

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491510** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.07.29**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.12.13**

(51) Int. Cl. *A61K 38/22* (2006.01)  
*A61K 38/26* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИН**

---

(31) **21214004.0; 22191564.8**

(32) **2021.12.13; 2022.08.22**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/085558**

(87) **WO 2023/110833 2023.06.22**

(71) Заявитель:  
**НОВО НОРДИСК А/С (DK)**

(72) Изобретатель:

**Кельдсен Беньямин Троэст,  
Кристофферсен Стиг, Хансен Роза  
Ребекка Эрритсёз (DK)**

(74) Представитель:

**Хмара М.В. (RU)**

---

(57) В данном документе раскрыт жидкий фармацевтический состав, содержащий агонист рецептора амилина, агонист рецептора GLP-1 и циклодекстрин, предусматривающий гидроксипропильные замещения. Указанный совместный состав может применяться для медицинского лечения субъектов с избыточным весом или ожирением с ассоциированными сопутствующими заболеваниями или без таковых; диабетом с ассоциированными сопутствующими заболеваниями или без таковых; сердечно-сосудистыми заболеваниями, неалкогольным стеатогепатитом (NASH) и когнитивным нарушением, например обусловленным болезнью Альцгеймера.

---

**A1**

**202491510**

**202491510**

**A1**

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИН

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, который  
5 представляет собой совместный состав на основе агониста рецептора GLP-1 и  
агониста рецептора амилина. Указанный фармацевтический состав может  
применяться для медицинского лечения субъектов с избыточным весом или  
ожирением с одним или более ассоциированными сопутствующими заболеваниями  
10 без таковых; диабетом с одним или более сопутствующими заболеваниями или  
без таковых; одним или более сердечно-сосудистыми заболеваниями;  
неалкогольным стеатогепатитом (NASH); и/или когнитивным нарушением,  
например, обусловленным болезнью Альцгеймера.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Семаглутид представляет собой агонист рецептора глюкагоноподобного  
пептида 1 (GLP-1) и является активным фармацевтическим ингредиентом  
Ozempic®. Ozempic® показан (i) в качестве дополнения к диете и физическим  
упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых с диабетом 2  
20 типа и (ii) для снижения риска возникновения значительных нежелательных  
сердечно-сосудистых явлений у взрослых с диабетом 2 типа и установленным  
сердечно-сосудистым заболеванием.

Семаглутид также является активным фармацевтическим ингредиентом в  
Wegovy®. Wegovy® назначается в качестве дополнения к низкокалорийной диете и  
25 повышенной физической активности для длительного контроля веса у взрослых или  
педиатрических пациентов с начальным индексом массы тела (BMI), превышающим  
или равным 30 кг/м<sup>2</sup> и или более 27 кг/м<sup>2</sup>, при наличии по меньшей мере одного  
сопутствующего заболевания, связанного с весом.

Ozempic® и Wegovy® представляют собой фармацевтические составы,  
содержащие 8 мМ фосфата и характеризующиеся рН приблизительно 7,4.

30 Для лечения избыточного веса и ожирения исследовалась комбинация  
фиксированных доз агониста рецептора амилина кагрилинтида и агониста  
рецептора GLP-1 семаглутида (Lancet 2021; 397: 1736-48). Исследуемые  
лекарственные препараты были в форме отдельных жидких фармацевтических  
составов для подкожного применения, содержащих или кагрилинтид, или  
35 семаглутид.

К настоящему моменту не считалось возможным совместно составлять семаглутид и кагрилинтид по причине разных физико-химических свойств этих активных фармацевтических ингредиентов. Семаглутид, агонист рецептора GLP-1, характеризуется изоэлектрической точкой, которая несовместима с оптимальным рН кагрилинтида, агониста рецептора амилина. Семаглутид оптимально стабилен при рН 7,4, и ранее его необходимо было составлять в растворе от нейтрального до слегка основного с рН 7—8 для обеспечения его растворимости в водном растворе. Кагрилинтид оптимально стабилен при рН 4,0, и его необходимо было составлять в кислотном растворе, повышая рН с ускорением его химического разложения. Разные физико-химические свойства кагрилинтида и семаглутида делают невозможной простую смесь этих двух пептидов. То же самое применимо к другим комбинациям агониста рецептора GLP-1 и агониста рецептора амилина, в случае если оба имеют несовместимые оптимальные диапазоны рН.

В уровне техники остается необходимость в простых средствах совместного введения агониста рецептора GLP-1, такого как семаглутид, и агониста рецептора амилина, такого как кагрилинтид.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе раскрыты средства совместного составления агониста рецептора амилина и агониста рецептора GLP-1. В данном документе раскрыт жидкий фармацевтический состав, содержащий агонист рецептора амилина, агонист рецептора GLP-1 и циклодекстрин, содержащий гидрофильные химические замещения, такие как гидроксипропильные замещения. Циклодекстрин может относиться к гидроксипропилзамещенному альфа-типу, содержащему шесть организованных в кольцо глюкозных звеньев. Циклодекстрин может относиться к гидроксипропилзамещенному бета-типу, содержащему семь организованных в кольцо глюкозных звеньев. Фармацевтический состав может дополнительно содержать буфер, такой как гистидин, средство, регулирующее тоничность, такое как сорбит, и/или поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 20 и/или 80; и характеризоваться рН приблизительно 5,5—6,5, например, рН 5,6—6,0. Фармацевтический состав, раскрытый в данном документе, можно вводить путем парентеральной инъекции, предпочтительно подкожной инъекции.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может применяться для медицинского лечения субъектов с избыточным весом или ожирением с одним или более ассоциированными сопутствующими заболеваниями или без таковых; диабетом с одним или более сопутствующими заболеваниями или

без таковых; одним или более сердечно-сосудистыми заболеваниями; неалкогольным стеатогепатитом (NASH); и/или когнитивным нарушением, например, обусловленным болезнью Альцгеймера. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может обеспечивать улучшение в отношении удобства, соблюдения режима лечения и в конечном итоге улучшенный клинический исход у таких пациентов.

## ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к жидкому фармацевтическому составу, содержащему агонист рецептора амилина, агонист рецептора GLP-1 и циклодекстрин, предусматривающий гидроксипропильные замещения.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать два активных фармацевтических ингредиента, а именно агонист рецептора GLP-1 и агонист рецептора амилина.

В данном документе раскрыты средства совместного составления агониста рецептора амилина и агониста рецептора GLP-1, где агонист рецептора GLP-1 характеризуется изоэлектрической точкой, которая делает невозможным их совместный состав в диапазоне pH, обеспечивающем химическую стабильность агониста рецептора амилина. В данном документе раскрыты средства совместного составления агониста рецептора GLP-1, характеризующегося изоэлектрической точкой (pI) менее 6,5, предпочтительно менее 6,0, такой как 3,5—6,0, такой как 3,0—5,0, такой как 4,0—6,0, и агониста рецептора амилина.

Оптимальный pH агониста рецептора амилина представляет собой pH, при котором он химически и физически наиболее стабилен. Специалист в данной области техники способен легко определить оптимальный pH агониста рецептора амилина с помощью тестирования его химической и физической стабильности и в водном растворе, по существу состоящем из агониста рецептора амилина, буфера и воды для инъекций, в диапазоне pH.

