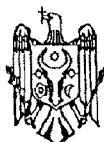




MD/EP 3810201 T2 2023.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3810201 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 47/02 (2006.01.01)
A61K 47/10 (2017.01.01)
A61K 38/26 (2006.01.01)
A61P 3/10 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0405 (22) Data de depozit: 2019.06.14 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19739766.4, 2019.06.14 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3810201, 2021.04.28 (31) Numărul cererii prioritare: 201862688632 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.06.22 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2023, 2023.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 23/2023, 2023.06.07 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 05/2021, 2021.05.31
(71) Solicitant: ELI LILLY AND COMPANY, US (72) Inventatori: CORVARI Vincent John, US; MINIE Christopher Sears, US; MISHRA Dinesh Shyandeo, US; QIAN Ken Kangyi, US (73) Titular: ELI LILLY AND COMPANY, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compoziții agoniste GIP/GLP1

(57) Rezumat:

1

Este furnizată o compoziție de tirzepatidă, cuprinzând un agent selectat dintre NaCl și propilen glicol; și fosfat de sodiu dibazic.

2

Secvențe: 1

Revendicări: 19

MD/EP 3810201 T2 2023.11.30

(54) GIP/GLP1 agonist compositions**(57) Abstract:**

1
A composition of tirzepatide,
comprising an agent selected from NaCl and
propylene glycol; and dibasic sodium

2
phosphate is provided.
Sequences: 1
Claims: 19

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta invenție este o compoziție farmaceutică de peptide coagoniste GIP/GLP1 pentru injectare subcutanată. Compoziția cuprinde tirzepatidă, NaCl, și fosfat de sodiu dibazic. Compoziția asigură o stabilitate comercială acceptabilă pe durata de valabilitate, stabilitate în timpul utilizării, și este asociată cu o experiență acceptabilă la locul de injectare al pacientului.

Diabetul zaharat este o tulburare cronică caracterizată prin hiperglicemie care rezultă din defecte în secreția de insulină, în acțiunea insulinei, sau din ambele. În diabetul zaharat de tip 2 („T2D”), efectele combinate ale secreției alterate de insulină și rezistența la insulină sunt asociate cu niveluri ridicate de glucoză în sânge. Tirzepatida este o peptidă coagonistă GIP/GLP1 utilă în tratamentul diabetului. Tirzepatida este utilă în tratamentul obezității.

US9474780 descrie în general compoziții conținând un agonist GIP/GLP1, administrat pe căi parenterale. US9474780 descrie și revendică tirzepatida. Există o dorință pentru compoziții de tirzepatidă care să asigure o stabilitate acceptabilă și o experiență acceptabilă la locul de injectare al pacientului.

Prezenta invenție caută să îndeplinească aceste necesități furnizând compoziții acceptabile farmaceutic cuprinzând tirzepatidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia; NaCl; și fosfat de sodiu dibazic.

Într-o realizare, concentrația de NaCl este de la aproximativ 6,2 mg/mL până la aproximativ 9,5 mg/mL. Într-o realizare concentrația de NaCl este de la aproximativ 7,0 mg/mL până la aproximativ 9,0 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de NaCl este de aproximativ 8,2 mg/mL.

Într-o realizare, concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de la aproximativ 0,67 mg/mL până la aproximativ 2,68 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de la aproximativ 1,0 mg/mL până la aproximativ 3,0 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de aproximativ 1,34 mg/mL.

Într-o realizare, concentrația de tirzepatidă este de la aproximativ 5 mg/mL până la aproximativ 30 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de tirzepatidă este de la aproximativ 10 mg/mL până la aproximativ 30 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de tirzepatidă este de la aproximativ 5 mg/mL până la aproximativ 30 mg/mL; concentrația de NaCl este de aproximativ 8,2 mg/mL, și concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de la aproximativ 0,67 mg/mL până la aproximativ 2,68 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de tirzepatidă este de la aproximativ 5 mg/mL până la aproximativ 30 mg/mL; concentrația de NaCl este de aproximativ 8,2 mg/mL, concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de la aproximativ 0,67 mg/mL până la aproximativ 2,68 mg/mL, și compoziția este prezentată într-un aparat de injectare automat de unică folosință.

