

COMPOSICIONES Y USOS DE GLP-1

La presente invención se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas que comprende el péptido GLP-1 semaglutida.

ANTECEDENTES

Las composiciones farmacéuticas líquidas comercializadas que comprenden el péptido GLP-1 semaglutida comprenden conservantes y están destinadas a múltiples usos. Para mejorar aún más la facilidad de uso y la conveniencia para los pacientes, es conveniente desarrollar composiciones que comprendan péptidos GLP-1 para la administración de un solo uso. Estas composiciones deben ser estables y cómodas de administrar al paciente que las necesite.

El documento US2019388502 informa una inyección de dolor leve tras la inyección subcutánea de composiciones farmacéuticas libres de fenol que comprenden el péptido coagonista de GIP/GLP1 tirzepatida y ya sea propilenglicol o cloruro de sodio.

SUMARIO

En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol y más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la invención se refiere a kits que comprenden la composición farmacéutica como se define en la presente descripción. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en la presente descripción para su uso en medicina.

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol y más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio. Sorprendentemente, los presentes inventores descubrieron que tales composiciones tienen propiedades mejoradas en relación con la experiencia de dolor por inyección. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende no más de 0,09,

alternativamente 0,08, alternativamente 0,07, alternativamente 0,06, alternativamente 0,05, alternativamente 0,04, alternativamente 0,03, alternativamente 0,02, alternativamente fenol al 0,01 % (p/p). En algunas modalidades la composición farmacéutica líquida no comprende fenol. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende 5,0-7,0 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende aproximadamente 6,4 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende 6,4-7,9 mg/ml de cloruro de sodio, tal como 6,4-7,5 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende por encima de 7,0, alternativamente por encima de 7,2, alternativamente por encima de 7,5, alternativamente por encima de 7,7, alternativamente por encima de 8, alternativamente por encima de 8,2, alternativamente por encima de 8,25 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende 6,5-12 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende 7-12, alternativamente 7,5-12, alternativamente 8-12 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende 7-9,5, alternativamente 7-9, alternativamente 7-8,25 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende 7-10, alternativamente 7-9,5, alternativamente 8-9, alternativamente 8,1-8,9, alternativamente 8,1-8,8, alternativamente 8,2-8,7, alternativamente 8,2-8,6, alternativamente 8,2-8,5, alternativamente 8,2-8,4, alternativamente 8,2-8,3 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende 8,25 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades la composición farmacéutica líquida

- a. es para administración parenteral;
- b. es una solución acuosa que comprende al menos 60 % p/p de agua; o
- c. comprende además un tampón.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida 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 isotónico, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, e f) histidina. En algunas modalidades el agente isotónico es cloruro de sodio. En algunas modalidades el agente isotónico es cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida 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 isotónico d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, e f) histidina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida 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/l, tal como 5-12 mg/ml, tal como 6-12 mg/ml, tal como 7-12 mg/ml, tal como 8-12 mg/ml, tal como 8,1-12 mg/ml, tal como 8,2-12 mg/ml de cloruro de sodio d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, e f) histidina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida 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) 5,0-5,0 mg/ml de cloruro de sodio, tal como 5,4 o 6,7 mg/ml, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, e f) histidina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida 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 de 7-8, tal como pH 7,4.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida 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 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, tal como 6,7-12 mg/ml, tal como 6,72-12 mg/l de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, e f) histidina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente en a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 tiene un pH de 6-10, tal como de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 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 el HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 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 el HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) 3,2 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente f) de 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,25 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 97 % de agua (tal como 97-99 %), 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 de 7-8.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 de 7-8.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 6,5-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 7-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 7,5-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,2-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,2-9,5 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,2-9 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) 3,2 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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 de 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida consiste o consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 composición opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como de 7-8. En algunas modalidades, la invención se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica líquida que consiste o que 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 g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene opcionalmente un pH de 6-10, tal como 7-8; y un dispositivo de inyección que comprende una aguja, tal como una jeringa previamente cargada, para la administración de dicha composición a un sujeto.

En algunas modalidades, la concentración de semaglutida es de 0,5-10 mg/ml o 0,01-3,5 mg/ml de dicha composición farmacéutica líquida. 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 concentración de semaglutida es 3,2 mg/ml de dicha composición farmacéutica líquida. En algunas modalidades, la semaglutida tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida es una solución acuosa que comprende al menos 60 % p/p de agua, tal como al menos 70 % p/p de agua o al menos 80 % p/p de agua. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida es una solución acuosa que comprende al menos 97 % p/p de agua, tal como al menos 98 % p/p de agua. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida es una solución acuosa

que comprende 97-99 % p/p de agua. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida es una solución acuosa que comprende 97-98 % p/p de agua. En algunas modalidades la composición farmacéutica líquida comprende un tampón. En algunas modalidades, el tampón está presente en una concentración de 0,01-50 mM de dicha composición. En algunas modalidades, el tampón es un tampón fosfato. En algunas modalidades, el tampón fosfato se selecciona del grupo que consiste en dihidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato disódico, y fosfato de sodio. En algunas modalidades, el tampón fosfato es hidrógeno fosfato disódico dihidratado. En algunas modalidades, la concentración del tampón fosfato es 1-2 mg/ml, alternativamente 1,1-1,9 mg/ml, alternativamente 1,2-1,7 mg/ml, alternativamente 1,3-1,6 mg/ml, alternativamente 1,4-1,5 mg/ml. En algunas modalidades, la concentración de dicho tampón fosfato es 1,42 mg/ml. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida comprende uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato tal como acetato de sodio o ácido acético. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida no comprende un conservante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida tiene un pH en el intervalo de 6,0-10,0, alternativamente 7-8. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida tiene un pH de 7,4. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida es para administración parenteral. En algunas modalidades la composición farmacéutica líquida es para administración subcutánea. En algunas modalidades la composición farmacéutica líquida es para su uso en un dispositivo de inyección. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida tiene una intensidad del dolor leve o muy leve tras la administración mediante inyección a un paciente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida tiene una intensidad del dolor muy leve tras la administración mediante inyección a un paciente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida tiene una puntuación VAS más abajo de 33, alternativamente más abajo de 16 tras la administración mediante inyección a un paciente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida tiene una puntuación VAS más abajo de 20, alternativamente más abajo de 15, alternativamente más abajo de 10 tras la administración mediante inyección a un paciente.

