

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044584**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.11

(21) Номер заявки
202092713

(22) Дата подачи заявки
2019.06.14

(51) Int. Cl. *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ АГОНИСТОВ GIP/GLP1**

(31) **62/688,632**

(32) **2018.06.22**

(33) **US**

(43) **2021.04.05**

(86) **PCT/US2019/037146**

(87) **WO 2019/245893 2019.12.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
**Корвари Винсент Джон, Майни
Кристофер Сирс, Мишра Динеш
Шиандео, Цянь Кэнь Канъи (US)**

(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В.
(RU)**

(56) **US-B2-9474780
US-A1-2012329708**

(57) **Композиция тирзепатида, содержащая агент, выбранный из NaCl и пропиленгликоля; и двузамещенный фосфат натрия.**

B1

044584

044584

B1

Настоящее изобретение представляет собой фармацевтическую композицию коагониста-пептида GIP/GLP1 для подкожной инъекции. Композиция содержит тирзепатид, NaCl и двузамещенный фосфат натрия. Композиция обеспечивает коммерчески приемлемую стабильность при хранении, стабильность при применении и характеризуется приемлемым ощущением в месте инъекции. Альтернативная композиция содержит тирзепатид, пропиленгликоль и двузамещенный фосфат натрия, что также обеспечивает приемлемую стабильность при хранении.

Сахарный диабет представляет собой хроническое расстройство, характеризующееся гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или их обоих. При сахарном диабете 2 типа ("T2D") комбинированные эффекты нарушения секреции инсулина и инсулинорезистентности связаны с повышенным уровнем глюкозы в крови. Тирзепатид представляет собой коагонист-пептид GIP/GLP1, подходящий для лечения диабета. Тирзепатид полезен при лечении ожирения.

В документе № US 9474780, в целом, описаны композиции, содержащие агонист GIP/GLP1, вводимые парентерально. В документе № US 9474780 описан и заявлен тирзепатид. Существует потребность в композициях тирзепатида, обеспечивающих приемлемую стабильность и приемлемое ощущение в месте инъекции.

Настоящее изобретение направлено на удовлетворение указанных потребностей путем обеспечения фармацевтически приемлемых композиций тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли; содержащих агент, выбранный из группы, состоящей из NaCl и пропиленгликоля; и двузамещенный фосфат натрия.

В одном из вариантов реализации агент представляет собой NaCl. В одном из вариантов реализации концентрация NaCl составляет от примерно 6,2 мг/мл до примерно 9,5 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация NaCl составляет от примерно 7,0 мг/мл до примерно 9,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация NaCl составляет примерно 8,2 мг/мл.

В одном из вариантов реализации агент представляет собой пропиленгликоль. В одном из вариантов реализации концентрация пропиленгликоля составляет от примерно 12,0 мг/мл до примерно 18,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация пропиленгликоля составляет от примерно 14,0 мг/мл до примерно 16,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация пропиленгликоля составляет примерно 15,0 мг/мл.

В одном из вариантов реализации концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от примерно 0,67 мг/мл до примерно 2,68 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от примерно 1,0 мг/мл до примерно 3,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет примерно 1,34 мг/мл.

В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл, и агент представляет собой NaCl. В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 10 мг/мл до примерно 30 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; концентрация NaCl составляет примерно 8,2 мг/мл, и концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от примерно 0,67 мг/мл до примерно 2,68 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; концентрация NaCl составляет примерно 8,2 мг/мл, концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от примерно 0,67 мг/мл до примерно 2,68 мг/мл, и композиция представлена в одноразовом автоматическом устройстве для инъекции.

В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; и агент представляет собой пропиленгликоль. В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; концентрация пропиленгликоля составляет от примерно 12,0 мг/мл до примерно 18,0 мг/мл, и концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет примерно 1,34 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; концентрация пропиленгликоля составляет примерно 15,0 мг/мл, и концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет примерно 1,34 мг/мл.