Într-o realizare, concentrația de tirzepatidă este de la aproximativ 5 mg/mL până la aproximativ 30 mg/mL. În anumite realizări, concentrația de tirzepatidă este de la aproximativ 10 mg/mL până la aproximativ 30 mg/mL. Într-o realizare concentrația de tirzepatidă este selectată din grupul constând din 5, 10, 15, 20, 25, și 30 mg/mL. Într-o realizare, 0,5 mL sau mai puțin din compoziție sunt administrați ca doză. Într-o realizare, concentrația de tirzepatidă este selectată din grupul constând din 10, 20, și 30 mg/mL.

Într-o realizare, compoziția de tirzepatidă cuprinde în plus un conservant. Într-o realizare, compoziția de tirzepatidă cuprinde tirzepatidă, fosfat de sodiu dibazic, propilen glicol, și un conservant. Într-o realizare, conservantul este selectat din grupul constând din metacresol și fenol. Într-o realizare, concentrația de metacresol este de la aproximativ 2,0 mg/mL până la aproximativ 4,0 mg/mL. Într-o realizare concentrația de metacresol este de la aproximativ 3,0 mg/mL până la aproximativ 3,5 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de metacresol este de aproximativ 3,15 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de fenol este de la aproximativ 3,0 mg/mL până la aproximativ 7,0 mg/mL. Într-o realizare concentrația de fenol este de la aproximativ 4,0 mg/mL până la aproximativ 6,0 mg/mL. Într-o realizare, concentrația de fenol este de aproximativ 5,0 mg/mL.

Într-o realizare, doza unei compoziții de tirzepatidă este administrată aproximativ o dată săptămânal. Într-o realizare, doza unei compoziții de tirzepatidă este administrată o dată la fiecare șapte zile.

Într-o realizare, este prevăzută una dintre compozițiile descrise mai sus pentru utilizare ca medicament.

Într-o realizare, este prevăzută una dintre compozițiile descrise mai sus pentru utilizare în tratamentul diabetului. Într-o realizare, este prevăzută una dintre compozițiile descrise mai sus pentru utilizare în tratamentul obezității.

Într-o realizare, este prevăzută una dintre compozițiile descrise mai sus pentru utilizare în asigurarea pierderii terapeutice în greutate. Într-o realizare, este prevăzută una dintre compozițiile descrise mai sus pentru utilizare în asigurarea pierderii nonterapeutice în greutate.

În conformitate cu un alt aspect din prezenta invenție, este prevăzut un articol de fabricare cuprinzând una dintre compozițiile descrise mai sus. În anumite realizări, articolul de fabricare este o fiolă cu mai multe utilizări. În anumite realizări, articolul de fabricare este o seringă preumplută. În anumite realizări, articolul de fabricare este un aparat de injectare automat („auto-injector”). Un exemplu al unui auto-injector, cum este avut în vedere aici, este prezentat în brevetul S.U.A. 8.734.394.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „tirzepatidă” înseamnă o peptidă coagonistă GIP/GLP1 cum s-a descris în US 9.474.780 și descrisă în numărul de înregistrare CAS: 2023788-19-2. Tirzepatida este descrisă în Exemplul 1 al US 9474.780, cu următoarea secvență:

YX1EGTFTSDYSIX2LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

în care X₁ este Aib; X₂ este Aib; K în poziția 20 este modificat chimic prin conjugare la gruparea epsilon-amino a catenei laterale K cu (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetyl)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; și aminoacidul C-terminal este amidat ca o amidă primară C-terminală (SEQ ID NO: 1).

Când s-a utilizat aici, „sare acceptabilă farmaceutică” este bine cunoscută specialistului calificat. Într-o realizare este o sare acceptabilă farmaceutică care este o sare trifluoroacetat de tirzepatidă.

