suficientemente baja para evitar que el pH, durante la expulsión desde el dispositivo y la inyección en un sujeto (y por lo tanto durante la mezcla con la formulación farmacéutica que comprende semaglutida), caiga hasta un nivel que provoque que la semaglutida precipite o forme partículas.

La formulación farmacéutica que comprende cagrilintida puede comprender además un agente de tonicidad. El propósito del agente de tonicidad puede ser proteger el tejido vivo cuando la formulación se inyecta en el cuerpo. Por ejemplo, la presencia del agente de tonicidad puede hacer que la inyección sea relativamente indolora o prevenir la necrosis. El agente de tonicidad puede seleccionarse del grupo que consiste en glicerol, manitol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa o trehalosa. El agente de tonicidad puede seleccionarse del grupo que consiste en glicerol, manitol, sorbitol, sacarosa o trehalosa. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es glicerol. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es manitol. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es propilenglicol. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es sorbitol. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es sacarosa. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es trehalosa.

La concentración del agente de tonicidad es de manera que hace que la formulación sea isotónica.

Cuando el agente de tonicidad es glicerol, puede estar presente en una concentración de 20-31 mg/ml, tal como aproximadamente 24 mg/ml.

Cuando el agente de tonicidad es manitol, puede estar presente en una concentración de 40-60 mg/ml, tal como aproximadamente 46 mg/ml.

Cuando el agente de tonicidad es propilenglicol, puede estar presente en una concentración de 17-26 mg/ml, tal como aproximadamente 20 mg/ml.

Cuando el agente de tonicidad es sorbitol, puede estar presente en una concentración de 40-60 mg/ml, tal como aproximadamente 46 mg/ml.

Cuando el agente de tonicidad es sacarosa, puede estar presente en una concentración de 73-105 mg/ml, tal como aproximadamente 83 mg/ml.

Cuando el agente de tonicidad es trehalosa, puede estar presente en una concentración de 73-105 mg/ml, tal como aproximadamente 83 mg/ml.

La formulación farmacéutica puede comprender además uno o más agentes para ajustar el pH, tal como NaOH y/o HCl.

La formulación farmacéutica comprende agua para inyección (WFI). La formulación farmacéutica puede comprender más de 90 % p/p de agua, tal como 90-99 % p/p de agua, tal como 91-99 % p/p de agua, tal como 92-99 % p/p de agua, tal como 93-99 % p/p de agua, tal como 94-99 % p/p de agua; tal como más de 91 % p/p de agua, tal como más de 92 % p/p de agua, tal como más de 93 % p/p de agua, tal como más de 94 % p/p de agua, tal como aproximadamente 95 % p/p de agua, tal como más de 95 % p/p de agua, tal como aproximadamente 96 % p/p de agua, tal como más de 96 % p/p de agua, tal como aproximadamente 97 % p/p de agua, tal como más de 97 % p/p de agua, tal como aproximadamente 98 % p/p de agua, tal como más de 98 % p/p de agua.

En algunas modalidades, la formulación de cagrilintida no comprende un conservante. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica no comprende m-cresol.

La formulación de cagrilintida descrita en la presente descripción es adecuada para su uso en medicina.

La formulación de cagrilintida descrita en la presente descripción es adecuada para la administración parenteral, tal como la administración subcutánea.

Formulaciones farmacéuticas que comprenden semaglutida

En la presente descripción se describe una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende semaglutida como el único ingrediente farmacéutico activo. La formulación farmacéutica que comprende semaglutida es adecuada para el almacenamiento y la administración mediante el uso de un dispositivo médico adecuado, tal como un dispositivo de doble cámara. La composición de la formulación farmacéutica que comprende semaglutida es, preferentemente, de manera que la semaglutida es física y químicamente estable durante el almacenamiento en el dispositivo, mientras está en contacto con los

materiales de la cámara en la que está almacenada. La composición de la formulación farmacéutica de semaglutida es, preferentemente, de manera que la semaglutida permanece química y/o físicamente estable durante la expulsión desde el dispositivo y la inyección en un sujeto.

Durante la inyección parenteral, la formulación farmacéutica que comprende semaglutida puede entrar en contacto con la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida, ya que ambas formulaciones se expulsan a través de la misma salida/aguja del dispositivo de doble cámara. La composición de la formulación farmacéutica que comprende semaglutida puede ser de manera que no tiene un efecto perjudicial sobre la estabilidad química y/o física de la cagrilintida durante el tiempo que transcurre durante la expulsión desde el dispositivo y la inyección en un sujeto.

En la presente descripción se describe una formulación farmacéutica líquida que comprende semaglutida, no más de 0.1 % (p/p) de fenol, cloruro de sodio y/o cloruro de potasio.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica que comprende semaglutida es adecuada para el almacenamiento y administración mediante el uso de un dispositivo médico de doble cámara, en donde este último también contiene, en una cámara separada, la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida que se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, la formulación comprende 0.1-10 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 1-9 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 2-8 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 3-7 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 4-6 mg/ml de semaglutida.

En algunas modalidades, la formulación comprende 0.1-5 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 0.5-5.0 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 4.0-5.5 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 4.5-6.0 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende 4.5-5.0 mg/ml de semaglutida.

En modalidades preferidas, la formulación comprende aproximadamente 0.5 mg/ml, aproximadamente 1.0 mg/ml, aproximadamente 2.0 mg/ml, aproximadamente 3.4 mg/ml o aproximadamente 4.8 mg/ml de semaglutida.

En algunas modalidades, la concentración de semaglutida es 0.5-10 mg/ml o 0.01-3.5 mg/ml de dicha formulación farmacéutica. En algunas modalidades, la concentración de semaglutida es 0.5 mg/ml, alternativamente 1 mg/ml, alternativamente 1.5 mg/ml, alternativamente 2 mg/ml, alternativamente 2.5 mg/ml, alternativamente 3 mg/ml, alternativamente 3.5 mg/ml.

En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 10 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 9 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 8 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 7 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 6 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 5 mg/ml. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 4 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 3 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 2 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende no más de 1 mg/ml de semaglutida.

En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 0.5 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 1 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 2 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 3 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 4 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 5 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 6 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 7 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 8 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la formulación comprende al menos 9 mg/ml de semaglutida.

En una modalidad preferida, la formulación comprende 4.8 mg/ml de semaglutida.

La formulación puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El pH de la formulación farmacéutica que comprende semaglutida debe ser superior a aproximadamente 5.9 en todo momento, para garantizar que la semaglutida permanezca soluble en agua (ver la Figura 2). El pH de la formulación farmacéutica que comprende semaglutida debe ser superior a aproximadamente 5.9 durante el almacenamiento y durante la administración.

En algunas modalidades, la formulación de semaglutida tiene un pH en el intervalo de 6-9. En algunas modalidades, la formulación de semaglutida tiene un pH en el intervalo de 6.5-8.5. En algunas modalidades, la formulación de semaglutida tiene un pH en el intervalo de pH 7.0-8.2, tal como pH 7.0-8.0, tal como pH 7.0-7.8. En algunas modalidades, la formulación de semaglutida tiene un pH de aproximadamente 7.4. La formulación de semaglutida a pH 7-8, tal como aproximadamente pH 7.4, garantiza la estabilidad química, así como también la estabilidad física de este ingrediente farmacéutico activo.

En algunas modalidades, el pH se mide a temperatura ambiente, tal como a 15-25 °C. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un tampón con una pKa cercana al pH deseado de la solución.

En algunas modalidades, el tampón es un tampón fosfato. El tampón fosfato puede seleccionarse del grupo que consiste en dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de trisodio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio y/o fosfato de tripotasio.

La concentración del tampón fosfato puede ser más de 15 mM y menos de o igual a 45 mM, tal como 16-45 mM, tal como 20-45 mM, tal como 20-40 mM, tal como 25-45 mM, tal como 25-40 mM, tal como 20-35 mM, tal como 25-35 mM, tal como aproximadamente 30 mM.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un agente de tonicidad. El propósito del agente de tonicidad puede ser proteger el tejido vivo cuando la formulación se inyecta en el cuerpo. Por ejemplo, la presencia del agente de tonicidad puede hacer que la inyección sea relativamente indolora o prevenir la necrosis. El agente de tonicidad puede seleccionarse del grupo que consiste en propilenglicol, cloruro de potasio y/o cloruro de sodio. En algunas modalidades, la formulación comprende un agente de tonicidad, tal como propilenglicol o cloruro de sodio. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es propilenglicol y/o cloruro de sodio. En algunas modalidades, el agente de tonicidad no es

propilenglicol. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es cloruro de sodio y/o cloruro de potasio. En algunas modalidades, el agente de tonicidad es cloruro de sodio.

La concentración del agente de tonicidad puede ser tal como para lograr la isotonicidad in vivo. En una modalidad preferida, el agente de tonicidad es cloruro de sodio en una concentración suficiente para alcanzar la isotonicidad.

En algunas modalidades, el agente de tonicidad es cloruro de sodio en una concentración de 4.5-8.5 mg/ml, tal como 5.0-8.5 mg/ml, tal como 5.5-8.5 mg/ml, tal como 6.0-8.5 mg/ml, tal como 7.0-8.25 mg/ml, tal como 4.5-7.0, tal como 5.0-7.5 mg/ml, tal como 5.0-7.0 mg/ml, tal como 5.5-7 mg/ml, tal como 6.4-7.9 mg/ml, tal como 6.4-7.5 mg/ml, tal como 6-7 mg/ml, tal como por encima de 6.4 mg/ml, tal como aproximadamente 5.4 mg/ml, tal como aproximadamente 6.4 mg/ml, tal como aproximadamente 6.7 mg/ml.

En algunas modalidades, el agente de tonicidad es cloruro de potasio en una concentración de 5.5-11 mg/ml, tal como aproximadamente 8.2 mg/ml.

En algunas modalidades, la formulación no comprende más agentes de tonicidad.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende histidina. En algunas modalidades, la concentración de histidina es 0-20 mM, alternativamente 0.5-20 mM, alternativamente 0.5-15 mM, alternativamente 0.5-10 mM. En algunas modalidades, la concentración de histidina es 1-20 mM, tal como 2-20 mM, tal como 2-15 mM, tal como 2-10 mM, tal como 5-20 mM, tal como 5-15 mM, tal como 5-10 mM, tal como 10-20 mM, tal como 10-15 mM. En algunas modalidades, la concentración de histidina es 5-15 mM, tal como 8-12 mM, tal como aproximadamente 10 mM.

La formulación acuosa de semaglutida comprende agua para inyección (WFI). La formulación de semaglutida puede comprender más de 60 % p/p de agua, tal como más de 90 % p/p de agua, tal como 90-99 % p/p de agua, tal como 91-99 % p/p de agua, tal como 92-99 % p/p de agua, tal como 93-99 % p/p de agua, tal como 94-99 % p/p de agua, tal como 95-99 % p/p de agua, tal como 96-99 % p/p de agua, tal como 97-99 % p/p de agua, tal como 98-99 % p/p de agua; tal como al menos 91 % p/p de agua, tal como al menos 92 % p/p de agua, tal como al menos 93 % p/p de agua, tal como al menos 94 % p/p de agua, tal como aproximadamente 95 % p/p de agua, tal como al menos 95 % p/p de agua, tal como aproximadamente 96 % p/p de agua, tal como al menos 96 % p/p de agua, tal como

aproximadamente 97 % p/p de agua, tal como al menos 97 % p/p de agua, tal como aproximadamente 98 % p/p, tal como al menos 98 % p/p de agua.

La formulación farmacéutica puede comprender además uno o más agentes para ajustar el pH, tal como NaOH y/o HCl.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica descrita en la presente descripción no comprende un conservante. En algunas modalidades, la formulación está esencialmente libre de conservantes. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica no comprende fenol.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende a) semaglutida, tal como 0.01-3.5 mg/ml de semaglutida o 0.5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) un agente de tonicidad, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, y f) histidina. En algunas modalidades el agente de tonicidad es cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende a) semaglutida, tal como 0.01-3.5 mg/ml de semaglutida o 0.5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) cloruro de sodio como agente de tonicidad d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, y f) histidina.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende a) semaglutida, tal como 0.01-3.5 mg/ml de semaglutida o 0.5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) 2-12 mg/ml de cloruro de sodio, tal como 3-12 mg/ml, tal como 4-12 mg/ml, tal como 5-12 mg/ml, tal como 6-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, y f) histidina.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende a) semaglutida, tal como 0.1-10 mg/ml de semaglutida o 0.5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) 5.0-7.0 mg/ml de cloruro de sodio, tal como 5.4 o 6.7 mg/ml, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, y f) histidina.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende a) semaglutida, tal como 0.1-10 mg/ml de semaglutida o 0.5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) cloruro de sodio, d) fosfato, e) agua para inyección, f) histidina, y opcionalmente NaOH/HCl para alcanzar un pH 7-8, tal como pH 7.4.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende a) semaglutida, tal como 0.1-10 mg/ml de semaglutida o 0.5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de

0.1 % (p/p) de fenol, c) aproximadamente o por encima de 6.4 mg/ml de cloruro de sodio d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, y f) histidina.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) por encima de 6.4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente f) histidina, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como 7-8.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) por encima de 6.4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 97 % de agua, opcionalmente f) histidina, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición opcionalmente tiene un pH de 7-8.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) por encima de 6.4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, f) histidina, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, tal como acetato de sodio o ácido acético, y dicha composición opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como 7-8.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) por encima de 6.4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente f) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como 7-8.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0.1 % (p/p) de fenol, c) por encima de 6.4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 97 % de agua (tal como 97-99 %), opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha formulación opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como 7-8.

En algunas modalidades, la formulación de semaglutida es para la administración parenteral. En algunas modalidades, la formulación de semaglutida es para la administración subcutánea.

En algunas modalidades, la formulación de semaglutida es para su uso en un dispositivo de inyección.

Dispositivos médicos adecuados

Puede usarse un dispositivo médico para la administración de una dosis predeterminada de cagrilintida junto con una dosis predeterminada de semaglutida, en una inyección única. Puede usarse un dispositivo médico para la administración, en una inyección única, de una dosis única, tal como una dosis única efectiva, de cagrilintida junto con una dosis única, tal como una dosis única efectiva, de semaglutida. Puede usarse un dispositivo médico para la administración de una formulación farmacéutica de cagrilintida junto con una formulación farmacéutica de semaglutida, en una inyección única. El dispositivo médico puede ser o comprender un depósito de fármaco de volumen variable o un dispositivo de suministro de fármaco y puede comprender una primera cámara y una segunda cámara, que, en un estado de almacenamiento, o previo a la inyección, del dispositivo médico, están desconectadas fluídicamente. Por ejemplo, el dispositivo médico puede ser un dispositivo de doble cámara que comprende una porción de pared tubular que se extiende a lo largo de un eje de referencia, en donde la primera cámara y la segunda cámara se disponen en serie a lo largo del eje de referencia. El dispositivo de doble cámara puede extenderse entre un extremo distal y un extremo proximal y puede comprender además una sección de salida del fármaco dispuesta en el extremo distal.

Puede disponerse un primer tapón elastomérico en contacto de sellado con la pared tubular entre la sección de salida del fármaco y el extremo proximal para definir la primera cámara como una cámara distal. Puede disponerse un segundo tapón elastomérico en contacto de sellado con la pared tubular entre el primer tapón elastomérico y el extremo proximal para definir la segunda cámara como una cámara proximal.