En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende además histidina. En algunas modalidades, la concentración de histidina es

0,5-100 mM, alternativamente 0,5-50 mM, alternativamente 0,5-20 mM, alternativamente 0,5-15 mM, alternativamente 0,5-10 mM. En algunas modalidades, la concentración de histidina es 2-100 mM, alternativamente 2-50 mM, alternativamente 2-20 mM, alternativamente 2-15 mM, alternativamente 2-10 mM. En algunas modalidades, la concentración de histidina es 5-100 mM, alternativamente 5-50 mM, alternativamente 5-20 mM, alternativamente 5-15 mM, alternativamente 5-10 mM. En algunas modalidades, la concentración de histidina es 10-100 mM, alternativamente 10-50 mM, alternativamente 10-20 mM, alternativamente 10-15 mM. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida, en donde se generan menos impurezas durante el almacenamiento. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida, en donde se generan menos HMWP durante el almacenamiento. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida, en donde se generan menos impurezas hidrófobas 1 durante el almacenamiento. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida, en donde se generan menos impurezas hidrófobas 2 durante el almacenamiento. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida, en donde se obtiene una estabilidad química mejorada de la composición.

En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, por encima de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio y 1-2 mg/ml de tampón fosfato. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que está esencialmente libre de fenol, la composición que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, por encima de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio y 1-2 mg/ml de tampón fosfato. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 7-9 mg/ml de cloruro de sodio y 1-2 mg/ml de tampón fosfato. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, por encima de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, 0,5-10 mM de histidina, y 1-2 mg/ml de tampón fosfato. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que está esencialmente libre de fenol, la composición que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, por encima de

6,4 mg/ml de cloruro de sodio, 0,5-10 mM de histidina, y 1-2 mg/ml de tampón fosfato. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 7-9 mg/ml de cloruro de sodio, 0,5-10 mM de histidina, y 1-2 mg/ml de tampón fosfato. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 7-9 mg/ml de cloruro de sodio y 1-2 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico dihidratado. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 8,25 mg/ml de cloruro de sodio y 1,42 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico dihidratado. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 8,25 mg/ml de cloruro de sodio, 0,5-10 mM de histidina, y 1,42 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico dihidratado.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica líquida de acuerdo con la invención y las instrucciones de uso. En algunas modalidades, la invención se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica líquida de acuerdo con la invención y un dispositivo de inyección para la administración de dicha composición a un sujeto. En algunas modalidades, el dispositivo de inyección se selecciona del grupo que consiste en un inyector duradero y un inyector previamente cargado. En algunas modalidades, la invención se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica líquida de acuerdo con la invención y un dispositivo de inyección que comprende una aguja, tal como una jeringa previamente cargada, para la administración de dicha composición a un sujeto.

En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida de la invención para su uso en medicina. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes, obesidad, NASH, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedades

cardiovasculares. En algunas modalidades, la invención se refiere a un método para la prevención o tratamiento de la diabetes u obesidad, en donde la composición farmacéutica líquida de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que lo necesita.

Composiciones farmacéuticas

Los términos “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.

En algunas modalidades, la composición comprende 0,01-100 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende 0,1-50 mg/ml, tal como 0,5-25 mg/ml o 1-15 mg/ml, de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende 0,1-10 mg/ml, tal como 0,5-3,5 mg/ml o 1-2 mg/ml de semaglutida, tal como 0,5 to 2 mg/ml. En algunas modalidades, la composición comprende 0,01-10 mg/ml, tal como 0,01-3,5 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende no más de 9 mg/ml, tal como no más de 8 mg/ml o no más de 7 mg/ml, de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende no más de 6 mg/ml, tal como no más de 5 mg/ml o no más de 4 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende no más de 3 mg/ml, tal como no más de 2 mg/ml o no más de 1 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende al menos 0,01 mg/ml, tal como al menos 0,02 mg/ml o al menos 0,05 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende 1,34 mg/ml de semaglutida. En algunas modalidades, la composición comprende 3,2 mg/ml de semaglutida.

En algunas modalidades, la composición de la invención tiene un pH en el intervalo de 3-10, tal como pH 6-10 o 6-9. En algunas modalidades, la composición de la invención tiene un pH en el intervalo de pH de 6,5-8,5, tal como pH de 7,0-8,2 o 7,0-7,8. En algunas modalidades, el pH se mide a 25 °C.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende un agente isotónico, tal como propilenglicol o cloruro de sodio. En algunas modalidades el agente isotónico es propilenglicol y/o cloruro de sodio. En algunas modalidades, el agente isotónico no es propilenglicol.

En algunas modalidades, la composición de la invención no comprende propilenglicol.

En algunas modalidades, la composición de la invención no comprende agentes isotónicos adicionales.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-12, alternativamente 7-12, alternativamente 7,5-12, alternativamente 8-12, alternativamente 8,2-12, alternativamente 8,25- 12 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-9,5, alternativamente 7-9,5, alternativamente 7,5-9,5, alternativamente 8-9,5, alternativamente 8,2-9,5, alternativamente 8,25- 9,5 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-9, alternativamente 7-9, alternativamente 7,5-9, alternativamente 8-9, alternativamente 8,2-9, alternativamente 8,25-9 mg/ml de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-8,5, alternativamente 7-8,5, alternativamente 7,5-8,5, alternativamente 8-8,5, alternativamente 8,2-8,5, alternativamente 8,25-8,5 mg/ml de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-12 mg/ml, tal como 7-12 mg/ml o 7,5-12 mg/ml, de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 8-12 mg/ml, tal como 8,2-12 mg/ml o 8,25-12 mg/ml, de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-9,5 mg/ml, tal como 7-9,5 mg/ml o 7,5-9,5 mg/ml, de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 8-9,5 mg/ml, tal como 8,2-9,5 mg/ml o 8,25-9,5 mg/ml, de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-9 mg/ml, tal como 7-9 mg/ml o 7,5-9 mg/ml, de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 8-9 mg/ml, tal como 8,2-9 mg/ml o 8,25-9 mg/ml, de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-8,5, tal como 7-8,5 o 7,5-8,5 mg/ml, de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 8-8,5, tal como 8,2-8,5 o 8,25-8,5 mg/ml, de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 5-6,2, tal como 5,2-6,2 o 5,3-6,2 mg/ml, de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la

invención comprende 5-6, tal como 5,2-6 o 5,3-6 mg/ml, de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-7,9, tal como 6,6-7,9 o 6,7-7,9 mg/ml, de cloruro de sodio. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 6,5-7,8, tal como 6,6-7,8 o 6,7-7,8 mg/ml, de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende 5,4 o 6,72 mg/ml, de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, la composición de la invención comprende un tampón, tal como tampón fosfato, TRIS, o ningún tampón. En algunas modalidades, el tampón fosfato es un tampón fosfato de sodio, tal como hidrógeno fosfato disódico.