Când s-a utilizat aici, termenul „nu conține un surfactant” înseamnă că compoziția nu conține nici un agent surfactant adăugat, sau conține numai o cantitate *de minimis* dintr-un surfactant adăugat.

Când s-a utilizat aici, termenul „propilen glicol” este bine cunoscut specialistului calificat. Propilen glicolul este de asemenea reprezentat prin formula: C₃H₈O₂.

Compozițiile prezentei invenții au concentrații de tirzepatidă între 5 mg/mL și 30 mg/mL. Este probabil ca compozițiile prezentei invenții să aibă concentrații specifice de 5, 10, 15, 20, 25, și 30 mg/mL. Astfel de compoziții pot fi prezentate într-o seringă preumplută. O astfel de seringă preumplută poate fi utilă pentru administrarea unei jumătăți de mililitru dintr-o astfel de compoziție per pacient per doză. O doză de compoziție de tirzepatidă poate fi administrată utilizând un program de dozare determinat de către un medic.

Compozițiile sunt sterile când sunt produse prima dată. Dacă sunt furnizate într-o fiolă cu mai multe utilizări sau cartuș, poate fi adăugat un compus conservant antimicrobian sau amestec de compuși care este compatibil cu celelalte componente ale compoziției la o rezistență suficientă pentru a îndeplini cerințele de conservare antimicrobiană reglementare aplicabile. Conservanții acceptabili farmaceutici sunt bine cunoscuți în domeniu. (vezi, de exemplu, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, ediția a 21-a, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006). Într-o realizare, conservantul este metacresol. Într-o realizare, conservantul este fenol. O compoziție a seringii preumplute de unică folosință, nu necesită niciun conservant. Într-o realizare, compoziția nu conține un surfactant.

pH-ul compoziției de tirzepatidă a prezentei invenții este de obicei de la 6,5 până la 7,5 și este ajustat utilizând acizi și baze adecvate fiziologic, după cum poate fi necesar pentru a obține pH-ul dorit. Într-o realizare, pH-ul țintă este între 6,7 și 7,3. Experiența la locul de injectare al pacientului este un considerent pentru o compoziție administrată subcutanat. Este de dorit să se selecteze o compoziție asociată cu o experiență acceptabilă la locul de injectare al pacientului. De exemplu, NaCl și citratul au fost asociate cu înțepături dureroase la locul de injectare. (Laursen, T.; Hansen, B.; Fisker, S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, 98, (2), 218-221.), (Fransson, J.; Espander-Jansson, Local tolerance of subcutaneous injections. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1996, 48, (10), 1012-1015.) Este de dorit în plus să se ajusteze tonicitatea (adică, osmolalitatea) fluidelor corporale la locul de injectare cât mai strâns posibil când se administrează compozițiile, deoarece soluțiile care nu sunt aproximativ izotonice cu fluidele corporale pot produce o senzație de înțepături dureroase când sunt administrate. Este de dorit ca acele compoziții să fie aproximativ izotonice cu fluidele corporale la locurile de injectare. Prezenta compoziție cuprinzând tirzepatidă, NaCl, și fosfat de sodiu dibazic este asociată cu o experiență acceptabilă la locul de injectare al pacientului. În mod asemănător, compoziția cuprinzând tirzepatidă, propilen glicol, și fosfat de sodiu dibazic este asociată cu o experiență acceptabilă la locul de injectare al pacientului.

Într-o realizare, pH-ul este ajustat utilizând o bază pentru a facilita dizolvarea în soluția tampon. Adăugarea unui acid la compoziție poate fi necesară pentru a ajusta pH-ul la intervalul de pH dorit. Într-o realizare, NaOH este utilizat pentru a facilita dizolvarea tirzepatidei într-un tampon. Într-o realizare, se adaugă HCl pentru a ajusta pH-ul compoziției care conține tirzepatida dizolvată la intervalul de pH dorit.