Basado en el deseo de potenciar la conveniencia del usuario al proporcionar un dispositivo médico que tenga pequeñas dimensiones físicas y en vista de las concentraciones respectivas seleccionadas y las proporciones clínicamente relevantes esperadas de la formulación farmacéutica de cagrilintida y la formulación farmacéutica de semaglutida, la cámara distal puede comprender la formulación farmacéutica de semaglutida y la cámara proximal puede comprender la formulación farmacéutica de cagrilintida. Desde una perspectiva de estabilidad, esta constelación específica puede ser más ventajosa cuando se

considera el proceso de llenar las dos cámaras, ya que la formulación farmacéutica de cagrilintida es más reactiva en la superficie que la formulación farmacéutica de semaglutida, y es difícil evitar la introducción de una determinada cantidad de aire en la cámara distal mediante métodos de llenado convencionales.

El dispositivo de doble cámara puede comprender además medios de paso que permitan el paso de líquido desde la cámara proximal a la cámara distal más allá de y/o a través del primer tapón elastomérico. Por ejemplo, la pared tubular puede comprender una geometría de derivación que permite el paso de líquido desde la cámara proximal a la cámara distal más allá del primer tapón elastomérico cuando el primer tapón elastomérico está en una posición de derivación particular con respecto a la pared tubular. En ese caso, el primer tapón elastomérico está dispuesto proximalmente de la geometría de derivación en un estado previo a la inyección del dispositivo de doble cámara y está adaptado para moverse a la posición de derivación en caso de un evento de administración de dosis.

La sección de salida del fármaco puede estar configurada para permitir que el fármaco líquido sea expulsado a través de una aguja de inyección o como un chorro de alta presión a través de una tobera. En el primer caso, puede disponerse previamente una aguja de inyección en, por ejemplo, unida previamente a, la sección de salida del fármaco, o la sección de salida del fármaco puede adaptarse para recibir una aguja de inyección. La sección de salida del fármaco puede sellarse fluídicamente, por ejemplo, mediante un tabique autosellante penetrable.

El dispositivo de doble cámara puede comprender además un medio de expulsión del fármaco que comprende un eje del pistón accionable para aplicar una fuerza motriz al segundo tapón elastomérico. Los medios de expulsión del fármaco pueden comprender además medios de energía tales como, por ejemplo, un miembro de resorte que puede liberarse para accionar el eje del pistón.

En algunas modalidades, el dispositivo de doble cámara es un dispositivo de jeringa. En algunas modalidades, el dispositivo de doble cámara es un dispositivo inyector en forma de pluma. Ejemplos de diferentes dispositivos de doble cámara se describen en los documentos WO 2010/139793, WO 2012/089445 y US 4,394,863.

Alternativamente, el dispositivo médico puede ser un dispositivo de doble depósito que comprende un primer depósito que define la primera cámara y un segundo depósito que

define la segunda cámara. El primer depósito puede comprender una primera porción de pared tubular que se extiende a lo largo de un primer eje de referencia, una primera sección de salida del fármaco y un primer tapón elastomérico dispuesto en contacto de sellado con la primera pared tubular. El segundo depósito puede comprender una segunda porción de pared tubular que se extiende a lo largo de un segundo eje de referencia, una segunda sección de salida del fármaco y un segundo tapón elastomérico dispuesto en contacto de sellado con la segunda pared tubular. El primer eje de referencia puede estar paralelo al segundo eje de referencia.

El dispositivo de doble depósito puede comprender además un colector de agujas para permitir el transporte de fluido desde la primera sección de salida del fármaco y la segunda sección de salida del fármaco hasta un único elemento de interfaz con la piel.

El colector de agujas puede comprender una pluralidad de canales interconectados fluidicamente que comprenden un primer canal de entrada configurado para comunicación de fluidos con la primera sección de salida del fármaco, un segundo canal de entrada configurado para comunicación de fluidos con la segunda sección de salida del fármaco y un canal de salida en forma de una aguja para la inyección subcutánea.

El dispositivo de doble depósito puede comprender además los medios de expulsión del fármaco para el avance secuencial o simultáneo del primer tapón elastomérico dentro de la primera porción de pared tubular y el segundo tapón elastomérico dentro de la segunda porción de pared tubular.

En el documento WO 2017/114921 se describen modalidades ilustrativas de un dispositivo de doble depósito.

En algunas modalidades, la porción de pared tubular en cualquiera de los dispositivos descritos anteriormente está hecha de vidrio. En algunas modalidades, la porción de pared tubular se estrecha hacia la sección de salida del fármaco. En algunas modalidades, la sección de salida del fármaco comprende una porción de la pared hecha de vidrio.

Por tanto, mediante el uso de un dispositivo médico como se describió anteriormente, las formulaciones farmacéuticas de cagrilintida y semaglutida están separadas físicamente durante el almacenamiento y se evita que se mezclen hasta que el usuario inicia un evento de administración de dosis y provoca la expulsión de ambas formulaciones farmacéuticas a

través de la aguja de inyección única. El dispositivo médico proporciona comodidad al sujeto que necesita el tratamiento, lo que fomenta de esta manera el cumplimiento.

Para evitar cualquier duda, en el presente contexto los términos "distal" y "proximal" denotan posiciones en, o direcciones a lo largo, de un dispositivo de suministro de fármacos, un depósito médico o una unidad de aguja, donde "distal" se refiere al extremo de salida del fármaco y "proximal" se refiere al extremo opuesto al extremo de salida del fármaco. Además, los términos "tapón", "pistón" y "émbolo" se usan indistintamente a lo largo de este documento para referirse a un componente de sellado móvil en un cuerpo de depósito.

La Figura 1 es una vista en sección longitudinal de un depósito de fármaco 1 de acuerdo con una modalidad de la invención ilustrativa. El depósito de fármaco 1 se representa en un estado previo a la inyección.

El depósito de fármaco 1 tiene un cuerpo de depósito 2 generalmente cilíndrico con un canal de derivación 3 y una porción del extremo distal 4 estrechada. Una aguja de inyección 5 está fijada a la porción 4 del extremo distal y establece comunicación de fluidos con una salida del depósito 6. Un pistón frontal 8 está dispuesto en el cuerpo de depósito 2 entre la salida del depósito 6 y un extremo proximal abierto 7, y una cámara frontal 10 está de esta manera definida por la salida del depósito 6, una porción frontal del cuerpo del depósito 2 que comprende el canal de derivación 3 y el pistón frontal 8. Un pistón trasero 9 está dispuesto en el cuerpo del depósito 2 entre el pistón frontal 8 y el extremo proximal abierto 7, y una cámara trasera 11 está de esta manera definida por el pistón frontal 8, una porción media del cuerpo del depósito 2 y el pistón trasero 9. El pistón trasero 9 tiene una cavidad 13 adaptada para recibir una porción extrema de un eje del pistón (no mostrado). Particularmente, en otras modalidades ilustrativas, el pistón trasero no tiene cavidad y, de esta manera, se asemeja al pistón frontal. En estas modalidades, el eje del pistón está adaptado para colindar con una superficie extrema transversal del pistón trasero.

La cámara frontal 10, que constituye una cámara distal, contiene una formulación farmacéutica líquida neutra o ligeramente básica 18 que comprende semaglutida, y la cámara trasera 11, que constituye una cámara proximal, contiene una formulación farmacéutica líquida ácida 19 que comprende cagrilintida.

En uso, cuando se inserta el eje del pistón en la cavidad 13 y se aplica una fuerza suficientemente grande dirigida distalmente al pistón trasero 9 mediante el eje del pistón, el pistón trasero 9 se pondrá en movimiento, y debido a la incompresibilidad de la formulación farmacéutica líquida ácida, la fuerza se transferirá al pistón frontal 8 que, en consecuencia, también se activará. La cámara trasera 11 como tal se desplaza por tanto dentro del cuerpo del depósito 2, mientras que un volumen de la formulación farmacéutica líquida neutra o ligeramente básica 18 se empuja a través de la aguja de inyección 5, hasta que el pistón delantero 8 alcanza el canal de derivación 3, en cuyo punto la formulación farmacéutica líquida ácida 19 se empuja al canal de derivación 3 y más allá del pistón frontal 8 mientras el eje del pistón continúa la aplicación de una fuerza motriz al pistón trasero 9.

La cámara trasera 11 finalmente colapsa a medida que el pistón trasero 9 se acerca al pistón frontal 8 y la formulación farmacéutica líquida ácida 19 se transfiere gradualmente a la cámara frontal 10, donde se mezcla con los restos de la formulación farmacéutica líquida neutra o ligeramente básica 18.

Tras el colapso completo de la cámara trasera 11, la mezcla se expulsa de la cámara frontal 10 a través de la aguja de inyección 5 cuando el pistón trasero 9, bajo la influencia del eje del pistón, empuja el pistón frontal 8 más distalmente en el cuerpo del depósito 2. La expulsión continúa hasta que el pistón frontal 8 alcanza una constricción del cuerpo del depósito 2 en la salida del depósito 6.

En una modalidad preferida, la formulación farmacéutica que comprende semaglutida se almacena en la cámara distal del dispositivo de doble cámara (la más cercana a la aguja). El volumen de la formulación farmacéutica de semaglutida presente en la cámara distal puede ser 400-600 μl , tal como aproximadamente 500-550 μl . El volumen de la formulación farmacéutica de semaglutida presente en la cámara distal puede ser tal como para garantizar un volumen extraíble de aproximadamente 500 μl .

En algunas modalidades, el volumen extraíble de la formulación farmacéutica de semaglutida proporciona una dosis de aproximadamente 0.125 a aproximadamente 5.0 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble proporciona una dosis de aproximadamente 0.125 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de 0.2-0.3 mg, tal como aproximadamente 0.25 mg de semaglutida.

En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.3 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.4 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de 0.4-0.6 mg, tal como aproximadamente 0.5 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.6 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.7 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.8 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.85 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.9 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de 0.9-1.1 mg, tal como aproximadamente 1.0 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.1 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.2 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.3 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.4 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.5 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.6 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de 1.6-1.8 mg, tal como aproximadamente 1.7 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.8 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.9 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 2.0 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 2.1 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 2.2 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 2.3 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de 2.3-

[illegible]

semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.8 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.9 mg de semaglutida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 5.0 mg de semaglutida.

En una modalidad preferida, la formulación farmacéutica que comprende cagrilintida se almacena en la cámara proximal del dispositivo de doble cámara (la más alejada de la aguja). El volumen de la formulación farmacéutica de cagrilintida presente en la cámara proximal puede ser 200-300 μ l, tal como 250-300 μ l. El volumen de la formulación farmacéutica de cagrilintida presente en la cámara proximal puede ser tal como para garantizar un volumen extraíble de aproximadamente 250 μ l.

En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.08 a aproximadamente 5.0 mg, tal como una dosis de aproximadamente 0.125 mg a aproximadamente 5.0 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.08 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble proporciona una dosis de aproximadamente 0.125 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.25 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.3 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.4 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.5 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.6 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.7 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.8 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.85 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 0.9 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.0 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 1.1 mg de

[illegible]

modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 3.5 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 3.6 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 3.7 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 3.8 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 3.9 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.0 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.1 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.2 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.3 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.4 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.5 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.6 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.7 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.8 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 4.9 mg de cagrilintida. En algunas modalidades, el volumen extraíble corresponde a una dosis de aproximadamente 5.0 mg de cagrilintida.

En algunas modalidades, la concentración de cagrilintida en la formulación de cagrilintida presente en una cámara del dispositivo es superior a la concentración de semaglutida en la formulación de semaglutida en la otra cámara del dispositivo.

Utilidad médica

Las formulaciones descritas en la presente descripción son para su uso en medicina.

La formulación farmacéutica acuosa que comprende cagrilintida, descrita en la presente descripción, y la formulación farmacéutica acuosa que comprende semaglutida, descrita en la presente descripción, son para su uso en medicina.

En la presente descripción se describe la cagrilintida en combinación con la semaglutida para su uso en medicina.

En la presente descripción se describe un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad médica, tal como diabetes u obesidad, en donde la cagrilintida en combinación con la semaglutida se administran a un sujeto que lo necesita.

En la presente descripción se describe un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad médica, en donde las formulaciones farmacéuticas líquidas descritas en la presente descripción se administran a un sujeto que lo necesita.

El término “tratamiento”, como se usa en la presente, se refiere a la terapia médica de cualquier ser humano u otro sujeto vertebrado que lo necesite. Se espera que dicho sujeto se haya sometido a un examen físico por parte de un profesional médico, o un profesional médico veterinario, que haya dado un diagnóstico tentativo o definitivo que indicaría que el uso de dicho tratamiento específico es beneficioso para la salud de dicho humano u otro vertebrado. El momento y el propósito de dicho tratamiento pueden variar de una persona a otra, de acuerdo con el status quo de la salud del sujeto. Por tanto, dicho tratamiento puede ser profiláctico (preventivo), paliativo, sintomático y/o curativo.

La cagrilintida en combinación con la semaglutida, y/o las formulaciones de cagrilintida y semaglutida descritas en la presente descripción, pueden usarse para:

- (i) la prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes y síntomas asociados, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1c;
- (ii) retardar o prevenir la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, y/o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- (iii) la prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante disminución de la ingestión de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratar o evitar el trastorno de atracón, la ansiedad por comer, la bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un

antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; y/o retardar el vaciamiento gástrico;

(iv) la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como retardar o reducir el desarrollo de un evento cardiovascular adverso importante (MACE) seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización, hospitalización por angina de pecho inestable y hospitalización por insuficiencia cardíaca;

(v) la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH);

(vi) la prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer.

En algunas modalidades, la indicación es (i). En algunas modalidades, la indicación es (ii). Aún en un aspecto particular adicional la indicación es (iii). Aún en un aspecto particular adicional, la indicación es (iv). Aún en un aspecto particular adicional, la indicación es (v). Aún en un aspecto particular adicional, la indicación es (vi). En algunas modalidades, la indicación es diabetes tipo 2 y/u obesidad.

Generalmente, todos los sujetos que padecen de obesidad también se considera que padecen de sobrepeso. En la presente descripción se describe un método para el tratamiento o la prevención de la obesidad. En la presente descripción se describe el uso de las formulaciones descritas en la presente descripción para el tratamiento o la prevención de la obesidad. En algunas modalidades, el sujeto que padece de obesidad es humano, tal como un humano adulto o un humano pediátrico (lo que incluye lactantes, niños, y adolescentes). El Índice de Masa Corporal (IMC) es una medida de la grasa del cuerpo basada en la altura y el peso. La fórmula para su cálculo es $IMC = \text{peso en kilogramos} / \text{altura en metros}^2$. Un sujeto humano que padece de obesidad puede tener un IMC de ≥ 30 ; este sujeto también puede referirse como que es obeso. En algunas modalidades, el sujeto humano que padece de obesidad puede tener un IMC de ≥ 35 o un IMC en el intervalo de ≥ 30 a < 40 . En algunas modalidades, la obesidad es obesidad severa u obesidad mórbida, en donde el sujeto humano puede tener un IMC de ≥ 40 .

En la presente descripción se describe un método para el tratamiento o la prevención del sobrepeso, opcionalmente, en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el

peso. En la presente descripción se describe el uso de las formulaciones descritas en la presente descripción para el tratamiento o la prevención del sobrepeso, opcionalmente, en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

En algunas modalidades, el sujeto que padece de sobrepeso es humano, tal como un humano adulto o un humano pediátrico (lo que incluye lactantes, niños, y adolescentes). En algunas modalidades, un sujeto humano que padece de sobrepeso puede tener un IMC de ≥ 25 , tal como un IMC de ≥ 27 . En algunas modalidades, un sujeto humano que padece de sobrepeso tiene un IMC en el intervalo de 25 a <30 o en el intervalo de 27 a <30 .

Un IMC elevado aumenta el riesgo de que un individuo desarrolle cualquiera de una amplia gama de enfermedades o comorbilidades. La comorbilidad relacionada con el peso puede ser una, o una combinación de, las enfermedades mencionadas anteriormente. En algunas modalidades, la comorbilidad relacionada con el peso se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, diabetes (tal como diabetes tipo 2), dislipidemia, colesterol alto y apnea obstructiva del sueño.