En algunas modalidades, la composición de la invención no comprende un conservante. En algunas modalidades, la composición de la invención está esencialmente libre de conservantes.

La composición de la invención tiene forma de una composición farmacéutica líquida. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida es una solución o una suspensión. En algunas modalidades, la composición de la invención tiene forma de una solución tal como una solución acuosa. En algunas modalidades, el término “solución acuosa” como se usa en la presente descripción se refiere a una solución que comprende al menos 60 % p/p de agua. En algunas modalidades, la solución acuosa comprende 60-99 % p/p de agua. En algunas modalidades, la solución acuosa comprende al menos 75 % p/p de agua, tal como al menos 80 % p/p de agua o al menos 85 % p/p de agua. En algunas modalidades, la solución acuosa comprende al menos 90 % p/p de agua, tal como al menos 92 % p/p de agua o al menos 94 % p/p de agua. En algunas modalidades, la solución acuosa comprende al menos 97 % p/p de agua tal como al menos 98 % p/p de agua. En algunas modalidades, la solución acuosa comprende 97-98 % p/p de agua. En algunas modalidades, la composición farmacéutica líquida se fabrica mediante polvo de disolución, tal como polvo secado por congelación o secado por pulverización.

Semaglutida

El péptido GLP-1 semaglutida puede prepararse como se describió en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4. La semaglutida se conoce también como N6.26-{18-[N-(17-carboxiheptadecanoil)-L- γ -glutamyl]-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaodecanoil]}-[8-(ácido 2-amino-2-propanoico),34-L-arginina]péptido similar al glucagón 1(7-37) humano,

véase WHO Drug Information Vol. 24, Núm. 1, 2010. En algunas modalidades, la semaglutida puede estar presente en la composición en su forma ionizada total o parcialmente; 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 se agrega a la composición en forma de una sal. En algunas modalidades, la semaglutida puede producirse de forma recombinante. En algunas modalidades, la semaglutida puede producirse de forma sintética.

Administración y kits

En algunas modalidades, la composición de la invención es para la administración parenteral. En algunas modalidades, la composición es para administración subcutánea.

En algunas modalidades, la composición de la invención es para la administración una vez a la semana. En algunas modalidades, la composición de la invención es para la administración una vez al día, una vez cada segundo o una vez cada tres días.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica como se define en la presente descripción e instrucciones de uso. En algunas modalidades, las instrucciones de uso comprenden el prospecto de un fármaco.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica como se define en la presente descripción y un dispositivo de inyección. En algunas modalidades, el dispositivo de inyección se selecciona del grupo que consiste en un inyector duradero y un inyector previamente cargado. Algunos ejemplos de inyectores duraderos son NovoPen® 4 o NovoPen® 5 (ambos de Novo Nordisk A/S, Dinamarca). Un ejemplo de un inyector previamente cargado es FlexPen® (Novo Nordisk A/S, Dinamarca).

Indicaciones

En algunas modalidades, las composiciones de la invención son para su uso en medicina. En algunas modalidades la composición de la invención puede usarse para los siguientes tratamientos médicos:

- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglicemia, 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 reducción de HbA1C;

(ii) retardar o evitar la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (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) 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 los trastornos alimentarios, 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) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como demorar o reducir el desarrollo de un evento cardiovascular adverso importante (MACE) seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por angina de pecho inestable y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

(v) prevención y/o tratamiento de la NASH.

(vi) prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

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

En algunas modalidades, el método o uso comprende la prevención, tratamiento, reducción y/o inducción en una o más enfermedades o afecciones definidas en la presente descripción.

En algunas modalidades la indicación es (i) y (iii). En algunas modalidades la indicación es (ii) y (iii). En algunas modalidades, la invención comprende la administración de una cantidad efectiva de un péptido GLP-1. En algunas modalidades la invención se refiere a la administración de una cantidad efectiva de un péptido GLP-1.

Generalmente, todos los sujetos que padecen de obesidad también se considera que padecen de sobrepeso. En algunas modalidades la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la obesidad. En algunas modalidades la invención se refiere al uso de una composición para el tratamiento o la prevención de la obesidad. En algunas

modalidades el sujeto que padece de obesidad es un ser humano, tal como un ser humano adulto o un ser humano pediátrico (que incluye bebés, 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 puede referirse, además, como 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 algunas modalidades la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del sobrepeso, opcionalmente en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En algunas modalidades la invención se refiere al uso de una composición 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 un ser humano, tal como un ser humano adulto o un ser humano pediátrico (que incluye bebés, 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 . 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 algunas modalidades la invención se refiere a un método para la reducción del peso corporal. En algunas modalidades la invención se refiere al uso de una composición para la reducción del peso corporal. Un ser humano que va a someterse a una reducción del peso corporal de acuerdo con la presente invención 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 reducción del peso corporal de acuerdo con la presente invención puede tener un IMC de ≥ 35 o un IMC de ≥ 40 . El término “reducción del peso corporal” puede incluir el tratamiento o la prevención de la obesidad y/o el sobrepeso.

En algunas modalidades, como se usa en la presente descripción, los valores específicos

dados en relación con números o intervalos pueden entenderse como el valor específico o como aproximadamente el valor específico (por ejemplo, más o menos 10 % del valor específico).

Modalidades de la invención

Las siguientes son modalidades no limitantes de la invención:

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol y más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio.
2. Una composición farmacéutica líquida que comprende semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol y más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio y además comprende opcionalmente histidina.
3. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, c) un tampón, d) al menos 60 % de agua, opcionalmente e) histidina, opcionalmente f) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene opcionalmente un pH 6-10, tal como de 7-8.
4. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 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 tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.
5. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 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 tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.
6. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 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, tiene un pH, y dicha composición tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.
7. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml

de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 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 tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

8. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) 3,2 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

9. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

10. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,25 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 97 % de agua (tal como 97-99 %), opcionalmente f) histidina, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

11. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

12. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

13. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) fenol, c) 8,1-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un

tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

14. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

15. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

16. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

17. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) 3,2 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición opcionalmente tiene un pH 6-10 tal como 7-8.

18. Una composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 composición tiene opcionalmente un pH 6-10 tal como 7-8.

19. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 6-10 tal como 7-8.

20. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 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 6-10 tal como 7-8.

21. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 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 6-10 tal como 7-8.

22. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 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 tiene un pH 6-10 tal como 7-8.

23. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 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 tiene un pH 6-10 tal como 7-8.

24. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) 3,2 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 tiene un pH 6-10 tal como 7-8.

25. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 6-10 tal como 7-8.

26. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,25 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 97 % de agua (tal como 97-99 %), opcionalmente f) histidina, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene un pH, y un pH 6-10 tal como 7-8.

27. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 6-10 tal como 7-8.

28. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene opcionalmente un pH de 6-10 tal como 7-8.

29. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

30. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

31. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-12 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

32. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) 0,5-10 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) 8,1-8,9 mg/ml de cloruro

de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

33. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) 3,2 mg/ml de semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, 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.

34. Una composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más 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 composición opcionalmente tiene un pH de 6-10, tal como 7-8.

35. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende no más de 0,09, alternativamente 0,08, alternativamente 0,07, alternativamente 0,06, alternativamente 0,05, alternativamente 0,04, alternativamente 0,03, alternativamente 0,02, alternativamente 0,01 % (p/p) de fenol.

36. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la composición líquida está esencialmente libre de fenol.

37. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que no comprende fenol.

38. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende por encima de 7,0, alternativamente por encima de 7,2, alternativamente por encima de 7,5, alternativamente por encima de 7,7, alternativamente por encima de 8, alternativamente por encima de 8,2, alternativamente por encima de 8,25 mg/ml de cloruro de sodio.

39. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 7-12, alternativamente 7,5-12, alternativamente 8-12 mg/ml de cloruro de sodio.

40. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 7-9,5, alternativamente 7-9, alternativamente 7-8,25 mg/ml de

cloruro de sodio.

41. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 7-10, alternativamente 7-9,5 alternativamente 8-9, alternativamente 8,1-8,9, alternativamente 8,1-8,8, alternativamente 8,2-8,7, alternativamente 8,2-8,6, alternativamente 8,2-8,5, alternativamente 8,2-8,4, alternativamente 8,2-8,3 mg/ml de cloruro de sodio.

42. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 7-10, tal como 7-9,5 u 8-9, mg/ml de cloruro de sodio.

43. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 8,1-8,9, tal como 8,1-8,8 u 8,2-8,7, mg/ml de cloruro de sodio.

44. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 8,2-8,6 u 8,2-8,5 mg/ml de cloruro de sodio.

45. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 8,2-8,4 u 8,2-8,3 mg/ml de cloruro de sodio.

46. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende 8,25 mg/ml de cloruro de sodio.

47. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición

- a. es para administración parenteral;
- b. es una solución acuosa que comprende al menos 60 % p/p de agua; o
- c. comprende además un tampón.

48. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la concentración de semaglutida es 0,5-10 mg/ml o 0,01-3,5 mg/ml de dicha composición.

49. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 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.

50. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la concentración de semaglutida es 3,2 mg/ml.

51. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades

anteriores, en donde dicha semaglutida tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

52. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es una solución acuosa que comprende al menos 60 % p/p de agua, tal como al menos 70 % p/p de agua o al menos 80 % p/p de agua.

53. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es una solución acuosa que comprende al menos 97 % p/p de agua, tal como al menos 98 % p/p de agua.

54. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es una solución acuosa que comprende 97-99 % p/p de agua.

55. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición farmacéutica líquida comprende un tampón.

56. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho tampón está presente en una concentración de 0,01-50 mM de dicha composición.

57. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho tampón es un tampón fosfato.

58. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho tampón fosfato se selecciona del grupo que consiste en dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico, y fosfato de sodio.

59. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho tampón fosfato es hidrógeno fosfato disódico dihidratado.

60. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la concentración de dicho tampón fosfato es 1-2 mg/ml, alternativamente 1,1-1,9 mg/ml, alternativamente 1,2-1,7 mg/ml, alternativamente 1,3-1,6 mg/ml, alternativamente 1,4-1,5 mg/ml.

61. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la concentración de dicho tampón fosfato es 1,42 mg/ml.

62. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato.

63. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición no comprende un conservante.
64. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene un pH en el intervalo de 6,0-10,0, alternativamente 7-8.
65. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene un pH de 7,4.
66. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es para la administración parenteral.
67. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es para la administración subcutánea.
68. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores para su uso en un dispositivo para inyección.
69. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene una intensidad del dolor leve o muy leve tras la administración mediante inyección a un paciente.
70. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene una intensidad de dolor muy leve tras la administración mediante inyección a un paciente.
71. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene una puntuación VAS más abajo de 33, alternativamente más abajo de 16 tras la administración mediante inyección a un paciente.
72. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene una puntuación VAS más abajo de 20, alternativamente más abajo de 15, alternativamente más abajo de 10 tras la administración mediante inyección a un paciente.
73. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores que comprende además histidina.
74. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la modalidad 73, en donde la concentración de histidina es 0,5-100 mM, alternativamente 0,5-50 mM, alternativamente 0,5-20 mM, alternativamente 0,5-15 mM, alternativamente 0,5-10 mM.

75. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se generan menos impurezas durante el almacenamiento.
76. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se generan menos HMWP durante el almacenamiento.
77. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se generan menos impurezas hidrófobas 1 durante el almacenamiento.
78. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se generan menos impurezas hidrófobas 2 durante el almacenamiento.
79. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde se obtiene una estabilidad química mejorada de la composición.
80. Una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 7-9 mg/ml de cloruro de sodio y 1-2 mg/ml de tampón fosfato.
81. Una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 7-9 mg/ml de cloruro de sodio, 0,5-10 mM de histidina, y 1-2 mg/ml de tampón fosfato.
82. Una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 7-9 mg/ml de cloruro de sodio y 1-2 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico dihidratado.
83. Una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 7-9 mg/ml de cloruro de sodio, 0,5-10 mM de histidina, y 1-2 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico dihidratado.
84. Una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 8,25 mg/ml de cloruro de sodio y 1,42 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico dihidratado.
85. Una composición farmacéutica líquida que comprende 0,5-3,5 mg/ml de semaglutida, no más de 0,1 % (p/p) de fenol, 8,25 mg/ml de cloruro de sodio, 0,5-10 mM de histidina, y 1,42 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico dihidratado.
86. Un kit que comprende la composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades e instrucciones de uso anteriores.
87. Un kit que comprende la composición farmacéutica líquida de acuerdo con una

cualquiera de las modalidades 1-85 y un dispositivo para inyección para la administración de dicha composición a un sujeto.

88. El kit de acuerdo con la modalidad 87, en donde dicho dispositivo para inyección se selecciona del grupo que consiste en un inyector duradero y un inyector previamente lleno.

