

COMPOSICIONES Y USO DE LA TIRZEPATIDA

La presente invención se relaciona con el campo de la medicina. Más particularmente, la presente invención se relaciona con métodos para usar nuevas dosis de tirzepatida y composiciones farmacéuticamente elegantes que comprenden tales dosis. Las composiciones proporcionan estabilidad de almacenamiento comercialmente aceptable, estabilidad durante el uso, y están asociadas con una experiencia aceptable para el paciente.

La diabetes mellitus es un trastorno crónico caracterizado por la hiperglucemia provocada por defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas. En la diabetes mellitus tipo 2 ("T2D"), los efectos combinados de la secreción alterada de la insulina y la resistencia a la insulina se asocian con niveles elevados de glucosa en sangre.

La tirzepatida, el ingrediente activo en Mounjaro™ es un receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés) y un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1, por sus siglas en inglés) (GIP/GLP1) aprobado para usar como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con T2D. La tirzepatida está aprobada como un líquido transparente entre incoloro y ligeramente amarillo para una inyección

subcutánea. Una vez por semana se administran dosis de tirzepatida de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg y 15 mg usando una dosis inicial de 2,5 mg una vez por semana; después de 4 semanas, aumentar a 5 mg inyectados subcutáneamente una vez por semana; aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual. La dosis máxima aprobada es 15 mg subcutáneamente una vez por semana. La tirzepatida se estudió en los programas de desarrollo de la fase 3 y las dosis de una vez por semana recibieron la aprobación regulatoria en los Estados Unidos (EE.UU.), la Unión Europea y otras jurisdicciones en 2022 para usar en el tratamiento de T2D. Desde su aprobación en 2022, estas dosis de tirzepatida se han usado para tratar a muchos pacientes con T2D. Estas dosis se han estudiado en miles de pacientes para usar en el control de peso crónico. Aunque la terapia con tirzepatida actualmente aprobada permitió que sustancialmente todos los pacientes incluidos en programas de fase 3 alcanzaran sus dianas glucémicas (con o sin el uso de otros medicamentos concomitantes para la T2D) y los pacientes con obesidad o sobrepeso en un estudio de fase 3 lograron una pérdida de peso de 15,7 %, un número significativo de pacientes que reciben terapias aprobadas requieren un control de peso crónico adicional para lograr sus objetivos de tratamiento de control de peso. Un número significativo de pacientes que reciben terapias aprobadas

requieren un beneficio adicional de control de peso. Tales pacientes son incapaces de alcanzar sus objetivos de control de peso usando los tratamientos farmacéuticos actualmente aprobados y/o las dosis de agentes que permiten la pérdida de peso. Se han registrado efectos gastrointestinales adversos que limitan las dosis más altas de agentes con actividad agonista del receptor GLP1. La etiqueta de los EE.UU. para la tirzepatida (mayo de 2022) establece que el uso de tirzepatida puede estar asociado con reacciones gastrointestinales adversas, a veces graves. Existe la necesidad de un régimen de dosificación que permita la administración de dosis más altas de tirzepatida con una experiencia aceptable para el paciente. Existe una importante necesidad médica de agentes farmacéuticos que permitan un control de peso adicional, al mismo tiempo que se preserve un perfil general aceptable de riesgo/beneficio y la tolerabilidad del paciente.

Existe la necesidad de composiciones farmacéuticas con dosis más altas de tirzepatida que sean estables para el almacenamiento durante al menos 6 meses.

Los péptidos tienen propiedades fisicoquímicas únicas que a menudo presentan desafíos para lograr composiciones estables y farmacéuticamente elegantes. Por ejemplo, la autoasociación, la añadidura, la adsorción a superficies, la solubilidad y la estabilidad química de los péptidos presentan desafíos únicos para permitir la

composición peptídica deseada. Bak, et.al.,

“Physicochemical and Formulation Developability Assessment
for Therapeutic Peptide Delivery—A Primer - PMC (nih.gov)”

AAPS J. 2015 Jan; 17(1): 144-155.

5 Las composiciones, dosis y métodos proporcionan
estos beneficios mientras mantienen un perfil aceptable de
riesgos de seguridad y eventos adversos.

La presente invención proporciona una composición
de tirzepatida farmacéuticamente aceptable, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de esta; que comprende; mayor
que 30 mg/ml de tirzepatida o una sal farmacéuticamente
aceptable de esta, un agente de tonicidad, y fosfato de sodio.

En una modalidad, hay una composición de
tirzepatida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,
15 que comprende mayor que 30 mg/ml de tirzepatida, o una sal
farmacéuticamente aceptable de esta, un agente de
tonicidad y fosfato de sodio dibásico.

En una modalidad, hay una composición de
tirzepatida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,
20 que comprende mayor que 30 mg/ml, y hasta 60 mg/ml,
tirzepatida, una sal farmacéuticamente aceptable de esta,
un agente de tonicidad y fosfato de sodio dibásico.

En una modalidad, un agente de tonicidad es NaCl.
En una modalidad, la concentración de NaCl es de
25 aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml. En una
modalidad, la concentración de NaCl es de aproximadamente

7,4 mg/ml a aproximadamente 9,0 mg/ml. En una modalidad, la concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml.

En una modalidad, la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 mg/ml a
5 aproximadamente 1,5 mg/ml. En una modalidad, la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml.

En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal de esta, es de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En una modalidad, la
10 concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal de esta, es aproximadamente 50 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal de esta, es
15 aproximadamente 2,5 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de 40 mg/ml a 50 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es 40 mg/ml. En una
20 modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es 50 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es 2,5 mg/ml.

En una modalidad, la concentración de
25 tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml.

En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 55 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es 55 mg/ml. En una modalidad, la concentración de, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de 40 mg/ml a 60 mg/ml. En una modalidad, la tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es tirzepatida como una base libre.

En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal de esta, es de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; La concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml y la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal de esta, es aproximadamente 2,5 mg/ml; La concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml, la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 1,2 mg/ml a aproximadamente 1,34 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml; La concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml, la

concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 50 mg/ml; La

5 concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml, la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 2,5 mg/ml; La

10 concentración NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml, la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es aproximadamente 40 mg/ml; La concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml, la

15 concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml, y la composición se presenta en un aparato de inyección automática de un único uso. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es aproximadamente 50 mg/ml; La concentración de NaCl es

20 aproximadamente 8,2 mg/ml, la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml, y la composición se presenta en un aparato de inyección automática de un único uso. En una modalidad, la concentración de tirzepatida es aproximadamente 2,5 mg/ml;

25 La concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml, la concentración de fosfato de sodio dibásico es de

aproximadamente 1,34 mg/ml, y la composición se presenta en un aparato de inyección automática de un único uso.

En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en una composición se selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40, y 50 mg/ml. En una modalidad, la tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se administra como una dosis de 0,5 ml. En una modalidad, una composición comprende tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, formulada para administrar 1,25 mg/dosis. En una modalidad, una concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se selecciona del grupo que consiste en 1,25 mg/0,5 ml, 20 mg/0,5 ml y 25 mg/0,5 ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es 30 mg/0,5 ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es la concentración de tirzepatida como una base libre.

En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad crónica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar 1,25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, durante un mínimo de cuatro semanas.

En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad crónica en un sujeto pediátrico que lo necesita,

que comprende administrar 1,25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, durante un mínimo de cuatro semanas.

En una modalidad, hay un método para tratar la diabetes tipo 2 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar 1,25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, durante un mínimo de cuatro semanas.

En una modalidad, hay un método para tratar la diabetes tipo 2 en un sujeto pediátrico que lo necesita, que comprende administrar 1,25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, durante un mínimo de cuatro semanas.

En una modalidad, hay un método para el control de peso crónico en un sujeto pediátrico que comprende administrar 1,25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, a un sujeto que lo necesita durante un mínimo de cuatro semanas.

En una modalidad hay un método para el control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso adicional; en donde el sujeto tiene obesidad, que comprende:

Identificar un sujeto con obesidad y que necesita un control de peso adicional;

administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente

aceptable de esta, que sea de al menos 15 mg durante un mínimo de cuatro semanas; y después de al menos cuatro semanas de administrar la dosis una vez por semana de al menos 15 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, administrar una dosis una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, que sea 5 mg mayor que la última dosis; en donde la máxima dosis una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es de 25 mg.

La presente invención proporciona un método para el control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso adicional, que comprende: Identificar un sujeto que desea un control de peso y que necesita un control de peso adicional; que comprende

a) administrar a dicho sujeto una dosis de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, que sea > 15 mg y < 20 mg una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas; y

aumentar la dosis a 20 mg una vez por semana.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método de control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso adicional, que comprende:

- a) identificar un sujeto que necesita un control de peso adicional;
- b) administrar a dicho paciente una dosis de 20 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas; y
- c) aumentar la dosis al administrar a dicho sujeto una dosis de 25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana.

Se proporciona un método de control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso adicional, que comprende:

- a) identificar un sujeto que desea un control de peso, y que necesita un control de peso adicional;
- b) administrar a dicho paciente una dosis de 20 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas; y
- c) Aumentar la dosis al administrar a dicho sujeto una dosis de 25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez a la semana.

En un aspecto, se proporciona un método de control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso adicional, que comprende:

- 5 a) identificar un sujeto con un IMC inicial $\geq$ 30 kg/m² y que necesita un control de peso adicional;
- b) aumentar la dosis al administrar a dicho sujeto una dosis de 20 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,
- 10 una vez por semana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para proporcionar control de peso crónico a un sujeto que lo necesita, que comprende:

- 15 a) identificar un sujeto tratado previamente con al menos 15 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas; y
- b) aumentar la dosis al administrar 20 mg de
- 20 tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para proporcionar control crónico de peso a un sujeto que lo necesita, que comprende:

- 25 a) identificar un sujeto tratado previamente con al menos 20 mg de tirzepatida, o una sal

farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas; y

5 b) aumentar la dosis al administrar 25 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de tirzepatida para la fabricación de un medicamento para mejorar el control glucémico en un sujeto que tiene
10 diabetes tipo 2 (T2D) y está siendo tratado con una dosis de 15 mg de tirzepatida una vez por semana pero necesita un control glucémico adicional, que comprende: aumentar la dosis de tirzepatida que se administra a 20 mg una vez por semana.

En otro aspecto, la presente invención
15 proporciona el uso de tirzepatida para la fabricación de un medicamento para mejorar el control glucémico en un sujeto que tiene diabetes tipo 2 (T2D) y está siendo tratado con una dosis de 20 mg de tirzepatida una vez por semana por al menos cuatro semanas, pero necesita un control
20 glucémico adicional, que comprende: aumentar la dosis de tirzepatida que se administra a 25 mg una vez por semana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de tirzepatida para la fabricación de un medicamento para proporcionar control de peso crónico
25 a un sujeto que lo necesita, que comprende:

- a) administrar a dicho sujeto 15 mg de tirzepatida una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas;
- b) incrementar la dosis al administrar a dicho sujeto 20 mg de tirzepatida una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas; y
- c) aumentar la dosis al administrar 25 mg de tirzepatida una vez por semana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de tirzepatida para la fabricación de un medicamento para proporcionar control de peso crónico a un sujeto que lo necesita, que comprende:

- a) identificar un sujeto que haya sido tratado previamente con 15 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana durante un mínimo de cuatro semanas; y
- b) aumentar la dosis al administrar 20 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de tirzepatida para la fabricación de un medicamento para proporcionar control de peso crónico a un sujeto que lo necesita, que comprende:

- a) identificar un sujeto que haya sido tratado previamente con 20 mg de tirzepatida una vez

por semana durante un mínimo de cuatro
semanas; y

b) aumentar la dosis al administrar 25 mg de
tirzepatida, o una sal farmacéuticamente
5 aceptable de esta, una vez por semana.