En la presente descripción se describe un método para la disminución del peso corporal. Un ser humano que va a someterse a una disminución del peso corporal puede tener un IMC de ≥ 25 , tal como un IMC de ≥ 27 o un IMC de ≥ 30 . En algunas modalidades, el ser humano que va a someterse a una disminución del peso corporal puede tener un IMC de ≥ 35 o un IMC de ≥ 40 . El término “disminución del peso corporal” puede incluir tratamiento o prevención de la obesidad y/o sobrepeso.

En algunas modalidades, la administración de las formulaciones farmacéuticas de semaglutida y cagrilintida descritas en la presente descripción puede usarse como complemento de una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso crónico en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m^2 o superior (obesidad) o 27 kg/m^2 o superior (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia).

En algunas modalidades, la administración de las formulaciones farmacéuticas de semaglutida y cagrilintida descritas en la presente descripción puede dar como resultado >15 % de pérdida de peso, tal como >20 % de pérdida de peso, tal como >25 % de pérdida de peso, tal como >30 % de pérdida de peso, tal como aproximadamente 15-40 % de

pérdida de peso, tal como aproximadamente 20-35 % de pérdida de peso, tal como aproximadamente 25-30 % de pérdida de peso, dentro de las 26 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

En algunas modalidades, la combinación de dosis fija de semaglutida y cagrilintida descrita en la presente descripción puede dar como resultado >15 % de pérdida de peso, tal como >20 % de pérdida de peso, tal como >25 % de pérdida de peso, tal como >30 % de pérdida de peso, tal como aproximadamente 15-40 % de pérdida de peso, tal como aproximadamente 20-35 % de pérdida de peso, tal como aproximadamente 25-30 % de pérdida de peso, dentro de las 26 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Dosificaciones

Como se describió anteriormente, puede usarse un dispositivo médico adecuado para la administración de semaglutida y cagrilintida a un individuo que lo necesita.

En algunas modalidades, una cantidad efectiva de semaglutida puede administrarse junto con una cantidad efectiva de cagrilintida a un individuo que lo necesita.

En algunas modalidades, la dosis se administra aproximadamente una vez a la semana. En algunas modalidades, el intervalo entre dos dosis fijas puede ser aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días o aproximadamente 10 días. En una modalidad preferida, se administra una dosis de mantenimiento fija aproximadamente una vez cada 7 días (una vez a la semana).

En algunas modalidades, la dosis se administra a individuos que tienen cualquiera de las indicaciones enumeradas anteriormente. En algunas modalidades preferidas, la dosis se administra a individuos con obesidad (índice de masa corporal [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). En algunas modalidades preferidas, la dosis se administra a individuos que tienen sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ - $< 30 \text{ kg/m}^2$) y que tengan al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

En algunas modalidades, el tratamiento una vez a la semana da como resultado una disminución estadísticamente significativa, dependiente de la dosis, del peso corporal.

Una vez iniciado el tratamiento, puede ser beneficioso administrar dosis crecientes de cagrilintida y/o semaglutida a los individuos que lo necesitan. Una vez que el individuo se

aclimata al tratamiento, puede ser beneficioso administrar dosis de mantenimiento de cagrilintida y semaglutida a los individuos que lo necesitan.

En algunas modalidades, el tratamiento es una vez a la semana y el período de incremento escalonado de la dosis es 16 semanas.

En algunas modalidades, el tratamiento es una vez a la semana y el incremento escalonado de la dosis es aproximadamente una vez a la semana.

En algunas modalidades, el tratamiento es una vez a la semana y el incremento escalonado de la dosis es aproximadamente una vez cada dos semanas.

En algunas modalidades, el tratamiento es una vez a la semana y el incremento escalonado de la dosis es aproximadamente una vez cada tres semanas.

En algunas modalidades, el tratamiento es una vez por semana y el incremento escalonado de la dosis es aproximadamente una vez cada cuatro semanas.

En algunas modalidades, se administran dosis crecientes de cagrilintida junto con dosis crecientes de semaglutida.

En algunas modalidades, se administran dosis crecientes de cagrilintida junto con una dosis fija de semaglutida.

En algunas modalidades, se administran dosis crecientes de cagrilintida junto con 2.4 mg de semaglutida.

La dosis de cagrilintida administrada puede ser 0.025-5.0 mg.

La dosis de cagrilintida administrada puede ser 0.08-5.0 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 0.08 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 0.125 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 0.16 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 0.25 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 0.5 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es al menos 0.6 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 0.85 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 1.0 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 1.1 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 1.2 mg.

En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento de cagrilintida es 1.2 mg.

[illegible]

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 4.3 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 4.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 4.5 mg.

En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento de cagrilintida es 4.5 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 4.6 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 4.7 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 4.8 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 4.9 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida administrada es 5.0 mg.

La dosis de semaglutida administrada puede ser aproximadamente 0.05-5 mg, tal como al menos 0.5 mg de semaglutida.

La dosis de semaglutida administrada puede ser aproximadamente 0.25-3.0 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 0.25 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 0.5 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es al menos 0.6 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 0.85 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 1.0 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 1.2 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 1.5 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 1.7 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de semaglutida administrada es 3.0 mg.

En algunas modalidades, la relación de cagrilintida con respecto a semaglutida que se administra es 1:2.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.125 mg y la dosis de semaglutida es 0.25 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.25 mg y la dosis de semaglutida es 0.5 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.5 mg y la dosis de semaglutida es 1.0 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.85 mg y la dosis de semaglutida es 1.7 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 1.2 mg y la dosis de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento de cagrilintida es 1.2 mg y la dosis de mantenimiento de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la relación de cagrilintida con respecto a semaglutida que se administra es 1:1.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.25 mg y la dosis de semaglutida es 0.25 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.5 mg y la dosis de semaglutida es 0.5 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 1.0 mg y la dosis de semaglutida es 1.0 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 1.7 mg y la dosis de semaglutida es 1.7 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.16 mg y la dosis de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.3 mg y la dosis de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 0.6 mg y la dosis de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 1.2 mg y la dosis de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento de cagrilintida es 1.2 mg y la dosis de mantenimiento de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 2.4 mg y la dosis de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento de cagrilintida es 2.4 mg y la dosis de mantenimiento de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de cagrilintida es 4.5 mg y la dosis de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la dosis de mantenimiento de cagrilintida es 4.5 mg y la dosis de mantenimiento de semaglutida es 2.4 mg.

En algunas modalidades, la cagrilintida se administra una vez a la semana a una dosis inicial de 0.16 mg y después se incrementa escalonadamente a los niveles de dosificación posteriores de 0.3 mg, 0.6 mg, 1.2 mg y 2.4 mg cada dos semanas, hasta alcanzar la dosis objetivo/de mantenimiento de 2.4 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, la cagrilintida se administra una vez a la semana a una dosis inicial de 0.3 mg y después se incrementa escalonadamente a los niveles de dosificación posteriores de 0.6 mg, 1.2 mg y 2.4 mg cada dos semanas, hasta alcanzar la dosis objetivo/de mantenimiento de 2.4 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, la cagrilintida se administra una vez a la semana a una dosis inicial de 0.3 mg y después se incrementa escalonadamente a los niveles de dosificación posteriores de 0.6 mg, 1.2 mg, 2.4 mg y 4.5 mg, hasta alcanzar la dosis objetivo/de mantenimiento de 4.5 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, se administran 0.25 mg de cagrilintida una vez a la semana y se incrementa escalonadamente cada cuatro semanas hasta el nivel de dosificación posterior de 0.5 mg y después la dosis objetivo/de mantenimiento de 1.0 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, se administran 0.25 mg de cagrilintida una vez a la semana y se incrementa escalonadamente cada cuatro semanas hasta el nivel de dosificación posterior de 0.5 mg y después a la dosis objetivo/de mantenimiento de 1.2 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, se administran 0.25 mg de cagrilintida una vez a la semana y se incrementa escalonadamente cada cuatro semanas hasta los niveles de dosificación posteriores de 0.5 mg, 1.0 mg y 1.7 mg, hasta alcanzar la dosis objetivo/de mantenimiento de 2.4 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, se administran 0.25 mg de semaglutida una vez a la semana y se incrementa escalonadamente cada cuatro semanas hasta los niveles de dosificación posteriores de 0.5 mg, 1.0 mg y 1.7 mg, hasta alcanzar la dosis objetivo/de mantenimiento de 2.4 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, se administran 0.25 mg de cagrilintida y 0.25 mg de semaglutida una vez a la semana durante tres semanas (semanas 0-3) y se incrementa escalonadamente cada cuatro semanas hasta los niveles de dosificación posteriores de 0.5 mg de cagrilintida y 0.5 de semaglutida (semanas 4-7), 1.0 mg de cagrilintida y 1.0 semaglutida (semanas 8-11) y 1.7 mg de cagrilintida y 1.7 mg de semaglutida (semanas 12-15), hasta alcanzar la dosis objetivo/de mantenimiento de 2.4 mg de cagrilintida y 2.4 mg de semaglutida una vez a la semana (semanas 16 y posteriores).

En la presente descripción, los valores específicos dados en relación con números o intervalos pueden interpretarse como que son el valor específico o como el valor aproximado (tal como más o menos 10, 15 o 20 por ciento del valor específico, cuando las cantidades pueden proporcionarse en peso; tal como más o menos 0.4, cuando se mide el pH).

Modalidades

Las siguientes son modalidades no limitantes de la invención:

1. Una formulación acuosa de cagrilintida que comprende:
 - cagrilintida;
 - un tampón que es: ácido glutámico/glutamato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; o ácido láctico/lactato, en una concentración de aproximadamente 2-35 mM; o ácido acético/acetato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM;
 - 90-99 % p/p de agua; y
 - un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0.
2. Una formulación acuosa de cagrilintida que comprende:
 - cagrilintida en una concentración de 0.1-20 mg/ml;
 - un tampón que es: ácido glutámico/glutamato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; o ácido láctico/lactato, en una concentración de aproximadamente 2-35 mM; o ácido acético/acetato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; y
 - un pH de 3.5-4.5, tal como pH 4.0.
3. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, que es una formulación farmacéutica que comprende cagrilintida en una concentración de 0.1-20

mg/ml, tal como aproximadamente 1.0 mg/ml, tal como aproximadamente 2.0 mg/ml, tal como al menos 2 mg/ml, tal como aproximadamente 4.0 mg/ml, tal como aproximadamente 4.8 mg/ml, tal como aproximadamente 6.8 mg/ml, tal como aproximadamente 9.6 mg/ml, tal como aproximadamente 18 mg/ml.

4. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, que es una formulación farmacéutica que comprende una dosis única de cagrilintida.

5. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, que es una formulación farmacéutica que comprende una dosis efectiva de cagrilintida.

6. Una formulación acuosa de cagrilintida que comprende:

- una dosis única de cagrilintida;
- un tampón que es: ácido glutámico/glutamato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; o ácido láctico/lactato, en una concentración de aproximadamente 2-35 mM; o ácido acético/acetato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; y
- que tiene un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0.

7. Una formulación acuosa de cagrilintida que comprende

- una dosis efectiva única de cagrilintida;
- un tampón que es: ácido glutámico/glutamato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; o ácido láctico/lactato, en una concentración de aproximadamente 2-35 mM; o ácido acético/acetato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM; y
- que tiene un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0.

8. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 4-7, en donde dicha dosis de cagrilintida es 0.025-5.0 mg, tal como 0.08-5.0 mg, tal como aproximadamente 0.125 mg, tal como aproximadamente 0.16 mg, tal como aproximadamente 0.25 mg, tal como aproximadamente 0.5 mg, tal como al menos aproximadamente 0.6 mg, tal como aproximadamente 0.85 mg, tal como aproximadamente 1.0 mg, tal como aproximadamente 1.1 mg, tal como aproximadamente 1.2 mg, tal como aproximadamente 1.3 mg, tal como aproximadamente 1.4 mg, tal como aproximadamente 1.5 mg, tal como aproximadamente 1.6 mg, tal como aproximadamente 1.7 mg, tal como aproximadamente 1.8 mg, tal como aproximadamente 1.9 mg, tal como aproximadamente 2.0 mg, tal como aproximadamente

2.1 mg, tal como aproximadamente 2.2 mg, tal como aproximadamente 2.3 mg, tal como aproximadamente 2.4 mg, tal como aproximadamente 2.5 mg, tal como aproximadamente 2.6 mg, tal como aproximadamente 2.7 mg, tal como aproximadamente 2.8 mg, tal como aproximadamente 2.9 mg, tal como aproximadamente 3.0 mg, tal como aproximadamente 3.1 mg, tal como aproximadamente 3.2 mg, tal como aproximadamente 3.3 mg, tal como aproximadamente 3.4 mg, tal como aproximadamente 3.5 mg, tal como aproximadamente 3.6 mg, tal como aproximadamente 3.7 mg, tal como aproximadamente 3.8 mg, tal como aproximadamente 3.9 mg, tal como aproximadamente 4.0 mg, tal como aproximadamente 4.1 mg, tal como aproximadamente 4.2 mg, tal como aproximadamente 4.3 mg, tal como aproximadamente 4.4 mg, tal como aproximadamente 4.5 mg, tal como aproximadamente 4.6 mg, tal como aproximadamente 4.7 mg, tal como aproximadamente 4.8 mg, tal como aproximadamente 4.9 mg, tal como aproximadamente 5.0 mg de cagrilintida.

9. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el tampón es ácido glutámico/glutamato en una concentración de 2-10 mM, tal como 2.5-10 mM, tal como 2.5-5 mM, tal como 5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2.5-7.5 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como 4-6 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

10. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-8, en donde el tampón es ácido láctico/lactato, en una concentración de aproximadamente 2-35 mM, tal como aproximadamente 2-30 mM, tal como 2-25 mM, tal como 2-20 mM, tal como 2-15 mM, tal como 2-10, tal como 2.5-10 mM, tal como 5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como aproximadamente 2.5-5 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

11. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-8, en donde el tampón es ácido acético/acetato, en una concentración de aproximadamente 2-10 mM, tal como 2.5-10 mM, tal como 5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como 2.5-5.0 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

12. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-9, que comprende – cagrilintida en una concentración de 0.1-20 mg/ml, tal como 0.32-18 mg/ml, tal como 0.5-18 mg/ml, tal como aproximadamente 9.6 mg/ml;

- ácido glutámico/glutamato en una concentración de 2-10 mM, tal como 2.5-10 mM, tal como 2.5-5 mM, tal como 5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2.5-7.5 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como 4-6 mM, tal como aproximadamente 2.5-5.0 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

13. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-8 o 10, que comprende

- cagrilintida en una concentración de 0.1-20 mg/ml, tal como 0.32-18 mg/ml, tal como aproximadamente 9.6 mg/ml; y

- ácido láctico/lactato en una concentración de aproximadamente 2-35 mM, tal como aproximadamente 2-30 mM, tal como 2-25 mM, tal como 2-20 mM, tal como 2-15 mM, tal como 2-10 mM, tal como 2.5-10 mM, tal como 5-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como 2.5-5.0 mM, tal como aproximadamente 5 mM.

14. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-8 u 11, que comprende

- cagrilintida en una concentración de 0.1-20 mg/ml, tal como aproximadamente 15-20 mg/ml, tal como aproximadamente 18 mg/ml,

- ácido acético/acetato en una concentración de aproximadamente 2-10 mM, tal como 2-9 mM, tal como 2-8 mM, tal como 2-7 mM, tal como 2-6 mM, tal como aproximadamente 2.5-5.0 mM.

15. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende además un agente de tonicidad.

16. La formulación de cagrilintida de acuerdo con la modalidad 15, en donde el agente de tonicidad se selecciona del grupo que consiste en glicerol, manitol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa o trehalosa.

17. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-16, en donde el agente de tonicidad se selecciona del grupo que consiste en glicerol, manitol, sorbitol, sacarosa o trehalosa.

18. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-17, en donde la concentración del agente de tonicidad es tal como para alcanzar la isotonicidad.

19. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-18, en donde el agente de tonicidad es glicerol.
20. La formulación de cagrilintida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde la concentración de glicerol es 20-31 mg/ml, tal como aproximadamente 24 mg/ml.
21. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-18, en donde el agente de tonicidad es manitol.
22. La formulación de cagrilintida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde la concentración de manitol es 40-60 mg/ml, tal como aproximadamente 46 mg/ml.
23. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-18, en donde el agente de tonicidad es propilenglicol.
24. La formulación de cagrilintida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde la concentración de propilenglicol es 17-26 mg/ml, tal como aproximadamente 20 mg/ml.
25. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-18, en donde el agente de tonicidad es sorbitol.
26. La formulación de cagrilintida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde la concentración de sorbitol es 40-60 mg/ml, tal como aproximadamente 46 mg/ml.
27. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-18, en donde el agente de tonicidad es sacarosa.
28. La formulación de cagrilintida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde la concentración de sacarosa es 73-105 mg/ml, tal como aproximadamente 83 mg/ml.
29. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15-18, en donde el agente de tonicidad es trehalosa.
30. La formulación de cagrilintida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde la concentración de trehalosa es 73-105 mg/ml, tal como aproximadamente 83 mg/ml.
31. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende más de 90 % p/p de agua, tal como 90-99 % p/p de agua, tal como 90-99 % p/p de agua, tal como 91-99 % p/p de agua, tal como 92-99 % p/p de agua, tal como 93-99 % p/p de agua, tal como 94-99 % p/p de agua, tal como más de 91 % p/p de agua, tal como más de 92 % p/p de agua, tal como más de 93 % p/p de agua, tal como más de 94 % p/p de agua, tal como aproximadamente 95 % p/p de agua, tal como más de 95 % p/p de agua, tal como aproximadamente 96 % p/p de agua, tal como más de 96 % p/p de

agua, tal como aproximadamente 97 % p/p de agua, tal como más de 97 % p/p de agua, tal como aproximadamente 98 % p/p de agua, tal como más de 99 % p/p de agua.

32. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha formulación comprende uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl y/o NaOH.

33. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha cagrilintida tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

34. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se generan menos impurezas durante el almacenamiento.

35. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se obtiene una estabilidad química mejorada de la formulación.

36. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se obtiene una estabilidad física mejorada de la formulación.

37. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se obtiene una estabilidad química y física mejorada de la formulación.

38. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se generan menos HMWP durante el almacenamiento.

39. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, para su uso en un dispositivo para inyección.

40. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, para su uso en medicina.

41. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, que es para la administración parenteral.

42. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, que es para la administración subcutánea.

43. Una formulación acuosa de semaglutida que comprende:

- semaglutida;
- no más de 0.1 % (p/p) de fenol;
- cloruro de sodio y/o cloruro de potasio para alcanzar la isotonicidad;
- un tampón; y
- un pH de 7-8.

44. La formulación de semaglutida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde dicho tampón es un tampón fosfato.

45. Una formulación acuosa de semaglutida que comprende:

- semaglutida;
- fosfato, en una concentración de más de 15 mM y menos de o igual a 45 mM, tal como 16-45 mM, tal como 20-45 mM, tal como 20-40 mM, tal como 25-45 mM, tal como 25-40 mM, tal como 20-35 mM, tal como 20-30 mM, tal como 25-35 mM, tal como aproximadamente 30 mM;
- 90-99 % p/p de agua para inyección; y
- un pH de 7.0-8.0, tal como aproximadamente 7.4.

46. Una formulación acuosa de semaglutida que comprende:

- semaglutida, en una concentración de 0.1-10 mg/ml;
- fosfato, en una concentración de más de 15 mM y menos de o igual a 45 mM, tal como 16-45 mM, tal como 20-45 mM, tal como 20-40 mM, tal como 25-45 mM, tal como 25-40 mM, tal como 20-35 mM, tal como 20-30 mM, tal como 25-35 mM, tal como aproximadamente 30 mM; y
- un pH de 7-8, tal como aproximadamente 7.4.

47. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-46, que comprende semaglutida en una concentración de 0.1-10 mg/ml, tal como 0.5-10 mg/ml, tal como 0.5-5.0 mg/ml, tal como 0.5-4.8 mg/ml, tal como aproximadamente 0.5 mg/ml, tal como aproximadamente 1 mg/ml, tal como aproximadamente 2 mg/ml, tal como aproximadamente 3.4 mg/ml, tal como aproximadamente 4.8 mg/ml.

48. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-47, que es una formulación farmacéutica que comprende una dosis única de semaglutida

49. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-48, que es una formulación farmacéutica que comprende una dosis efectiva de semaglutida.

50. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-49, en donde dicha dosis de semaglutida es aproximadamente 0.05-5 mg, tal como aproximadamente 0.125-5.0 mg, tal como aproximadamente 0.25-3.0 mg, tal como aproximadamente 0.125 mg, tal como aproximadamente 0.2-0.3 mg, tal como aproximadamente 0.25 mg, tal como aproximadamente 0.4 mg, tal como aproximadamente

0.5 mg, tal como aproximadamente 0.4-0.6 mg, tal como aproximadamente 0.6 mg, tal como aproximadamente 0.7 mg, tal como aproximadamente 0.8 mg, tal como aproximadamente 0.9 mg, tal como aproximadamente 1.0 mg, tal como aproximadamente 1.1 mg, tal como aproximadamente 1.2 mg, tal como aproximadamente 1.3 mg, tal como aproximadamente 1.4 mg, tal como aproximadamente 1.5 mg, tal como aproximadamente 1.6 mg, tal como aproximadamente 1.7 mg, tal como aproximadamente 1.8 mg, tal como aproximadamente 1.9 mg, tal como aproximadamente 2.0 mg, tal como aproximadamente 2.1 mg, tal como aproximadamente 2.2 mg, tal como aproximadamente 2.3 mg, tal como aproximadamente 2.4 mg, tal como aproximadamente 2.5 mg, tal como aproximadamente 2.6 mg, tal como aproximadamente 2.7 mg, tal como aproximadamente 2.8 mg, tal como aproximadamente 2.9 mg, tal como aproximadamente 3.0 mg.

51. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-50, en donde dicha semaglutida tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

52. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-51, en donde dicho tampón fosfato se selecciona del grupo que consiste en dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y fosfato de trisodio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio y fosfato de tripotasio.

53. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-52, en donde dicho tampón fosfato es hidrogenofosfato de disodio dihidratado.

54. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-53, en donde la concentración del tampón fosfato es por encima de 15 mM y menos de o igual a 45 mM, tal como fosfato 16-45 mM, tal como 20-45 mM, tal como 20-40 mM, tal como 25-45 mM, tal como 25-40 mM, tal como 20-35 mM, tal como 20-30 mM, tal como 25-35 mM, tal como aproximadamente 30 mM.

55. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-54, que comprende además histidina.

56. La formulación de semaglutida de acuerdo con la modalidad 55, en donde la concentración de histidina es menos de aproximadamente 20 mM, tal como 1-20 mM, tal como 5-15 mM, tal como 8-12 mM, tal como aproximadamente 10 mM.

57. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-56, que comprende además un agente de tonicidad.
58. La formulación de semaglutida de acuerdo con la modalidad 57, en donde el agente de tonicidad se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, cloruro de potasio y/o cloruro de sodio.
59. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 57-58, en donde el agente de tonicidad es cloruro de sodio.
60. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 57-58, en donde el agente de tonicidad es cloruro de potasio.
61. La formulación de semaglutida de acuerdo con la modalidad anterior, en donde el agente de tonicidad es cloruro de sodio y cloruro de potasio.
62. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 57-61, en donde la concentración del agente de tonicidad es tal como para alcanzar la isotonicidad.
63. La formulación farmacéutica de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 59, 61 o 62, en donde la concentración de cloruro de sodio es 4.5-8.5 mg/ml, tal como 5.0-8.5 mg/ml, tal como 5.5-8.5 mg/ml, tal como 6.0-8.5 mg/ml, tal como 7.0-8.25 mg/ml, tal como 4.5-7.0, tal como 5.0-7.5 mg/ml, tal como 5.0-7.0 mg/ml, tal como 5.5-7 mg/ml, tal como 6.4-7.9 mg/ml, tal como 6.4-7.5 mg/ml, tal como 6-7 mg/ml, tal como por encima de 6.4 mg/ml, tal como aproximadamente 5.4 mg/ml, tal como aproximadamente 6.4 mg/ml, tal como aproximadamente 6.7 mg/ml.
64. La formulación farmacéutica de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 60-62, en donde la concentración de cloruro de potasio es 5.5-11 mg/ml, tal como aproximadamente 8.2 mg/ml.
65. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-64, que comprende más de 90 % p/p de agua, tal como 90-99 % p/p de agua, tal como 91-99 % p/p de agua, tal como 92-99 % p/p de agua, tal como 93-99 % p/p de agua, tal como 94-99 % p/p de agua, tal como 95-99 % p/p de agua, tal como 96-99 % p/p de agua, tal como 97-99 % p/p de agua, tal como 98-99 % p/p de agua; tal como al menos 91 % p/p de agua, tal como al menos 92 % p/p de agua, tal como al menos 93 % p/p de agua, tal como al menos 94 % p/p de agua, tal como aproximadamente 95 % p/p de agua, tal como al menos

95 % p/p de agua, tal como aproximadamente 96 % p/p de agua, tal como al menos 96 % p/p de agua, tal como aproximadamente 97 % p/p de agua, tal como al menos 97 % p/p de agua, tal como aproximadamente 98 % p/p, tal como al menos 98 % p/p de agua.

66. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-65, en donde dicha formulación comprende uno o más agentes para ajustar el pH, tales como HCl o NaOH.

67. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-66, en donde dicha formulación no comprende un conservante.

68. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-67, en donde dicha formulación tiene un pH de aproximadamente 7.4.

69. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, en donde dicha formulación es para la administración parenteral.

70. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, en donde dicha formulación es para la administración subcutánea.

71. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, para su uso en un dispositivo de inyección.

72. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, en donde se generan menos impurezas durante el almacenamiento.

73. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, en donde se generan menos HMWP durante el almacenamiento.

74. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, en donde se obtiene una estabilidad química mejorada de la formulación.

75. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, para su uso en medicina.

76. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o enfermedades cardiovasculares.

77. La formulación farmacéutica acuosa de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

78. La formulación farmacéutica acuosa de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o enfermedades cardiovasculares.

79. Un dispositivo médico que comprende semaglutida en una primera cámara y cagrilintida en una segunda cámara, tal como una dosis única de semaglutida en una primera cámara y una dosis única de cagrilintida en una segunda cámara.

80. Un dispositivo médico que comprende una primera cámara y una segunda cámara, en donde la primera cámara comprende la formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 43-68 y la segunda cámara comprende la formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38.

81. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-80, que comprende además una porción de pared que se extiende a lo largo de un eje de referencia entre un extremo distal y un extremo proximal, en donde la primera cámara y la segunda cámara están dispuestas en serie a lo largo del eje de referencia dentro de la porción de la pared, de manera que la primera cámara constituye una cámara distal y la segunda cámara constituye una cámara proximal.

82. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 80-81, que comprende la formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 43-68 en una cámara distal y la formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38 en una cámara proximal.

83. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-82, en donde la formulación de cagrilintida comprende ácido láctico/lactato, ácido acético/acetato o ácido glutámico/glutamato como un tampón (pH 3.5-4.5).

84. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-83, en donde la formulación de cagrilintida comprende ácido glutámico/glutamato como un tampón.

85. El dispositivo médico de acuerdo con la modalidad 84, en donde la formulación de cagrilintida comprende además

- glicerol, manitol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa o trehalosa,
- NaOH/HCl para alcanzar un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0,

- agua.

86. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-85, en donde la formulación de cagrilintida comprende:

- cagrilintida en una concentración de 0.1-20 mg/ml, tal como 0.32-18 mg/ml;
- ácido glutámico/glutamato en una concentración de 2-10 mM, tal como 2.5-5 mM, tal como aproximadamente 5 mM;
- NaOH/HCl para alcanzar un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0;
- agua.

87. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-83, en donde la formulación que comprende cagrilintida comprende además

- ácido láctico/lactato,
- glicerol, manitol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa o trehalosa,
- NaOH/HCl para alcanzar un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0,
- agua.

88. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-83, en donde la formulación que comprende cagrilintida comprende:

- cagrilintida en una concentración de 0.1-20 mg/ml, tal como 0.32-18 mg/ml,
- ácido láctico/lactato, 2.5-10 mM, tal como aproximadamente 5 mM,
- glicerol para obtener la isotonicidad, tal como 24 mg/ml,
- NaOH/HCl para alcanzar un pH de 3.5-4.5, tal como aproximadamente pH 4.0,
- agua.

89. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-88, que comprende 400-600 µl, preferentemente, aproximadamente 500-550 µl, de dicha formulación de semaglutida en su cámara distal y 200-300 µl, preferentemente, aproximadamente 250-300 µl, de dicha formulación de cagrilintida en su cámara proximal.

90. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-89, en donde la concentración de cagrilintida en la formulación en la cámara proximal es mayor que la concentración de la semaglutida en la formulación en la cámara distal.

91. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-90, para su uso en medicina.

92. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 79-90, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la obesidad, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedades cardiovasculares y enfermedad de Alzheimer.

93. Un dispositivo médico que comprende una formulación que comprende 0.1-10 mg/ml de semaglutida en una primera cámara y una formulación que comprende 0.1-20 mg/ml de cagrilintida en una segunda cámara, para su uso en el tratamiento de sujetos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o mayor (obesidad), o sujetos con un IMC inicial de 27 kg/m² o mayor (sobrepeso) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

94. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, y la formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38 para su uso en medicina.

95. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68 y la formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la obesidad, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedades cardiovasculares y/o enfermedad de Alzheimer.

96. La formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68 y la formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, para su uso en el tratamiento de sujetos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o mayor (obesidad), o sujetos con un IMC inicial de 27 kg/m² o mayor (sobrepeso) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

97. Un método para la prevención y/o tratamiento de la obesidad, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedades cardiovasculares y/o enfermedad de Alzheimer, en donde la formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68 y la formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, se administra a un sujeto que lo necesita.

98. Un método para la prevención y/o tratamiento de sujetos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o mayor (obesidad), o sujetos con un IMC inicial de 27

kg/m² o mayor (sobrepeso) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, en donde la formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68 y la formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, se administran a un sujeto que lo necesita.

99. Una combinación efectiva de dosis fija de 0.08-5.0 mg de cagrilintida y 0.125-5.0 mg de semaglutida para su uso en un método para el tratamiento de sujetos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o mayor (obesidad), o sujetos con un IMC inicial de 27 kg/m² o mayor (sobrepeso) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, en donde las formulaciones de cagrilintida y la semaglutida se administran por vía parenteral, tal como por vía subcutánea, en una inyección única.

100. La formulación de cagrilintida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38 y la formulación de semaglutida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 45-68, para su uso en un método para el tratamiento de sujetos con sujetos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o mayor (obesidad), o sujetos con un IMC inicial de 27 kg/m² o mayor (sobrepeso) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, en donde dichas formulaciones de cagrilintida y semaglutida se administran por vía parenteral, tal como por vía subcutánea, en una inyección única.

101. Una formulación que comprende 0.1-20 mg/ml de cagrilintida y una formulación que comprende 0.1-10 mg/ml de semaglutida para su uso en un método para el tratamiento de sujetos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o más (obesidad), o sujetos con un IMC inicial de 27 kg/m² o más (sobrepeso) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, en donde las formulaciones de cagrilintida y semaglutida se administran por vía parenteral, tal como por vía subcutánea, en una inyección única.