Оптимальный pH агониста рецептора GLP-1 представляет собой pH, при котором он химически и физически наиболее стабилен. Специалист в данной области техники способен легко определить оптимальный pH агониста рецептора GLP-1 с помощью тестирования его химической и физической стабильности и в водном растворе, по существу состоящем из агониста рецептора GLP-1, буфера и воды для инъекций, в диапазоне pH. Физическая стабильность агониста рецептора GLP-1 может представлять собой отражение его изоэлектрической точки, которая

может соответствовать pH, при котом можно ожидать наихудшую физическую стабильность.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что химическую стабильность и чистоту любого агониста рецептора GLP-1 и/или любого агониста рецептора амилина в любом жидком составе можно количественно определить с помощью, например, (ультра) высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-UHPLC или RP-HPLC) и/или путем измерения процентной доли высокомолекулярного белка (%HMWP) с помощью, например, эксклюзионной хроматографии (SEC).

10 Специалисту в данной области техники будет очевидно, что физическую стабильность агониста рецептора GLP-1 и/или любого агониста рецептора амилина в любом жидком составе можно количественно определить путем измерения образования частиц и/или фибриллообразования с помощью микропотоковой визуализации (MFI) или стрессового анализа флуоресценции с применением тιοфлавина Т (ThT) соответственно.

В данном документе раскрыты средства составления агониста рецептора амилина и агониста рецептора GLP-1, чьи оптимальные значения pH отличаются на по меньшей мере приблизительно две единицы pH, например, 2—5 единиц pH, например, 2—4 единицы pH, например, 3—5 единиц pH.

20 Агонист рецептора GLP-1 может представлять собой семаглутид. Агонист рецептора амилина может представлять собой кагрилинтид или биологически активный метаболит или продукт разложения кагрилинтида. Композиция состава, раскрытого в данном документе, обеспечивает сохранение/улучшение химической и физической стабильности активных фармацевтических ингредиентов даже при совместном составлении при pH 5,5—6,5, например, pH 5,6—6,0; обеспечивает сохранение фармакокинетических профилей активных фармацевтических ингредиентов при условии их биологической доступности и воздействия; и демонстрирует приемлемую местную переносимость при подкожной инъекции.

30 Термины «фармацевтический состав», «совместный состав» и «лекарственный препарат» в данном документе могут применяться взаимозаменяемо для обозначения жидкого фармацевтического состава, содержащего агонист рецептора GLP-1 и агонист рецептора амилина.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав подходит для парентеральной инъекции, предпочтительно подкожной инъекции.

### Амилин

Термин «амилин» в данном документе относится к полипептиду, имеющему ту же аминокислотную последовательность, что и эндогенный амилин, например амилин человека.

### 5 Рецептор амилина

Агонист рецептора амилина может связываться с рецептором кальцитонина (CTR) и/или рецепторами амилина (AMYR) и активировать их. Последние состоят из гетеродимеров двух компонентов: рецептора кальцитонина (CTR) и одного из трех белков, модифицирующих активность рецептора (RAMP1—3), в результате чего образуются три возможных комплекса AMYR1-3.

### Агонисты рецептора амилина

Фармацевтические составы, раскрытые в данном документе, содержат агонист рецептора амилина. «Агонист рецептора амилина» может быть определен как химическое соединение, которое способно связываться с рецептором амилина и способно активировать или «агонизировать» его. В контексте настоящего изобретения агонист рецептора амилина способен связываться с по меньшей мере рецептором 3 амилина (AMYR3) и активировать его. Агонист рецептора амилина также может быть способен агонизировать рецептор кальцитонина, рецептор 1 амилина (AMYR1) и/или рецептор 2 амилина (AMYR2).

20 Примерами эндогенных агонистов рецептора амилина являются амилин человека и кальцитонин человека. Примерами экзогенных агонистов рецептора амилина являются кагрилинтид и прамлинтид (активный фармацевтический ингредиент в Symlin®).

Агонист рецептора амилина способен активировать рецептор амилина; другими словами, он является «активным» на рецепторе амилина. Активность *in vitro* агониста рецептора амилина на рецепторе 3 амилина можно измерить, как описано в WO/2022129526, анализ 2. Активность соединения можно описать с помощью его значения  $EC_{50}$ , где  $EC_{50}$  представляет собой концентрацию соединения, при которой наблюдают 50% от его максимальной эффективности. Чем ниже значение  $EC_{50}$ , тем выше эффективность соединения.

30 При тестировании, которое описано в WO/2022129526, анализе 2, агонист рецептора амилина, раскрытый в данном документе, может иметь значение  $EC_{50}$  менее 300 пМ, как, например, менее 200 пМ, как, например, менее 150 пМ, предпочтительно менее 100 пМ, как, например, менее 75 пМ, предпочтительно менее 50 пМ, как, например, менее 40 пМ, как, например, менее 30 пМ, как, например, менее 20 пМ, как, например, менее 10 пМ.

Кагрилинтид

Агонист рецептора амилина в раскрытом в данном документе фармацевтическом составе может представлять собой кагрилинтид или биологически активный метаболит или продукт разложения кагрилинтида.

5 Кагрилинтид, также известный как AM833, представляет собой соединение из примера 53 в WO2012/168432: N-альфа-[(S)-4-карбокси-4-(19-карбоксинонадеканоиламино)бутирил]-[Glu14,Arg17,Pro37]-прамлинтид. Кагрилинтид можно получать, как описано в WO2012/168432, страницы 153-155.

10 Кагрилинтид может быть в форме соли, предпочтительно фармацевтически приемлемой соли.

Биологически активный метаболит или продукт разложения кагрилинтида может иметь аспартат (Asp) в положении 21 или 22. Биологически активный метаболит или продукт разложения кагрилинтида может иметь изоаспартат (iso-Asp) в положении 21 или 22.

15 Если активность кагрилинтида тестировали с применением процедуры, описанной в WO/2022129526, анализ 2, кагрилинтид характеризовался значением EC<sub>50</sub>, составляющим приблизительно 11 пМ (WO/2022/129526, таблицы 4b и 4c).

20 Концентрация кагрилинтида в раскрытом в данном документе фармацевтическом составе может составлять от приблизительно 0,25 мг/мл до приблизительно 22 мг/мл.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать кагрилинтид в концентрации, составляющей приблизительно 0,33—18 мг/мл; такой как 0,25—0,5 мг/мл, такой как приблизительно 0,33 мг/мл; такой как 0,5—1,0 мг/мл, такой как приблизительно 0,67 мг/мл; такой как 1,0—1,5 мг/мл, такой как 25 приблизительно 1,33 мг/мл; такой как 1,5—2,0 мг/мл, такой как приблизительно 1,5 мг/мл; такой как 2,0—2,5 мг/мл; такой как 2,5—3,0 мг/мл; такой как 3,0—3,5 мг/мл; такой как приблизительно 3,2 мг/мл; такой как 3,5—4,0 мг/мл; такой как 4,0—5,0 мг/мл; такой как 5,0—6,0 мг/мл; такой как 6,0—7,0 мг/мл, такой как 7,0—8,0 мг/мл, такой как 8,0—9,0 мг/мл, такой как 9,0—10,0 мг/мл, такой как приблизительно 30 9,6 мг/мл; такой как 10—11 мг/мл, такой как 11,0—12,0 мг/мл, такой как 11—13 мг/мл; такой как 13—22 мг/мл, такой как приблизительно 18 мг/мл; такой как 35 приблизительно 20—22 мг/мл.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать не более 22 мг/мл кагрилинтида. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать не более 12 мг/мл кагрилинтида.