89. Un kit que comprende la composición farmacéutica líquida como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores y un dispositivo para inyección que comprende una aguja, tal como una jeringa previamente cargada, para la administración de dicha composición a un sujeto.

90. Un kit que comprende la composición farmacéutica líquida que consiste esencialmente de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene un pH 6-10, tal como de 7-8, y un dispositivo para inyección que comprende una aguja, tal como una jeringa previamente cargada, para la administración de dicha composición a un sujeto.

91. Un kit que comprende la composición farmacéutica líquida que consiste de a) semaglutida, opcionalmente b) no más de 0,1 % (p/p) de fenol, c) más de 6,4 mg/ml de cloruro de sodio, d) un tampón, e) al menos 60 % de agua, opcionalmente g) uno o más agentes para ajustar el pH, tal como HCl, NaOH, o acetato, y dicha composición tiene opcionalmente un pH de 6-10 tal como de 7-8, y un dispositivo para inyección que comprende una aguja, tal como una jeringa previamente cargada, para la administración de dicha composición a un sujeto.

92. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-85 para su uso en medicina.

93. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-85 para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes, obesidad, enfermedad de Alzheimer, NASH y/o enfermedades cardiovasculares.

94. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-85 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

95. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las

modalidades 1-85 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, NASH y/o enfermedades cardiovasculares.

96. Un método para la prevención o tratamiento de la diabetes u obesidad, en donde la composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-85 se administra a un sujeto que lo necesita.

97. Un método para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, NASH y/o enfermedades cardiovasculares, en donde la composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-85 se administra a un sujeto que lo necesita

EJEMPLOS

Lista de Abreviaturas

SDD: Dispositivo de dosis única

VAS: Escala Análoga Visual

WFI: agua para inyección

q.s.: suficiente cantidad

Métodos Generales

Preparación de las composiciones de semaglutida para el estudio clínico

Las composiciones de semaglutida se prepararon mediante el tampón de disolución (fosfato de hidrógeno disódico dihidratado), agente isotónico (propilenglicol o cloruro de sodio), fenol (opcionalmente) en agua. El pH de la solución tampón se ajustó a 7,4 mediante la adición de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. La semaglutida se disolvió, el pH se ajustó a 7,4 mediante el uso de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico, y la composición se esterilizó finalmente mediante filtración a través de un filtro estéril de 0,22 µm. Las composiciones de semaglutida se cargaron en una jeringa previamente cargada o un cartucho. Todas las composiciones de semaglutida tienen una estabilidad aceptable durante la vida útil y las condiciones de uso.

Diseño del estudio clínico

Las composiciones evaluadas se prepararon como se describió en la sección “Preparación de las composiciones de semaglutida para el estudio clínico”.

Se realizaron estudios monocéntricos, cruzados, aleatorizados, a doble ciegas en hombres y

mujeres sanos que comparan la experiencia de dolor en el lugar de la inyección de los productos especificados (véanse las Tablas 2 y 4) cuando se usaron ambos productos para suministrar 0,25 mg de semaglutida por vía subcutánea. Los sujetos fueron aleatorizados en un esquema de 2×2 de manera uniforme a 4 secuencias de producto y lado de inyección, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Producto y Lado de la Inyección en el Abdomen por Tratamiento.

FORM B: Formulación B según se especifica en las Tablas 2 y 4. FORM C/D: Formulación C o D según se especifica en las Tablas 2 o 4.

Identificador Corto de Tratamiento	Identificador Largo de Tratamiento	Relación Requerida
Primera inyección en el lado derecho, Segunda inyección en el lado izquierdo		
A	FORM C/D (Derecho) seguido de FORM B (Izquierdo)	1
C	FORM B (Derecho) seguido de FORM C/D (Izquierdo)	1
Primera inyección en el lado izquierdo, Segunda inyección en el lado derecho		
B	FORM C/D (Izquierdo) seguido de FORM B (Derecho)	1
D	FORM B (Izquierdo) seguido de FORM C/D (Derecho)	1

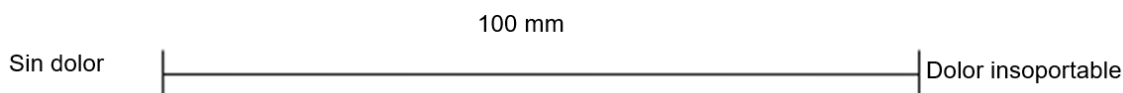
Se le indicó al miembro del personal que seleccionara un lugar de inyección en el lado asignado de la línea media, que, de acuerdo con su criterio basado en la inspección visual y la palpación, tuviera el grosor máximo de la grasa subcutánea. La inyección con el producto FORM C/D se realizó como se describió en las instrucciones de uso del inyector DV3396, es decir, sin hacer un pliegue de piel levantado. La inyección con el producto FORM B se realizó como se describió en las instrucciones de uso del inyector PDS290 y en las instrucciones de uso de la aguja Ypsomed Clickfine AutoProtect de 8 mm x 29G.

Los sujetos recibieron dos (2) dosis únicas de semaglutida 0,25 mg en un (1) día. Los dos (2) productos se administraron con al menos 30 minutos de diferencia, en la cara anterior de la pared abdominal en lados opuestos de la línea media.

La primera dosis se administró de la siguiente manera. Un miembro no cegado del personal presente en la sala del estudio inició un cronómetro cuando el otro miembro del personal no cegado inició la inyección. El cronómetro se colocó de manera que no fuera visible para el

sujeto. El miembro cegado del personal no estaba presente en la sala cuando se administró la dosis. Inmediatamente después de la administración de la dosis, el equipo no cegado abandonó la sala y el equipo cegado se hizo cargo. Esto estuvo dentro del punto cronológico “un minuto después de la inyección”.

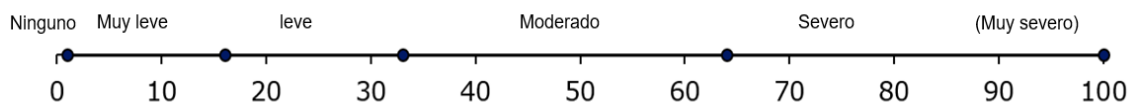
La VAS de intensidad del dolor en el lugar de la inyección fue completada por los sujetos a partir de un (1) minuto después de cada inyección del fármaco del estudio para informar la intensidad del dolor experimentada en el primer minuto después de la inyección. Se indicó a los sujetos que hicieran una línea vertical en la VAS (100 mm); los criterios de valoración son “sin dolor” y “dolor insoportable”. La VAS se muestra a continuación. Se registró la distancia (mm) entre el criterio de valoración “sin dolor” y la línea vertical VAS. La VAS es una herramienta bien validada para evaluar el dolor en el lugar de la inyección ((Williamson A1, Hoggart B. "Pain: a review of three commonly used pain rating scales." J Clin Nurs. 2005 Ago;14(7):798-804.)).