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

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

En una modalidad, se proporciona un método para
15 tratar la obesidad que comprende administrar, a un ser
humano que lo necesita, una dosis efectiva de una de las
composiciones descritas anteriormente que comprende
40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente
aceptable de esta. En una modalidad, se proporciona un
20 método para tratar la obesidad que comprende administrar,
a un ser humano que lo necesita, una dosis efectiva de una
de las composiciones descritas anteriormente que comprende
50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente
aceptable de esta. En una modalidad, se proporciona un
25 método para proporcionar una pérdida de peso terapéutica
que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita,

una dosis efectiva de una de las composiciones descritas anteriormente. En una modalidad, se proporciona un método para proporcionar una pérdida de peso terapéutica que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una
5 dosis efectiva de una composición que comprende 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, la tirzepatida es una base libre.

En una modalidad, hay un método para el control de peso adicional en un sujeto que lo necesita, en donde
10 el sujeto tiene un $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ y al menos una comorbilidad relacionada con el peso; que comprende:

administrar a dicho sujeto una dosis de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, durante al
15 menos 4 semanas;

después de 4 semanas, aumentar la dosis de una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, al
administrar una dosis de 5 mg;

20 aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual; si se requiere un control de peso adicional después de al menos 4 semanas con 15 mg una vez por semana de tirzepatida, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable de esta;

aumentar la dosis en incrementos de 5,0 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual; y la máxima dosis subcutánea es de 25 mg una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad, hay un método para el control de peso adicional en un sujeto que lo necesita, en donde el sujeto tiene un $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ y al menos una comorbilidad relacionada con el peso; que comprende:

administrar a dicho sujeto una dosis de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana; o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, durante al menos 4 semanas;

después de 4 semanas, aumentar la dosis una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, al administrar una dosis de 5 mg;

aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual; si se requiere un control de peso adicional después de al menos 4 semanas con 15 mg una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;

aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual, al administrar una dosis de 17,5 mg de tirzepatida

una vez por semana durante al menos 4 semanas;
aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después
de al menos 4 semanas con la dosis actual si se
requiere un control de peso adicional, y

5 la máxima dosis subcutánea es de 25 mg una vez
por semana de tirzepatida, o una sal
farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad, hay un método para el control
de peso adicional en un sujeto que lo necesita, en donde

10 el sujeto tiene un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$; que comprende:

administrar a dicho sujeto una dosis de 2,5 mg de
tirzepatida una vez por semana; o una sal
farmacéuticamente aceptable de esta, durante al
menos 4 semanas;

15 después de 4 semanas, aumentar la dosis una vez
por semana de tirzepatida, o una sal
farmacéuticamente aceptable de esta, al
administrar una dosis de 5 mg;

aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg

20 después de al menos 4 semanas con la dosis actual;
si se requiere un control de peso adicional
después de al menos 4 semanas con 15 mg una vez
por semana de tirzepatida, o una sal
farmacéuticamente aceptable de esta;

25 aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después
de al menos 4 semanas con la dosis actual, al

5 administrar una dosis de 17,5 mg de tirzepatida una vez por semana durante al menos 4 semanas; aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual si se requiere un control de peso adicional, y la máxima dosis subcutánea es de 25 mg una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

10 En una modalidad, hay un método para el control de peso adicional en un sujeto con obesidad que lo necesita; que comprende:

administrar a el sujeto una dosis de 2,5 mg una vez por semana de tirzepatida; después de 4 semanas, aumentar la dosis al administrar 5 mg de tirzepatida una vez por semana; 15 aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual; después de al menos 4 semanas con una dosis de 15 mg de tirzepatida una vez por semana; 20 aumentar la dosis en incrementos de 5,0 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual; y la dosis máxima subcutánea es de 25 mg una vez por semana de tirzepatida.

En una modalidad, es un método para el control de 25 peso adicional en un sujeto que lo necesita con un IMC $\geq$

27 kg/m² y al menos una comorbilidad relacionada con el peso; que comprende:

5 administrar a dicho sujeto una vez por semana una dosis de 2,5 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; después de 4 semanas, aumentar la dosis de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, de una vez por semana, a 5 mg; aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg
10 después de al menos 4 semanas con la dosis actual; después de al menos 4 semanas con una dosis de 15 mg de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, de una vez por semana; aumentar la dosis en incrementos de 5,0 mg después
15 de al menos 4 semanas con la dosis actual; y la máxima dosis subcutánea es de 25 mg una vez por semana de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad, se proporciona un método para
20 proporcionar una pérdida de peso terapéutica que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una cantidad efectiva de una composición que comprende 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, se proporciona un método para proporcionar
25 una pérdida de peso terapéutica que comprende administrar, a un ser humano que lo necesita, una cantidad efectiva de una

composición que comprende 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, se proporciona un método para proporcionar una pérdida de peso terapéutica que comprende administrar, a un ser humano que
5 lo necesita, una cantidad efectiva de una composición que comprende 60 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, la tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es una tirzepatida base libre.

10 En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en
15 un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, en donde el sujeto con
20 sobrepeso con un IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tiene al menos una condición comórbida relacionada con el peso. En una modalidad, una condición comórbida relacionada con el peso es al menos una condición seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. En
25 una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq$

30 kg/m², en donde la tirzepatida es una forma de base libre.
En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq$ 27 kg/m², en donde la tirzepatida es una forma de base libre.

5 En una modalidad hay un método para tratar a un paciente pediátrico con un índice de masa corporal inicial en el percentil 95 o mayor, estandarizado por la edad y el sexo, que comprende administrar una cantidad efectiva de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,
10 una vez por semana. En una modalidad hay un método para tratar a un paciente pediátrico de 12 años o más con un índice de masa corporal inicial en el percentil 95 o mayor, estandarizado por la edad y el sexo, que comprende administrar una cantidad efectiva de tirzepatida, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de esta, una vez por semana. En una modalidad hay un método para tratar a un sujeto pediátrico con un índice de masa corporal inicial en el percentil 95 o mayor, estandarizado para la edad y el sexo, que comprende administrar 2,5 mg/ml de tirzepatida, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable de esta, por al menos cuatro semanas. En una modalidad hay un método para tratar a un sujeto pediátrico con un índice de masa corporal inicial en el percentil 95 o mayor, estandarizado por la edad y el sexo, que comprende administrar 1,25 mg de tirzepatida, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad hay un método para el control de peso crónico para un sujeto

pediátrico, en donde el sujeto tiene un IMC inicial ≥ 85 percentil o mayor, estandarizado por la edad y el sexo, con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En una modalidad hay un método para tratar a un paciente pediátrico,
5 en donde la tirzepatida es una forma de base libre.

En una modalidad, un sujeto con un IMC inicial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 15 %. En una modalidad, un sujeto con un IMC inicial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 17 %. En una
10 modalidad, un sujeto con un IMC inicial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 20 %.

En una modalidad, un sujeto con diabetes tipo 2 y un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 15 %. En una modalidad, un sujeto con diabetes
15 tipo 2 y un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 17 %. En una modalidad, un sujeto con diabetes tipo 2 y un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 20 %.

En una modalidad, un sujeto con una comorbilidad
20 relacionada con el peso y un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 15 %. En una modalidad, un sujeto con una comorbilidad relacionada con el peso y un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 17 %. En una modalidad, un sujeto con una
25 comorbilidad relacionada con el peso y un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ logra una pérdida de peso de al menos 20 %.

En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto logra al menos 15 % de pérdida de peso.

En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto logra al menos 15 % de pérdida de peso.

En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto logra al menos 20 % de pérdida de peso.

En una modalidad, hay un método para tratar la obesidad en un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto logra al menos 20 % de pérdida de peso.

En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con diabetes tipo 2 y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 15 % de pérdida de peso.

En una modalidad, hay un

método para tratar a un sujeto con sobrepeso con diabetes tipo 2 y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con

5 sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 15 % de pérdida de peso. En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con diabetes tipo 2 y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal

10 farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 20 % de pérdida de peso. En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con diabetes tipo 2 y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende

15 administrar 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 20 % de pérdida de peso. En una modalidad, hay un método para tratar un sujeto con sobrepeso en donde la

20 tirzepatida es una forma de base libre. En una modalidad, es un método para tratar la obesidad en donde la tirzepatida es una forma de base libre. En una modalidad, la tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se administra en una composición de 0,5 ml.

25 En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con una condición comórbida relacionada

con el peso y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 15 % de pérdida de peso. En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con una condición comórbida relacionada con el peso y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 15 % de pérdida de peso. En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con una condición comórbida relacionada con el peso y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 40 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 20 % de pérdida de peso. En una modalidad, hay un método para tratar a un sujeto con sobrepeso con una condición comórbida relacionada con el peso y un IMC inicial de $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que comprende administrar 50 mg/ml de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde el sujeto con sobrepeso con un IMC inicial $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, logra al menos 20 % de pérdida de peso.

En ciertas modalidades, una condición comórbida relacionada con el peso es al menos una seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, dislipidemia,

prediabetes, diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño y enfermedad cardiovascular.

En ciertas modalidades, una condición comórbida relacionada con el peso es al menos una condición
5 seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.

En una modalidad, se proporciona una de las composiciones descritas anteriormente para usar como medicamento.

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

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

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una de las composiciones descritas anteriormente. En ciertas modalidades, el artículo de fabricación es un vial
25 de usos múltiples. En ciertas modalidades, el artículo de fabricación es una jeringa precargada. En ciertas

modalidades, el artículo de fabricación es un aparato de inyección automática (“autoinyector”). Un ejemplo de un autoinyector, tal como se contempla en el presente documento, se presenta en la patente de Estados Unidos 8.734.394.