102. El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-101, en donde la dosis de cagrilintida administrada en dicha inyección única es de 0.16 mg a 4.5 mg por semana, tal como aproximadamente 0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 1.2 mg, 1.7 mg, 2.4 mg o 4.5 mg.

103. El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-102, en donde la dosis de semaglutida administrada en dicha inyección única es aproximadamente 0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 1.7 mg o 2.4 mg.

104. El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-103, en donde la relación (en mg) de cagrilintida con respecto a semaglutida administrada es aproximadamente 1:1.

105.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-103, en donde la relación (en mg) de cagrilintida con respecto a semaglutida administrada es aproximadamente 1:2.

106.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-104, en donde la dosis de cagrilintida administrada es 0.25 mg y la dosis de semaglutida administrada es 0.25 mg.

107.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-104, en donde la dosis de cagrilintida administrada es 0.5 mg y la dosis de semaglutida administrada es 0.5 mg.

108.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-104, en donde la dosis de cagrilintida administrada es 1.0 mg y la dosis de semaglutida administrada es 1.0 mg.

109.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-104, en donde la dosis de cagrilintida administrada es 1.7 mg y la dosis de semaglutida administrada es 1.7 mg.

110.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-104, en donde la dosis de cagrilintida administrada es 2.4 mg y la dosis de semaglutida administrada es 2.4 mg.

111.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-103 o 105, en donde la dosis de cagrilintida administrada es 1.2 mg y la dosis de semaglutida administrada es 2.4 mg.

112.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-111, en donde las formulaciones de cagrilintida y semaglutida se administran, en una inyección única, aproximadamente una vez a la semana, tal como una vez cada 5-9 días, tal como una vez cada 6-8 días, preferentemente, una vez cada 7 días.

113.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-112, en donde:

- se administran 0.25 mg de cagrilintida y 0.25 mg de semaglutida una vez a la semana durante cuatro semanas (semanas 0-3); y
- se administran 0.5 mg de cagrilintida y 0.5 de semaglutida una vez a la semana durante cuatro semanas (semanas 4-7); y
- se administran 1.0 mg de cagrilintida y 1.0 de semaglutida una vez a la semana durante las cuatro semanas (semanas 8-11); y
- se administran 1.7 mg de cagrilintida y 1.7 mg de semaglutida una vez a la semana durante las cuatro semanas (semanas 12-15); y
- en adelante, se administran 2.4 mg de cagrilintida y 2.4 mg de semaglutida una vez a la semana.

114.El uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 91-113, en donde la combinación de dosis fija de semaglutida y cagrilintida da como resultado >15 % de pérdida de peso en las 26 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

EJEMPLOS

Todas las composiciones del producto farmacéutico (DP) semaglutida se prepararon mediante la disolución del tampón (hidrogenofosfato de disodio, dihidratado), el agente de tonicidad (propilenglicol o NaCl), e histidina (cuando fue relevante) en agua, y el pH se ajustó a aproximadamente 7.4 mediante el uso de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. Se disolvió en ella la sustancia farmacéutica semaglutida (DS), se ajustó el pH según fue necesario a 7.4 mediante el uso de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico, y la composición se esterilizó mediante filtración a través de un filtro estéril de 0.22 µm.

Todas las composiciones del producto farmacéutico (DP) cagrilintida se prepararon mediante la disolución del tampón y el agente de tonicidad en agua, y el pH se ajustó a aproximadamente 7.4 mediante el uso de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. Se disolvió en ella la sustancia farmacéutica cagrilintida (DS), se ajustó el pH según fue necesario a 4.0 mediante el uso de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico, y la composición se esterilizó mediante filtración a través de un filtro estéril de 0.22 µm.

Cuando se mencionan émbolos de goma de clorobutilo, se usó el tipo sin una cavidad, es decir, la geometría fue similar al émbolo distal 8 mostrado en la Figura 1, independientemente de si sirvió como un émbolo distal o proximal.

Ejemplo 1: Investigación de las velocidades de formación de especies de proteínas de alto peso molecular (HMWP) en las formulaciones de cagrilintida con diferentes sustancias tampón o agentes de tonicidad

Se realizó un experimento para determinar la sustancia o sustancias tampón óptimas, así como también el agente o agentes de tonicidad óptimos, para la formulación del producto farmacéutico cagrilintida a pH 4.0 con respecto a la velocidad de formación de impurezas de proteínas de alto peso molecular (HMWP). En general, el nivel de HMWP en las formulaciones farmacéuticas de péptidos o proteínas es un parámetro importante a considerar como parte de la evaluación de la estabilidad de la formulación, y debe minimizarse la velocidad de formación de esta impureza durante el almacenamiento.

Para la investigación de la sustancia tampón, se prepararon un total de 38 formulaciones de cagrilintida con la siguiente composición general:

- Para la investigación del agente de tonicidad, se prepararon un total de seis (6) formulaciones de cagrilintida, con la siguiente composición:

- Tabla 1-1: Descripción general de las formulaciones de cagrilintida incluidas en la investigación de la sustancia tampón.

[illegible]

cagrilintida												
4.0 mg/ml de cagrilintida	–	–	–	–	–	–	–	X	–	–	X	–
9.6 mg/ml de cagrilintida	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
18 mg/ml de cagrilintida	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

(X): Se incluyó en el estudio la combinación indicada de concentración de cagrilintida y sustancia tampón y concentración.

(–): No se estudió la combinación indicada de concentración de cagrilintida y sustancia tampón y concentración.

¹ Añadido como acetato de sodio, trihidratado.

² Añadido como ácido benzoico

³ Añadido como ácido l-glutámico

⁴ Añadido como una solución de l-lactato de sodio al 50 % p/p.

Cada formulación se filtró de forma estéril y se llenó en una multiplicidad de jeringas de vidrio de manera que cada jeringa contenía aproximadamente 280 µl de la formulación de cagrilintida, encerrada por dos émbolos de goma de clorobutilo para obtener una configuración de formulación líquida y materiales de empaque primarios correspondientes a la cámara proximal de la jeringa de doble cámara previamente cargada descrita en la sección titulada “Dispositivos médicos adecuados” y como se muestra en la Figura 1.

Cada jeringa se almacenó a 37 ± 2 °C durante 12 semanas y se analizaron muestras para determinar el contenido de HMWP en el tiempo cero y después de 6, 8 y 12 semanas de almacenamiento.

El análisis de HMWP es un método de cromatografía líquida de alto rendimiento con exclusión por tamaño (SE-HPLC), donde las especies de HMWP se separan de la forma peptídica principal. El análisis se realizó mediante el uso de una columna HMWP de WATERS, 7.8 x 300 mm. Las muestras formuladas a una concentración de cagrilintida de 9.6 mg/ml o 18 mg/ml se diluyeron en una solución de fosfato 0.09 M a pH 3.6 a una concentración de 1 mg/ml antes de la inyección. Las muestras formuladas a una concentración de cagrilintida de 0.6 mg/ml se inyectaron tal cual. El volumen de inyección fue 10 µl, y se usó cloruro de sodio 500 mM, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado

10 mM, ácido fosfórico 5 mM con 2-propanol al 50 % (v/v) como eluyente isocrático. El flujo fue 0.5 ml/min y se obtuvo la detección UV a una longitud de onda de 215 nm. El contenido de HMWP (en por ciento del contenido total de péptidos) se calcula como el área del pico de HMWP dividido por el área total de los picos de HMWP y principales, multiplicado por 100 %.

La velocidad de formación de HMWP para cada una de las formulaciones investigadas se calculó como la pendiente de la función de regresión lineal del contenido de HMWP (en por ciento) en función del tiempo (en semanas).

Los resultados de la investigación de la sustancia tampón se presentan en la Tabla 1-2.

Tabla 1-2: Velocidades de formación de HMWP (por ciento por semana) a 37 °C para cada sustancia tampón a cada concentración de tampón y concentración de cagrilintida.

	Sustancia tampón y concentración					
	Acetato			Benzoato		
	2.5 mM	5 mM	10 mM	2.5 mM	5 mM	10 mM
0.6 mg/ml de cagrilintida	0.052	0.043	0.043	0.33	0.28	0.13
9.6 mg/ml de cagrilintida	0.077	0.060	0.057	0.19	0.15	0.13
18 mg/ml de cagrilintida	0.069	0.075	0.074	0.11	0.17	0.24
	Sustancia tampón y concentración					
	Glutamato			Lactato		
	2.5 mM	5 mM	10 mM	2.5 mM	5 mM	10 mM
0.6 mg/ml de cagrilintida	0.024	0.024	0.026	0.031	0.031	0.031
4.0 mg/ml de cagrilintida	—	0.038	—	—	0.041	—
9.6 mg/ml de cagrilintida	0.057	0.045	0.045	0.063	0.047	0.048
18 mg/ml de cagrilintida	0.056	0.060	0.045	0.061	0.085	0.075

(-): Combinación no estudiada.

Puede observarse lo siguiente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 1-2:

- En cada una de las combinaciones investigadas de concentración de tampón y concentración de cagrilintida, el glutamato dio lugar a las velocidades de formación de HMWP más bajas en comparación con las otras sustancias tampón.
- En cada una de las combinaciones investigadas de la concentración de tampón y concentración de cagrilintida en las que se investigó el benzoato, el benzoato dio lugar a las velocidades de formación de HMWP más altas en comparación con las otras sustancias tampón.

- En cada una de las combinaciones investigadas de concentración de tampón y concentración de cagrilintida donde se investigaron los cuatro tampones, se observó que la formulación con acetato o lactato como sustancia tampón tenía una velocidad de formación de HMWP más cercana a la de la formulación con glutamato en comparación con la de la formulación con benzoato.
- En cada una de las combinaciones con una concentración de cagrilintida de hasta 9.6 mg/ml donde se investigaron todos los tampones, la formulación con lactato exhibió una velocidad de formación de HMWP más baja en comparación con la de la correspondiente formulación con acetato.
- En cada una de las combinaciones de una concentración de tampón en el intervalo de 5-10 mM y una concentración de cagrilintida de 18 mg/ml, la formulación con acetato exhibió una velocidad de formación de HMWP más baja en comparación con la de la formulación con lactato, mientras que en la combinación de una concentración de tampón de 2.5 mM y una concentración de cagrilintida de 18 mg/ml, la formulación con lactato exhibió una velocidad de formación de HMWP más baja en comparación con la de la formulación con acetato.

Sorprendentemente, los datos muestran que elegir glutamato en lugar de acetato, benzoato o lactato como sustancia tampón en la formulación de cagrilintida da consistentemente como resultado la velocidad de formación de HMWP más baja, lo que significa que da como resultado la formulación de cagrilintida más estable basada en este parámetro.

Además, cuando la concentración de cagrilintida es 9.6 mg/ml y la sustancia tampón es glutamato o lactato, los datos muestran que aumentar la concentración de tampón de 2.5 mM a 5 mM da como resultado una velocidad de formación de HMWP más baja, sin embargo, un aumento adicional a 10 mM no da como resultado una disminución adicional en la velocidad de formación de HMWP.

Además, los datos muestran sorprendentemente que elegir benzoato en lugar de acetato, glutamato o lactato como agente tampón en la formulación de cagrilintida da consistentemente como resultado la velocidad de formación de HMWP más alta, lo que significa que da como resultado la formulación de cagrilintida menos estable basada en este parámetro.

Además, los datos muestran que la elección de lactato como sustancia tampón en el intervalo de concentración de 2.5-5 mM a una concentración de cagrilintida de 9.6 mg/ml da como resultado una velocidad de formación de HMWP más baja en comparación con la velocidad si se elige acetato como sustancia tampón en el mismo intervalo de concentración, lo que significa que da como resultado una formulación de cagrilintida más estable basada en este parámetro.

Los resultados de la investigación con diferentes agentes de tonicidad en una formulación de 9.6 mg/ml de cagrilintida tamponada con glutamato 5 mM se presentan en la Tabla 1-3.

Tabla 1-3: Velocidades de formación de HMWP (por ciento por semana) a 37 °C para cada agente de tonicidad

Glicerol	Manitol	Propilenglicol	Sorbitol	Sacarosa	Trehalosa
0.045	0.048	0.043	0.046	0.050	0.046

Los resultados en la Tabla 1-3 muestran que el glicerol y el propilenglicol dieron lugar a las velocidades de formación de HMWP más bajas; sin embargo, las velocidades están en niveles comparables para los seis agentes de tonicidad investigados. Por tanto, puede concluirse que los seis agentes de tonicidad pueden usarse sin comprometer la estabilidad de la formulación de cagrilintida basado en este parámetro.

Ejemplo 2: Investigación de la estabilidad física de las formulaciones de cagrilintida con diferentes sustancias tampón

Las formulaciones farmacéuticas líquidas inyectables deben permanecer físicamente estables durante la vida útil del producto, preferentemente, con la posibilidad de tolerar un período en condiciones forzadas, tales como temperaturas más altas y mayor estrés físico en comparación con las condiciones recomendadas de almacenamiento a largo plazo (almacenadas típicamente en reposo a 2-8 °C). Esto permitirá a los pacientes llevar consigo sus medicamentos, por ejemplo, cuando viajan, lo que aumenta de esta manera tanto la seguridad del paciente como la adherencia del paciente a la medicación.

Se realizó un experimento para determinar la sustancia o sustancias tampón óptimas para la formulación del producto farmacéutico cagrilintida a pH 4.0 con respecto a la estabilidad física de la formulación, medida como el desarrollo en el tiempo de los siguientes parámetros:

- La cantidad de partículas microscópicas presentes en la formulación

- La presencia de fibrillas amiloides en la formulación

La cantidad de partículas microscópicas es un parámetro de seguridad importante a considerar en los productos farmacéuticos inyectables, y cualquier desarrollo de este parámetro para los productos farmacéuticos de péptidos o proteínas, tales como la cagrilintida, debe minimizarse. La cagrilintida es un análogo de la hormona amilina que se conoce que puede formar fibrillas amiloides. La formación de dichas fibrillas debe evitarse en productos farmacéuticos de péptidos o proteínas parenterales para minimizar el riesgo de reacciones de inmunogenicidad en el paciente.

Las sustancias tampón investigadas fueron acetato, benzoato, glutamato y lactato, ya que estos tampones tienen un valor de pK_a cercano al pH objetivo de 4.0 de la cagrilintida.

Se prepararon cuatro (4) formulaciones de cagrilintida con la siguiente composición, que difieren solo en la sustancia tampón:

- Cagrilintida: 9.6 mg/ml.
- Una de las sustancias tampón siguientes en una concentración de 5 mM:
 - o Acetato (añadido como acetato de sodio, trihidratado)
 - o Benzoato (añadido como ácido benzoico)
 - o Glutamato (añadido como ácido l-glutámico)
 - o Lactato (añadido como una solución de l-lactato de sodio al 50 % p/p)
- Glicerol: 24 mg/ml
- Ácido clorhídrico (HCl), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Hidróxido de sodio (NaOH), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Agua para inyección (WFI) como solvente.

Cada formulación se filtró de forma estéril y se llenó en una multiplicidad de jeringas de vidrio de manera que cada jeringa contenía aproximadamente 280 μ l de la formulación de cagrilintida, encerrada por dos émbolos de goma de clorobutilo para obtener una configuración de formulación líquida y materiales de empaque primarios correspondientes a la cámara proximal de la jeringa de doble cámara previamente cargada descrita en la sección titulada “Dispositivos médicos adecuados” y como se muestra en la Figura 1. Los émbolos se insertaron de manera que estuvieran presentes aproximadamente 100 μ l de aire con el producto de cagrilintida encerrado por los dos émbolos.