GLP-1

Термин «GLP-1» или «нативный GLP-1» в данном документе относится к глюкагоноподобному пептиду-1 человека (GLP-1(7-37)).

Агонист рецептора GLP-1

5 Фармацевтические составы, раскрытые в данном документе, содержат агонист рецептора GLP-1. «Агонист рецептора GLP-1» может быть определен как лиганд, который способен связываться с рецептором GLP-1 и вызывать биологический ответ, подобно эндогенному лиганду, глюкагоноподобному пептиду 1 (GLP-1(7-37)). «Полный» агонист рецептора GLP-1 может быть определен как  
10 агонист рецептора GLP-1, который способен вызывать биологический ответ такой же величины, как GLP-1(7-37).

Примеры экзогенных агонистов рецептора GLP-1 включают семаглутид (активный фармацевтический ингредиент в Ozempic®, Rybelsus® и Wegovy®), лираглутид (активный фармацевтический ингредиент в Victoza® и Saxenda®),  
15 тирзепатид (активный фармацевтический ингредиент в Mounjaro®) и дулаглутид (активный фармацевтический ингредиент в Trulicity®).

Агонист рецептора GLP-1 способен связываться с рецептором GLP-1 и активировать или «агонизировать» его; другими словами, он является «активным» на рецепторе GLP-1. Активность *in vitro* агониста рецептора GLP-1 на рецепторе  
20 GLP-1 можно измерить, как описано в WO/2022/129526, анализ 1. Активность соединения можно описать с помощью его значений EC<sub>50</sub>, где EC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию соединения, при которой наблюдают 50% от его максимальной эффективности. Чем ниже значение EC<sub>50</sub>, тем выше эффективность соединения.

При тестировании, которое описано в WO/2022/129526, анализ 1, агонист  
25 рецептора GLP-1, раскрытый в данном документе, может иметь значение EC<sub>50</sub> менее 300 пМ, как, например, менее 200 пМ, как, например, менее 150 пМ, предпочтительно менее 100 пМ, как, например, менее 75 пМ, еще более предпочтительно менее 50 пМ, как, например, менее 40 пМ, как, например, менее 30 пМ, как, например, менее 20 пМ, как, например, менее 10 пМ.

Семаглутид

30 Семаглутид представляет собой агонист рецептора GLP-1, также известный как N<sup>6,26</sup>-{18-[N-(17-карбоксихептадеканойл)-L-γ-глутамил]-10-оксо-3,6,12,15-тетраокса-9,18-диазаоктадеканойл]-[8-(2-амино-2-пропановая кислота),34-L-аргинин]глюкагоноподобный пептид 1(7-37) человека. Семаглутид был описан в  
35 WO2006/097537 и в *J. Med. Chem.* 2015, 58, 18, 7370–7380 и может быть изготовлен



с применением способов, широко известных специалисту в данной области техники, например, вкратце описанного в WO2006/097537, пример 4.

5 Семаглутид может присутствовать в настоящем фармацевтическом составе в своей полностью или частично ионизированной форме; например, одна или более групп карбоновой кислоты (-COOH) могут быть депротонированы в карбоксилатную группу (-COO<sup>-</sup>), и/или одна или более аминогрупп (-NH<sub>2</sub>) могут быть протонированы в группу -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>.

Семаглутид может быть в форме соли, предпочтительно фармацевтически приемлемой соли.

10 Если активность семаглутида тестировали с применением процедуры, описанной в WO/2022/129526, анализ 1, семаглутид характеризовался значением EC<sub>50</sub>, составляющим приблизительно 5,5 пМ (см. WO/2022/129526, таблицы 4b и 4c).

15 Концентрация семаглутида в раскрытом в данном документе фармацевтическом составе может составлять от приблизительно 0,25 мг/мл до приблизительно 22 мг/мл.

Фармацевтический состав может содержать семаглутид в концентрации, составляющей приблизительно 0,33—18 мг/мл; такой как 0,25—0,5 мг/мл, такой как приблизительно 0,33 мг/мл; такой как 0,5—1,0 мг/мл, такой как приблизительно 0,67 мг/мл; такой как 1,0—1,5 мг/мл, такой как приблизительно 1,33 мг/мл; такой как 20 1,5—2,0 мг/мл, такой как приблизительно 1,5 мг/мл; такой как 2,0—2,5 мг/мл; такой как приблизительно 2,2 мг/мл, такой как 2,5—3,0 мг/мл; такой как 3,0—3,5 мг/мл; такой как приблизительно 3,2 мг/мл; такой как 3,5—4,0 мг/мл; такой как 4,0—5,0 мг/мл; такой как приблизительно 4,8 мг/мл; такой как 5,0—6,0 мг/мл; такой как 6,0—7,0 мг/мл, такой как приблизительно 6,4 мг/мл; такой как 7,0—8,0 мг/мл, такой как 25 как приблизительно 8,0 мг/мл; такой как 8,0—9,0 мг/мл, такой как 9,0—10,0 мг/мл, такой как приблизительно 9,6 мг/мл; такой как 10—11 мг/мл, такой как приблизительно 10,7 мг/мл; такой как 11,0—12,0 мг/мл, такой как 11—13 мг/мл; такой как приблизительно 12,8 мг/мл; такой как 13—22 мг/мл, такой как приблизительно 16 мг/мл; такой как приблизительно 18 мг/мл; такой как приблизительно 20—30 22 мг/мл.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать не более 22 мг/мл семаглутида. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать не более 12 мг/мл семаглутида.

#### Способы изготовления

35 Агонист рецептора GLP-1 и/или агонист рецептора амилина в раскрытом в данном документе фармацевтическом составе можно получать, например, путем

классического синтеза пептидов, например твердофазного синтеза пептидов с использованием защитных групп t-Boc или Fmoc, или других хорошо известных методик, см., например, Greene and Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons, 1999; Florencio Zaragoza Dörwald, «Organic Synthesis on Solid Phase», Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000; и «Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis», Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000.

В качестве альтернативы соединения можно получать посредством рекомбинантных способов, например, путем культивирования клетки-хозяина, содержащей последовательность ДНК, кодирующую последовательность пептида, и способной экспрессировать пептид в подходящей питательной среде в условиях, обеспечивающих экспрессию пептида. Неограничивающими примерами клеток-хозяев, подходящих для экспрессии этих пептидов, являются *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* и линии клеток ВНК или СНО млекопитающих.

#### Изоэлектрическая точка

Изоэлектрическая точка (pI) молекулы представляет собой pH, при котором молекула не несет суммарного заряда. pI пептида может быть теоретически рассчитана на основании значений pK его аминокислот и концевых аминогрупп и карбоксильных групп и может применяться для прогнозирования растворимости пептида при данном pH.

Теоретически рассчитанная изоэлектрическая точка агониста рецептора GLP-1 может находиться в диапазоне 3,5—6,5, таком как 3,5—6,0, таком как 4,0—6,0, таком как 3,8—4,9, таком как 4,0—4,5. Семаглутид характеризуется теоретически рассчитанной изоэлектрической точкой приблизительно 4,37.