5 Como se usa en la presente descripción, “obesidad” significa un índice de masa corporal (IMC) mayor que o igual a 30 kg/m². Como se usa en la presente descripción, “control de peso” significa los comportamientos, técnicas y procesos fisiológicos que contribuyen a la capacidad de una persona
10 para alcanzar un peso saludable. El peso saludable para un paciente en particular puede determinarse consultando a un profesional de la salud; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud generalmente define el “sobrepeso” como un individuo con un IMC mayor que 25 kg/m². En ciertas
15 modalidades, un sujeto que necesita un control de peso crónico, puede referirse a un sujeto con un IMC inicial mayor que o igual a 27 kg/m². En ciertas modalidades, un sujeto que necesita un control de peso crónico se refiere a un sujeto con un IMC inicial mayor que o igual a 27 kg/m²
20 con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. El tratamiento de control de peso crónico facilita la capacidad del paciente para alcanzar sus objetivos de peso saludable. En una modalidad, “control de peso crónico” significa, por ejemplo, que un sujeto logra su objetivo de peso saludable
25 y mantiene un peso que está dentro de su rango objetivo de

peso saludable durante un período de tiempo. En una modalidad, “control de peso crónico” significa que un sujeto logra su objetivo de peso saludable y mantiene un peso que está dentro de su rango objetivo de peso saludable durante al menos 3 meses. En una modalidad, un sujeto logra su objetivo de peso saludable y mantiene un peso dentro de su rango objetivo de peso saludable durante al menos 6 meses. En una modalidad, “control de peso crónico” significa que un sujeto logra su objetivo de peso saludable y mantiene un peso dentro de su rango objetivo de peso saludable durante al menos un año. En una modalidad, “control crónico de peso” significa que un paciente logra su objetivo de peso saludable y generalmente mantiene un peso dentro de su rango objetivo de peso saludable. Como se usa en la presente descripción, “generalmente mantiene un peso” significa que la mayor parte del tiempo, el peso corporal del sujeto está dentro de su rango objetivo de peso saludable. En una modalidad “generalmente mantiene un peso” significa que el peso corporal del sujeto no aumenta en más de 15 % por encima de su peso objetivo saludable durante el tiempo especificado. En una modalidad, “control crónico de peso” significa que un paciente logra su objetivo de peso saludable y mejora al menos una medida de comorbilidad relacionada con el peso. En una modalidad, “control crónico de peso” significa que un paciente logra su objetivo de peso

saludable o que el paciente reduce su peso corporal y logra su objetivo de tratamiento para al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Como se usa en la presente descripción, un sujeto “que necesita un control de peso crónico adicional” es incapaz de alcanzar su objetivo de pérdida de peso deseado. En ciertas modalidades, “que necesita un control crónico de peso adicional” significa que un sujeto es incapaz de alcanzar su objetivo de peso saludable usando un tratamiento de tirzepatida de al menos 15 mg una vez por semana. En ciertas modalidades, “que necesita un control crónico de peso adicional” significa que un sujeto es incapaz de alcanzar su objetivo de peso saludable y alcanzar su objetivo de tratamiento para al menos una comorbilidad relacionada con el peso usando un tratamiento de tirzepatida de al menos 15 mg una vez por semana. En ciertas modalidades, un “paciente pediátrico que necesita control de peso crónico” es un sujeto pediátrico con un índice de masa corporal inicial en el percentil 95 o mayor, estandarizado por la edad y el sexo.

En ciertas modalidades, un “paciente pediátrico que necesita control de peso crónico” es un sujeto pediátrico con un índice de masa corporal inicial ≥ 85 por ciento, estandarizado por la edad y el sexo, con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Como se usa en la presente descripción, “pediátrico” puede referirse

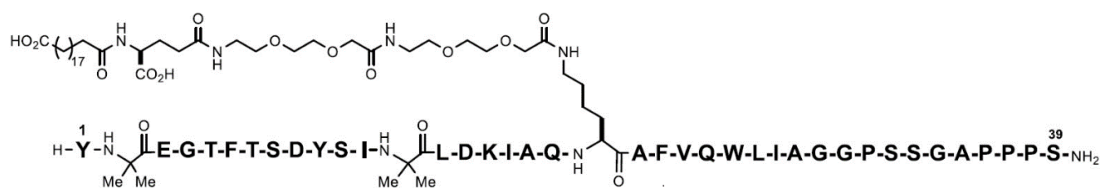
preferentemente a un sujeto menor de 20 años. En ciertas modalidades, “pediátrico” se refiere a un sujeto mayor de 12 años de edad. En ciertas modalidades, “pediátrico” se refiere a un sujeto menor de 18 años de edad. En ciertas modalidades, un “paciente pediátrico que necesita control de peso crónico” es un sujeto pediátrico con un índice de masa corporal inicial en el percentil 90 o mayor, estandarizado por la edad y el sexo.

Como se usa en la presente descripción, “tirzepatida” se refiere a un péptido agonista de GIP/GLP1 como se describe en US 9,474,780 y en el número de registro CAS: 2023788-19-2. La tirzepatida se describe en el Ejemplo 1 de US 9474780 con la siguiente secuencia:

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

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

En ciertas modalidades de la presente invención, “tirzepatida” significa un compuesto de la fórmula (sec. con núm. de ident.:1):



En ciertas modalidades de la presente invención,
 sec. con núm. de ident.:2) significa un compuesto
 5 coagonista GIP/GLP1:

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAX₃VQWLIAGGPSSGAPPPS;

en donde

10 X₁ es Aib;

X₂ es Aib;

K en la posición 20 se modifica químicamente
 mediante la conjugación al grupo épsilon-amino
 de la cadena lateral K con un ácido graso C16-
 15 C20 o un derivado de este;

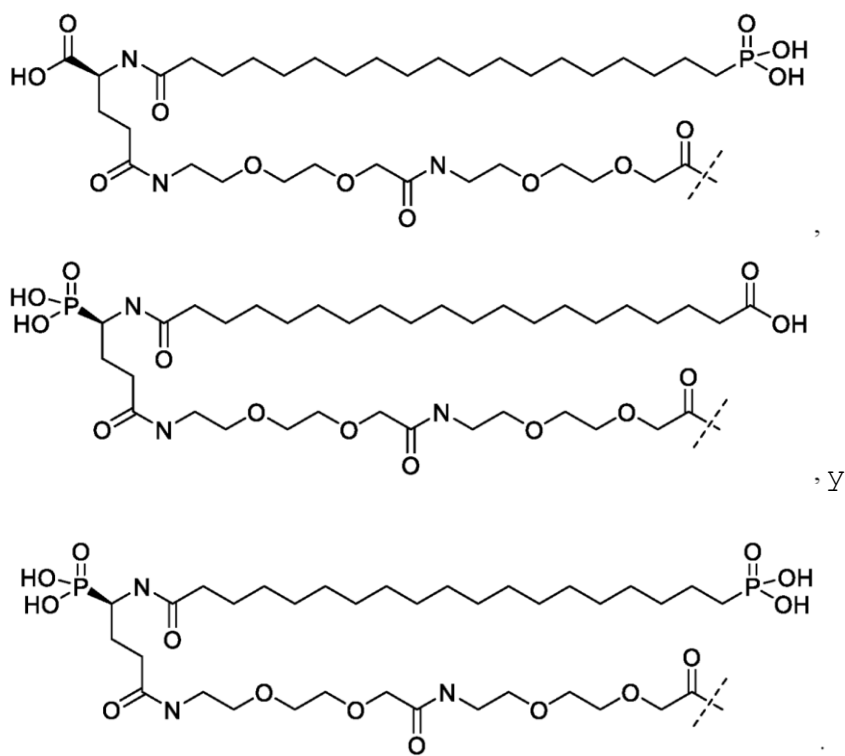
X₃ es Phe;

el aminoácido terminal C está opcionalmente
 amidado como una amida primaria terminal C; o
 una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En ciertas modalidades, como se usa en la
 presente descripción, sec. con núm. de ident.:3 significa
 un compuesto coagonista GIP/GLP1:

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS (sec. con núm.
de ident.:3)

en donde X₁ es Aib; X₂ es Aib; K en la posición 20 se
5 modifica químicamente mediante la conjugación al grupo
épsilon-amino de la cadena lateral K con un ácido graso
seleccionado del grupo que consiste en



10

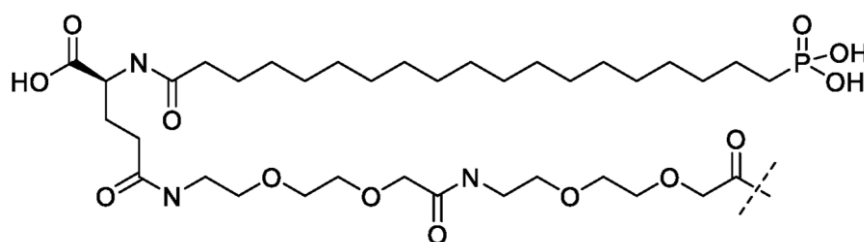
el aminoácido terminal C está opcionalmente amidado como una
amida primaria terminal C; o una sal farmacéuticamente
aceptable de este.

15

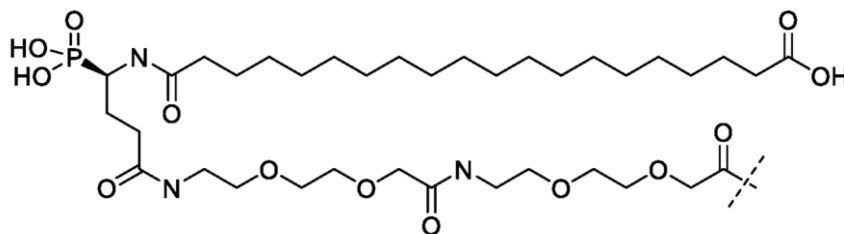
Como se usa en la presente descripción, el
término “ácido graso C16-C20” significa un ácido
carboxílico que tiene entre 16 y 20 átomos de carbono. En

una modalidad, el ácido graso C16-C20 adecuado para usar en la presente descripción puede ser un diácido saturado. En una modalidad, el ácido graso es C20. En una modalidad, el ácido graso es ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)_a-CO-(CH₂)_b-CO₂H en donde a es 1 a 2 y b es 10 a 18.

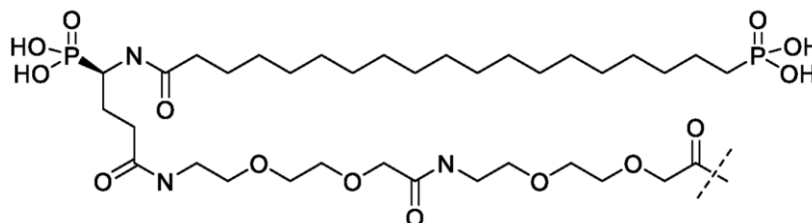
En ciertas modalidades, el ácido graso C16-C20 es



En ciertas modalidades, el ácido graso C16-C20 es:



En ciertas modalidades, el ácido graso C16-C20 es:



Como se usa en la presente descripción, “derivado” significa que un átomo o grupo de átomos se reemplaza por otro átomo o grupo de átomos. Como se usa en la presente descripción, “derivado” puede ser un análogo estructural de un ácido graso C16-C20.

En ciertas modalidades, se prefiere la tirzepatida (sec. con núm. de ident.:1).

Cuando se usa en la presente descripción, una “sal farmacéuticamente aceptable” se conoce ampliamente por el experto en la técnica. En una modalidad, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de trifluoroacetato de tirzepatida.

Cuando se usa en la presente descripción, el término “no contiene un tensioactivo” significa que la composición no contiene tensioactivos añadidos, o solo contiene una cantidad de *minimis* de un tensioactivo añadido.

Las composiciones de la presente invención tienen concentraciones de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 32 mg/ml a 55 mg/ml. Las composiciones de la presente invención tienen concentraciones de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 36 mg/ml a 55 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración

de tirzepatida se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de tirzepatida se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 50 mg/ml. Tales composiciones pueden presentarse en una jeringa precargada o en un dispositivo de inyección automática. Tal jeringa precargada puede ser útil para administrar medio mililitro de tal composición por paciente por dosis.

Las composiciones de la presente invención tienen concentraciones de sec. con núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 32 mg/ml a 55 mg/ml. Las composiciones de la presente invención tienen concentraciones de sec. con núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 36 mg/ml a 55 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:2 se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:2 se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 50 mg/ml.