Al menos 30 minutos después de la primera inyección, después de la confirmación del sujeto de que el dolor había desaparecido por completo (para no contaminar la calificación de la última inyección), se reinició el cronómetro y se administró la última inyección. En cada sujeto, las dos (2) inyecciones de semaglutida fueron administradas por el mismo miembro del personal. Si el dolor no desaparece a los 30 minutos, se hizo otro intento a los 60 minutos. Si el dolor todavía estaba presente en ese momento, no se hicieron más intentos.

Después de la última inyección, se realizó la misma medición que después de la primera inyección, como se describió anteriormente. No se permitió que los sujetos consultaran sus propias calificaciones previas.

Se evaluaron a un total de 100 sujetos y la puntuación EVA se muestra como un promedio de las puntuaciones EVA obtenidas. Mediante el uso de los datos del ensayo y las estadísticas reales, la categoría de dolor que mejor coincidió con una puntuación EVA dada se calculó como se muestra más abajo. La categoría “Muy Severo” no se usó y no pudo caracterizarse, así como también las puntuaciones EVA por encima de 83.



Preparación de las composiciones de semaglutida para el estudio de estabilidad

A menos que se indique de cualquier otra manera, las composiciones de semaglutida se prepararon mediante tampón de disolución (hidrógeno fosfato disódico dihidratado), agente isotónico (cloruro de sodio) y opcionalmente un estabilizador (histidina) en agua. La semaglutida se disolvió. El pH se ajustó a 7,4 mediante el uso de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico, y la composición finalmente se esterilizó mediante filtración a través de un filtro estéril de 0,22 μm . La composición que comprende semaglutida y opcionalmente histidina se añadió a una jeringa previamente cargada (Ompi #7600002.8506).

Ensayo (I): Determinación del contenido de proteínas de alto peso molecular (HMWP) de las composiciones de semaglutida

La determinación del contenido de HMWP se realizó mediante el uso de cromatografía de exclusión por tamaño (SE-HPLC) mediante el uso de una columna de HMWP de Insulina Waters con una fase móvil de cloruro de sodio, fosfato de sodio, ácido fosfórico e isopropanol, elución y detección isocrática a 280 nm. El contenido de HMWP se proporciona en % como el área combinada de picos cromatográficos que eluyen antes que el pico del monómero de semaglutida (es decir, picos de HMWP), con relación al área total de los picos de HMWP y del monómero de semaglutida.

Ensayo (II): Determinación de las Impurezas Hidrófobas 1 y 2, hidrófilas y la suma de las impurezas de las composiciones de semaglutida

La determinación de las Impurezas hidrófobas 1 y 2, las Impurezas hidrófilas y la suma de las impurezas de las composiciones de semaglutida se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC). El método de RP-HPLC se realizó en una columna Kinetex C18 que comenzó con una elución isocrática seguida de una elución en gradiente mediante el uso del eluyente A (tampón fosfato de 90 % 0,09 M, pH 3,6 y acetonitrilo al 10 %) y eluyente B (60 % acetonitrilo e isopropanol al 20 %) de aprox. 50:50 a 10:90 y de vuelta a aprox. 50:50 de A:B. La detección se realizó a 210 nm.

La suma de las impurezas se calcula como el área de todos los picos de las impurezas relacionadas con la semaglutida con relación al área total de los picos de las impurezas relacionadas con la semaglutida y la semaglutida, y se expresa en porcentaje. La suma de

las impurezas se divide en tres grupos

- Las impurezas hidrófilas son los picos de impurezas que eluyen antes de la semaglutida.
- Las Impurezas hidrófobas 1 son todos picos que eluyen entre semaglutida y el inicio del segundo gradiente lineal en el cromatograma.
- Las Impurezas hidrófobas 2 son todos picos que eluyen entre el final de la primera elución isocrática en el cromatograma y el inicio del tercer gradiente lineal

Estos tres grupos de impurezas se expresan individualmente en porcentaje con relación al área total de todos los picos relacionados con la semaglutida.

Ejemplo 1: Estudio clínico que compara la formulación aprobada de Ozempic® y la nueva formulación SDD

Propósito: Probar y comparar una nueva formulación SDD con la formulación aprobada de Ozempic®.

El estudio se realizó como se describió en la sección “Diseño del estudio clínico”. Se compararon los siguientes dos productos: Producto FORM B (Formulación B (Ozempic®), PDS290) y producto FORM C (Formulación C, DV3396). Las composiciones se muestran en la Tabla 2. Además de la diferencia en la concentración de semaglutida, el conservante (fenol) se elimina de la Formulación C, ya que el producto está destinado a inyecciones únicas. Para ajustar la tonicidad de la formulación después de la eliminación del fenol, el contenido de propilenglicol se ajusta de 14,0 mg/ml a 18,5 mg/ml. Los cambios en la composición se resaltan en negrita.

Tabla 2 Cambios en la composición en comparación con semaglutida 1,34 mg/ml

Nombre del ingrediente	Formulación B (PDS290)	Formulación C (DV3396)	Ingrediente funcional
Semaglutida	1,34 mg/ml	0,5 mg/ml	Sustancia activa
Hidrógeno fosfato disódico dihidratado	1,42 mg/ml	1,42 mg/ml	Agente tamponante
Propilenglicol	14,0 mg/ml	18,5 mg/ml	Agente isotónico
Fenol	5,50 mg/ml	N/A	Conservante
Ácido clorhídrico, 2 N	q.s	q.s	Ajuste del pH
Hidróxido de sodio,	q.s	q.s	Ajuste del pH

2 N			
WFI	Hasta 1,00 ml	Hasta 1,00 ml	Soluto
pH	7,4	7,4	

Tabla 3 Puntuaciones VAS

Formulación	Puntuación VAS	Intensidad del dolor
Formulación B (PDS290)	4,4	Muy leve
Formulación C (DV3396)	35,1	Moderado

Se obtuvieron las puntuaciones VAS proporcionadas en la Tabla 3. Una puntuación VAS baja se asocia con una baja experiencia de dolor. Se obtuvo una puntuación VAS de 4,4 mm (intensidad del dolor muy leve) para el producto FORM B, mientras que se obtuvo una puntuación VAS de 35,1 mm (intensidad del dolor moderada) para el producto FORM C. Estos resultados muestran que los sujetos experimentan un aumento del dolor por inyección con el producto FORM C en comparación con el producto FORM B.