Todas las jeringas se almacenaron en condiciones de almacenamiento forzadas, definidas en el presente experimento como:

- Temperatura: 37 ± 2 °C
- Estrés físico: Durante el período de almacenamiento, como se especifica en la Tabla 2-1, todas las jeringas se sometieron a inversiones de un extremo a otro, es decir, inversión de 180° hacia adelante y hacia atrás, para permitir que el producto se desplazara hacia adelante y hacia atrás entre los dos émbolos. Las rotaciones se realizaron a temperatura ambiente a una velocidad de aproximadamente 1 segundo por inversión completa (hacia arriba y hacia abajo). La frecuencia y el número de rotaciones que se indican en la Tabla 2-1 corresponden a un promedio de 100 inversiones completas por día, cinco días a la semana.
- Período: Hasta 28 días (ver la Tabla 2-2)

Tabla 2-1. Frecuencia y número de inversiones completas realizadas durante el período de estudio

Núm. día	Núm. de inversiones completas	Núm. día	Núm. de inversiones completas
0	100 ^{A)}	14	100 ^{A)}
1	100	15	100
2	100	16	100
3	100	17	200
4	100	18	—
5	—	19	—
6	—	20	—
7	100	21	100 ^{A)}
8	100	22	100
9	100	23	100
10	200	24	200
11	—	25	—
12	—	26	—
13	—	27	—

(—): No se realizó ninguna inversión.

^{A)} Inversiones realizadas después del muestreo para análisis de acuerdo con la Tabla 2-2.

En los puntos temporales indicados en la Tabla 2-2, se analizaron muestras para cada una de las cuatro formulaciones de cagrilintida para determinar,

- Contenido de partículas microscópicas, analizado con obtención de imágenes en microflujo (MFI)

- Presencia de fibrillas de péptido amiloides, analizadas con un ensayo de fluorescencia de tioflavina-T (ThT)

Para el análisis del contenido de partículas microscópicas se empleó un método MFI; ver, por ejemplo, Sharma, D.K. y otros. AAPS J. (2010), 12: 455-464 para obtener más detalles sobre los principios de la técnica MFI. Se empleó el siguiente procedimiento para cada muestra:

- El experimento se realizó a temperatura ambiente.
- El contenido de tres jeringas se combinó en un contenedor de muestra.
- El líquido de cada jeringa se extrajo al retirar primero el émbolo trasero (proximal) mediante succión al vacío y después pipetear el líquido en el contenedor de muestra.
- La muestra se transfirió a una placa de 96 pocillos profundos que se insertó en la unidad de manipulación de muestras (Bot1) de un aparato Protein Simple MFI™ 5200 equipado con una celda de flujo estándar de Protein Simple MFI™ de 100 μm .
- La muestra se analizó mediante la configuración estándar del sistema MFI, lo que implica que el líquido se pipeteó a un depósito conectado a una celda de flujo, el líquido se iluminó mediante una fuente de luz LED (470 nm) y una cámara digital a través de ópticas de aumento registró el contenido de la celda de flujo como imágenes de campo brillante a lo largo del experimento. La adquisición de datos se logró mediante el uso del software Protein Simple MVSS. La corriente de imágenes registradas de toda la corrida se procesó mediante el software patentado de Novo Nordisk validado MFI Data Validator de manera que se obtuvieron el número de partículas individuales de tamaño $>2\ \mu\text{m}$, $>5\ \mu\text{m}$, $>10\ \mu\text{m}$ y $>25\ \mu\text{m}$ (normalizados a recuentos por ml de líquido analizado). El tamaño de partícula se definió como el diámetro circular equivalente (ECD).

El análisis de la presencia de fibrillas peptídicas se basa en las características de fluorescencia de la sonda ThT, que muestra una baja fluorescencia en el estado no unido/estado unido al péptido natural, pero una alta fluorescencia cuando se une a las fibrillas peptídicas, así como también un desplazamiento al rojo en la longitud de onda de máxima fluorescencia tras la unión a las fibrillas. Se empleó el siguiente procedimiento para cada muestra:

- El experimento se realizó a 25 °C.

- El contenido de 2 o 3 jeringas, según sea necesario para obtener al menos 500 µl en total, se combinó en un contenedor de muestra.
- El líquido de cada jeringa se extrajo al retirar primero el émbolo trasero (proximal) mediante succión al vacío y después pipetear el líquido en el contenedor de muestra.
- Subsecuentemente, se mezclaron 500 µl de la muestra con aproximadamente 9 µl de una solución madre de ThT en un contenedor de muestra separado, para dar una concentración de ThT final de 20 µM.
- La muestra se dejó incubar en la oscuridad durante 25 min a temperatura ambiente.
- Se transfirió una muestra de 200 µl a un pocillo en una placa de microvaloración de 96 pocillos.
- Las muestras se midieron en un lector de placas de fluorescencia BMG CLARIOstar equipado con monocromadores tanto para excitación como para emisión mediante el uso de 440 nm y 470-550 nm, respectivamente.
- La adquisición de datos se logró mediante el uso del software CLARIOstar Control.
- Se observó que la emisión máxima en el presente ensayo se produjo a una longitud de onda de aproximadamente 485 nm; por lo tanto, el resultado de cada análisis se informó como la fluorescencia de ThT a 485 nm, expresada en Unidades de Fluorescencia Relativa (RFU).

Tabla 2-2: Protocolo de muestreo

Análisis	Tampón 5 mM en la formulación de cagrilintida	Punto temporal (días)						
		0	11	14	18	21	25	28
Contenido de partículas microscópicas	Acetato	X	X	X	X	–	–	–
	Benzoato ^{A)}	X	X	X	–	–	–	–
	Glutamato	X	X	X	X	–	–	–
	Lactato	X	X	X	X	–	–	–
Fluorescencia de ThT	Acetato	X	X	X	X	X	X	X
	Benzoato ^{A)}	X	X	X	X	X	–	–
	Glutamato	X	X	X	X	X	X	X
	Lactato	X	X	X	X	X	X	X

(X): Muestreo realizado

(–): Muestreo no realizado

^{A)} Para la formulación de cagrilintida tamponada con benzoato, se interrumpió el muestreo antes que para las otras formulaciones porque se observaron aumentos rápidos en el contenido de partículas y la fluorescencia de ThT.

Los resultados del contenido de partículas microscópicas en cada punto de muestreo analizado con MFI se muestran en la Tabla 2-3.

Tabla 2–3. Recuentos de partículas microscópicas por ml de líquido analizado en formulaciones de cagrilintida con diferentes tampones, en función del tiempo en condiciones de almacenamiento forzadas. Los resultados se dividen en los grupos de tamaño de partícula, $>2\ \mu\text{m}$, $>5\ \mu\text{m}$, $>10\ \mu\text{m}$ y $>25\ \mu\text{m}$ (diámetro circular equivalente, ECD) y se redondean al valor entero más cercano.

Tampón 5 mM	Punto temporal (días)			
	0	11	14	18
	Tamaño de partícula $>2\ \mu\text{m}$			
Acetato	2,706	7,551	6,973	34,336
Benzoato	3,802	28,619	64,606	–
Glutamato	1,154	2,748	4,181	12,596
Lactato	1,273	4,475	11,608	25,654
	Tamaño de partícula $>5\ \mu\text{m}$			
Acetato	344	1,311	1,858	7,681
Benzoato	191	7,773	18,886	–
Glutamato	57	650	852	4,326
Lactato	252	879	3,453	6,802
	Tamaño de partícula $>10\ \mu\text{m}$			
Acetato	38	103	399	1,513
Benzoato	11	1,483	3,700	–
Glutamato	4	54	191	971
Lactato	57	23	751	1,586
	Tamaño de partícula $>25\ \mu\text{m}$			
Acetato	0	4	134	336
Benzoato	0	180	432	–
Glutamato	0	0	11	38
Lactato	8	0	31	92

(–): No sometido a prueba, ya que el experimento se interrumpió para el benzoato después de 14 días.

Puede verse a partir de la Tabla 2-3 que después de 14 y 18 días, los recuentos de partículas en todos los intervalos de tamaño son más bajos para la formulación de cagrilintida tamponada con glutamato. Además, hasta el punto temporal de 14 días inclusive, los recuentos de partículas para la formulación de cagrilintida tamponada con glutamato permanecen en niveles bajos, sólo ligeramente por encima de los niveles del tiempo cero;

los recuentos no parecen acelerarse hasta el punto temporal de los 18 días. En comparación, se observa un claro aumento en el recuento de partículas ya en el punto temporal de 11 días para el benzoato, o en el punto temporal de 14 días para acetato y lactato.

También es evidente que los recuentos de partículas aumentan más rápidamente en la formulación con benzoato como agente tampón; después de 14 días, los recuentos de partículas fueron claramente más altos para el benzoato que después de 18 días para cualquiera de los otros tampones. El muestreo para el análisis del contenido de partículas microscópicas se interrumpió para la formulación tamponada con benzoato después de 14 días, en parte porque en ese punto temporal el nivel de partículas microscópicas ya había aumentado muy rápidamente (ver la Tabla 2-3), y en parte porque se detectaron partículas visibles al inspeccionar muestras del punto temporal de 18 días visualmente a aproximadamente 10,000 lux; no se observaron partículas visibles para ninguno de los otros tampones durante la duración de este experimento (hasta 28 días cuando se incluye la parte del estudio que comprende el análisis de fluorescencia de ThT).

Después de 18 días, los recuentos de partículas para acetato y lactato estaban aproximadamente a la par para los tamaños de partículas >5 y >10 μm , mientras que para >2 y >25 μm , los recuentos de partículas fueron mayores para el acetato en comparación con el lactato.

Basado en los recuentos de partículas microscópicas, puede concluirse por tanto que,

- La formulación de cagrilintida tamponada con glutamato 5 mM conserva sorprendentemente su estabilidad física durante un período más largo en condiciones de almacenamiento forzadas en comparación con acetato, benzoato o lactato.
- Por un claro margen, la formulación de cagrilintida tamponada con benzoato 5 mM muestra sorprendentemente el grado más bajo de estabilidad física en comparación con los otros tampones, tanto por tener el inicio más rápido como por los niveles más altos de formación de partículas visibles y microscópicas
- Las formulaciones de cagrilintida con acetato y lactato muestran estabilidades físicas comparables, y el lactato proporciona una estabilidad ligeramente más favorable en comparación con el acetato.

Los resultados de la presencia de fibrillas amiloides en cada punto de muestreo, medidos con el ensayo de fluorescencia de ThT, se muestran en la Tabla 2-4.

Tabla 2–4. Fluorescencia de ThT (en RFU) a 485 nm en formulaciones de cagrilintida con diferentes tampones, en función del tiempo en condiciones de almacenamiento forzadas

Tampón 5 mM	Punto temporal (días)						
	0	11	14	18	21	25	28
Acetato	639	792	700	819	1,522	2,013	2,749
Benzoato	811	1,043	3,205	3,161	5,336	–	–
Glutamato	574	650	597	634	793	785	816
Lactato	622	685	708	746	858	1,159	1,286

(–): No sometido a prueba, ya que el experimento se interrumpió para el benzoato después de 21 días.

Puede verse a partir de la Tabla 2-4 que después de 28 días en condiciones de almacenamiento forzadas, la formulación de cagrilintida con glutamato conserva un nivel de fluorescencia comparable o ligeramente superior al nivel de tiempo cero. Cuando se tampona con lactato, se observa un aumento ligeramente mayor después de 25 días, y alcanza un nivel aproximadamente el doble de alto en el día 28 en comparación con el tiempo cero. Se observa un aumento mucho mayor en la fluorescencia para la formulación tamponada con acetato, con un rápido aumento observado después del día 21 y alcanza un nivel después del día 28 por encima de cuatro veces el observado en el tiempo cero. El aumento más rápido y más grande de la fluorescencia se observa con benzoato como tampón; se observa un pequeño aumento ya después de 11 días, seguido de un gran aumento después de 14 días hasta un nivel aproximadamente cuatro veces mayor al nivel en el tiempo cero. Después de otro gran aumento de la fluorescencia medida en el punto temporal de los 21 días, se interrumpió el experimento para la formulación tamponada con benzoato; se observaron partículas visibles en las muestras en este punto temporal cuando se inspeccionaron visualmente con aproximadamente 1,000 lux.

Un aumento en el nivel de fluorescencia de ThT, en combinación con un aumento en las cantidades observadas de partículas microscópicas detectadas con el método MFI, indica que el péptido o proteína que se investiga forma fibrillas amiloides. Basado en los resultados de fluorescencia de ThT, puede concluirse por tanto que,

- La formulación de cagrilintida tamponada con glutamato permanece sorprendentemente libre o casi libre de fibrillas amiloides durante un período más largo en condiciones de almacenamiento forzadas en comparación con acetato, benzoato o lactato, y

no parece que se formen fibrillas o casi ninguna durante el período estudiado (hasta 28 días).

- La formulación de cagrilintida tamponada con lactato permanece libre o casi libre de fibrillas amiloides durante un período más largo en condiciones de almacenamiento forzadas en comparación con acetato o benzoato, y los niveles de fibrillas formadas eventualmente durante el período estudiado (observado después de 25 días) parecen ser más bajos que con acetato o benzoato al comparar los mismos puntos temporales.
- Por un claro margen, la formulación de cagrilintida tamponada con benzoato muestra sorprendentemente la mayor tendencia a formar fibrillas amiloides durante condiciones de almacenamiento forzadas en comparación con glutamato, lactato y acetato, tanto en términos de tener el inicio de formación más rápido, como en términos de mostrar el mayor nivel de fibrillas.
- La tendencia a la formación de fibrillas de la formulación tamponada con acetato durante condiciones de almacenamiento forzadas parece a partir de los niveles de fluorescencia encontrarse a medio camino entre los de las formulaciones tamponadas con glutamato y benzoato, tanto en términos del tiempo de aparición como de los niveles de fibrillas formadas.

En conclusión, el glutamato 5 mM muestra sorprendentemente una clara ventaja sobre el lactato 5 mM, el acetato 5 mM y especialmente el benzoato 5 mM como tampón, con respecto a la obtención de la formulación de cagrilintida más estable físicamente en condiciones de almacenamiento forzadas. Además, tanto el lactato 5 mM como el acetato 5 mM presentan cada uno una clara ventaja sobre el benzoato 5 mM como tampones, con respecto a la obtención de la formulación de cagrilintida más estable físicamente en condiciones de almacenamiento forzadas.

Ejemplo 3: Estabilidad física durante la inyección: el efecto de la concentración de tampón en cagrilintida sobre la formación de partículas microscópicas durante la mezcla en una jeringa de doble cámara

La concentración de tampón, por ejemplo, la concentración de glutamato o lactato en la formulación de cagrilintida debe ser lo suficientemente alta para garantizar la estabilidad del producto farmacéutico cagrilintida durante la vida útil y fuera de almacenamiento, sin embargo, tras la expulsión conjunta con semaglutida de una jeringa de doble cámara, no

debe comprometer la estabilidad física de la semaglutida, por ejemplo, mediante la inducción de la formación de partículas visibles y/o microscópicas. Dicha formación de partículas podría conducir potencialmente a una respuesta inmunogénica y/o a un perfil farmacocinético impredecible en el paciente.

Se realizó un experimento para determinar la concentración máxima factible del tampón glutamato o lactato en la formulación de cagrilintida a pH 4.0, al considerar que la mezcla con semaglutida no debería conducir a la formación de partículas visibles y/o microscópicas.

Se prepararon un total de ocho (8) formulaciones diferentes de cagrilintida a pH 4.0 con concentraciones variables de glutamato o lactato, con la siguiente composición:

- Cagrilintida: 9.6 mg/ml
- Glutamato (añadido como ácido l-glutámico) o lactato (añadido como una solución de l-lactato de sodio al 50 % p/p) en una de las siguientes concentraciones:
 - o 2.5 mM
 - o 5 mM
 - o 10 mM
 - o 40 mM

Glicerol: 24 mg/ml

- Ácido clorhídrico (HCl), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Hidróxido de sodio (NaOH), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Agua para inyección (WFI) como solvente.