В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация тирзепатида составляет от примерно 10 мг/мл до примерно 30 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида выбрана из группы, состоящей из 5, 10, 15, 20, 25 и 30 мг/мл. В одном из вариантов реализации в виде дозы вводят 0,5 мл композиции или менее. В одном из вариантов реализации концентрация тирзепатида выбрана из группы, состоящей из 10, 20 и 30 мг/мл.

В одном из вариантов реализации композиция тирзепатида дополнительно содержит консервант. В одном из вариантов реализации композиция тирзепатида содержит тирзепатид, двузамещенный фосфат натрия, пропиленгликоль и консервант. В одном из вариантов реализации консервант выбран из группы, состоящей из мета-крезола и фенола. В одном из вариантов реализации концентрация мета-крезола составляет от примерно 2,0 мг/мл до примерно 4,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация мета-крезола составляет от примерно 3,0 мг/мл до примерно 3,5 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация мета-крезола составляет примерно 3,15 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация фенола составляет от примерно 3,0 мг/мл до примерно 7,0 мг/мл. В одном из вариантов реализа-

ции концентрация фенола составляет от примерно 4,0 мг/мл до примерно 6,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация фенола составляет примерно 5,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации предложена композиция тирзепатида, в которой концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; концентрация пропиленгликоля составляет от примерно 12,0 мг/мл до примерно 18,0 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от примерно 0,67 до примерно 2,68 мг/мл; и концентрация мета-крезола составляет от примерно 2,0 мг/мл до примерно 4,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации концентрация мета-крезола составляет примерно 3,15 мг/мл. В одном из вариантов реализации предложена композиция тирзепатида, в которой концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; концентрация пропиленгликоля составляет от примерно 12,0 мг/мл до примерно 18,0 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от примерно 0,67 до примерно 2,68 мг/мл; и концентрация фенола составляет от примерно 3,0 мг/мл до примерно 7,0 мг/мл. В одном из вариантов реализации предложена композиция тирзепатида, в которой концентрация тирзепатида составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл; концентрация пропиленгликоля составляет от примерно 12,0 мг/мл до примерно 18,0 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от примерно 0,67 до примерно 2,68 мг/мл; и концентрация фенола составляет примерно 5,0 мг/мл.

В одном из вариантов реализации дозу композиции тирзепатида вводят примерно один раз в неделю. В одном из вариантов реализации дозу композиции тирзепатида вводят один раз в семь дней.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения диабета, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективной дозы одной из описанных выше композиций.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения ожирения, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективной дозы одной из описанных выше композиций. В одном из вариантов реализации предложен способ обеспечения терапевтического снижения веса, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективной дозы одной из описанных выше композиций. В одном из вариантов реализации предложен способ лечения состояния, опосредованного активностью коагониста GIP/GLP1, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективной дозы одной из описанных выше композиций.

В одном из вариантов реализации предложена одна из описанных выше композиций для применения в качестве лекарственного средства.

В одном из вариантов реализации предложена одна из описанных выше композиций для применения для лечения диабета. В одном из вариантов реализации предложена одна из описанных выше композиций для применения для лечения ожирения.

В одном из вариантов реализации предложена одна из описанных выше композиций для применения для обеспечения терапевтического снижения веса. В одном из вариантов реализации предложена одна из описанных выше композиций для применения для обеспечения нетерапевтического снижения веса.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложено промышленное изделие, содержащее одну из описанных выше композиций. В некоторых вариантах реализации промышленное изделие представляет собой многоразовый флакон. В некоторых вариантах реализации промышленное изделие представляет собой предварительно заполненный шприц. В некоторых вариантах реализации промышленное изделие представляет собой автоматическое устройство для инъекции ("автоинъектор"). Пример автоинъектора, рассматриваемого в настоящем документе, представлен в патенте США № 8734394.