Ejemplo 2: Estudio clínico que compara la formulación aprobada de Ozempic® y la nueva formulación mejorada de SDD

Propósito: Probar y comparar una nueva formulación de SDD mejorada con la formulación aprobada de Ozempic®.

El estudio se realizó como se describió en la sección “Diseño del estudio clínico”. Se compararon los siguientes dos productos: Producto FORM B (Formulación B (Ozempic®), PDS290) y producto FORM D (Formulación D, DV3396). Se desarrolló una nueva formulación de dosis única de la semaglutida que muestra una estabilidad física y química aceptable. La formulación optimizada (denominada Formulación D) contiene cloruro de sodio (8,25 mg/ml para obtener tonicidad) en lugar de propilenglicol. Las composiciones se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Cambios en la composición en comparación con semaglutida 1,34 mg/ml

Nombre del ingrediente	Formulación B (PDS290)	Formulación D (DV3396)	Ingrediente funcional
Semaglutida	1,34 mg/ml	0,5 mg/ml	Sustancia activa
Hidrógeno fosfato disódico dihidratado	1,42 mg/ml	1,42 mg/ml	Agente tamponante

Propilenglicol	14,0 mg/ml	N/A	Agente isotónico
Cloruro de sodio	NA	8,25 mg/ml	Agente isotónico
Fenol	5,50 mg/ml	N/A	Conservante
Ácido clorhídrico, 2 N	q.s	q.s	Ajuste del pH
Hidróxido de sodio, 2 N	q.s	q.s	Ajuste del pH
WFI	Hasta 1,00 ml	Hasta 1,00 ml	Soluto
pH	7,4	7,4	

Tabla 5 Puntuaciones VAS

Formulación	Puntuación VAS	Intensidad del dolor
Formulación B (PDS290)	5,7	Muy leve
Formulación D (DV3396)	8,3	Muy leve

Se obtuvieron las puntuaciones VAS proporcionadas en la Tabla 5. Se obtuvo una puntuación VAS de 5,7 mm (intensidad de dolor muy leve) para el producto FORM B y una puntuación VAS de 8,3 mm (intensidad de dolor muy leve) para el producto FORM D. Estos resultados muestran que los sujetos experimentan un dolor de inyección muy leve y similar con el producto FORM D en comparación con el producto FORM B. Estos resultados indican que la experiencia de dolor por inyección es independiente del dispositivo usado, pero que las diferentes formulaciones que comprenden semaglutida influyen en la experiencia del dolor.

Ejemplo 3: Estudio de estabilidad (30 °C)

Las composiciones que comprenden semaglutida se prepararon como se describió en “Preparación de las composiciones de semaglutida para el estudio de estabilidad” y se probaron mediante el uso del Ensayo (I) y del Ensayo (II) como se describió en Métodos Generales. Las composiciones analizadas contenían semaglutida (0,5 mg/ml), cloruro de sodio (8,25 mg/ml), fosfato de hidrógeno disódico dihidratado (1,42 mg/ml), y opcionalmente histidina (0,5, 2 y 10 mM) como se especifica en la Tabla 6, a pH 7,4 en una solución acuosa. Las composiciones se añadieron a una jeringa previamente cargada con aguja fija (volumen de carga 0,5 ml). Las jeringas cargadas se almacenaron a 30 °C y la estabilidad química se siguió durante el tiempo. La estabilidad química se determinó

mediendo la formación de HMWP como se describió en el Ensayo (I) después del almacenamiento a 30 °C; los resultados se proporcionan en la Tabla 7. La formación de impurezas relacionadas con la semaglutida se determinó como se describió por el Ensayo (II) después del almacenamiento a 30 °C; los resultados se proporcionan en las Tablas 8-11. Tabla 6. Composiciones probadas en el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4.

Composición núm.	Descripción
1	0 mM de histidina
2	0,5 mM de histidina
3	2 mM de histidina
4	10 mM de histidina

Tabla 7. Formación de HMWP en las composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 30 °C.

Composición núm.	HMWP (%)				
	0 días	15 días	31 días	61 días	150 días
1 (0 mM de histidina)	0,1	0,3	0,4	0,9	1,0
2 (0,5 mM de histidina)	0,1	0,2	0,3	0,7	1,1
3 (2 mM de histidina)	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8
4 (10 mM de histidina)	0,1	0,2	0,2	0,4	0,5

Los resultados presentados en la Tabla 7 muestran que cuando la histidina está presente en la composición, se forman menos HMWP durante el almacenamiento; en comparación con el lote producido sin histidina, se observa una reducción máxima de HMWP de ~50 % después de 31 días y hasta 150 días con la adición de 10 mM de histidina. Una concentración de HMWP más baja corresponde a una mejor estabilidad, es decir, la composición es químicamente más estable cuando hay histidina presente.

Tabla 8. Formación de Impurezas Hidrófobas 1 en las composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 30 °C.

Composición núm.	Impurezas hidrófobas 1 (%)				
	0 días	15 días	31 días	61 días	150 días
1 (0 mM de histidina)	1,5	1,6	1,9	2,2	3,9
2 (0,5 mM de histidina)	1,5	1,6	1,8	2,0	3,5
3 (2 mM de histidina)	1,5	1,6	1,7	2,1	3,4
4 (10 mM de histidina)	1,5	1,5	1,7	2,0	3,3

Los resultados presentados en la Tabla 8 muestran que cuando la histidina está presente en

la composición, se forman menos impurezas hidrófobas 1 durante el almacenamiento. Una menor concentración de impurezas hidrófobas 1 corresponde a una mejor estabilidad, es decir, la composición es químicamente más estable cuando hay histidina presente.

Tabla 9. Formación de Impurezas Hidrófobas 2 en las composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 30 °C.

Composición núm.	Impurezas hidrófobas 2 (%)				
	0 días	15 días	31 días	61 días	150 días
1 (0 mM de histidina)	0,1	0,2	0,4	0,5	1,2
2 (0,5 mM de histidina)	0,1	0,1	0,3	0,4	1,0
3 (2 mM de histidina)	0,1	0,1	0,2	0,5	0,7
4 (10 mM de histidina)	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5

Los resultados presentados en la Tabla 9 muestran que cuando la histidina está presente en la composición, se forman menos impurezas hidrófobas 2 durante el almacenamiento; en comparación con el lote producido sin histidina, se observa una reducción máxima de las impurezas hidrófobas 2 de ~50 % después de 31 días y hasta 150 días con la adición de 10 mM de histidina. Una menor concentración de impurezas hidrófobas 2 corresponde a una mejor estabilidad, es decir, la composición es químicamente más estable cuando hay histidina presente.