Теоретически рассчитанная изоэлектрическая точка агониста рецептора амилина может характеризоваться изоэлектрической точкой (pI) в диапазоне 8—12, таком как 8—9. Кагрилинтид характеризуется теоретически рассчитанной изоэлектрической точкой приблизительно 8,56.

#### Циклодекстрин

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав содержит циклодекстрин, предусматривающий гидроксипропильные замещения.

Фармацевтический состав может содержать приблизительно 10—25% вес/об. циклодекстрина, содержащего гидроксипропильные замещения. Фармацевтический состав может содержать более чем 10% вес/об. циклодекстрина, содержащего гидроксипропильные замещения. Фармацевтический состав может содержать менее чем 22% вес/об. циклодекстрина, содержащего гидроксипропильные замещения. Фармацевтический состав может содержать приблизительно 10—20% вес/об.,

приблизительно 15—25% вес/об., приблизительно 12—18% вес/об., приблизительно 10—17,5% вес/об., приблизительно 11,25—15%, например, приблизительно 15% вес/об. циклодекстрина, содержащего гидроксипропильные замещения.

Циклодекстрины представляют собой олигосахаридные производные крахмала, состоящие из 6, 7 или 8  $\alpha$ -(1,4)-связанных глюкопиранозных (глюкозных) звеньев, организованных циклически и обозначаемых альфа-, бета- или гамма-типом соответственно. Циклодекстрины характеризуются широким рядом вариантов применения, наряду с другими в качестве фармацевтических вспомогательных веществ [P. Breen & S. S. Jambhekar, Cyclodextrins in pharmaceutical formulations II: solubilization, binding constant, and complexation efficiency, Drug Discovery Today, Volume 21, Number 2 February 2016]. Руководства по их применению в качестве фармацевтических вспомогательных веществ были описаны Европейским агентством лекарственных средств [Background review for cyclodextrins used as excipients, 2014, EMA/CHMP/333892/2013, Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения (CHMP)], [Cyclodextrins used as excipients, 2017, EMA/CHMP/333892/2013, Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения (CHMP)]. Типы циклодекстрина, которые не несут гидрофильных замещений, обладают плохой растворимостью и редко применяются для парентеральных лекарственных препаратов.

С целью улучшения растворимости циклодекстринов гидроксильные группы глюкозных звеньев циклодекстринов могут быть замещены различным числом гидрофильных химических замещений, например, гидроксипропильными группами, что приводит к отличиям в степени замещения, которая может быть описана или в виде среднего числа гидроксипропильных групп на молекулу циклодекстрина (сокращенно DS), или в виде степени молярного замещения, соответствующего среднему числу гидроксипропильных групп на глюкозные звенья, присутствующие в исследуемом циклодекстрине (сокращенно MS). Значение гидроксипропильных групп на циклодекстрин может быть получено путем умножения степени молярного замещения на число глюкозных звеньев, содержащихся в исследуемом циклодекстрине. Отличие в степени замещения может приводить к изменениям в физико-химических свойствах, таких как способности поверхностной активности и образования комплексов. Гидроксильные группы также могут быть химически замещены группами сульфобутилэфира. Такие в основном гидрофильные модификации обеспечили получение производных циклодекстрина, в высокой степени подходящих для парентерального введения [Cyclodextrins used as excipients, 2017, EMA/CHMP/333892/2013, Комитет по лекарственным средствам для

медицинского применения (CHMP)]. Циклодекстрины, содержащие гидроксипропильные замещения, обычно сокращенно обозначаются HP-CD, при этом циклодекстрины, содержащие сульфобутилэфирные замещения, сокращенно обозначаются SBE-CD.

5 В циклодекстринах, содержащих гидрофильные замещения, применяется то, что может быть описано как конусоподобные формы, имеющие гидрофобную внутреннюю полость и гидрофильную внешнюю поверхность, сформированную множеством гидрофильных замещений, способную к образованию водородных связей с окружающими молекулами воды с улучшением за счет этого растворимости в воде [T. Loftsson, Cyclodextrins in Parenteral Formulations, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 1-11].

10 Их гидрофобное микроокружение внутри полости этих конусоподобных структур делает возможным образование ими комплексов лекарственное средство-циклодекстрин, в основном посредством гидрофобных взаимодействий [T. Loftsson, Cyclodextrins in Parenteral Formulations, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 1-11]. Поскольку комплекс образуется между циклодекстрином и молекулой лекарственного средства, несущей одну или более гидрофобных областей, они, а также гидрофобная полость циклодекстрина становятся защищенными от воды, что тем самым повышает растворимость комплекса по сравнению с растворимостью отдельных составляющих. Также, когда образуется комплекс между циклодекстрином и молекулами пептида, это нарушает межмолекулярные взаимодействия, что, как правило, приводит к агрегации [T. Loftsson, Cyclodextrins in Parenteral Formulations, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 1-11].

25 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав предпочтительно содержит циклодекстрин гидроксипропилзамещенного альфа-типа и/или циклодекстрин гидроксипропилзамещенного бета-типа.

30 Неожиданно было обнаружено, что такой циклодекстрин, несущий гидроксипропильные замещения, является превосходным в своей способности обеспечивать стабилизацию совместного состава кагрилинтида и семаглутида, чем тот же тип циклодекстрина, несущий сульфобутилэфирные замещения.

35 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать циклодекстрин гидроксипропилзамещенного альфа-типа, содержащий шесть организованных в кольцо глюкозных звеньев. Гидроксипропилзамещенный циклодекстрин альфа-типа сокращенно обозначается HP-A-CD. Гидроксипропил-альфа-циклодекстрины (CAS: 128446-33-3/99241-24-4) являются коммерчески

доступными, при среднем молярном замещении (MS), составляющем 0,8, и молярном замещении в диапазоне 0,5—0,9.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-альфа-циклодекстрин, характеризующийся не менее чем  
5 приблизительно 0,4 гидроксипропильной группы на глюкозное звено. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-альфа-циклодекстрин, характеризующийся не более чем приблизительно 1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать  
10 гидроксипропил-альфа-циклодекстрин, характеризующийся диапазоном молярного замещения, составляющим 0,5—0,9 гидроксипропильной группы на глюкозное звено. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-альфа-циклодекстрин, характеризующийся средним молярным замещением (MS), составляющим приблизительно 0,8 гидроксипропильной группы  
15 на глюкозное звено.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать циклодекстрин гидроксипропилзамещенного бета-типа, содержащий семь организованных в кольцо глюкозных звеньев.

Гидроксипропилзамещенный циклодекстрин бета-типа сокращенно  
20 обозначается HP-B-CD.

Гидроксипропил-бета-циклодекстрины являются широко известными фармацевтическими вспомогательными веществами, как правило, применяемыми в низкомолекулярных фармацевтических составах, в основном для увеличения растворимости и биологической доступности [T. Loftsson, Cyclodextrins in Parenteral  
25 Formulations, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 1-11]. К настоящему времени применение циклодекстринов и циклодекстринзамещенных производных в фармацевтических составах на основе белков и пептидов является ограниченным.