Compozițiile prezentei invenții sunt de obicei administrate subcutanat. Compozițiile sunt de obicei administrate utilizând un stilou preumplut, un stilou de unică folosință, un stilou reutilizabil, sau un injector cu stilou automat. Compoziția poate fi administrată utilizând o fiolă cu mai multe utilizări sau un

dispozitiv de pompare. Într-o realizare, dispozitivul este un aparat de injectare automat cum s-a revendicat de către brevetul S.U.A. 8.734.394.

O compoziție cuprinzând tirzepatidă, NaCl, și fosfat de sodiu dibazic furnizează o stabilitate dorită pe durata de valabilitate și oferă pacienților o experiență acceptabilă la locul de injectare. În mod asemănător, o compoziție cuprinzând tirzepatidă, propilen glicol, și fosfat de sodiu dibazic furnizează o stabilitate dorită pe durata de valabilitate și oferă pacienților o experiență acceptabilă la locul injectării. Așa cum s-a utilizat în acest document, „stabilitatea pe durata de valabilitate” este măsurată sub condiții controlate la aproximativ 5 grade Celsius. O compoziție cuprinzând tirzepatidă, NaCl, și fosfat de sodiu dibazic furnizează o stabilitate acceptabilă în utilizare. În mod asemănător, o compoziție cuprinzând tirzepatidă, propilen glicol, și fosfat de sodiu dibazic furnizează o stabilitate acceptabilă în utilizare. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „stabilitate în utilizare” se referă la stabilitatea compoziției măsurată sub condiții controlate la, sau la aproximativ 25 grade Celsius sau la, sau aproximativ la 40 grade Celsius.

Exemplu #1 - Compoziție conținând NaCl

Compoziția este preparată substanțial cum s-a descris aici. Compozițiile conținând 5, 10, 15, 20, 15, și 30 mg/mL de tirzepatidă, conțin fiecare ingredientele stabilite în Tabelul 1. Acidul sau baza sunt adăugate opțional pentru a obține intervalul de pH dorit. Apa se adaugă *quantum satis* (q.s.) la un mililitru de volum final total.

Tabelul 1. Formulări de tirzepatidă, fosfat, și NaCl

Ingredient	Concentrație (mg/mL)
Tirzepatidă	5, 10, 15, 20, 25, și 30
Fosfat de sodiu dibazic*	1,34
NaCl	8,2
*Este utilizat 5 mM tampon fosfat	

Exemplul de referință #2 - Compoziție conținând propilen glicol

Compoziția este preparată substanțial cum s-a descris aici. Compozițiile furnizează compoziții de 5, 10, 15, 20, 15, și 30 mg/mL de tirzepatidă, care conțin fiecare ingredientele stabilite în Tabelul 2. Acidul sau baza sunt adăugate opțional pentru a obține intervalul de pH dorit. Apa se adaugă *quantum satis* la un mililitru de volum final total.

Tabelul 2. Formulări de tirzepatidă, fosfat, și propilen glicol

Ingredient	Concentrație (mg/mL)
Tirzepatidă	5, 10, 15, 20, 25, și 30
Fosfat de sodiu dibazic*	1,34
Propilen glicol	15
*Este utilizat 5mM tampon fosfat	

Studiu de stabilitate în utilizare prin cromatografie de excludere dimensională (SEC)

Această procedură este o metodă HPLC izocratică de excludere dimensională cu detecție UV la 214 nm și este concepută pentru a determina cantitățile relative de monomer de tirzepatidă și agregatele totale. Monomerul și agregatele sunt raportate ca procentaje ale ariei maxime față de aria totală. Procedura indică stabilitatea după cum a fost măsurată prin abilitatea sa de a rezolva impuritățile cunoscute de la tirzepatidă. Acest studiu compară compoziții alternative cu compozițiile acestei invenții, preparate așa cum se arată în Tabelul 3. Stabilitatea din acest studiu este prezentată în Tabelul 4.