Tabla 10. Formación de Impurezas hidrófilas en composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 30 °C.

Composición núm.	Impurezas hidrófilas (%)				
	0 días	15 días	31 días	61 días	150 días
1 (0 mM de histidina)	1,6	1,9	2,1	2,7	4,5
2 (0,5 mM de histidina)	1,6	1,9	2,1	2,7	4,5
3 (2 mM de histidina)	1,5	1,9	2,1	2,8	4,6
4 (10 mM de histidina)	1,5	1,8	2,2	2,8	4,9

Los resultados presentados en la Tabla 10 muestran que cuando la histidina está presente en la composición, se observa poco o ningún impacto en la formación de impurezas hidrófilas. Por lo tanto, las composiciones son estables de manera similar cuando hay histidina presente.

Tabla 11. Formación de la suma de impurezas en composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 30 °C.

Composición núm.	Suma de impurezas (%)
------------------	-----------------------

	0 días	15 días	31 días	61 días	150 días
1 (0 mM de histidina)	6,4	3,7	4,4	5,4	13,1
2 (0,5 mM de histidina)	6,2	3,6	4,2	5,2	12,4
3 (2 mM de histidina)	6,0	3,6	4,1	5,3	12,1
4 (10 mM de histidina)	6,0	3,5	4,1	5,0	12,1

Los resultados presentados en la Tabla 8-11 muestran que cuando la histidina está presente en la composición, la estabilidad química de la semaglutida es similar o mejorada, ya que se forman menos impurezas generales durante el almacenamiento. Un perfil de estabilidad mejorado (niveles de impurezas más bajos) puede permitir una vida útil más prolongada del medicamento y/o un período de uso.

Ejemplo 4: Estudio de estabilidad (5 °C)

Las composiciones que comprenden semaglutida se prepararon como se describió en “Preparación de las composiciones de semaglutida para el estudio de estabilidad” y se probaron mediante el uso del Ensayo (I) y del Ensayo (II) como se describió en Métodos Generales. Las composiciones analizadas contenían semaglutida (0,5 mg/ml), cloruro de sodio (8,25 mg/ml), fosfato de hidrógeno disódico dihidratado (1,42 mg/ml), y opcionalmente histidina (0,5, 2 y 10 mM) como se especifica en la Tabla 6, a pH 7,4 en una solución acuosa. Las composiciones se añadieron a una jeringa previamente cargada con aguja fija (volumen de carga 0,5 ml). Las jeringas cargadas se almacenaron a 5 °C y la estabilidad química se siguió durante el tiempo. La estabilidad química se determinó midiendo la formación de HMWP como se describió en el Ensayo (I) después del almacenamiento a 5 °C; los resultados se proporcionan en la Tabla 12. La formación de impurezas relacionadas con la semaglutida se determinó como se describió por el Ensayo (II) después del almacenamiento a 5 °C; los resultados se proporcionan en las Tablas 13-16.

Tabla 12. Formación de HMWP en las composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 5 °C.

Composición núm.	HMWP (%)			
	0 días	150 días	184 días	366 días
1 (0 mM de histidina)	0,1	0,2	0,2	0,3
2 (0,5 mM de histidina)	0,1	0,1	0,2	0,3
3 (2 mM de histidina)	0,1	0,1	0,2	0,3
4 (10 mM de histidina)	0,1	0,1	0,1	0,2

Los resultados presentados en la Tabla 12 respaldan la tendencia general para los datos

obtenidos a 30 °C que se muestra en la Tabla 7.

Tabla 13. Formación de Impurezas Hidrófobas 1 en las composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 5 °C.

Composición núm.	Impurezas hidrófobas 1			
	0 días	150 días	184 días	366 días
1 (0 mM de histidina)	1,5	1,6	1,9	1,8
2 (0,5 mM de histidina)	1,5	1,5	1,6	1,6
3 (2 mM de histidina)	1,5	1,5	1,6	1,5
4 (10 mM de histidina)	1,5	1,5	1,6	1,6

Los resultados presentados en la Tabla 13 respaldan la tendencia general para los datos obtenidos a 30 °C que se muestra en la Tabla 8.

Tabla 14. Formación de Impurezas Hidrófobas 2 en las composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 5 °C.

Composición núm.	Impurezas hidrófobas 2			
	0 días	150 días	184 días	366 días
1 (0 mM de histidina)	0,1	0,1	0,1	0,2
2 (0,5 mM de histidina)	0,1	0,1	0,1	0,2
3 (2 mM de histidina)	0,1	0,1	0,1	0,2
4 (10 mM de histidina)	0,1	0,1	0,1	0,1

Los resultados presentados en la Tabla 14 respaldan la tendencia general para los datos obtenidos a 30 °C que se muestra en la Tabla 9.

Tabla 15. Formación de impurezas hidrófilas en composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 5 °C.

Composición núm.	Impurezas hidrófilas			
	0 días	150 días	184 días	366 días
1 (0 mM de histidina)	1,6	1,6	1,5	1,9
2 (0,5 mM de histidina)	1,6	1,7	1,6	1,8
3 (2 mM de histidina)	1,5	1,6	1,6	1,8
4 (10 mM de histidina)	1,5	1,7	1,6	1,9

Los resultados presentados en la Tabla 15 respaldan la tendencia general para los datos obtenidos a 30 °C que se muestra en la Tabla 10.

Tabla 16. Formación de la suma de impurezas en composiciones de semaglutida durante el almacenamiento a 5 °C.

Composición núm.	Suma de impurezas
------------------	-------------------

	0 días	150 días	184 días	366 días
1 (0 mM de histidina)	3,2	3,4	3,5	3,9
2 (0,5 mM de histidina)	3,1	3,4	3,3	3,6
3 (2 mM de histidina)	3,0	3,3	3,3	3,5
4 (10 mM de histidina)	3,0	3,3	3,3	3,6

Los resultados presentados en la Tabla 16 respaldan la tendencia general para los datos obtenidos a 30 °C que se muestra en la Tabla 11.

Los resultados presentados en la Tabla 12-16 muestran que cuando la histidina está presente en la composición, la estabilidad química de la semaglutida en condiciones de almacenamiento a largo plazo indica una mejora en la alineación con los resultados obtenidos a 30 °C. Un perfil de estabilidad mejorado (niveles de impurezas más bajos) puede permitir una vida útil más prolongada del medicamento (típicamente al menos 3 años) y/o un período de uso.

Aunque determinadas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente descripción, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas estas modificaciones y cambios dentro del verdadero espíritu de la invención.