Значения степени коммерчески доступного гидроксипропилзамещения (DS) для гидроксипропил-бета-циклодекстринов в качестве фармацевтических  
30 вспомогательных веществ находятся в диапазоне от 2,8 до 10,5 в соответствии с Европейской и Американской фармакопеями [USP 38 NF 33, Pharm Eur 8, как оценено с помощью способов, описанных в USP <761> /Pharm. Eur. 2.2.33], что соответствует 0,4—1,5 гидроксипропильной группы на глюкозное звено (MS). Коммерчески доступные циклодекстрины, такие как гидроксипропил-бета-циклодекстрины, обычно описаны с помощью средних значений молярного  
35 замещения (MS) их диапазонов молярного замещения.

Гидроксипропил-бета-циклодекстрины (CAS: 128446-35-5/94035-02-6) являются коммерчески доступными для применения в качестве вспомогательных веществ при средних значениях молярного замещения (MS), включающих: MS 0,62 при молярном замещении в диапазоне 0,58—0,68; MS 0,67 при молярном замещении в диапазоне (0,6—0,9); MS 0,68 при молярном замещении в диапазоне (0,58—0,72); MS 0,84 при молярном замещении в диапазоне (0,8—1,0); MS 0,92 при молярном замещении в диапазоне (0,81—0,99); MS 1,08 при молярном замещении в диапазоне (0,86—1,14); при этом каждое значение описывает число гидроксипропильных групп на глюкозное звено.

10 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся не менее чем приблизительно 0,4 гидроксипропильной группы на глюкозное звено. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся не более чем приблизительно 1,0  
15 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся диапазоном молярного замещения, составляющим 0,58—1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать  
20 гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся диапазоном среднего молярного замещения (MS), составляющим приблизительно 0,62—0,92 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся средним молярным замещением (MS), составляющим приблизительно 0,62—0,84 гидроксипропильной  
25 группы на глюкозное звено.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся приблизительно 0,4—0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

30 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся приблизительно 0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся средним молярным замещением (MS), составляющим приблизительно 0,62. Раскрытый в данном  
35 документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-

циклодекстрин, характеризующийся приблизительно 0,58—0,68 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

5 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся средним молярным замещением (MS), составляющим приблизительно 0,68. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся приблизительно 0,58—0,72 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

10 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся средним молярным замещением (MS), составляющим приблизительно 0,67. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся приблизительно 0,6—0,9 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

15 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся средним молярным замещением (MS), составляющим приблизительно 0,84. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся приблизительно 0,8—1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

20 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся средним молярным замещением (MS), составляющим приблизительно 0,92. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать гидроксипропил-бета-циклодекстрин, характеризующийся приблизительно 0,81—0,99 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

25 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать 10—25% вес/об., например, более 10% вес/об. и менее 22% вес/об., например, приблизительно 10—20% вес/об., например, приблизительно 12—18% вес/об.,  
30 например, приблизительно 10—17,5% вес/об., например, приблизительно 11,25—15%, например, приблизительно 15% вес/об. гидроксипропил-бета-циклодекстрина, характеризующегося не менее чем приблизительно 0,4 гидроксипропильной группы на глюкозное звено и не более чем приблизительно 1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено; например, в среднем 0,62—0,92 гидроксипропильной группы на  
35 глюкозное звено, например, приблизительно 0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено; например, в среднем 0,62—0,84 гидроксипропильной группы на

глюкозное звено; например, приблизительно 0,4—0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено; например, в среднем 0,62 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, например, приблизительно 0,58—0,68 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

5 Дополнительные вспомогательные вещества

Фармацевтический состав может содержать буфер. Применение буфера в фармацевтических составах хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства ссылаются на справочник Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> edition, 2000.

10 pH может измеряться при «комнатной температуре», как правило, определяемой как 15—25°C или 15—20°C. pH предпочтительно измеряют при приблизительно 20°C.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может содержать буфер, характеризующийся значением рКа, близким к требуемому pH раствора.

15 Фармацевтический состав может содержать буфер, характеризующийся по меньшей мере одним значением рКа, составляющим приблизительно 5,0—7,0. Фармацевтический состав может содержать буфер, характеризующийся значением рКа, составляющим приблизительно 5,0—7,0. Фармацевтический состав может содержать буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидина, цитрата и/или

20 фосфата. Буфер может представлять собой цитрат в концентрации 3—30 мМ. Буфер может представлять собой гистидин в концентрации 3—30 мМ. Буфер может представлять собой фосфат в концентрации 3—30 мМ.

Фармацевтический состав может дополнительно содержать одно или более средств для регулирования pH, таких как NaOH и/или HCl.

25 Требуемый pH фармацевтического состава может составлять приблизительно 5,5—6,5. pH составляет предпочтительно 5,6—6,0. pH может составлять приблизительно 5,6, например, приблизительно 5,7, например, приблизительно pH 5,8, например, приблизительно 5,9, например, приблизительно 6,0.

30 Фармацевтический состав может содержать средство, регулирующее тоничность. Применение средства, регулирующего тоничность, в фармацевтических составах хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства ссылаются на справочник Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> edition, 2000.

35 Цель средства, регулирующего тоничность, заключается в защите живой ткани при введении состава в организм. Средство, регулирующее тоничность, может



быть выбрано из группы, состоящей из маннита, сорбита или трегалозы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее тоничность, представляет собой маннит. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее тоничность, представляет собой сорбит. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее тоничность, представляет собой трегалозу.

Концентрация средства, регулирующего тоничность, является таковой, что делает состав изотоничным. Если средством, регулирующим тоничность, является маннит, то он может присутствовать в концентрации, составляющей 16,5—37,5 мг/мл, как, например, приблизительно 20 мг/мл. Если средство, регулирующее тоничность, представляет собой сорбит, оно может присутствовать в концентрации приблизительно 10—40 мг/мл; такой как приблизительно 16,5—37,5 мг/мл; такой как приблизительно 10—30 мг/мл; такой как приблизительно 16—28 мг/мл, такой как приблизительно 16,5—25 мг/мл, такой как приблизительно 16—26 мг/мл; такой как приблизительно 16—24 мг/мл; такой как приблизительно 26 мг/мл, такой как приблизительно 24 мг/мл, такой как приблизительно 22 мг/мл, такой как приблизительно 20 мг/мл, такой как приблизительно 18 мг/мл, такой как приблизительно 16 мг/мл, такой как приблизительно 12 мг/мл. Если средство, регулирующее тоничность, представляет собой трегалозу, то оно может присутствовать в концентрации, составляющей 33—75 мг/мл, как, например, приблизительно 38 мг/мл.

Фармацевтический состав может содержать поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может обеспечивать дополнительное повышение физической стабильности и устойчивости состава во время его изготовления, хранения и применения в качестве лекарственного препарата; например, сохранение стабильности состава при воздействии воздуха на него внутри контейнера. Применение поверхностно-активных веществ в фармацевтических составах хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства ссылаются на справочник Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> edition, 2000.

Поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20 и/или полисорбата 80. Поверхностно-активное вещество может представлять собой полисорбат 20. Поверхностно-активное вещество может представлять собой полисорбат 80.

Фармацевтический состав может содержать 0,01 мг/мл или более полисорбата 20 и не более 2,0, например, не более 1,5 мг/мл полисорбата 20,

например, приблизительно 0,01—1,0 мг/мл полисорбата 20, например, приблизительно 0,05 мг/мл полисорбата 20.