Применяемый в настоящем документе термин "тирзепатид" обозначает коагонист-пептид GIP/GLP1, как описано в патенте США № 9474780 и описано под регистрационным номером CAS: 2023788-19-2. Тирзепатид описан в примере 1 патента США № 9474780 в виде следующей последовательности:

$$YX_1EGTFTSDYSIX_2LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS$$

где X_1 представляет собой Aib; X_2 представляет собой Aib; K в положении 20 химически модифицирован путем конъюгации эpsilon-аминогруппы боковой цепи K с (2-[2-(2-амино-этокси)-этокси]-ацетил)2-(γ Glu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; и C-концевая аминокислота амидирована до C-концевого первичного амида (SEQ ID №: 1).

Применяемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" хорошо известен специалисту в данной области техники. В одном из вариантов реализации представлена фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой трифторацетатную соль тирзепатида.

Применяемый в настоящем документе термин "не содержит поверхностно-активного вещества" означает, что композиция не содержит добавленных поверхностно-активных веществ или содержит только минимальное количество добавленных поверхностно-активных веществ.

Применяемый в настоящем документе термин "пропиленгликоль" хорошо известен специалисту в данной области техники. Пропиленгликоль также представлен формулой: C₃H₈O₂.

Композиции согласно настоящему изобретению имеют концентрации тирзепатида от 5 мг/мл до 30 мг/мл. Композиции согласно настоящему изобретению обычно имеют конкретные концентрации: 5, 10, 15, 20, 25 и 30 мг/мл. Такие композиции можно представлять в виде предварительно заполненного

шприца. Такой предварительно заполненный шприц может подходить для введения половины миллилитра такой композиции пациенту в виде одной дозы. Дозу композиции тирзепатида можно вводить в соответствии с режимом дозирования, определяемым врачом.

Композиции являются стерильными после производства. В случае представления композиции в виде многоразового флакона или картриджа можно добавлять противомикробное соединение консервант или смесь соединений, совместимых с другими компонентами композиции, в концентрации, достаточной для удовлетворения соответствующим регулятивным требованиям к противомикробному консерванту. Фармацевтически приемлемые консерванты хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006). В одном из вариантов реализации консервант представляет собой мета-крезол. В одном из вариантов реализации консервант представляет собой фенол. В случае композиции в виде одноразового предварительно заполненного шприца консервант не требуется. В одном из вариантов реализации композиции не содержит поверхностно-активное вещество.

pH композиций тирзепатида согласно настоящему изобретению обычно составляет от 6,5 до 7,5, и его регулируют с применением физиологически подходящих кислот и оснований, которые могут потребоваться для достижения желаемого pH. В одном из вариантов реализации целевой pH составляет от 6,7 до 7,3. При подкожном введении композиции необходимо учитывать ощущение в месте инъекции. Желательно выбирать композицию, которая соответствует приемлемому ощущению в месте инъекции. Например, NaCl и цитрат вызывают болезненное жжение в месте инъекции (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, I; Espander-Jansson, Local tolerance of subcutaneous injections. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1996, 48, (10), 1012-1015). Кроме того, при введении композиции желательно как можно точнее согласовывать тоничность (т.е. осмоляльность) жидкостей организма в месте инъекции, поскольку растворы, которые не являются примерно изотоничными жидкостям организма, могут вызывать болезненное жжение при введении. Желательно, чтобы композиции являлись примерно изотоничными жидкостям организма в месте инъекции. Композиция согласно настоящему изобретению, содержащая тирзепатид, NaCl и двузамещенный фосфат натрия, соответствует приемлемому ощущению в месте инъекции. Аналогично, композиция, содержащая тирзепатид, пропиленгликоль и двузамещенный фосфат натрия, соответствует приемлемому ощущению в месте инъекции.

В одном из вариантов реализации pH регулируют с применением основания для облегчения растворения в буферном растворе. Может потребоваться добавление кислоты к композиции для доведения pH до желаемого диапазона pH. В одном из вариантов реализации применяют NaOH для облегчения растворения тирзепатида в буфере. В одном из вариантов реализации добавляют HCl для доведения pH композиции, содержащей растворенный тирзепатид, до желаемого диапазона pH.