Studiu de stabilitate în comparație cu compoziții alternative: Tabelul 3

Ingredient	Formulare			
	Control	NaCl	Manitol	Glicerol
Tirzepatidă (mg/mL)	2	2	2	2
Fosfat de sodiu dibazic 7H ₂ O (mg/mL) **	2,68	2,68	2,68	2,68
NaCl (mg/mL)	----	8,8	----	----
Manitol (mg/mL)	----	----	45	----

Ingredient	Formulare			
	Control	NaCl	Manitol	Glicerol
Glicerol (mg/mL)	-----	-----	-----	27
Apă (mg/mL)	<i>q.s.</i> până la 1 mL	<i>q.s.</i> până la 1 mL	<i>q.s.</i> până la 1 mL	<i>q.s.</i> până la 1 mL
**Este utilizat 10 mM tampon fosfat				

Tabelul 4. Monomer de tirzepatidă (% arie maximă) prin cromatografie de excludere dimensională (SEC)

Compoziție	Temp (°C)	Timp (min)			
		0	0,5	1	2
Control (Tabelul 3)	25	98,25	98,15	97,76	96,63
	40		97,62	95,80	93,19
NaCl (Tabelul 3)	25	98,23	98,13	97,95	97,47
	40		97,84	97,28	96,22
Manitol (Tabelul 3)	25	98,23	97,87	97,39	95,17
	40		96,72	92,71	83,48
Glicerol (Tabelul 3)	25	98,25	98,11	97,77	96,62
	40		97,36	94,51	84,11

5 Studiu de stabilitate al duratei de valabilitate RP-HPLC:

Această procedură este un gradient al metodei HPLC cu fază inversă cu detecție UV la 214 nm și este concepută pentru a determina cantitatea, identitatea, și puritatea tirzepatidei în produsul medicamentos. Identitatea este determinată prin ajustarea timpului de retenție al maximului principal cu cel al maximului principal al unui standard de referință extern. Cantitatea este determinată prin comparația ariei maximului principal cu maximul corespunzător dintr-un standard de referință extern. Impuritățile și substanțele asociate sunt raportate ca procente ale ariei maxime față de aria maximă totală. Procedura indică stabilitatea așa cum este judecată prin abilitatea sa de a rezolva impuritățile cunoscute din tirzepatidă. Așa cum se arată în Tabelul 4, o compoziție cuprinzând NaCl ca agent de tonicitate furnizează o stabilitate acceptabilă în utilizare.

Studiul de stabilitate al duratei de valabilitate prin cromatografie de excludere dimensională (SEC)

Metodele de studiu ale stabilității prin excludere dimensională și RP-HPLC descrise aici mai sus sunt aplicate pentru a compara compoziții cuprinzând NaCl ca agent de tonicitate și stabilizare cu compoziții care cuprind propilen glicol ca agent de tonicitate și stabilizare. Acest studiu ilustrează stabilitatea acceptabilă a duratei de valabilitate a unei compoziții a acestei invenții cuprinzând NaCl ca agent sau cuprinzând propilen glicol ca agent. Compozițiile utilizate pentru acest studiu sunt stabilite în Tabelul 5. Stabilitatea din acest studiu este prezentată în Tabelul 6.

Tabelul 5. Comparație între NaCl și propilen glicol

Ingredient	Formulare cu NaCl ca agent	Formulare de referință cu propilen glicol ca agent
Tirzepatidă (mg/mL)	20	20
Fosfat de sodiu dibazic 7H ₂ O (mg/mL)*	1,34	1,34
NaCl (mg/mL)	8,8	-----
Propilen glicol (mg/mL)	-----	15
Apă	<i>q.s.</i> to mL	<i>q.s.</i> to mL
*În studiu este utilizat 5 mM tampon fosfat		

Tabelul 6. Comparație a NaCl cu propilen glicol ca agenți în formulările de tirzepatidă prin determinarea monomerului (% arie maximă) prin SEC și a purității prin RP-HPLC