5 Фармацевтический состав может содержать 0,01 мг/мл или более полисорбата 80 и не более 2,0, например, не более 1,5 мг/мл полисорбата 80, например, приблизительно 0,01—1,0 мг/мл полисорбата 80, например, приблизительно 0,05 мг/мл полисорбата 80.

10 Фармацевтический состав содержит воду для инъекций (WFI). Фармацевтический состав может содержать более 75% вес/вес воды, например, 80% вес/вес воды, например, приблизительно 85% вес/вес воды, например, не более 90% вес/вес воды.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может не содержать консерванта.

#### Медицинское применение

15 Фармацевтические составы, раскрытые в данном документе, могут быть предназначены для медицинского применения.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав можно вводить посредством парентеральной инъекции. Раскрытый в данном документе фармацевтический состав можно вводить посредством подкожной инъекции.

20 Используемый в данном документе термин «лечение» относится к медикаментозной терапии любого человека или другого субъекта-позвоночного животного, нуждающегося в этом. Предполагается, что указанный субъект подвергся физикальному осмотру практикующим врачом или практикующим врачом-ветеринаром, который поставил предварительный или окончательный диагноз, который указывал бы на то, что применение указанного конкретного лечения является благоприятным для здоровья указанного человека или другого  
25 позвоночного животного. Время и цель указанного лечения могут варьироваться от одного индивидуума к другому в зависимости от состояния здоровья субъекта. Таким образом, указанное лечение может являться профилактическим (превентивным), паллиативным, симптоматическим и/или радикальным.

30 Раскрытый в данном документе фармацевтический состав можно вводить субъекту, представляющему собой человека.

Раскрытый в данном документе фармацевтический состав может применяться в:

35 (i) предупреждении и/или лечении любой формы диабета и ассоциированных с ним симптомов, таких как гипергликемия, диабет 2 типа, нарушение толерантности

к глюкозе, диабет 1 типа, инсулинонезависимый сахарный диабет, диабет взрослого типа у молодых (MODY), гестационный диабет, и/или для снижения уровня HbA1c;

(ii) задержке или предупреждении прогрессирования диабетического заболевания, например, прогрессирования диабета 2 типа, задержке 5 прогрессирования нарушения толерантности к глюкозе (IGT) до инсулинозависимого диабета 2 типа и/или задержке прогрессирования инсулинонезависимого диабета 2 типа до инсулинозависимого сахарного диабета 2 типа;

(iii) предупреждении и/или лечении расстройств пищевого поведения, таких как ожирение, например, путем уменьшения потребления пищи, подавления 10 аппетита, вызывания чувства сытости, снижения веса тела; лечении или предупреждении компульсивного переедания, тяги к определенному виду пищи, нервной булимии и/или ожирения, вызванного введением антипсихотического средства или стероида; снижении перистальтики желудка и/или задержке опорожнения желудка;

(iv) предупреждении и/или лечении сердечно-сосудистого заболевания, например, задержке или уменьшении тяжести значительного нежелательного 15 сердечно-сосудистого явления (MACE), выбранного из группы, состоящей из летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и госпитализации по поводу сердечной 20 недостаточности;

(v) предупреждении и/или лечении неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и/или неалкогольного стеатогепатита (NASH);

(vi) предупреждении и/или лечении когнитивных расстройств, таких как 25 болезнь Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (i). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (ii). В еще одном дополнительном конкретном аспекте показание представляет собой (iii). В еще одном дополнительном конкретном аспекте показание представляет собой (iv). 30 В еще одном дополнительном конкретном аспекте показание представляет собой (v). В еще одном дополнительном конкретном аспекте показание представляет собой (vi). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой диабет 2 типа и/или ожирение.

Как правило, все субъекты, страдающие ожирением, также считаются 35 страдающими избыточным весом. В данном документе раскрыт способ лечения или предупреждения ожирения. В данном документе раскрыто применение составов,

раскрытых в данном документе, для лечения или предупреждения ожирения. В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий ожирением, представляет собой человека, такого как взрослый человек или человек детского возраста (в том числе младенцы, дети и подростки).

5           Индекс массы тела (BMI) представляет собой показатель жировой массы тела с учетом роста и веса. Формула для расчета представляет собой  $BMI = \text{вес в килограммах} / \text{рост в метрах}^2$ . Субъект, представляющий собой человека, страдающий ожирением, может иметь BMI, составляющий  $30 \text{ кг/м}^2$  или больше; при этом данный субъект может также обозначаться как имеющий ожирение. В  
10 некоторых вариантах осуществления субъект, представляющий собой человека, страдающий ожирением, может иметь  $BMI \geq 35$  или BMI в диапазоне от  $\geq 30$  до  $< 40$ . В некоторых вариантах осуществления ожирение представляет собой тяжелую форму ожирения или морбидное ожирение, при этом субъект, представляющий собой человека, может иметь  $BMI \geq 40$ .

15           В данном документе раскрыт способ лечения или предупреждения возникновения избыточного веса, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом. В данном документе раскрыто применение составов, раскрытых в данном документе, для лечения или предупреждения возникновения избыточного веса, необязательно в присутствии по  
20 меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом.

          В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий избыточным весом, представляет собой человека, такого как взрослый человек или человек детского возраста (в том числе младенцы, дети и подростки). В некоторых вариантах осуществления субъект, представляющий собой человека, страдающий  
25 избыточным весом, может иметь BMI  $25 \text{ кг/м}^2$  или больше, например, BMI  $27 \text{ кг/м}^2$  или больше. В некоторых вариантах осуществления субъект, представляющий собой человека, страдающий избыточным весом, имеет BMI в диапазоне от 25 до  $<30$  или в диапазоне от 27 до  $<30$ .

          Повышенный BMI увеличивает риск развития у индивидуума любого из  
30 широкого спектра заболеваний или сопутствующих заболеваний. Сопутствующее заболевание, связанное с весом, может представлять собой одно из упомянутых выше заболеваний или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления сопутствующее заболевание, связанное с весом, выбрано из группы, состоящей из гипертензии, диабета (такого как диабет 2 типа), дислипидемии, высокого уровня  
35 холестерина и обструктивного апноэ во сне.

В данном документе раскрыт способ снижения веса тела. Человек, который будет подвергаться снижению веса тела, может иметь BMI 25 кг/м<sup>2</sup> или больше, например, BMI 27 кг/м<sup>2</sup> или больше (избыточный вес) или BMI 30 кг/м<sup>2</sup> или больше (ожирение). В некоторых вариантах осуществления человек, который будет  
5 подвергаться снижению веса тела, может иметь BMI 35 кг/м<sup>2</sup> или больше или BMI 40 кг/м<sup>2</sup> или больше. Термин «снижение веса тела» может включать лечение или предотвращение ожирения и/или появления избыточного веса.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтических составов на основе семаглутида и кагрилинтида, раскрытых в данном документе, можно  
10 применять в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для длительной коррекции веса у взрослых пациентов с начальным индексом массы тела (BMI) 30 кг/м<sup>2</sup> или больше (ожирение) или 27 кг/м<sup>2</sup> или больше (избыточный вес) в присутствии по меньшей мере одного сопутствующего заболевания, связанного с весом (например, гипертензии,  
15 сахарного диабета 2 типа или дислипидемии).