Композиции согласно настоящему изобретению обычно вводят подкожно. Композиции обычно вводят при помощи предварительно заполненной, одноразовой шприц-ручки, многоразовой шприц-ручки или автоматической шприц-ручки. Композицию можно вводить с применением многоразового флакона или насосного устройства. В одном из вариантов реализации устройство представляет собой автоматическое устройство для инъекции, заявленное в патенте США № 8734394.

Композиция, содержащая тирзепатид, NaCl и двузамещенный фосфат натрия, обеспечивает желаемую стабильность при хранении и обеспечивает приемлемое ощущение в месте инъекции. Аналогично, композиция, содержащая тирзепатид, пропиленгликоль и двузамещенный фосфат натрия, обеспечивает желаемую стабильность при хранении и обеспечивает приемлемое ощущение в месте инъекции. Применяемую в настоящем документе "стабильность при хранении" измеряют в контролируемых условиях при температуре примерно 5 градусов Цельсия. Композиция, содержащая тирзепатид, NaCl и двузамещенный фосфат натрия, обеспечивает приемлемую стабильность при применении. Аналогично, композиция, содержащая тирзепатид, пропиленгликоль и двузамещенный фосфат натрия, обеспечивает приемлемую стабильность при применении. Применяемый в настоящем документе термин "стабильность при применении" относится к стабильности композиции, измеряемой в контролируемых условиях при температуре примерно 25 градусов Цельсия или примерно 40 градусов Цельсия.

Пример № 1. Композиция, содержащая NaCl.

Композицию готовили по существу, как описано в настоящем документе. Каждая из композиций, содержащих 5, 10, 15, 20, 15 и 30 мг/мл тирзепатида, содержала ингредиенты, указанные в табл. 1. Необязательно добавляли кислоту или основание для достижения желаемого диапазона pH. Добавляли воду в количестве (q.s.), необходимом для получения общего конечного объема, составляющего один миллилитр.

Таблица 1

Состав из тирзепатида, фосфата и NaCl

Ингредиент	Концентрация (мг/мл)
Тирзепатид	5, 10, 15, 20, 25 и 30
Двузамещенный фосфат натрия *	1,34
NaCl	8,2

* применяли 5 мМ фосфатный буфер

Пример № 2. Композиция, содержащая пропиленгликоль.

Композицию готовили по существу, как описано в настоящем документе. Каждая из композиций, содержащих 5, 10, 15, 20, 15 и 30 мг/мл тирзепатида, содержала ингредиенты, указанные в табл. 2. Не обязательно добавляли кислоту или основание для достижения желаемого диапазона pH. Добавляли воду в количестве, необходимом для получения общего конечного объема, составляющего один миллилитр.

Таблица 2

Состав из тирзепатида, фосфата и пропиленгликоля

Ингредиент	Концентрация (мг/мл)
Тирзепатид	5, 10, 15, 20, 25 и 30
Двузамещенный фосфат натрия *	1,34
Пропиленгликоль	15

* применяли 5 мМ фосфатный буфер

Исследование стабильности при применении путем эксклюзионной хроматографии (SEC).

Указанная процедура представляет собой способ изократической эксклюзионной ВЭЖХ с УФ-детектированием при 214 нм и предназначена для определения относительных количеств мономера тирзепатида и общего количества агрегатов. Мономер и агрегаты представлены в виде процента площади пика от общей площади. Способ позволяет определять стабильность, на что указывает возможность выявления различий между известными примесями и тирзепатидом. В указанном исследовании сравнивали альтернативные композиции с композициями согласно настоящему изобретению, которые готовили, как показано в табл. 3. Стабильность, полученная в указанном исследовании, приведена в табл. 4.