Las composiciones de la presente invención tienen concentraciones de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 32 mg/ml a 55 mg/ml. Las composiciones de la presente invención tienen

5 concentraciones de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 36 mg/ml a 55 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En

10 una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:3 se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En una

15 modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:3 se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 50 mg/ml. Tales composiciones pueden presentarse en una jeringa precargada o en un dispositivo de inyección automática. Tal jeringa precargada puede ser útil para administrar medio

20 mililitro de tal composición por paciente por dosis.

Las composiciones de la presente invención tienen concentraciones de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 32 mg/ml a 55 mg/ml. Las composiciones de la presente invención tienen

25 concentraciones de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, entre 36 mg/ml a

55 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:4 se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En una modalidad, la concentración de sec. con núm. de ident.:4 se selecciona del grupo que consiste en 40 mg/ml y 50 mg/ml. Tales composiciones pueden presentarse en una jeringa precargada o en un dispositivo de inyección automática. Tal jeringa precargada puede ser útil para administrar medio mililitro de tal composición por paciente por dosis.

Las composiciones son estériles cuando se producen por primera vez. Si se proporciona en un vial de usos múltiples o cartucho, puede adicionarse un compuesto conservante antimicrobiano o mezcla de compuestos que sea compatible con los otros componentes de la composición, con una concentración suficiente para cumplir con los requisitos reglamentarios aplicables para conservantes antimicrobianos. Los conservantes farmacéuticamente aceptables se conocen ampliamente en la técnica. (Ver, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006). En una modalidad, el conservante es metacresol. En una forma de

realización, el conservante es fenol. Una composición de la invención para una jeringa precargada de un único uso en donde la composición no requiere conservantes. En una modalidad, la composición no contiene un tensioactivo.

5 El pH de las composiciones de tirzepatida de la presente invención es típicamente 6,5 a 7,5 y se ajusta con ácidos y bases fisiológicamente apropiados, según sea requerido para alcanzar el pH deseado. En una modalidad, la diana de pH para una composición de tirzepatida, o una
10 sal farmacéuticamente aceptable de esta, es entre 6,7 y 7,3. La experiencia del paciente en el sitio de inyección es un factor a considerar en una composición administrada por vía subcutánea. Es deseable seleccionar una composición asociada con una experiencia aceptable del
15 paciente en el sitio de inyección. Por ejemplo, el NaCl y el citrato se han asociado con escozor doloroso en el sitio de la inyección. (Laursen, T.; Hansen, B.; Fisker, S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic & Clinical*
20 *Pharmacology & Toxicology* **2006**, 98, (2), 218-221.), (Fransson, J.; Espander-Jansson, Local tolerance of subcutaneous injections. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1996**, 48, (10), 1012-1015.) Es deseable además igualar la tonicidad (es decir, la osmolalidad) de
25 los fluidos corporales en el sitio de inyección tanto como sea posible cuando se administran las composiciones porque

las soluciones que no son aproximadamente isotónicas con los fluidos corporales pueden producir una sensación punzante dolorosa cuando se administran. Es deseable que las composiciones sean aproximadamente isotónicas con los fluidos corporales en los sitios de inyección. La presente composición que comprende tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, NaCl, y fosfato de sodio dibásico, está asociada a una experiencia aceptable del paciente en el sitio de la inyección.

10 El pH de las composiciones de sec. con núm. de ident.:2 de la presente invención es típicamente 6,5 a 7,5 y se ajusta con ácidos y bases fisiológicamente apropiados, según sea requerido para alcanzar el pH deseado. En una modalidad, la diana de pH para una composición de sec. con
15 núm. de ident.:2 es entre 6,7 y 7,3.

El pH de las composiciones de sec. con núm. de ident.:3 de la presente invención es típicamente 6,5 a 7,5 y se ajusta con ácidos y bases fisiológicamente apropiados, según sea requerido para alcanzar el pH deseado. En una
20 modalidad, la diana de pH para una composición de sec. con núm. de ident.:3 es entre 6,7 y 7,3.

El pH de las composiciones de sec. con núm. de ident.:4 de la presente invención es típicamente 6,5 a 7,5 y se ajusta con ácidos y bases fisiológicamente apropiados,
25 según sea requerido para alcanzar el pH deseado. En una

modalidad, la diana de pH para una composición de sec. con
núm. de ident.:4 es entre 6,7 y 7,3.

En una modalidad, se ajusta el pH mediante el uso
de una base para facilitar la disolución en la solución
5 amortiguadora. Se puede requerir la adición de un ácido a
la composición para ajustar el pH al intervalo de pH deseado.
En una modalidad, se usa NaOH para facilitar la disolución
de tirzepatida, o una sal farmacéuticamente aceptable de
esta, en un amortiguador. En una modalidad, se añade HCl
10 para ajustar el pH de la composición que contiene la
tirzepatida disuelta, o una sal farmacéuticamente aceptable
de esta, al rango de pH deseado.

Las composiciones de la presente invención se
administran normalmente por vía subcutánea. Las
15 composiciones se administran normalmente mediante el uso
de una pluma precargada desechable, una pluma reutilizable
o un inyector de pluma automático. Se puede administrar la
composición usando un vial de usos múltiples, un vial de
único uso, o un dispositivo de bomba. En una modalidad, el
20 dispositivo es un aparato de inyección automática como se
reivindica en la patente estadounidense 8,734,394.

Una composición que comprende 40 mg/ml de
tirzepatida o 50 mg/ml de tirzepatida, NaCl y fosfato de
sodio dibásico proporciona una estabilidad de
25 almacenamiento deseada y proporciona a los pacientes una
experiencia aceptable en el sitio de la inyección.

Similarmente, una composición que comprende 2,5 mg/ml de tirzepatida, NaCl y fosfato de sodio dibásico proporciona una estabilidad de almacenamiento deseada y proporciona a los pacientes una experiencia aceptable en el sitio de la inyección. Tal como se usa en este documento, la «estabilidad de almacenamiento» se mide en condiciones controladas a aproximadamente 5 grados Celsius. Una composición que comprende 40 mg/ml de tirzepatida, NaCl y fosfato de sodio dibásico proporciona una estabilidad aceptable durante el uso. Similarmente, una composición que comprende 50 mg/ml de tirzepatida, NaCl y fosfato de sodio dibásico proporciona una estabilidad aceptable durante el uso. Como se usa en la presente descripción, el término “estabilidad durante el uso” se refiere a la estabilidad de la composición medida bajo condiciones controladas a o aproximadamente de 25 grados Celsius o aproximadamente de 30 grados Celsius. Como se usa en la presente descripción, “estabilidad de almacenamiento” significa que la degradación de tirzepatida a aproximadamente 5 grados Celsius está dentro del rango aceptable para productos de degradación aprobados por una agencia reguladora, como se mide usando al menos un método descrito en la presente descripción. Como se usa en la presente descripción, “estabilidad durante el uso” significa que la degradación de tirzepatida a aproximadamente 25 grados Celsius está dentro del rango

aceptable para productos de degradación aprobados por una agencia reguladora, como se mide usando al menos un método descrito en la presente descripción. En ciertas modalidades, la agencia reguladora es la Administración de
5 Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Aunque aumentar la dosis de un medicamento puede, en algunos casos, ser capaz de lograr una mayor eficacia, aumentar la dosis de un medicamento también conlleva un riesgo de mayores efectos secundarios. Por ejemplo, se sabe
10 que la administración de un agonista del receptor GIP/GLP-1 corre el riesgo de náuseas y/o diarrea. Por lo tanto, cualquier aumento en la dosis debe lograr un equilibrio entre una eficacia suficientemente mejorada sin generar problemas de seguridad o tolerabilidad inaceptables.

15 Se ha descubierto que dosis aumentadas de 20 mg o 25 mg de tirzepatida una vez por semana pueden ser capaces de proporcionar una mayor eficacia en comparación con dosis de hasta 15 mg. En ciertas modalidades, un sujeto logra al menos 17 % de pérdida de peso corporal. En ciertas
20 modalidades, un sujeto logra al menos 20 % de pérdida de peso corporal. En ciertas modalidades, un sujeto logra al menos 22 % de pérdida de peso corporal. Puede administrarse una dosis de tirzepatida de una vez por semana de 20 mg o 25 mg con perfiles aceptables de seguridad y tolerabilidad
25 si se usa el régimen de dosificación proporcionado en la presente descripción para la administración. Por lo tanto,

la presente invención proporciona la administración de una dosis de tirzepatida de al menos 15 mg una vez por semana durante al menos 4 semanas antes de la administración de 20 mg durante al menos 4 semanas, lo que da como resultado un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable cuando se administran las dosis de 20 mg y 25 mg. En los sujetos en los que se inicia por primera vez el tratamiento con tirzepatida, el régimen de dosificación comienza con una dosis de 2,5 mg una vez por semana, durante al menos 4 semanas, después se aumenta la dosis a 5 mg una vez por semana durante al menos cuatro semanas, después se aumenta la dosis a 7,5 mg una vez por semana durante al menos 4 semanas, después se aumenta la dosis a 10 mg una vez por semana durante al menos 4 semanas, después se aumenta la dosis a 12,5 mg durante al menos 4 semanas, después se aumenta la dosis a 15 mg durante al menos 4 semanas, después se aumenta la dosis a 20 mg durante al menos 4 semanas, después, opcionalmente, se aumenta la dosis a 25 mg una vez por semana. Sin embargo, en sujetos para quienes ya se administra tirzepatida pero que necesitan un control de peso adicional, el régimen de dosificación no requiere disminuir la dosis actual del sujeto. Por ejemplo, en un sujeto que ha estado recibiendo 15 mg de tirzepatida una vez por semana pero que necesita un control de peso adicional, el régimen no requiere disminuir la dosis a 2,5 mg, sino que constituye un incremento de la dosis a

20 mg una vez a la semana al menos durante 4 semanas, y después, opcionalmente, a 25 mg. Similarmente, en un sujeto que ha estado recibiendo 20 mg de tirzepatida una vez por semana pero que necesita un control de peso adicional, el

5 régimen no requiere disminuir la dosis a 2,5 mg o 15 mg una vez por semana, sino que constituye un incremento de la dosis a 25 mg. Sin embargo, para cualquiera de las modalidades descritas anteriormente del régimen de dosificación, la dosis preferentemente no se incrementa a

10 la siguiente dosis sucesiva en la progresión hasta que la dosis actual se haya administrado durante un mínimo de cuatro semanas. En ciertas modalidades, una dosis se incrementa a 20 mg de tirzepatida una vez por semana sin la administración de una dosis de 17,5 mg de tirzepatida

15 una vez por semana. En ciertas modalidades, una dosis se incrementa a 20 mg de tirzepatida una vez por semana sin la administración de una dosis de 17,5 mg de tirzepatida una vez por semana durante 4 semanas antes de la primera dosis de 20 mg de tirzepatida una vez por semana. En ciertas

20 modalidades, una dosis se incrementa a 25 mg de tirzepatida una vez por semana sin la administración de una dosis de 22,5 mg de tirzepatida una vez por semana. En ciertas modalidades, una dosis se incrementa a 25 mg de tirzepatida una vez por semana sin la administración de una dosis de

25 22,5 mg de tirzepatida una vez por semana durante 4 semanas antes de la primera dosis de 25 mg de tirzepatida una vez

por semana. En ciertas modalidades, se administra una dosis de tirzepatida de 25 mg una vez por semana sin la administración de una dosis de 17,5 mg y sin administración de una dosis de 22,5 mg. En ciertas modalidades, se
5 administra una dosis de 25 mg de tirzepatida una vez por semana en menos de 4 semanas después de la primera dosis de 20 mg una vez por semana de tirzepatida.