Se prepararon dos (2) formulaciones de semaglutida a pH 7.4, con o sin L-histidina incluida como excipiente, con la siguiente composición:

- Semaglutida: 4.8 mg/ml
- Fosfato: 30 mM (añadido como 5.34 mg/ml de hidrogenofosfato de disodio, dihidratado)
- Histidina: 0 o 10 mM (añadida como 1.55 mg/ml de L-histidina)
- Cloruro de sodio: 6.4 mg/ml
- Ácido clorhídrico (HCl), según sea necesario para obtener un pH de 7.4
- Hidróxido de sodio (NaOH), según sea necesario para obtener un pH de 7.4
- Agua para inyección (WFI) como solvente.

Cada formulación de cagrilintida y semaglutida filtrada de forma estéril se llenó en jeringas de vidrio de doble cámara (ver Figura 1) de manera que cada jeringa contenía aproximadamente 515-525 μ l de la formulación de semaglutida en la cámara distal hacia la aguja, y aproximadamente 280 μ l de una de las formulaciones de cagrilintida en la cámara proximal encerrada por dos émbolos de goma de clorobutilo. Por tanto, se obtuvo un total de doce combinaciones diferentes de formulaciones de semaglutida y cagrilintida en jeringas de doble cámara:

- Semaglutida sin histidina, emparejada con cada una de las formulaciones de cagrilintida con glutamato (cuatro concentraciones diferentes)
- Semaglutida con 10 mM de histidina, emparejada con cada una de las formulaciones de cagrilintida con glutamato (cuatro concentraciones diferentes)
- Semaglutida con 10 mM de histidina, emparejada con cada una de las formulaciones de cagrilintida con lactato (cuatro concentraciones diferentes)

En adelante, el experimento realizado con una de dichas combinaciones se denomina un “experimento de expulsión”.

En cada experimento de expulsión, la jeringa se vació al expulsar todo el contenido de la formulación líquida a través de la aguja y hacia la celda de flujo de un aparato MFI. Se empleó el siguiente procedimiento para cada experimento de expulsión por separado:

- El experimento se realizó a temperatura ambiente.
- La punta de la aguja de la jeringa de doble cámara se conectó directamente a la celda de flujo (celda de flujo Protein Simple MFI™ 100 μ m) de un aparato Protein Simple MFI™ 4200 mediante un tubo de silicona.
- Se aplicó una fuerza al émbolo trasero (proximal) que separaba la formulación de cagrilintida del ambiente externo, de manera que se obtuvo un flujo de líquido aproximadamente constante de aproximadamente 0.17 ml/min a través de la celda de flujo del aparato MFI.
- A medida que el líquido que se expulsaba de la aguja de la jeringa pasaba a través de la celda de flujo, el líquido se iluminaba con una fuente de luz LED (470 nm) y una cámara digital a través de una óptica de aumento registraba el contenido de la celda de flujo como imágenes de campo brillante durante todo el experimento. El registro comenzó lo antes posible después del punto donde todo el aire en la zona de detección de la celda de flujo se

había desplazado por el líquido de la jeringa, y terminó lo más cerca posible del punto donde todo el contenido líquido de la jeringa se había expulsado y pasado a través de la zona de detección de la celda de flujo. La adquisición de datos se logró mediante el uso del software Protein Simple MVSS.

– El flujo de imágenes registrado de toda la corrida se procesó mediante el software validado patentado de Novo Nordisk MFI Data Validator de manera que se obtuvo el número de partículas individuales de tamaño $>10\ \mu\text{m}$ y tamaño $>25\ \mu\text{m}$ (ECD) (normalizadas a recuentos por ml de líquido analizado).

Los resultados, dados como intervalos de recuentos de partículas por ml, para cada una de las combinaciones de semaglutida y cagrilintida investigadas, se proporcionan en la Tabla 3-1.

Tabla 3-1. Número medido de partículas por ml para cada experimento de expulsión medido con MFI.

Concentración de tampón en la formulación de cagrilintida	Concentración de histidina en la formulación de semaglutida	Núm. de experimentos realizados (n)	Número (intervalo) de partículas contadas, por ml de líquido analizado	
			Tamaño $>10\ \mu\text{m}$	Tamaño $>25\ \mu\text{m}$
Glutamato 2.5 mM	0 mM	3	23-51	4-6
Glutamato 5 mM	0 mM	3	23-78	0-4
Glutamato 10 mM	0 mM	1	2,443	103
Glutamato 40 mM	0 mM	1	Aprox. 2.4×10^5 ^{A)}	Aprox. 4.7×10^4 ^{A)}
Glutamato 2.5 mM	10 mM	5	20-46	0
Glutamato 5 mM	10 mM	5	0-22	0
Glutamato 10 mM	10 mM	5	257-4,306	12-227
Glutamato 40 mM	10 mM	-	N/A ^{B)}	N/A ^{B)}
Lactato 2.5 mM	10 mM	5	2-24	0
Lactato 5 mM	10 mM	5	2-156	0-4
Lactato 10 mM	10 mM	5	0-24	0-4
Lactato 40 mM	10 mM	-	N/A ^{B)}	N/A ^{B)}

^{A)} Se observó la formación de partículas visibles durante la expulsión y, por lo tanto, los recuentos de partículas microscópicas muy altos están asociados con incertidumbre.

^{B)} N/A: No investigado con MFI. Se observó la formación de partículas visibles durante la expulsión, y por tanto, no se consideró relevante completar el análisis por MFI de los recuentos de partículas microscópicas; ver también la nota al pie B anterior.

Para permitir la comparación con el nivel de partículas de fondo de las formulaciones sin que se produzca la mezcla, en la Tabla 3-2 se muestran los recuentos de partículas para las formulaciones separadas, tal como se expulsan desde las jeringas de la misma manera que los experimentos de expulsión descritos anteriormente (normalizados a recuentos por ml).

Tabla 3-2: Niveles de partículas de fondo en cada formulación (sin mezcla de cagrilintida y semaglutida)

Formulación	Número de partículas contadas, por ml de líquido analizado	
	Tamaño >10 μm	Tamaño >25 μm
Cagrilintida, glutamato 2.5 mM (n=2)	3-8	0
Cagrilintida, glutamato 5 mM (n=2)	13-16	0-2
Cagrilintida, glutamato 10 mM (n=2)	3-29	0
Cagrilintida, glutamato 40 mM (n=2)	18-36	0
Cagrilintida, lactato 2.5 mM (n=2)	11-18	0
Cagrilintida, lactato 5 mM (n=2)	3-73	0
Cagrilintida, lactato 10 mM (n=2)	36-37	2
Cagrilintida, lactato 40 mM (n=2)	26-34	0-2
Semaglutida, histidina 0 mM (n=2)	45-64	0-27
Semaglutida, histidina 10 mM (n=2)	28-209	3

Los datos de partículas por MFI muestran que, a concentraciones de glutamato de 2.5 y 5 mM, los niveles de partículas observados son comparables a los niveles de fondo, es decir, no se observa formación de partículas como resultado de la mezcla con semaglutida. El aumento de la concentración de glutamato hasta glutamato 10 mM dio como resultado un aumento en los recuentos de partículas para ambos tamaños de partículas (>10 μm y >25 μm). El aumento de la concentración de glutamato incluso hasta 40 mM dio como resultado la formación de partículas visibles durante el experimento de expulsión, en cuyo punto el nivel de partículas microscópicas se vuelve demasiado alto para analizarlo de manera significativa con el aparato MFI.

Para el lactato, el recuento de partículas por MFI para ambos tamaños de partículas (>10 μm y >25 μm) permanece en niveles bajos y comparables tanto a concentraciones de 2.5, 5 como 10 mM, mientras que un aumento hasta 40 mM dio como resultado la formación de partículas visibles durante el experimento de expulsión.

Al comparar las formulaciones de semaglutida con histidina 0 o 10 mM, las dos formulaciones presentan niveles de partículas comparables cuando se mezclan con cada una de las cuatro formulaciones de cagrilintida con concentraciones crecientes de glutamato.

Por lo tanto, los resultados de este experimento muestran que,

- La concentración de glutamato en la formulación de cagrilintida a pH 4.0 no debe exceder los 10 mM, porque una concentración de glutamato más allá de este nivel podría provocar una formación excesiva de partículas microscópicas y, con glutamato 40 mM, incluso partículas visibles durante la inyección conjunta con una formulación de semaglutida que contiene fosfato 30 mM e histidina 0 o 10 mM a pH 7.4 con la jeringa de doble cámara. Por el contrario, la concentración de glutamato en la formulación de cagrilintida a pH 4.0 debería ser ≤ 10 mM, tal como 5 mM o 2.5 mM, ya que este nivel de glutamato no provoca la formación excesiva de partículas microscópicas durante la inyección mediante el uso de las mismas combinaciones.
- La concentración de lactato en la formulación de cagrilintida a pH 4.0 puede ser hasta al menos 10 mM, lo que incluye 2.5 mM o 5 mM, durante la inyección en combinación con una formulación de semaglutida que contiene fosfato 30 mM e histidina 10 mM a pH 7.4 con la jeringa de doble cámara, ya que esto no provocará la formación de partículas microscópicas. Sin embargo, la concentración de lactato no debe acercarse a 40 mM, ya que se formarán partículas visibles a esta concentración.
- Los resultados de este estudio de estabilidad física indican que una formulación de 4.8 mg/ml de semaglutida que contiene fosfato 30 mM puede contener opcionalmente histidina 10 mM como excipiente; la estabilidad física de la semaglutida y la cagrilintida inyectadas conjuntamente con la jeringa de doble cámara es comparable entre las formulaciones de semaglutida con histidina 0 o 10 mM.

Ejemplo 4: Estabilidad física durante la inyección: el efecto de la cagrilintida sobre la formación de partículas microscópicas durante la mezcla en la jeringa de doble cámara

En el Ejemplo 3 se encontró que si la concentración del agente tampón usado en la formulación de cagrilintida (por ejemplo, glutamato) aumentaba por encima de determinado umbral, se formarían partículas microscópicas o incluso visibles durante la expulsión conjunta desde una jeringa de doble cámara con una formulación que contenía semaglutida. El propio péptido de cagrilintida también contribuye a la capacidad tampón de

la formulación de cagrilintida; es decir, aumentar la concentración de cagrilintida conduce a un aumento de la concentración de tampón.

Se realizó un experimento con la jeringa de doble cámara para determinar si la presencia del péptido cagrilintida en la formulación de cagrilintida (a pH 4.0) conduciría a un riesgo mayor o menor de formación de partículas microscópicas durante la expulsión conjunta desde las jeringas de doble cámara con una formulación de semaglutida (a pH 7.4).

Se prepararon un total de tres (3) formulaciones diferentes de cagrilintida a pH 4.0 con concentraciones variables de cagrilintida, con la siguiente composición:

- Cagrilintida: 0, 0.5 o 9.6 mg/ml
- Glutamato: 5 mM (añadido como 0.74 mg/ml de ácido l-glutámico)
- Glicerol: 24 mg/ml
- Ácido clorhídrico (HCl), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Hidróxido de sodio (NaOH), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Agua para inyección (WFI) como solvente.

Se prepararon dos (2) formulaciones de semaglutida a pH 7.4 con la siguiente composición:

- Semaglutida: 0.5 o 4.8 mg/ml
- Fosfato: 30 mM (añadido como 5.34 mg/ml de hidrogenofosfato de disodio, dihidratado)
- Histidina: 10 mM (añadida como 1.55 mg/ml de l-histidina)
- Cloruro de sodio: 6.4 mg/ml
- Ácido clorhídrico (HCl), según sea necesario para obtener un pH de 7.4
- Hidróxido de sodio (NaOH), según sea necesario para obtener un pH de 7.4
- Agua para inyección (WFI) como solvente.

Cada formulación de cagrilintida y semaglutida se filtró de forma estéril y se llenó en jeringas de vidrio de doble cámara (ver Figura 1) de manera que cada jeringa contenía aproximadamente 520-530 µl de la formulación de semaglutida en la cámara distal hacia la aguja, y aproximadamente 270-280 µl de una de las formulaciones de cagrilintida en la cámara proximal encerrada por dos émbolos de goma de clorobutilo. Por tanto, se obtuvo un total de cuatro combinaciones diferentes de formulaciones de semaglutida y cagrilintida en jeringas de doble cámara (definidas como las combinaciones de prueba):

- 0.5 mg/ml de semaglutida emparejada con 0 mg/ml de cagrilintida

- 0.5 mg/ml de semaglutida emparejada con 0.5 mg/ml de cagrilintida
- 4.8 mg/ml de semaglutida emparejada con 0 mg/ml de cagrilintida
- 4.8 mg/ml de semaglutida emparejada con 9.6 mg/ml de cagrilintida

Además, se preparó una formulación de semaglutida con 0 mg/ml de semaglutida, es decir, un vehículo de semaglutida con una composición y pH idénticos al indicado anteriormente para las formulaciones de 0.5 mg/ml y 4.8 mg/ml de semaglutida, pero sin semaglutida añadida a la formulación. Este vehículo se usó para obtener información sobre el nivel de partículas de fondo esperado mediante las tres combinaciones siguientes (definidas como las combinaciones de fondo):

- 4.8 mg/ml de semaglutida en la cámara distal, combinada con el vehículo de semaglutida en la cámara proximal
- Vehículo de semaglutida en la cámara distal, combinado con 0.5 mg/ml de cagrilintida en la cámara proximal
- Vehículo de semaglutida en la cámara distal, combinado con 9.6 mg/ml de cagrilintida en la cámara proximal

Para cada una de las combinaciones de prueba y de fondo enumeradas anteriormente, se realizó el “experimento de expulsión” descrito en detalle en el Ejemplo 3, y se obtuvo el número de partículas individuales de tamaño $>10\ \mu\text{m}$ y tamaño $>25\ \mu\text{m}$ (ECD) con el equipo y el software MFI (normalizados a recuentos por ml de líquido analizado).

Los resultados, dados como intervalos de recuentos de partículas por ml, para cada una de las cuatro combinaciones de prueba investigadas con formulaciones de semaglutida y cagrilintida se proporcionan en la Tabla 4-1.

Tabla 4-1. Número medido de partículas por ml para cada experimento de expulsión realizado en las combinaciones de prueba, medido con MFI.

Concentración de cagrilintida (cámara proximal)	Concentración de semaglutida (cámara distal)	Núm. de experimentos realizados (n)	Número (intervalo) de partículas contadas, por ml de líquido analizado	
			Tamaño $>10\ \mu\text{m}$	Tamaño $>25\ \mu\text{m}$
0 mg/ml	0.5 mg/ml	10	0-882	0-2
0.5 mg/ml	0.5 mg/ml	9	0-30	0-7
0 mg/ml	4.8 mg/ml	4	215 hasta aprox. 1.7×10^4 ^{A)}	19-1,563 ^{A)}
9.6 mg/ml	4.8 mg/ml	10	0-71	0

A) Se observó la formación de partículas visibles en algunos casos durante la expulsión y, por lo tanto, los recuentos de partículas microscópicas muy altos están asociados con incertidumbre.

Los recuentos de partículas para las combinaciones de fondo, tal como se expulsan desde las jeringas de la misma manera que para las combinaciones descritas anteriormente, se muestran en la Tabla 4-2 (normalizadas a recuentos por ml).

Tabla 4-2. Número medido de partículas por ml para cada experimento de expulsión realizado en las combinaciones de fondo, medido con MFI.