Исследование стабильности при сравнении альтернативных композиций:

Таблица 3

Ингредиент	Состав			
	Контроль	NaCl	Маннит	Глицерин
Тирзепатид (мг/мл)	2	2	2	2
Двузамещенный фосфат натрия 7H ₂ O (мг/мл)**	2,68	2,68	2,68	2,68
NaCl (мг/мл)	-----	8,8	-----	-----
Маннит (мг/мл)	-----	-----	45	-----
Глицерин (мг/мл)	-----	-----	-----	27
Вода (мг/мл)	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл

** применяли 10 мМ фосфатный буфер

Таблица 4

Мономер тирзепатида (% площади пика), определенный
путем эксклюзионной хроматографии (SEC)

Композиция	Темп. (°C)	Время (месяцы)			
		0	0,5	1	2
Контроль (таблица 3)	25	98,25	98,15	97,76	96,63
	40		97,62	95,80	93,19
NaCl (таблица 3)	25	98,23	98,13	97,95	97,47
	40		97,84	97,28	96,22
Маннит (таблица 3)	25	98,23	97,87	97,39	95,17
	40		96,72	92,71	83,48
Глицерин (таблица 3)	25	98,25	98,11	97,77	96,62
	40		97,36	94,51	84,11

Исследование стабильности при хранении путем ОФ-ВЭЖХ:

Указанная процедура представляет собой обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом с УФ-детектированием при 214 нм и предназначена для определения количества, идентичности и чистоты тирзепатида в лекарственном препарате. Идентичность определяют путем сопоставления времени удерживания основного пика со временем удерживания основного пика внешнего стандарта. Количество определяют путем сравнения площади основного пика с соответствующим пиком внешнего стандарта. Примеси и родственные вещества указывают, как процент площади пика к общей площади пика. Способ позволяет определять стабильность, на что указывает возможность выявления различий между известными примесями и тирзепатидом. Как показано в табл. 4, композиция, содержащая NaCl в качестве регулятора тоничности, обеспечивает приемлемую стабильность при применении.

Исследование стабильности при хранении путем эксклюзионной хроматографии (SEC).

Эксклюзионные способы исследования стабильности и ОФ-ВЭЖХ, описанные выше в настоящем документе, применяли для сравнения композиций, содержащих NaCl в качестве регулятора тоничности и стабилизатора, с композициями, содержащими пропиленгликоль в качестве регулятора тоничности и стабилизатора. Указанное исследование демонстрирует приемлемую стабильность при хранении композиции согласно настоящему изобретению, содержащей NaCl в качестве агента или содержащей пропиленгликоль в качестве агента. Композиции, применяемые в настоящем исследовании, приведены в табл. 5. Стабильность, полученная в указанном исследовании, приведена в табл. 6.

Таблица 5

Сравнение между NaCl и пропиленгликолем

Ингредиент	Состав с NaCl в качестве агента	Состав с пропиленгликолем в
Тирзепатид (мг/мл)	20	20
Двузамещенный фосфат натрия 7H ₂ O (мг/мл)*	1,34	1,34
NaCl (мг/мл)	8,8	-----
Пропиленгликоль (мг/мл)	-----	15
Вода	до 1 мл	до 1 мл

* в исследовании применяли 5 мМ фосфатный буфер

Таблица 6

Сравнение NaCl с пропиленгликолем в качестве агента в составах тирзепатида путем определения мономера (% площади пика) путем SEC и чистоты путем ОФ-ВЭЖХ

Мономер согласно SEC					
Композиция	Темп. (°C)	Время (месяцы)			
		0	1	2	3
NaCl (таблица 5)	5	99,35	–	–	98,81
	30		97,20	98,03	97,79
Пропиленгликоль (таблица 5)	5	98,51	98,20		
	30		97,94		
Чистота согласно ОФ-ВЭЖХ					
Композиция	Темп. (°C)	Время (месяцы)			
		0	1	2	3
NaCl (таблица 5)	5	92,87	–	–	95,95
	30		91,70	90,40	89,26
Пропиленгликоль (таблица 5)	5	93,38	93,31		
	30		92,04		