Además, el aumento de la concentración de tirzepatida puede requerir otras modificaciones a las
10 composiciones, por lo que la presente invención también proporciona composiciones que contengan el aumento de las dosis de tirzepatida que se mantengan química y físicamente estables, y cumplan las actuales especificaciones del producto, a lo largo de los 2 años de almacenamiento en
15 refrigeración y el máximo periodo de uso. En una modalidad, una composición es estable al menos 3 meses. En una modalidad, una composición es estable al menos 6 meses. En una modalidad, una composición es estable al menos 3 meses a 5 grados Celsius. En una modalidad, una composición es estable al
20 menos 6 meses a 30 grados Celsius. En una modalidad, una composición es estable aproximadamente 2 años a 5 grados Celsius. En una modalidad, una composición es estable aproximadamente 2 años a 30 grados Celsius. En una modalidad, una composición es al menos 90 % de agente activo puro al
25 final del almacenamiento. En una modalidad, una composición es al menos 95 % de agente activo puro al final del

almacenamiento. En una modalidad, una composición es al menos 90 % de pureza de tirzepatida después de aproximadamente 2 años a 5 grados Celsius. En una modalidad, una composición es al menos 90 % de pureza de tirzepatida después de aproximadamente 2 años a 30 grados Celsius. En una modalidad, una composición es al menos 95 % de pureza de tirzepatida después de al menos 6 meses a 5 grados Celsius. En una modalidad, una composición es al menos 95 % de pureza de tirzepatida después de al menos 6 meses a 30 grados Celsius.

10 Similarmente, la disminución de la concentración de tirzepatida puede requerir otras modificaciones a las composiciones, por lo que la presente invención también proporciona composiciones que contengan el 2,5 mg/ml de tirzepatida que se mantengan química y físicamente estables, y cumplan las actuales especificaciones del producto, a lo largo de los 2 años de almacenamiento en refrigeración y el máximo periodo de uso.

Las composiciones de tirzepatida estudiadas en los ensayos clínicos de la fase 3 se proporcionan en 0,5 ml de soluciones acuosas que comprenden una dosis seleccionada del grupo que consiste en 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5 y 15 mg de tirzepatida. En una modalidad, hay una composición de dosis más baja que comprende una dosis de 1,25 mg de tirzepatida. Tal composición de dosis más baja puede ser beneficiosa para un paciente pediátrico, o un paciente que necesita tal dosis. En una modalidad hay una composición de dosis más

alta que comprende una dosis seleccionada del grupo que
consiste en 20 mg y 25 mg de tirzepatida. Las composiciones
de dosis de 1,25, 20 y 25 mg necesitan proporcionar
protección contra el estrés físico y garantizar que la
5 tirzepatida permanezca físicamente estable para la duración
del almacenamiento del producto, 2 años bajo condiciones
refrigeradas, y durante el período máximo de uso.

Como se usa en la presente descripción,
“almacenamiento” significa el tiempo durante el cual el
10 material puede almacenarse y seguir siendo adecuado para
usar. Como se usa en la presente descripción, “adecuado para
usar” significa que el porcentaje de pureza de tirzepatida,
medida por HPLC de fase inversa, está dentro de las
especificaciones de aprobación reglamentaria para los
15 productos de degradación. Como se usa en la presente
descripción, “pureza” significa el porcentaje de ingrediente
activo farmacéutico que permanece en una composición después
de un periodo de tiempo. En ciertas modalidades, el
almacenamiento es de 2 años a 30 grados Celsius. En ciertas
20 modalidades, el almacenamiento es de 2 años a 5 grados
Celsius. En ciertas modalidades, el almacenamiento es de al
menos 6 meses a 5 grados Celsius. En ciertas modalidades,
el almacenamiento es de al menos 6 meses a 30 grados Celsius.
En ciertas modalidades, la pureza de tirzepatida de 92 %
25 medida por HPLC de fase inversa, es adecuada para usar. En
ciertas modalidades, la pureza de tirzepatida de

aproximadamente 95 % medida por HPLC de fase inversa es adecuada para usar. En ciertas modalidades, la pureza de tirzepatida de aproximadamente 90 % medida por HPLC de fase inversa es adecuada para usar. En ciertas modalidades, la pureza de tirzepatida de aproximadamente 85 % medida por HPLC de fase inversa es adecuada para usar. En ciertas modalidades, la pureza de tirzepatida de aproximadamente 80 % medida por HPLC de fase inversa es adecuada para usar.

Cuando se usa en la presente descripción, el término “aproximadamente” se refiere a una cantidad que está dentro del diez por ciento (10 %) de la cifra indicada, en donde la cantidad prevista puede estar dentro de 10 % menos que la cantidad indicada, o dentro de 10 % más que la cantidad indicada.

Cuando se usan en la presente descripción, los términos “tratamiento”, “tratar”, “trata” y similares, se entiende que incluyen la ralentización o atenuación de la progresión de una enfermedad, trastorno o afección. Estos términos también incluyen aliviar, mejorar, atenuar, eliminar o reducir uno o más síntomas de un trastorno o afección, incluso si el trastorno o afección no se elimina realmente e incluso si la progresión del trastorno o afección no se ralentiza o invierte.

Un “sujeto” se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano con una enfermedad,

trastorno o afección que se beneficiaría del tratamiento con una dosis aumentada de tirzepatida.

“Control glucémico” se refiere al mantenimiento o reducción de los niveles de HbA1c de un sujeto; “[la] mejora” del control glucémico se refiere a las reducciones de HbA1c; y “necesidad de adicional” de control glucémico se refiere a una necesidad de reducciones en HbA1c.

El “control de peso crónico” se refiere a una reducción deseada en el peso corporal. El “control de peso crónico” puede referirse al tratamiento para reducir el IMC de un sujeto para acercarse o alcanzar el objetivo de peso saludable del sujeto. “HbA1c” se refiere a los niveles de hemoglobina glicada, que se desarrollan cuando la hemoglobina se une con la glucosa en la sangre. Los niveles de HbA1c son una medida comúnmente utilizada del control glucémico en pacientes con diabetes, y los niveles disminuidos de HbA1c indican generalmente un control glucémico mejorado. En el contexto de los métodos de la presente invención, los métodos de la presente invención dan como resultado una disminución de HbA1c.

En ciertas modalidades de la presente invención, las dosis de tirzepatida y los regímenes de dosificación descritos en la presente descripción se proporcionan para el tratamiento de la obesidad, el control de peso crónico y/o la pérdida de peso no terapéutica en sujetos que

necesitan de este. En ciertas modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor de aproximadamente 25 kg/m². En ciertas modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor de aproximadamente 26 kg/m².

5 En ciertas modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor de aproximadamente 27 kg/m². En ciertas modalidades, el sujeto también tiene una o más afecciones comórbidas relacionadas con el peso tales como T2D, hipertensión y/o dislipidemia.

10 En ciertas modalidades, las dosis y los regímenes de dosificación descritos en la presente se proporcionan para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones tales como enfermedad del hígado graso (FLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o enfermedad renal crónica (CKD).

15 En ciertas modalidades, las dosis de tirzepatida y los regímenes de dosificación descritos en la presente descripción se proporcionan para la prevención y/o el tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer,
20 enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple.

Los métodos de tratamiento y usos descritos en la presente pueden proporcionarse en combinación simultánea o secuencial con otros tratamientos para la diabetes tipo 2, incluidos los medicamentos orales para la diabetes tipo 2,
25 como metformina, y/u otros medicamentos inyectables, incluidas las insulinas de acción rápida o basales.

Ejemplo núm 1 - Composición que contiene NaCl

La composición se prepara sustancialmente como se describe en la presente. Cada una de las composiciones que contienen 2,5, 40 o 50 mg/ml de tirzepatida contiene los ingredientes expuestos en la Tabla 1. Las composiciones que pueden ser adecuadas para uso clínico se proporcionan en la Tabla 2. Se añade opcionalmente un ácido o base para alcanzar el rango de pH deseado. Se agrega agua de acuerdo con el principio *quantum satis* (*q.s.*) a un mililitro de volumen final total.

Tabla 1. Formulación de tirzepatida, fosfato y NaCl

Ingrediente	Concentración (mg/ml)
Tirzepatida	2,5, 40, 50
fosfato de sodio dibásico*	1,34
NaCl	8,2

*Se usa 5 mM de amortiguador de fosfato

Tabla 2

Composición	Formulación de NaCl	Formulación de NaCl
Tirzepatida (mg/ml)	40	50
Fosfato de sodio dibásico 7H ₂ O (mg/ml)	1,34	1,34
NaCl (mg/ml)	8,2	8,2
Agua	<i>q.s.</i> a ml	<i>q.s.</i> a ml

Ingrediente	Dosis baja de TZP, NaCl como agente	Placebo de NaCl
Tirzepatida (mg/ml)	2,5	0

Fosfato de sodio dibásico 7H ₂ O (mg/ml) *	1,34	1,34
NaCl (mg/ml)	8,2	8,2
Agua	q.s. a ml	q.s. a ml

Ejemplo núm. 2 - Composiciones que contienen NaCl

Ingrediente	Concentración						
	2,5 mg/ 0,5 ml	2,5 mg/ 0,5 ml	15 mg/ 0,5 ml	15 mg/ 0,5 ml	25 mg/ 0,5 ml	30 mg/ 0,5 ml	30 mg/ 0,5 ml
Tirzepatida (mg/ml)	5	5	30	30	50	60	60
Fosfato de sodio dibásico heptahidrato (mg/ml)	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34
Cloruro de sodio (mg/ml)	8,18	8,18	8,18	8,18	8,18	8,18	8,18
Agua (mg/ml)	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml	q.s. a 1 ml
Diana de pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	6,5	7,5

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

Este procedimiento es un método isocrático de HPLC (cromatografía líquida) de exclusión por tamaño con detección UV a 214 nm y está diseñado para determinar las cantidades relativas de monómero de tirzepatida y agregados totales. El monómero y los agregados se registran como el porcentaje del área de pico con respecto al área total. El procedimiento es indicador de la estabilidad según lo determinado por su capacidad de distinguir impurezas conocidas de la tirzepatida. Este estudio compara las

composiciones alternativas con las composiciones de esta invención, preparadas como se muestra en la Tabla 1.