Monomer prin SEC					
Compoziție	Temp (°C)	Timp (lună)			
		0	1	2	3
NaCl (Tabelul 5)	5	99,35	-	-	98,81
	30		97,20	98,03	97,79
Propilen glicol (Tabelul 5)	5	98,51	98,20		
	30		97,94		
Puritate prin RP-HPLC					
Compoziție	Temp (°C)	Timp (lună)			
		0	1	2	3
NaCl (Tabelul 5)	5	92,87	-	-	95,95
	30		91,70	90,40	89,26
Propilen glicol (Tabelul 5)	5		93,31		
	30	93,38	92,04		

Studiul durerii după injectare:

- 5 Toate compozițiile sunt preparate cum s-a descris în Tabelul 7. Fiecare fiolă cu compoziție de soluție este ținută la temperatura camerei aproximativ 30 minute, dar nu mai mult de patru ore. Compozițiile liofilizate reconstituite sunt utilizate imediat. Toate injecțiile sunt rotite între cei 4 cuadrant
- 10 ai abdomenului, în următoarea ordine; cuadrantul stâng inferior; cuadrantul drept inferior; cuadrantul stâng superior; și cuadrantul drept superior. Este utilizată o seringă cu un ac de calibrul 29 pentru a administra compoziția dintr-o fiolă. O cută de piele de la locul injectării este apucată de către subiect, și acul este inserat la aproximativ un unghi de 45 de grade. O a doua persoană utilizează un cronometru pentru a măsura durata timpului de injectare. Subiectul împinge încet pistonul seringii până la capăt până
- 15 când sunt injectați 0,5 mL de compoziție. Timpul țintă de injectare este de o durată de 4 secunde, și nu mai mult de 5 secunde. Acul este îndepărtat de piele după fiecare injecție și pielea este eliberată din strânsoarea subiectului. Subiectul evaluează imediat durerea după fiecare injecție. Măsurătorile de durere sunt evaluate utilizând o scală analogică vizuală validată la 100 mm (VAS) pentru durere. VAS este o unealtă
- 20 bine validată pentru a evalua durerea la locul injectării (Williamson, A.; Hoggart, Pain: A review of three commonly used pain rating scales. Journal of Clinical Nursing 2005, 14, (7), 798-804). VAS este prezentată ca linie de 10 cm (100 mm), ancorată prin descriptorii verbali, uzual „nici o durere” și „cea mai rea durere imaginabilă”. Subiectului i se cere să marcheze linia de 100 mm pentru a indica intensitatea durerii la momentele de timp și așa cum este indicat clinic. Un membru al echipei utilizează un șubler pentru a măsura distanța de la 0 la marajul pe care subiectul l-a plasat pe VAS, și pentru a înregistra măsurarea în documentul sursă. Rezultatele acestui studiu apar în Tabelul 8. O experiență acceptabilă la locul de injectare al pacientului este reflectată printr-o indicație de intensitate a durerii ușoară (în
- 25 comparație cu cea moderată sau severă).

Tabelul 7

Compoziții pentru ingredientul de studiu al intensității durerii	Formulare cu NaCl	Formulare de referință cu propilen glicol
Tirzepatidă (mg/mL)	20	20
Fosfat de sodiu dibazic 7H ₂ O (mg/mL)*	1,34	1,34
NaCl (mg/mL)	8,8	-----
Propilen glicol (mg/mL)	-----	15
Apă	q.s. to mL	q.s. to mL

Ingredient	Placebo cu NaCl ca agent	Placebo cu propilen glicol ca agent
Tirzepatidă (mg/mL)	0	0
Fosfat de sodiu dibazic 7H ₂ O (mg/mL)*	1,34	1,34
NaCl (mg/mL)	8,8	-----
Propilen glicol (mg/mL)	-----	15
Apă	<i>q.s.</i> to mL	<i>q.s.</i> to mL

Ingredient	Formulare cu NaCl ca agent liofilizat
Tirzepatidă (mg/mL)	20
Fosfat de sodiu dibazic 7H ₂ O (mg/mL)*	1,34
NaCl (mg/mL)	8,8
Propilen glicol (mg/mL)	-----
Apă: apă sterilă pentru injecție-reconstituită; agitată pentru a se dizolva	<i>q.s.</i> to mL
*În studiu este utilizat 5 mM tampon fosfat	

Tabelul 8. Scor VAS al durerii.