Исследование боли при инъекции:

Все композиции готовили, как описано в табл. 7. Каждый из флаконов с композицией раствора выдерживали при комнатной температуре примерно 30 минут, но не более четырех часов. Восстановленные лиофилизированные композиции применяли немедленно. Все инъекции чередовали между 4 квадрантами живота в следующем порядке; нижний левый квадрант; нижний правый квадрант; верхний левый квадрант и верхний правый квадрант. Для введения композиции из флакона применяли шприц с иглой 29 калибра. Испытуемый захватывал складку кожи в месте инъекции, и иглу вводили под углом примерно 45 градусов. Второй человек использовал секундомер для измерения продолжительности инъекции. Испытуемый медленно продвигал поршень шприца до введения 0,5 мл композиции. Целевое время инъекции составляло 4 секунды и не более 5 секунд. После инъекции иглу удаляли из кожи, и испытуемый отпускал зажатую кожу. После каждой инъекции испытуемый немедленно оценивал боль. Измерение боли оценивали с применением 100-мм валидированной визуально-аналоговой шкалы (VAS) для оценки боли. VAS является хорошо проверенным инструментом для оценки боли в месте инъекции (Williamson, A.; Hoggart, Pain: A review of three commonly used pain rating scales. Journal of Clinical Nursing 2005, 14, (7), 798-804). VAS представлена в виде 10-см (100-мм) линии, ограниченной вербальными дескрипторами, обычно "без боли" и "наихудшая боль, которую можно представить". Испытуемого просили отметить на 100-мм линии интенсивность боли в определенные моменты времени и по клиническим показаниям. Сотрудник использовал штангенциркуль для измерения расстояния от 0 до отметки, которую испытуемый поставил на VAS, и для записи измерения в исходный документ. Результаты указанного исследования представлены в табл. 8. Приемлемое ощущение в месте инъекции отражается показателем интенсивности, соответствующим слабой боли (по сравнению с умеренной или сильной).

Таблица 7

Композиции для исследования интенсивности боли.	Состав с NaCl	Состав с пропиленгликолем
Тирзепатид (мг/мл)	20	20
Двузамещенный фосфат натрия 7H ₂ O (мг/мл)*	1,34	1,34
NaCl (мг/мл)	8,8	-----
Пропиленгликоль (мг/мл)	-----	15
Вода	до 1 мл	до 1 мл

Ингредиент	Плацебо с NaCl в качестве агента	Плацебо с пропиленгликолем
Тирзепатид (мг/мл)	0	0
Двузамещенный фосфат натрия 7H ₂ O (мг/мл)*	1,34	1,34
NaCl (мг/мл)	8,8	-----
Пропиленгликоль (мг/мл)	-----	15
Вода	до 1 мл	до 1 мл

Ингредиент	Состав с NaCl в качестве агента - лиофилизированный
Тирзепатид (мг/мл)	20
Двузамещенный фосфат натрия 7H ₂ O (мг/мл)*	1,34
NaCl (мг/мл)	8,8
Пропиленгликоль (мг/мл)	-----
Вода: стерильная вода для инъекций - восстановление;	до 1 мл

* в исследовании применяли 5 мМ фосфатный буфер

Таблица 8

Оценка боли по VAS

Композиция (согласно таблице 7)	Интенсивность боли		
	Легкая (VAS: 0 мм - 30 мм)	Умеренная (VAS: 31 мм - 70 мм)	Сильная (VAS: 71 мм - 100 мм)
Тирзепатид лиофилизированный, восстановленный	90%	5%	5%
Композиция тирзепатида с пропиленгликолем	100%	0%	0%
Композиция тирзепатида с NaCl	100%	0%	0%
Композиция плацебо с NaCl	100%	0%	0%
Композиция плацебо с пропиленгликолем	100%	0%	0%