Estudio de estabilidad de almacenamiento por RP-HPLC:

5 Este procedimiento es un método de HPLC de gradiente de fase inversa con detección UV a 214 nm y está diseñado para determinar la cantidad, la identidad y la pureza de tirzepatida en el producto fármaco. Se usa una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus
10 siglas en inglés) equipada un con detector UV, un automuestreador refrigerado, una bomba analítica de gradiente, un calentador de columna, y un sistema apropiado de recolección de datos con una columna de péptidos (cubierta central) de 2,6 μm , 4,6 x 250 mm. La fase móvil
15 A es 0,1 % (v/v) de ácido trifluoracético (TFA, por sus siglas en inglés) en agua. Fase móvil B:TFA al 0,1 % en acetonitrilo (ACN). El diluyente es fosfato de sodio 5 mM, NaCl 140 mM a pH 7. Se usa una velocidad de flujo de 1,2 ml/min con un gradiente. El automuestreador es 5 °C $\pm$
20 3 °C. La temperatura de la columna es 60 °C $\pm$ 2 °C usando un volumen de inyección de 10 μL (aproximadamente 10 μg), con un tiempo de ejecución de aproximadamente 60 minutos. La identidad se determina haciendo coincidir el tiempo de retención del pico principal con el del pico principal de
25 una norma de referencia externa. La cantidad se determina mediante la comparación del área del pico principal con el

pico correspondiente en la norma de referencia externa. Las impurezas y sustancias relacionadas se registran como el porcentaje de área del pico con respecto al área del pico total. El procedimiento mide la estabilidad al resolver las impurezas conocidas de la tirzepatida. Una composición que comprende 50 mg/ml de tirzepatida con NaCl como agente de tonicidad proporciona una estabilidad aceptable durante el uso durante al menos 6 meses, como lo demuestra la pureza de tirzepatida mayor que 89 % a 6 meses 30 °C.

Una composición que comprende 50 mg/ml o 60 mg/ml de tirzepatida con NaCl como agente de tonicidad proporciona un almacenamiento aceptable durante al menos 6 meses tanto a 5 °C como a 25 °C como se muestra en los resultados más abajo. Los estudios demuestran un almacenamiento aceptable durante al menos 6 meses a pH 6,5 a pH 7,5, como lo muestran los estudios reportados más abajo usando 30 mg/0,5 con NaCl como agente de tonicidad.

Comparación de alta concentración (25 mg/0,5 ml) a 2,5 mg/0,5 ml y 15 mg/0,5 ml por pureza por RP-HPLC (30 °C)

Concentración	Diana de pH	Temp. °C	Pureza porcentual inicial	3 meses (% de pureza)	6 meses (% de pureza)
2,5 mg/0,5 ml	7,0	5	97,5	97,6*	97,6*
		30	97,5	94,4	90,5
15 mg/0,5 ml	7,0	5	97,4	97,8*	97,7
		30	97,4	94,4	90,0
25 mg/0,5 ml	7,0	5	97,3	97,3	96,8
		30	97,3	93,7	89,7

*La precisión de RP-HPLC es 0,33 %. Los valores 0,1 % están dentro del error.

Comparación de altas concentraciones (25 mg/0,5 ml y 30 mg/0,5 ml) a 2,5 mg/0,5 ml y 15 mg/0,5 ml por pureza por RP-HPLC (25 °C)

Concentración	Diana de pH	Temp. °C	Inicial (% de pureza)	3 meses (% de pureza)	6 meses (% de pureza)
2,5 mg/0,5 ml	7,0	5	97,5	97,5	96,7
		25	97,5	96,0	93,1
15 mg/0,5 ml	7,0	5	97,3	97,4	96,4
		25	97,3	95,8	92,8
25 mg/0,5 ml	7,0	5	97,3	97,3	96,8
		25	97,3	95,5	93,4
30 mg/0,5 ml	6,5	5	97,3	97,3	96,6
		25	97,3	95,1	92,4
30 mg/0,5 ml	7,5	5	97,4	97,0	96,6
		25	97,4	94,5	91,3

5

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

Se aplican los métodos de estudio de estabilidad de exclusión por tamaño y RP-HPLC descritos anteriormente en la presente descripción para evaluar las composiciones que comprenden 2,5 mg/ml de tirzepatida, NaCl como agente de tonicidad y estabilizante para asegurar la estabilidad durante el uso de la composición de menor concentración. Los métodos de estudio de estabilidad de exclusión por tamaño se aplican a dosis más altas para evaluar la estabilidad durante el uso. La cromatografía de exclusión por tamaño mide la añadidura de tirzepatida, que permite la determinación del porcentaje del monómero de tirzepatida. Este método usa HPLC

de exclusión por tamaño con detección UV, y es un indicador de estabilidad. La cromatografía líquida de alto rendimiento está equipada con un detector UV, un automuestreador refrigerado, un compartimento de columna con control de temperatura con una columna de cromatografía de exclusión por tamaño BEH 125 (3,5 μ m, 7,8 mm x 300 mm), y un sistema de recolección de datos. La cromatografía de exclusión por tamaño se completa usando un estándar de referencia que es citrato de sodio 10 mM a pH 6,5. La fase móvil es 0,05 % de ácido trifluoroacético (TFA) en 50 % de acetonitrilo (ACN). La temperatura de la columna se mantiene a 25 °C con la temperatura del automuestreador entre 2 y 8 °C. La velocidad de flujo es 0,5 ml/min. La longitud de onda de detección es 214 nm. El tiempo de ejecución, después del equilibrado es aproximadamente 30 minutos. La validación se completa y la idoneidad del sistema se verifica a lo largo del análisis usando las inyecciones estándar de verificación después de los espacios en blanco, y las inyecciones posteriores y al final de la ejecución. El % de monómero se determina usando la fórmula = (Área de pico de monómero/Área de pico de proteína total) *100. El % total de especies de alto peso molecular puede determinarse usando la fórmula: ($\sum$ área de pico de alto peso molecular (picos después del monómero) *100)/área de pico de proteína total. Los resultados más abajo apoyan un almacenamiento de al menos 6 meses a 5 °C con una añadidura de tirzepatida por debajo de 1 % para todas

las concentraciones estudiadas a 5 °C. Los resultados apoyan un almacenamiento de al menos 6 meses a 30 °C con una añadidura de tirzepatida a o por debajo de 1 por ciento para todas las concentraciones estudiadas.

5 Comparación de alta concentración (25 mg/0,5 ml) a 2,5 mg/0,5 ml y 15 mg/0,5 ml por SEC HMWS (30 °C)

Concentración	Diana de pH	Temp. °C	Inicial** %	3 meses %	6 meses %
2,5 mg/0,5 ml	7,0	5	0,2	0,2	0,2
		30	0,2	0,4	0,7
15 mg/0,5 ml	7,0	5	0,2	0,3	0,3
		30	0,2	0,6	1,0
25 mg/0,5 ml	7,0	5	0,2	0,3	0,4
		30	0,2	0,5	0,9

**Los porcentajes de cromatografía de exclusión por tamaño en la tabla representan el porcentaje de añadidura de tirzepatida.

10

Comparación de altas concentraciones (25 mg/0,5 ml y 30 mg/0,5 ml) a 2,5 mg/0,5 ml y 15 mg/0,5 ml por SEC HMWS (25 °C)

Concentración	Diana de pH	Temp. °C	Inicial** (%)	3 meses (%)	6 meses (%)
2,5 mg/0,5 ml	7,0	5	0,2	0,2	0,1
		25	0,2	0,3	0,4
15 mg/0,5 ml	7,0	5	0,2	0,2	0,2
		25	0,2	0,4	0,5
25 mg/0,5 ml	7,0	5	0,2	0,3	0,4
		25	0,2	0,4	0,6
30 mg/0,5 ml	6,5	5	0,2	0,2	0,2
		25	0,2	0,3	0,5
30 mg/0,5 ml	7,5	5	0,2	0,2	0,2
		25	0,2	0,4	0,7

**Los porcentajes de cromatografía de exclusión por tamaño en la tabla representan porcentaje el de añadidura de tirzepatida.

Ejemplo 3

5

Estudios clínicos

Se usa un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la tirzepatida a 20 mg y 25 mg semanalmente. En este estudio los participantes tienen diabetes tipo 2 y obesidad (obesidad clase II). Este estudio incluye 1) un período de selección; 2) un período de aumento de la dosis; 3) un período de tratamiento con dosis altas; 4) una fase de extensión; y 5) periodo de seguimiento posterior al tratamiento, como se describe. Todas las dosis se administran usando una inyección subcutánea. Todos los participantes en este estudio deben ser tratados con metformina durante al menos 3 meses previos a la selección, con una dosis mínima de 1500 mg/día. La dosis de metformina de preselección y la formulación (de acción corta o de acción larga) deben mantenerse durante la selección y hasta la aleatorización. Durante el estudio, los participantes son cuestionados con respecto a cualquier síntoma gastrointestinal.

25 Periodo I – Selección

Todas las actividades de selección deben realizarse dentro de un plazo de 35 días. El propósito de

los procedimientos de selección es establecer la elegibilidad y obtener muestras de sangre para las evaluaciones de laboratorio necesarias para confirmar la elegibilidad. Una vez confirmada la elegibilidad, un
5 oftalmólogo u optometrista realizará un examen fundoscópico con dilatación. Los participantes recibirán diarios de papel y empezarán a registrar sus mediciones de glucosa en la sangre y cualquier episodio de hipoglucemia. Se recolectarán dos mediciones de glucosa en la sangre de 7 puntos en 2 días
10 no consecutivos dentro de las 2 semanas de cada visita. Una medición de glucosa en la sangre de 7 puntos consiste en mediciones antes y 2 horas después de cada una de las 3 comidas principales del mismo día y a la hora de acostarse.

15 Periodo II - Aumento de la dosis

Después de la aleatorización, se capacitará a los participantes sobre la autoinyección del producto en investigación. Se registrarán la fecha, hora y lugar de la primera dosis de la intervención del estudio. En esta
20 visita los participantes recibirán asesoramiento sobre la diabetes y el control de peso. A partir de la aleatorización, todos los participantes recibirán la intervención del estudio de acuerdo con su brazo de aleatorización durante las 24 semanas del periodo de
25 aumento. El aumento para los sujetos que reciben tirzepatida comprende un programa de dosificación iniciado

con una dosis de 2,5 mg por semana durante 4 semanas, y que aumenta en incrementos de 2,5 mg, de tal manera que los sujetos reciban una dosis una vez por semana de 2,5 mg (4 semanas), 5 mg (4 semanas), 7,5 mg (4 semanas), 10 mg (4 semanas), 12,5 mg (4 semanas), 15 mg (4 semanas). Los sujetos aleatorizados a placebo recibirán tratamiento con placebo durante todo el período de aumento de dosis.

La interrupción o reducción de la metformina durante el ensayo debe documentarse y registrarse adecuadamente. Se considera que los participantes no cumplen con el protocolo si cambian la dosis o interrumpen la metformina por razones que no sean hipoglucemia grave y persistente, contraindicación de acuerdo con la etiqueta específica del país, o si la interrupción a corto plazo es de acuerdo con la etiqueta específica del país para la metformina.

Periodo III- Tratamiento con dosis altas

Los participantes asignados aleatoriamente a tirzepatida en la visita 3 que no hayan interrumpido la intervención del estudio serán asignados aleatoriamente a una dosis de mantenimiento de tirzepatida en la visita 9 (15 mg, 20 mg o 25 mg.) Las dosis más altas de tirzepatida (por encima de 15 mg/semana) tendrán un aumento adicional cada cuatro semanas en incrementos de 5 mg hasta que se alcance la dosis de aleatorización de 20 mg o 25 mg. Para

alcanzar la dosis asignada, se requerirá que todos los participantes reciban 2 inyecciones una vez por semana a partir de la semana 24 (es decir, la dosis de 20 mg se inyectará una vez por semana usando 2 plumas de dosis fija de 10 mg, mientras que la dosis de 25 mg se inyectará posteriormente una vez por semana usando una pluma de dosis fija de 10 mg y una pluma de dosis fija de 15 mg para proporcionar la dosis semanal total deseada de 25 mg).