Compoziție (per Tabelul 7)	Intensitatea durerii		
	Ușoară (VAS: 0 mm - 30 mm)	Moderată (VAS: 31 mm - 70 mm)	Severă (VAS: 71 mm - 100 mm)
Liofilizați de tirzepatidă, reconstituiți	90%	5%	5%
Propilen glicol al compoziției de referință a tirzepatidei	100%	0%	0%
NaCl al compoziției de tirzepatidă	100%	0%	0%
NaCl al compoziției placebo	100%	0%	0%
Propilen glicol al compoziției placebo	100%	0%	0%

5 Secvențe

SEQ ID NO:1

Tirzepatidă

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

- 10 în care X₁ este Aib; X₂ este Aib; K în poziția 20 este modificat chimic prin conjugare la gruparea epsilon-amino a catenei laterale K cu (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; și aminoacidul C-terminal este amidat ca amidă primară C-terminală.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- US-A1- 2012 329 708
- US-B2- 9 474 780

(57) Revendicări:

1. O compoziție farmaceutică cuprinzând tirzepatidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia; NaCl; și fosfat de sodiu dibazic.

2. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 1, în care concentrația tirzepatidei, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, este de la aproximativ 5 până la aproximativ 30 mg/mL.

3. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 2, în care concentrația tirzepatidei, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, este de 5, 10, 15, 20, 25 sau 30 mg/mL.

4. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 3, în care concentrația tirzepatidei, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, este de 10, 20 sau 30 mg/mL.

5. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 1, în care concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de la aproximativ 1,0 mg/mL până la aproximativ 3,0 mg/mL.

6. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 1, în care concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de la aproximativ 0,67 mg/mL până la aproximativ 2,68 mg/mL.

7. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 5 sau revendicarea 6, în care concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de aproximativ 1,34 mg/mL.

8. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 1, în care concentrația de NaCl este de la aproximativ 6,2 mg/mL până la aproximativ 9,5 mg/mL.

9. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 8, în care concentrația de NaCl este de aproximativ 8,2 mg/mL.

10. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 1, în care concentrația tirzepatidei, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, este de la aproximativ 5 mg/ml până la aproximativ 30 mg/mL; concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de la aproximativ 0,67 mg/mL până la aproximativ 2,68 mg/mL; și concentrația de NaCl este de la aproximativ 6,2 mg/mL până la aproximativ 9,5 mg/mL.

11. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 10, în care concentrația de fosfat de sodiu dibazic este de aproximativ 1,34 mg/mL; și concentrația de NaCl este de aproximativ 8,2 mg/mL.

12. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 11, în care compoziția este prezentată într-un aparat de injectare automat.

13. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin oricare dintre revendicările 1 până la 12, în care pH-ul compoziției este de la aproximativ 6,5 până la aproximativ 7,5.

14. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin oricare dintre revendicările 1 până la 13, cuprinzând în plus unul sau mai mulți conservanți.

15. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 14, în care compoziția cuprinde în plus un conservant selectat dintre metacresol și fenol.

16. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 15, în care conservantul este metacresol într-o concentrație de la aproximativ 2,0 mg/mL până la aproximativ 4,0 mg/mL.

17. Compoziția farmaceutică cum s-a revendicat prin revendicarea 15, în care conservantul este fenol într-o concentrație de la aproximativ 3,0 mg/mL până la aproximativ 7,0 mg/mL.

18. O compoziție farmaceutică cum s-a revendicat prin oricare dintre revendicările 1 până la 17 pentru utilizare în tratamentul diabetului.

19. O compoziție farmaceutică cum s-a revendicat prin oricare dintre revendicările 1 până la 17 pentru utilizare în tratamentul obezității.