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтических составов на основе семаглутида и кагрилинтида, раскрытых в данном документе, может привести к потере веса, составляющей >15%, как, например, потере веса, составляющей >20%, как, например, потере веса, составляющей >25%, как,  
20 например, потере веса, составляющей >30%, как, например, потере веса, составляющей приблизительно 15—40%, как, например, потере веса, составляющей приблизительно 20—35%, как, например, потере веса, составляющей приблизительно 25—30%, в течение 26 недель после начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления введение раскрытых в данном документе фармацевтических составов на основе семаглутида и кагрилинтида, раскрытых в данном документе, может привести к потере веса, составляющей >15%, как, например, потере веса, составляющей >20%, как, например, потере веса, составляющей >25%, как, например, потере веса, составляющей >30%, как,  
30 например, потере веса, составляющей приблизительно 15—40%, как, например, потере веса, составляющей приблизительно 20—35%, как, например, потере веса, составляющей приблизительно 25—30%, в течение 26 недель после начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтических составов на основе семаглутида и кагрилинтида, раскрытых в данном документе, приводит к  
35 большему снижению HbA<sub>1c</sub> в %-баллах по сравнению с таковым, который

наблюдается в результате лечения с помощью либо семаглутида в качестве отдельного активного ингредиента, либо кагрилинтида в качестве отдельного активного ингредиента.

### Дозы

5 Фармацевтический состав по настоящему изобретению содержит конкретную концентрацию агониста рецептора амилина и конкретную концентрацию агониста рецептора GLP-1. Например, как указано выше, фармацевтический состав может содержать от 0,25 до 22 мг/мл кагрилинтида и от 0,25 до 22 мг/мл семаглутида. Дозы рецептора агониста GLP и агониста рецептора амилина, вводимые в одной  
10 инъекции, зависят от концентраций этих активных ингредиентов в фармацевтическом составе и вводимого объема фармацевтического состава.

Фармацевтический состав по настоящему изобретению можно вводить в единичной дозе с заранее определенными интервалами.

Единичная доза раскрытого в данном документе фармацевтического состава  
15 может содержать любую одну из следующих доз агониста рецептора амилина, такого как кагрилинтид, и агониста рецептора GLP-1, такого как семаглутид.

Эффективное количество агониста рецептора амилина, такого как кагрилинтид, и агониста рецептора GLP-1, такого как семаглутид, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом.

20 В некоторых вариантах осуществления дозу вводят примерно один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между двумя фиксированными дозами может составлять приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней или приблизительно 10 дней. В предпочтительном варианте  
25 осуществления фиксированную поддерживающую дозу вводят примерно один раз в 7 дней (один раз в неделю).

В некоторых вариантах осуществления дозу вводят индивидууму, у которого имеется любое одно или комбинация заболеваний или сопутствующих заболеваний, перечисленных выше. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления  
30 дозу вводят субъекту с ожирением (индекс массы тела [BMI]  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления дозу вводят индивидуумам с избыточным весом (BMI  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>– $<30$  кг/м<sup>2</sup>) и у которых имеется по меньшей мере одно сопутствующее заболевание, связанное с весом (например, гипертензия, сахарный диабет 2 типа или дислипидемия).

В некоторых вариантах осуществления введение средства лечения один раз в неделю приводит к статистически значимому дозозависимому снижению веса тела.

5 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления дозу вводят в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа.

10 После начала лечения может быть целесообразным введение нарастающих доз агониста рецептора амилина, такого как кагрилинтид, и агониста рецептора GLP-1, такого как семаглутид, индивидуумам, нуждающимся в этом. Как только индивидуум адаптируется к лечению, может быть целесообразным введение поддерживающих доз агониста рецептора амилина, такого как кагрилинтид, и агониста рецептора GLP-1, такого как семаглутид, индивидуумам, нуждающимся в этом.

15 В некоторых вариантах осуществления лечение проводят один раз в неделю, а период повышения дозы составляет 16 недель.

В некоторых вариантах осуществления лечение проводят один раз в неделю, и повышение дозы происходит примерно один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления лечение проводят один раз в неделю, и повышение дозы происходит примерно один раз в две недели.

20 В некоторых вариантах осуществления лечение проводят один раз в неделю, и повышение дозы происходит примерно один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления лечение проводят один раз в неделю, и повышение дозы происходит примерно один раз в четыре недели.

25 Доза вводимого агониста рецептора амилина может составлять приблизительно 0,25—16 мг, например, приблизительно 0,25—9,0 мг, например, приблизительно 0,25—4,5 мг, например, приблизительно 0,25—2,4 мг.

Доза вводимого кагрилинтида может составлять приблизительно 0,25—16 мг, например, приблизительно 0,25—9,0 мг, например, приблизительно 0,25—4,5 мг, например, приблизительно 0,25—2,4 мг.

30 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 0,25 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 0,5 мг.

35 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 1,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 1,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 1,7 мг.

5 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 3,4 мг.

10 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 3,6 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 4,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 7,2 мг.

15 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 8,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 9,0 мг.

20 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 16,0 мг.

Доза вводимого агониста рецептора GLP-1 может составлять приблизительно 0,25—16 мг, например, приблизительно 0,25—9,0 мг, например, приблизительно 0,25—4,5 мг, например, приблизительно 0,25—2,4 мг.

25 Доза вводимого семаглутида может составлять приблизительно 0,25—16 мг, например, приблизительно 0,25—9,0 мг, например, приблизительно 0,25—4,5 мг, например, приблизительно 0,25—2,4 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 0,25 мг.

30 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 0,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 1,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 1,5 мг.

35 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 1,7 мг.



В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 2,4 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 3,6 мг.

5 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 4,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 4,8 мг.

10 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 6,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 6,9 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 7,2 мг.

15 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 8,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 9,0 мг.

20 В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 12 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 16,0 мг. В некоторых вариантах осуществления доза вводимого семаглутида составляет приблизительно 16,0 мг.

25 В некоторых вариантах осуществления соотношение агониста рецептора амилина и агониста рецептора GLP-1 составляет приблизительно 1:2. В некоторых вариантах осуществления соотношение кагрилинтида и семаглутида составляет приблизительно 1:2.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 0,125 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 0,25 мг.

30 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 0,25 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 0,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 0,5 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 1,0 мг.

35 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 0,75 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 1,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 0,85 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 1,7 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 1,2 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 2,4 мг.

5 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,25 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 4,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого кагрилинтида составляет приблизительно 3,6 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 7,2 мг.

10 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 4,0 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 8,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 7,2 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 14,4 мг.

15 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 8,0 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 16,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза кагрилинтида составляет приблизительно 1,2 мг, и поддерживающая доза семаглутида составляет приблизительно 2,4 мг.

20 В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,25 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 4,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза кагрилинтида составляет приблизительно 4,0 мг, и поддерживающая доза семаглутида составляет приблизительно 8,0 мг.

25 В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза кагрилинтида составляет приблизительно 8,0 мг, и поддерживающая доза семаглутида составляет приблизительно 16,0 мг.

30 В некоторых вариантах осуществления соотношение агониста рецептора амилина и агониста рецептора GLP-1 составляет приблизительно 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение кагрилинтида и семаглутида составляет приблизительно 1:1.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 0,25 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 0,25 мг.