Esos participantes recibirán la intervención del estudio de acuerdo con su brazo de aleatorización durante las 20 semanas del periodo dosis alta. Los participantes aleatorizados a placebo en la visita 3 se someterán a una realeatorización simulada en la visita 9 y seguirán recibiendo placebo durante todo el periodo de tratamiento. Los participantes que hayan interrumpido permanentemente la intervención del estudio antes de la visita 9 no serán realeatorizados y continuarán en el estudio hasta la visita 14.

20 Periodo IV- Variable principal (visita 14)

A los participantes aleatorizados a placebo en la visita 3 no se les asignará la intervención y completarán el periodo de tratamiento en la visita 14. Estos participantes completarán todos los procedimientos de la visita 14 y procederán a la visita de seguimiento de seguridad en la semana 48. Los participantes que interrumpieron las

intervenciones del estudio antes de la visita 9 (de acuerdo con la aleatorización) completarán el periodo de tratamiento en esta visita. Estos participantes completarán todos los procedimientos de la visita 14 y procederán a la visita de seguimiento de seguridad en la semana 48. Todos los demás participantes aleatorizados a tirzepatida completarán los procedimientos de la visita 14 y continuarán en el estudio durante las 36 semanas de duración de la fase de extensión.

10 Periodo V- Fase de extensión

Todos los participantes asignados aleatoriamente a la dosis de mantenimiento de tirzepatida en la visita 9 (segunda aleatorización) completarán todas las visitas en la fase de extensión y completarán la visita de seguimiento de seguridad en la semana 84. La extensión a 80 semanas permite 52 semanas de tratamiento a la dosis más alta alcanzada durante el aumento de dosis.

Visita de seguimiento posterior al tratamiento

20 Todas las visitas de seguimiento de seguridad postratamiento ocurrirán aproximadamente 4 semanas después de la última visita del periodo de tratamiento o de la visita de evaluación final. Se requiere que todos los participantes completen una visita de seguimiento de seguridad.

25 **Terapia concomitante.** Se eligió la metoformina como medicación antihiper glucémica concomitante necesaria.

La dosis mínima es de al menos 1500 mg/día para asegurar la máxima eficacia de la metformina antes de añadir una terapia adicional. Se les indica a los participantes que mantengan la metformina durante todo el período de
5 tratamiento hasta la última dosis de tratamiento aleatorizado, excepto en circunstancias especiales.

En ciertas modalidades están las siguientes modalidades:

1. (Modalidad 1) Una composición farmacéutica
10 que comprende la sec. con núm. de ident.:2,
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; en donde el compuesto de concentración de sec. con núm. de ident.:2 se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente
15 2,5 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml; NaCl; Y fosfato de sodio dibásico.
2. Una composición farmacéutica que comprende la
20 sec. con núm. de ident.: 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; en donde un compuesto de concentración de sec. con núm. de ident.:2 se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente
25 50 mg/ml; NaCl; y fosfato de sodio dibásico.

- 5 3. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 1, en donde la
concentración de un compuesto de sec. con núm.
de ident.:2, o una sal farmacéuticamente
aceptable de este, es aproximadamente
40 mg/ml o aproximadamente 50 mg/ml.
- 10 4. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 1, en donde la
concentración de un compuesto de sec. con
núm. de ident.:2, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, es
aproximadamente 2,5 mg/ml.
- 15 5. Una composición farmacéutica como se
materializa en una cualquiera de las
modalidades 3 a 4,
en donde la concentración de fosfato de
sodio dibásico es de aproximadamente
0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml.
- 20 6. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 5 en donde la
concentración de fosfato de sodio dibásico
es aproximadamente 1,34 mg/ml.
- 25 7. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 6 en donde la
concentración de un compuesto de sec. con
núm. de ident.:2, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml.

- 5 8. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 7 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo
- 10 que consiste en 40 y 50 mg/ml.
9. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 7 en donde la concentración de NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.
- 15 10. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 9
- en donde la concentración de NaCl es de aproximadamente 7,4 mg/ml a aproximadamente 9,0 mg/ml.
- 20 11. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 10 en donde la concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml.
12. Una composición farmacéutica como se
- 25 materializa en la modalidad 1 en donde la concentración de un compuesto de sec. con

- núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40 y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml; y la concentración de NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.
- 5
13. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 12 en donde la concentración de un compuesto de sec. con
- 10
- núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40
- 15
- y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml; y la concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml.
14. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 13 en donde la
- 20
- composición se presenta en un aparato de inyección automática.
15. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 13 en donde el
- 25
- pH de la composición es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

16. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 15 en donde el pH es de aproximadamente 6,7 a aproximadamente 7,3.
- 5 17. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 16 que comprende además uno o más conservantes.
18. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 17
- 10 19. en donde la composición comprende además un conservante seleccionado del grupo que consiste en metacresol y fenol.
20. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 1 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona de aproximadamente 2,5 mg/ml, 40 mg/ml, y 50 mg/ml; el fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,5 mg/ml; y el NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.
- 15 20 21. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 20 en donde la dosis de la composición es aproximadamente 0,5 ml.
- 25

22. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 20 en donde la composición se administra mediante el uso un aparato de inyección automática.
- 5 23. Una composición farmacéutica como se materializa en una cualquiera de las modalidades 1 a 22 en donde un compuesto es sec. con núm. de ident.:2.
- 10 24. Un método para tratar la diabetes que comprende administrar a un ser humano que la necesita, una dosis efectiva de la composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 20.
- 15 25. Un método para tratar la diabetes como se materializa en la modalidad 24 en donde la dosis se administra una vez por semana.
- 20 26. Un método para tratar la obesidad que comprende administrar a un ser humano que la necesita, una dosis efectiva de la composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 20.
- 25 27. Un método para tratar la obesidad como se materializa en la modalidad 26 en donde la dosis se administra usando un aparato de inyección automática.

28. Un método para tratar la obesidad como se materializa en la modalidad 26 en donde la dosis se administra una vez por semana.
- 5 29. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 20 para usar en el tratamiento de T2D.
30. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 20 para usar en el tratamiento de la obesidad.
- 10 31. Un método de control de peso crónico en un sujeto con obesidad y que necesita un control de peso adicional, que comprende:
- Identificar un sujeto con obesidad y que necesita un control de peso adicional;
- 15 Administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de un compuesto de sec. con núm. de ident.:2 que sea al menos 15 mg durante un mínimo de cuatro semanas; y
- 20 Después de al menos cuatro semanas de administrar una dosis de 15 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:2, administrar una vez por semana una dosis de sec. con núm. de ident.:2 seleccionada
- 25 del grupo que consiste en 20 mg y 25 mg.

32. Un método de control de peso crónico como se materializa en la modalidad 31, en donde la dosis una vez por semana de sec. con núm. de ident.:2 es 20 mg.
- 5 33. Un método de control de peso crónico como se materializa en la modalidad 31 que comprende administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de un compuesto de sec. con núm. de ident.:2 que sea 20 mg
- 10 durante un mínimo de cuatro semanas; y Después de al menos cuatro semanas de administrar una dosis de 20 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:2,
- 15 administrar una vez por semana una dosis de sec. con núm. de ident.:2 que sea 25 mg.
34. Un método de control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso adicional, que comprende:
- 20 Identificar un sujeto que necesita un control de peso adicional;
- Administrar a dicho sujeto una dosis de 15 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:2; y
- 25 Después de al menos una semana, administrar a dicho sujeto una dosis una

- vez por semana de sec. con núm. de
ident.:2 que sea 20 mg durante al menos
2 semanas; y
- Después de al menos 2 semanas de
5 administrar a dicho sujeto una dosis una
vez por semana de sec. con núm. de
ident.:2 que sea 25 mg.
35. Una composición farmacéutica que comprende
la sec. con núm. de ident.: 3, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de esta; en
donde el compuesto de concentración de sec.
con núm. de ident.:3 se selecciona del grupo
que consiste en aproximadamente 2,5 mg/ml,
aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente
15 50 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml; NaCl;
y fosfato de sodio dibásico.
36. Una composición farmacéutica que comprende la
sec. con núm. de ident.: 3, o una sal
farmacéuticamente aceptable de esta; en donde
20 un compuesto de concentración de sec. con núm.
de ident.:3 se selecciona del grupo que
consiste en aproximadamente 2,5 mg/ml,
aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente
50 mg/ml; NaCl; y fosfato de sodio dibásico.
37. Una composición farmacéutica como se
25 materializa en la modalidad 35, en donde la

concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 40 mg/ml o aproximadamente 50 mg/ml

5 38. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 35, en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es
10 aproximadamente 2,5 mg/ml.

39. Una composición farmacéutica como se materializa en una cualquiera de las modalidades 35 a 38,
en donde la concentración de fosfato de
15 sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml.

40. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 39 en donde la concentración de fosfato de sodio dibásico
20 es aproximadamente 1,34 mg/ml.

41. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 40 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se
25 selecciona del grupo que consiste en

aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml.

5 42. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 41 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 40 y 50 mg/ml.

10 43. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 41 en donde la concentración de NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.

15 44. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 43 en donde la concentración de NaCl es de aproximadamente 7,4 mg/ml a aproximadamente 9,0 mg/ml.

20 45. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 44 en donde la concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml.

25 46. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 34 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se

- 5 selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40 y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml; y la concentración de NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.
- 10 47. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 46 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40 y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml; y la concentración de NaCl es 15 aproximadamente 8,2 mg/ml.
- 20 48. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 47 en donde la composición se presenta en un aparato de inyección automática.
- 25 49. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 47 en donde el pH de la composición es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.
50. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 49 en donde el

pH es de aproximadamente 6,7 a aproximadamente 7,3.

51. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 50 que comprende además uno o más conservantes.

52. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 51 en donde la composición comprende además un conservante seleccionado del grupo que consiste en metacresol y fenol.

53. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 35 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona de aproximadamente 2,5 mg/ml, 40 mg/ml, y 50 mg/ml; el fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,5 mg/ml; y el NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.

54. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 53 en donde la dosis de la composición es aproximadamente 0,5 ml.

55. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 53 en donde la

composición se administra mediante el uso
un aparato de inyección automática.

5 56. Una composición farmacéutica como se
materializa en una cualquiera de las
modalidades 35 a 55 en donde un compuesto
es sec. con núm. de ident.:3.

10 57. Un método para tratar la diabetes que
comprende administrar a un ser humano que
la necesita, una dosis efectiva de la
composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 35.

58. Un método para tratar la diabetes como se
materializa en la modalidad 57 en donde la
dosis se administra una vez por semana.

15 59. Un método para tratar la obesidad que
comprende administrar a un ser humano que
la necesita, una dosis efectiva de la
composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 50.

20 60. Un método para tratar la obesidad como se
materializa en la modalidad 59 en donde la
dosis se administra usando un aparato de
inyección automática.

25 61. Un método para tratar la obesidad como se
materializa en la modalidad 59 en donde la
dosis se administra una vez por semana.

62. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 53 para usar en el tratamiento de T2D.
- 5 63. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 53 para usar en el tratamiento de la obesidad.
64. Un método de control de peso crónico en un sujeto con obesidad y que necesita un control de peso adicional, que comprende:
- 10 Identificar un sujeto con obesidad y que necesita un control de peso adicional;
- Administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3 que sea al menos
- 15 15 mg durante un mínimo de cuatro semanas; y
- Después de al menos cuatro semanas de administrar una dosis de 15 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:3,
- 20 administrar una vez por semana una dosis de sec. con núm. de ident.:3 seleccionada del grupo que consiste en 20 mg y 25 mg.
65. Un método de control de peso crónico como se materializa en la modalidad 64, en donde
- 25 la dosis una vez por semana de sec. con núm. de ident.:3 es 20 mg.