Formulación en la cámara proximal	Formulación en la cámara distal	Núm. de experimentos realizados (n)	Número (intervalo) de partículas contadas, por ml de líquido analizado	
			Tamaño >10 μm	Tamaño >25 μm
Cagrilintida 0.5 mg/ml	Vehículo de semaglutida	10	2-72	0
Cagrilintida 9.6 mg/ml	Vehículo de semaglutida	10	4-66	0-4
Vehículo de semaglutida	Semaglutida 4.8 mg/ml	10	14-95	0-6

Los datos de la Tabla 4-1 para las combinaciones de prueba muestran que el nivel de partículas microscópicas para la combinación de cagrilintida 0 mg/ml y semaglutida 4.8 mg/ml está claramente elevado en comparación con los niveles de fondo mostrados en la Tabla 4-2; en algunos casos, incluso se observó la formación de partículas visibles durante la expulsión. Para la combinación de 0 mg/ml de cagrilintida y 0.5 mg/ml de semaglutida, el nivel de partículas >10 μm está elevado en algunos experimentos en comparación con los niveles de fondo (ver la Tabla 4-2). Para las dos combinaciones de prueba restantes, en las que la cagrilintida estaba presente en concentraciones de 0.5 mg/ml o 9.6 mg/ml, no se observó formación de partículas microscópicas más allá de lo que podría esperarse del nivel de fondo.

Este experimento muestra sorprendentemente que se requiere que la cagrilintida esté presente a una determinada concentración por encima de 0 mg/ml para evitar consistentemente la formación de partículas microscópicas y, en combinación con semaglutida 4.8 mg/ml, incluso visibles cuando se expulsa conjuntamente la formulación de cagrilintida sometida a prueba con la formulación de semaglutida sometida a prueba

desde la jeringa de doble cámara. Es inesperado que la presencia de la cagrilintida evite la formación de partículas debida a la precipitación de la semaglutida, porque el péptido cagrilintida contribuye a la capacidad tampón en la formulación de cagrilintida a pH 4.0; los resultados del Ejemplo 3 muestran que el aumento de la capacidad tampón en la formulación de cagrilintida aumenta el riesgo de formación de partículas durante la mezcla de las mismas formulaciones de cagrilintida y semaglutida que se sometieron a prueba en el presente ejemplo.

Ejemplo 5: Estabilidad física durante la inyección con concentraciones variables de fosfato en una formulación de semaglutida

La concentración del tampón fosfato en la formulación de semaglutida debe garantizar la estabilidad del producto farmacéutico semaglutida durante la vida útil y fuera de almacenamiento, así como también la estabilidad física de la semaglutida tras la expulsión conjunta con cagrilintida desde el dispositivo de doble cámara, por ejemplo, al asegurar que no se formen partículas visibles y/o microscópicas. Dicha formación de partículas podría conducir potencialmente a una respuesta inmunogénica y/o a un perfil farmacocinético impredecible en el paciente. En el Ejemplo 3, se demostró que la influencia de la concentración del tampón en la formulación de cagrilintida es importante con respecto a asegurar la estabilidad física tras la expulsión conjunta con semaglutida desde el dispositivo de doble cámara.

Se realizó un experimento para determinar la concentración mínima factible del tampón fosfato en la formulación de semaglutida a pH 7.4, al considerar que la mezcla con cagrilintida no debería conducir a la formación de partículas visibles y/o microscópicas.

Se prepararon un total de cuatro (4) formulaciones de semaglutida a pH 7.4 con concentraciones variables de fosfato, con la siguiente composición:

- Semaglutida: 4.8 mg/ml
- Una de las siguientes combinaciones de fosfato (tampón) y propilenglicol o cloruro de sodio como agente de tonicidad (la concentración del agente de tonicidad se ajustó basado en la concentración de fosfato para obtener formulaciones aproximadamente isotónicas):
 - o Fosfato 8 mM (añadido como 1.42 mg/ml de hidrogenofosfato de disodio, dihidratado) y 18.5 mg/ml de propilenglicol

- Fosfato 15 mM (añadido como 2.67 mg/ml de hidrogenofosfato de disodio, dihidratado) y 17.5 mg/ml de propilenglicol
- Fosfato 20 mM (añadido como 3.56 mg/ml de hidrogenofosfato de disodio, dihidratado) y 17.0 mg/ml de propilenglicol
- Fosfato 20 mM (añadido como 3.56 mg/ml de hidrogenofosfato de disodio, dihidratado) y 7.60 mg/ml de cloruro de sodio
- Ácido clorhídrico (HCl), según sea necesario para obtener un pH de 7.4
- Hidróxido de sodio (NaOH), según sea necesario para obtener un pH de 7.4
- Agua para inyección (WFI) como solvente.

Se preparó una (1) formulación de cagrilintida a pH 4.0, con la siguiente composición:

- Cagrilintida: 9.6 mg/ml
- Glutamato: 5 mM (añadido como 0.74 mg/ml de ácido l-glutámico)
- Glicerol: 24 mg/ml
- Ácido clorhídrico (HCl), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Hidróxido de sodio (NaOH), según sea necesario para obtener un pH de 4.0
- Agua para inyección (WFI) como solvente.

Cada formulación de cagrilintida y semaglutida filtrada de forma estéril se llenó en jeringas de vidrio de doble cámara (ver Figura 1) de manera que cada jeringa contenía un volumen extraíble de al menos 500 µl de una de las formulaciones de semaglutida en la cámara distal hacia la aguja, y un volumen extraíble de al menos 250 µl de la formulación de cagrilintida en la cámara proximal encerrada por dos émbolos de goma de clorobutilo. Por tanto, se obtuvo un total de cuatro combinaciones diferentes de formulaciones de semaglutida y cagrilintida en jeringas de doble cámara. Para cada combinación, se realizó el “experimento de expulsión” descrito en detalle en el Ejemplo 3, y se obtuvo el número de partículas individuales de tamaño >10 µm y tamaño >25 µm (ECD) con el equipo y el software MFI (normalizados a recuentos por ml de líquido analizado).

Los resultados, dados como intervalos de recuentos de partículas por ml, para cada una de las concentraciones de fosfato investigadas, se proporcionan en la Tabla 5-1.

Tabla 5-1. Número medido de partículas por ml para cada experimento de expulsión medido con MFI.

Concentración de fosfato en la formulación de 4.8 mg/ml	Número (intervalo) de partículas contadas, por ml de líquido analizado
---	--

de semaglutida	Tamaño >10 µm	Tamaño >25 µm
8 mM (n=1)	7,193	1,376
15 mM (n=3)	37-141	4-69
20 mM (n=3) ^{A)}	45-83	2-18
20 mM (n=3) ^{B)}	30-65	2-12

A) Con propilenglicol como agente de tonicidad

B) Con cloruro de sodio como agente de tonicidad

Para permitir la comparación con el nivel de partículas de fondo de las formulaciones sin que se produzca la mezcla, en la Tabla 5-2 se muestran los recuentos de partículas para las formulaciones separadas, tal como se expulsan desde las jeringas de la misma manera que los experimentos de expulsión descritos anteriormente (normalizados a recuentos por ml).

Tabla 5-2: Niveles de partículas de fondo en cada formulación (sin mezcla de cagrilintida y semaglutida)

Formulación	Número de partículas contadas, por ml de líquido analizado	
	Tamaño >10 µm	Tamaño >25 µm
Cagrilintida (n=1)	46	0
Semaglutida, fosfato 8 mM, propilenglicol (n=1)	9	3
Semaglutida, fosfato 15 mM, propilenglicol (n=2)	6-9	0
Semaglutida, fosfato 20 mM, propilenglicol (n=2)	25-41	0-3
Semaglutida, fosfato 20 mM, cloruro de sodio (n=2)	31-41	3-6

Los datos de partículas por MFI en la Tabla 5-1 muestran que una concentración de fosfato de 8 mM en formulaciones de semaglutida dará como resultado recuentos de partículas claramente elevados para ambos tamaños de partículas (>10 µm y >25 µm), cuando se mezclan con cagrilintida que contiene glutamato 5 mM como tampón.

También es evidente a partir de los datos que un aumento de la concentración de fosfato hasta 15 mM eliminará la mayoría, pero no todas, las partículas microscópicas que se forman durante el experimento de expulsión. Un aumento adicional hasta fosfato 20 mM da como resultado una disminución adicional del recuento de partículas microscópicas medido durante el experimento de expulsión, y se observan niveles similares si se usa propilenglicol o cloruro de sodio como el agente de tonicidad. Los niveles de partículas

observados con fosfato 20 mM corresponden a los niveles de fondo en el presente experimento (Tabla 5-2) y por tanto significan que no se forman partículas microscópicas como consecuencia de la mezcla de las formulaciones de semaglutida y cagrilintida en la jeringa de doble cámara.

Por lo tanto, los resultados de este experimento muestran que la concentración de fosfato en la formulación de semaglutida a pH 7.4 debe ser por encima de 15 mM, por ejemplo, 20 mM o superior, para evitar la formación de partículas microscópicas durante la inyección en combinación con una formulación de cagrilintida que contiene glutamato 5 mM a pH 4.0 con la jeringa de doble cámara.

Ejemplo 6: Perfil farmacocinético tras la administración de cagrilintida y semaglutida mediante una jeringa de doble cámara previamente cargada

Se realizaron estudios en cerdos LYD para evaluar la PK de la combinación de cagrilintida y semaglutida después de una única administración s.c., ya sea mediante una jeringa de doble cámara previamente cargada (ver la Figura 1) o mediante inyecciones separadas de cada fármaco. Los volúmenes administrados fueron aproximadamente 500 microlitros de la formulación de semaglutida y aproximadamente 250 microlitros de la formulación de cagrilintida. Se exploraron los intervalos de dosis de 0.25 mg a 2.4 mg de semaglutida y de 0.25 a 4.5 mg de cagrilintida.

Se usaron cerdos domésticos híbridos hembras (cerdos Danish Landrace, Yorkshire y Duroc - LYD), que tenían un peso corporal de aproximadamente 80-100 kg, para explorar los perfiles de PK.

La dosis baja se administró por vía subcutánea con una dosis única de semaglutida/cagrilintida como monoterapia o en combinación mediante el uso de una jeringa de doble cámara previamente cargada o como inyecciones separadas en diferentes lugares de inyección mediante el uso de la pluma precargada NovoPen 4 (Novo Nordisk A/S). Antes de administrar las dosis altas de semaglutida/cagrilintida, se incrementó escalonadamente la dosis a los cerdos LYD con liraglutida, durante 10 días, para evitar una incomodidad inicial relacionada con el tracto gastrointestinal por una dosis alta aguda de semaglutida. El día 11, se administró a los animales con semaglutida/cagrilintida como se describió anteriormente.

Se obtuvo un perfil completo de concentración plasmática-tiempo de cada animal, desde antes de la administración de la dosis hasta 18 días posteriores a la administración de la dosis.

El plasma se analizó por medio de un inmunoensayo de canalización de oxígeno luminiscente (LOCI) y Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas (LCMS) para la semaglutida y cagrilintida, respectivamente. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental, mediante el uso de los perfiles de concentración plasmática-tiempo individuales.

Tabla 6: Comparación de los parámetros PK de semaglutida después de la administración conjunta de semaglutida/cagrilintida 2.4 mg/4.5 mg mediante el uso de inyecciones separadas frente a mediante el uso de una jeringa de doble cámara previamente cargada (media±SD)

Grupo	Semaglutida C _{máx} (nmol/l) [media±SD]	Cagrilintida C _{máx} (nmol/l) [media±SD]	Semaglutida AUC/Dosis (h*kg/l) [media±SD]	Cagrilintida AUC/Dosis (h*kg/l) [media±SD]	Semaglutida t _½ (h) [media±SD]	Cagrilintida t _½ (h) [media±SD]
Mono	124±23.6	42.0±4.54	1,380±78.1	1,160±75.5	46.5±4.38	87.8±6.93
Jeringa de doble cámara 2.4/2.4	151±33.4	69.3±11.8	1,560±229	1,690±300	46.5±4.14	88.3±6.38
% de aumento (administración conjunta frente a jeringa de doble cámara)	~22 %	~65 %	~13 %	~45 %	~0 %	~0.6 %

Se observó una diferencia moderada en los parámetros de PK C_{máx} y t_{máx} de la semaglutida, con los diferentes métodos de administración. Para la cagrilintida, la C_{máx} se incrementó hasta un 65 % y el AUC aumentó hasta un 45 % después de la administración de semaglutida/cagrilintida 2.4/2.4 con una jeringa de doble cámara previamente cargada, opuesto a cuando se administró con semaglutida mediante dos dispositivos diferentes.

Estos datos no clínicos pueden indicar un efecto mejorado cuando la semaglutida y la cagrilintida se administran en una inyección única mediante el uso de un dispositivo de doble cámara; opuesto a cuando se dosifican separadamente, mediante el uso de jeringas individuales tal como la pluma precargada NovoPen 4.

Ejemplo 7: Ensayo de combinación de fase 1 de AM833 (cagrilintida) y semaglutida

Diseño del ensayo

Un ensayo de fase 1 de dosis múltiples crecientes de 20 semanas investigó la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y potencial de pérdida de peso de AM833 (cagrilintida) administrada en combinación con 2.4 mg de semaglutida. En el ensayo, se administraron seis dosis diferentes de cagrilintida (0.16 mg, 0.3 mg, 0.6 mg, 1.2 mg, 2.4 mg y 4.5 mg por semana) con semaglutida (2.4 mg por semana), como inyecciones subcutáneas separadas a seis cohortes separadas. Los sujetos se aleatorizaron 3:1 para recibir cagrilintida + 2.4 mg de semaglutida o placebo + 2.4 mg de semaglutida. Se aplicó un período de incremento escalonado de la dosis de 16 semanas seguido de 4 semanas a la dosis objetivo. 80 adultos con un IMC inicial entre 27.0 y 39.9 kg/m² (ambos inclusive) completaron la prueba.

El ensayo investigó el número de eventos adversos derivados del tratamiento (criterio de valoración principal). AM833 fue bien tolerada, los eventos adversos más comunes fueron reacciones en el lugar de la inyección y trastornos gastrointestinales, lo que incluye náuseas y vómitos, la mayoría de los cuales no fueron graves y de gravedad leve o moderada. Sorprendentemente, el nivel de trastornos gastrointestinales observado para la combinación de AM833 y semaglutida en el ensayo fue comparable al que se observa generalmente para los péptidos similares al glucagón-1 (GLP-1) en monoterapia.

Resultados

A partir de un peso corporal al inicio del estudio medio de 95.7 kg, el peso corporal disminuyó en todos los grupos de tratamiento durante el período de tratamiento de 20 semanas, se observó una pérdida de peso sustancial en los sujetos que recibieron las tres dosis más altas de cagrilintida (1.2 mg, 2.4 mg y 4.5 mg) + 2.4 mg de semaglutida en comparación con placebo + 2.4 mg de semaglutida (Figura 5).

Después de 20 semanas de tratamiento, hubo una diferencia por tratamiento estadísticamente significativa para el cambio medio desde el inicio hasta el final del tratamiento en el peso corporal para las tres dosis más altas de cagrilintida (1.2 mg, 2.4 mg

y 4.5 mg) en combinación con semaglutida en comparación con placebo + semaglutida. El cambio del peso corporal medio estimado desde el inicio hasta el final del tratamiento fue 15.6 % para 1.2 mg de cagrilintida, 17.0 % para 2.4 mg de cagrilintida y 15.6 % para 4.5 mg de cagrilintida; todo en combinación con 2.4 mg de semaglutida. Se observó una pérdida de peso de 9.8 % para placebo + semaglutida. Las diferencias por tratamiento no fueron estadísticamente significativas para las tres dosis más bajas de cagrilintida (0.16 mg, 0.3 mg y 0.6 mg) en combinación con semaglutida, en comparación con placebo en combinación con 2.4 mg de semaglutida. En todos los grupos de tratamiento hubo evidencia de recuperación del peso corporal después de la interrupción del uso de los productos de ensayo en la semana 20.