Последовательности

SEQ ID №: 1. Тирзепатид

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

где X₁ представляет собой Aib; X₂ представляет собой Aib; К в положении 20 химически модифицирован путем конъюгации эpsilon-аминогруппы боковой цепи К с (2-[2-(2-амино-этокси)-этокси]-ацетил)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; и С-концевая аминокислота амидирована до С-концевого первичного амида.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для подкожной инъекции, содержащая: тирзепатид или его фармацевтически приемлемую соль; агент, выбранный из группы, состоящей из NaCl и пропиленгликоля; и двузамещенный фосфат натрия.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 до 30 мг/мл.
3. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от 1,0 мг/мл до 3,0 мг/мл.
4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от 0,67 мг/мл до 2,68 мг/мл.
5. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет 1,34 мг/мл.
6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из группы, состоящей из 5, 10, 15, 20, 25 и 30 мг/мл.
7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из группы, состоящей из 10, 20 и 30 мг/мл.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что агент представляет собой NaCl.
9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что концентрация NaCl составляет от 6,2 мг/мл до 9,5 мг/мл.
10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что концентрация NaCl составляет от 7,0 мг/мл до 9,0 мг/мл.
11. Фармацевтическая композиция по п.10, отличающаяся тем, что концентрация NaCl составляет 8,2 мг/мл.
12. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг/мл до 30 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от 0,67 мг/мл до 2,68 мг/мл; и концентрация NaCl составляет от 6,2 мг/мл до 9,5 мг/мл.
13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг/мл до 30 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет 1,34 мг/мл; и концентрация NaCl составляет 8,2 мг/мл.
14. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что агент представляет собой пропиленгликоль.
15. Фармацевтическая композиция по п.14, отличающаяся тем, что концентрация пропиленгликоля составляет от 12,0 мг/мл до 18,0 мг/мл.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что концентрация пропиленгликоля составляет от 14,0 мг/мл до 16,0 мг/мл.
17. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что концентрация пропиленгликоля составляет 15,0 мг/мл.
18. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг/мл до 30 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от 0,67 мг/мл до 2,68 мг/мл; и концентрация пропиленгликоля составляет от 14,0 мг/мл до 16,0 мг/мл.
19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг/мл до 30 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет 1,34 мг/мл; и концентрация пропиленгликоля составляет 15,0 мг/мл.
20. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что pH композиции составляет от 6,5 до 7,5.
21. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что pH составляет от 6,7 до 7,3.
22. Фармацевтическая композиция по п.21, дополнительно содержащая один или более консервантов.
23. Фармацевтическая композиция по п.22, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит консервант, выбранный из группы, состоящей из мета-крезола и фенола.
24. Фармацевтическая композиция по п.23, отличающаяся тем, что консервант представляет собой мета-крезол.
25. Фармацевтическая композиция по п.24, отличающаяся тем, что концентрация мета-крезола составляет от 2,0 мг/мл до 4,0 мг/мл.
26. Фармацевтическая композиция по п.25, отличающаяся тем, что концентрация мета-крезола составляет 3,15 мг/мл.
27. Фармацевтическая композиция по п.23, отличающаяся тем, что консервант представляет собой фенол.
28. Фармацевтическая композиция по п.27, отличающаяся тем, что концентрация фенола составляет

от 3,0 мг/мл до 7,0 мг/мл.

29. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что концентрация фенола составляет 5,0 мг/мл.

30. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг/мл до 30 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от 0,67 мг/мл до 2,68 мг/мл; концентрация пропиленгликоля составляет от 12,0 мг/мл до 18,0 мг/мл; и дополнительно содержащая от 2,0 мг/мл до 4,0 мг/мл мета-крезола.

31. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрация тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг/мл до 30 мг/мл; концентрация двузамещенного фосфата натрия составляет от 0,67 мг/мл до 2,68 мг/мл; концентрация пропиленгликоля составляет от 12,0 мг/мл до 18,0 мг/мл; и дополнительно содержащая от 3,0 мг/мл до 7,0 мг/мл фенола.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, отличающаяся тем, что объем дозы композиции составляет 0,5 мл.