66. Un método de control de peso crónico como se materializa en la modalidad 64 que comprende
- 5 Administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de un compuesto de sec. con núm. de ident.:3 que sea 20 mg durante un mínimo de cuatro semanas; y
- 10 Después de al menos cuatro semanas de administrar una dosis de 20 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:3, administrar una vez por semana una dosis de sec. con núm. de ident.:3 que sea 25 mg.
67. Un método de control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso
- 15 adicional, que comprende:
- Identificar un sujeto que necesita un control de peso adicional;
- 20 Administrar a dicho sujeto una dosis de 15 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:3; y
- Después de al menos una semana, administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de sec. con núm. de ident.:3 que sea 20 mg durante al menos
- 25 2 semanas; y

Después de al menos 2 semanas de administrar a dicho sujeto una dosis una vez a la semana de sec. con núm. de ident.:3 que es de 25 mg.

- 5 68. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 35 en donde la
concentración de un compuesto de sec. con
núm. de ident.:3, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, se
10 selecciona del grupo que consiste en 2,5,
40 y 50 mg/ml; la concentración de fosfato
de sodio dibásico es de aproximadamente
0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml; y la
concentración de NaCl es de aproximadamente
15 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.
69. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 46 en donde la
concentración de un compuesto de sec. con
núm. de ident.:3, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable de este, se
selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40
y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de
sodio dibásico es aproximadamente
1,34 mg/ml; y la concentración de NaCl es
25 aproximadamente 8,2 mg/ml.

70. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 69 en donde la composición se presenta en un aparato de inyección automática.
- 5 71. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 35 en donde el pH de la composición es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.
- 10 72. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 71 en donde el pH es de aproximadamente 6,7 a aproximadamente 7,3.
- 15 73. Una composición farmacéutica que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; en donde el compuesto de concentración de sec. con núm. de ident.:4 se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 20 50 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml; NaCl; y fosfato de sodio dibásico.
- 25 74. Una composición farmacéutica que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; en donde un compuesto de concentración de sec. con núm. de ident.:4 se selecciona del grupo que

consiste en aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml; NaCl; y fosfato de sodio dibásico.

5 75. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 73, en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 40 mg/ml o aproximadamente 50 mg/ml

10 76. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 73, en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es
15 aproximadamente 2,5 mg/ml.

77. Una composición farmacéutica como se materializa en una cualquiera de las modalidades 73 a 76,

20 en donde la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml.

78. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 77 en donde la concentración de fosfato de sodio dibásico
25 es de aproximadamente 1,34 mg/ml.

- 5 79. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 78 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml.
- 10 80. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 79 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 40 y 50 mg/ml.
- 15 81. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 79 en donde la concentración de NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.
- 20 82. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 81
en donde la concentración de NaCl es de aproximadamente 7,4 mg/ml a aproximadamente 9,0 mg/ml.
- 25 83. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 82 en donde la

concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml.

5 84. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 73 en donde la concentración de un compuesto de sec. con
núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40 y 50 mg/ml; la concentración de fosfato
10 de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml; y la concentración de NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.

15 85. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 84 en donde la concentración de un compuesto de sec. con
núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40
20 y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es aproximadamente 1,34 mg/ml; y la concentración de NaCl es aproximadamente 8,2 mg/ml.

25 86. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 85 en donde la

composición se presenta en un aparato de inyección automática.

5 87. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 84 en donde el pH de la composición es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

10 88. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 87 en donde el pH es de aproximadamente 6,7 a aproximadamente 7,3.

89. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 85 que comprende además uno o más conservantes.

15 90. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 89
en donde la composición comprende además un conservante seleccionado del grupo que consiste en metacresol y fenol.

20 91. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 73 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona de aproximadamente 2,5 mg/ml, 40 mg/ml, y
25 50 mg/ml; el fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente

1,5 mg/ml; y el NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.

5 92. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 91 en donde la dosis de la composición es aproximadamente 0,5 ml.

10 93. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 92 en donde la composición se administra mediante el uso un aparato de inyección automática.

94. Una composición farmacéutica como se materializa en una cualquiera de las modalidades 73 a 93 en donde un compuesto es sec. con núm. de ident.:4.

15 95. Un método para tratar la diabetes que comprende administrar a un ser humano que la necesita, una dosis efectiva de la composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 73.

20 96. Un método para tratar la diabetes como se materializa en la modalidad 95 en donde la dosis se administra una vez por semana.

25 97. Un método para tratar la obesidad que comprende administrar a un ser humano que la necesita, una dosis efectiva de la

composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 73.

98. Un método para tratar la obesidad como se
materializa en la modalidad 97 en donde la
dosis se administra usando un aparato de
inyección automática.

99. Un método para tratar la obesidad como se
materializa en la modalidad 97 en donde la
dosis se administra una vez por semana.

100. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 73 para usar en
el tratamiento de T2D.

101. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 73 para usar en
el tratamiento de la obesidad.

102. Un método de control de peso crónico en un
sujeto con obesidad y que necesita un
control de peso adicional, que comprende:

Identificar un sujeto con obesidad y que
necesita un control de peso adicional;

Administrar a dicho sujeto una dosis una
vez por semana de un compuesto de sec.
con núm. de ident.:4 que sea al menos
15 mg durante un mínimo de cuatro
semanas; y

- Después de al menos cuatro semanas de administrar una dosis de 15 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:4, administrar una vez por semana una dosis de sec. con núm. de ident.:4 seleccionada del grupo que consiste en 20 mg y 25 mg.
- 5
103. Un método de control de peso crónico como se materializa en la modalidad 102, en donde la dosis una vez por semana de sec. con núm. de ident.:4 es 20 mg.
- 10
104. Un método de control de peso crónico como se materializa en la modalidad 102 que comprende Administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de un compuesto de sec. con núm. de ident.:4 que sea 20 mg durante un mínimo de cuatro semanas; y Después de al menos cuatro semanas de administrar una dosis de 20 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:4, administrar una dosis vez una por semana de sec. con núm. de ident.:4 que sea 25 mg.
- 15
- 20
105. Un método de control de peso crónico en un sujeto que necesita un control de peso adicional, que comprende:
- 25

Identificar un sujeto que necesita un control de peso adicional;

Administrar a dicho sujeto una dosis de 15 mg una vez por semana de sec. con núm. de ident.:4; y

Después de al menos una semana, administrar a dicho sujeto una dosis una vez por semana de sec. con núm. de ident.:4 que sea 20 mg durante al menos 2 semanas; y

Después de al menos 2 semanas de administrar a dicho sujeto una dosis una vez a la semana sec. con núm. de ident.:4 que es 25 mg.

106. Una composición farmacéutica como se materializa en la modalidad 73 en donde la concentración de un compuesto de sec. con núm. de ident.:4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40 y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de sodio dibásico es de aproximadamente 0,7 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml; y la concentración de NaCl es de aproximadamente 7 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml.

- 5 107. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 106 en donde la
concentración de un compuesto de sec. con
núm. de ident.:4, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, se
selecciona del grupo que consiste en 2,5, 40
y 50 mg/ml; la concentración de fosfato de
sodio dibásico es aproximadamente
1,34 mg/ml; y la concentración de NaCl es
10 aproximadamente 8,2 mg/ml.
108. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 107 en donde la
composición se presenta en un aparato de
inyección automática.
- 15 109. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 73 en donde el
pH de la composición es de aproximadamente
6,5 a aproximadamente 7,5.
- 20 110. Una composición farmacéutica como se
materializa en la modalidad 109 en donde el
pH es de aproximadamente 6,7 a
aproximadamente 7,3.

Secuencias

- 25 Sec. con núm. de ident.:1 Tirzepatida

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

en donde X₁ es Aib; X₂ es Aib; La K en la posición 20 se
modifica químicamente mediante la conjugación al grupo
5 épsilon amino de la cadena lateral de la K con

(2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-
CO₂H;

y el aminoácido terminal C está amidado como una amida
primaria terminal C.

10 Sec. con núm. de ident.:2

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

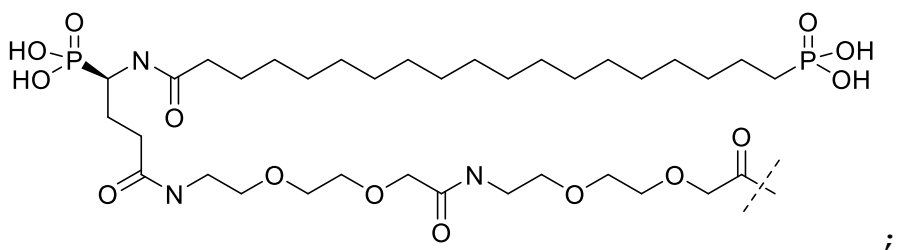
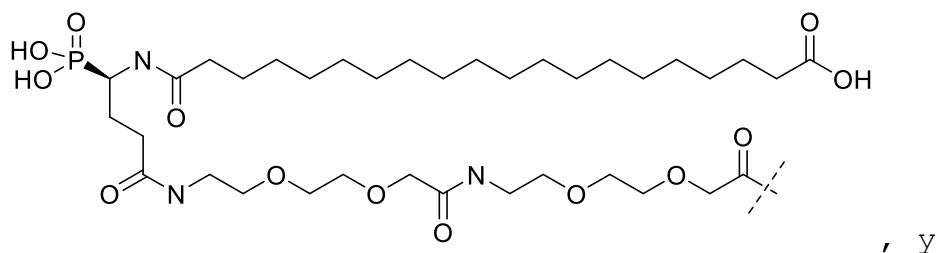
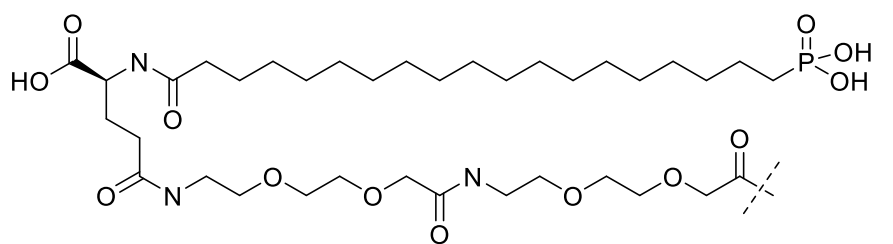
en donde X₁ es Aib; X₂ es Aib; K en la posición 20 se modifica
15 químicamente mediante la conjugación al grupo épsilon-amino
de la cadena lateral K con un ácido graso C16-C20 o un
derivado de este; el aminoácido terminal C está
opcionalmente amidado como una amida primaria terminal C.

Sec. con núm. de ident.:3

20

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

(sec. con núm. de ident.:3) en donde X₁ es Aib; X₂ es Aib; K
en la posición 20 se modifica químicamente mediante la
25 conjugación al grupo épsilon-amino de la cadena lateral K
con un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en



5

el aminoácido terminal C está opcionalmente amidado como una amida primaria terminal C; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Sec. con núm. de ident.:4

10