35 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 0,5 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 0,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 1,0 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 1,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 1,7 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 1,7 мг.

5 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 2,4 мг.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и поддерживающая доза семаглутида составляет приблизительно 2,4 мг.

10 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 4,5 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 4,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 8,0 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 8,0 мг.

15 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 16,0 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 16,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления соотношение агониста рецептора амилина и агониста рецептора GLP-1 составляет от 1:1 до 1:7.

20 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет от приблизительно 2,4 мг до 16,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет от приблизительно 3,6 мг до 16,0 мг.

25 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет от приблизительно 2,4 мг до 13,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет от приблизительно 3,6 мг до 13,5 мг.

30 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 3,6 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 4,8 мг.

35 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 6,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 6,9 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 7,2 мг.

5 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 8,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 2,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 12 мг.

10 В некоторых вариантах осуществления доза кагрилинтида составляет приблизительно 3,4 мг, и доза семаглутида составляет приблизительно 13,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления кагрилинтид и семаглутид вводят один раз в неделю в начальной дозе 0,25 мг, а затем дозу повышают до последующих уровней дозы 0,5 мг, 1,0 мг и 1,7 мг, пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 2,4 мг один раз в неделю.

15 В некоторых вариантах осуществления 0,25 мг кагрилинтида и семаглутида вводят один раз в неделю, и дозу повышают один раз в четыре недели до последующих уровней дозы 0,5 мг, 1,0 мг и 1,7 мг, пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 2,4 мг один раз в неделю.

20 В некоторых вариантах осуществления 0,25 мг кагрилинтида и семаглутида вводят один раз в неделю, и дозу повышают один раз в четыре недели до последующих уровней дозы 0,5 мг, 1,0 мг и 1,7 мг, пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 2,4 мг один раз в неделю.

25 В некоторых вариантах осуществления 0,25 мг кагрилинтида и 0,25 мг семаглутида вводят один раз в неделю в течение четырех недель (недели 0—3), и дозу повышают один раз в четыре недели до последующих уровней дозы 0,5 мг кагрилинтида и 0,5 мг семаглутида (недели 4—7), 1,0 мг кагрилинтида и 1,0 мг семаглутида (недели 8—11) и 1,7 мг кагрилинтида и 1,7 мг семаглутида (недели 12—15), пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 2,4 мг кагрилинтида и 2,4 мг семаглутида один раз в неделю (неделя 16 и далее).

30 В некоторых вариантах осуществления кагрилинтид и семаглутид вводят один раз в неделю в начальных дозах 0,25 мг, а затем дозу повышают до последующих уровней дозы 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг и 2,4 мг, пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 4,5 мг один раз в неделю.

35 В некоторых вариантах осуществления кагрилинтид и семаглутид вводят один раз в неделю в начальных дозах 0,25 мг, а затем дозу повышают до

последующих уровней дозы 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг, 2,4 мг, 3,6 мг и 4,5 мг, пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 7,2 мг один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления кагрилинтид и семаглутид вводят один раз в неделю в начальных дозах 0,25 мг, а затем дозу повышают до последующих уровней дозы 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг, 2,4 мг, 3,6 мг, 4,5 мг и 7,2 мг, пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 8,0 мг один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления кагрилинтид и семаглутид вводят один раз в неделю в начальных дозах 0,25 мг, а затем дозу повышают до последующих уровней дозы 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг, 2,4 мг, 3,6 мг, 4,5 мг, 7,2 мг и 8,0, пока не будет достигнута целевая/поддерживающая доза 16,0 мг один раз в неделю.

В данном документе конкретные значения, приведенные в отношении чисел или интервалов, могут рассматриваться как конкретное значение или как примерное значение (например, плюс или минус 10, 15 или 20 процентов от конкретного значения, если количества могут быть указаны по весу; например, плюс или минус 0,4, в случае изменения pH).

Далее представлен неограничивающий перечень вариантов осуществления настоящего изобретения.

#### **ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

1. Жидкий фармацевтический состав, содержащий агонист рецептора амилина, агонист рецептора GLP-1 и циклодекстрин, предусматривающий гидроксипропильные замещения.

2. Жидкий фармацевтический состав в соответствии с вариантом осуществления 1, где агонист рецептора GLP-1 характеризуется изоэлектрической точкой, которая несовместима с оптимальным pH агониста рецептора амилина.

3. Жидкий фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где оптимальный pH агониста рецептора GLP-1 и агониста рецептора амилина отличается на по меньшей мере приблизительно две единицы pH, например, 2—5 единицы pH, например, 2—4 единицы pH, например, 3—5 единиц pH.

4. Жидкий фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где оптимальный pH агониста рецептора амилина составляет 3,5—4,5, например, приблизительно 4,0.

5. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора амилина представляет собой кагрилинтид.

6. Жидкий фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 характеризуется изoeлектрической точкой менее 6,5, например, менее 6,0, например, 3,5—6,0, например, 3,0—5,0, например, 3,8—4,9.

5 7. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид.

10 8. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин относится к гидроксипропилзамещенному альфа-типу, содержащему шесть организованных в кольцо глюкозных звеньев, и/или гидроксипропилзамещенному бета-типу, содержащему семь организованных в кольцо глюкозных звеньев.

15 9. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин относится к гидроксипропилзамещенному альфа-типу, содержащему шесть организованных в кольцо глюкозных звеньев.

20 10. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин относится к гидроксипропилзамещенному бета-типу, содержащему семь организованных в кольцо глюкозных звеньев.

11. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин содержит не более чем приблизительно 1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

25 12. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин содержит не более чем приблизительно 0,92 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

13. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин содержит не более чем приблизительно 0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

30 14. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин содержит не более чем приблизительно 0,68 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

35 15. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин содержит не менее чем приблизительно 0,4 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

16. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин содержит не менее чем приблизительно 0,58 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

5 17. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный циклодекстрин содержит приблизительно 0,58—1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

18. Фармацевтический состав в соответствии с вариантом осуществления 17, где указанный циклодекстрин предусматривает в среднем (MS) 0,62—0,92 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

10 19. Фармацевтический состав в соответствии с вариантом осуществления 17, где указанный циклодекстрин предусматривает в среднем (MS) приблизительно 0,62—0,84 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

15 20. Фармацевтический состав в соответствии с вариантом осуществления 17, где указанный циклодекстрин предусматривает в среднем (MS) приблизительно 0,62 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

21. Фармацевтический состав в соответствии с вариантом осуществления 17, где указанный циклодекстрин содержит приблизительно 0,4—0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, например, приблизительно 0,58—0,68 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.

20 22. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 10—25% вес/об. циклодекстрина.

23. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий более 10% вес/об. циклодекстрина.

25 24. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий менее 22% вес/об. циклодекстрина.

25. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий менее 20% вес/об. циклодекстрина.

30 26. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 10—20% вес/об. указанного циклодекстрина.

27. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 10—17,5% вес/об. циклодекстрина.

28. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 12—18% вес/об. циклодекстрина.

5 29. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 11,25—15% вес/об. циклодекстрина.

30. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 15% вес/об. циклодекстрина.

10 31. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий по меньшей мере приблизительно 1 мг/мл указанного агониста рецептора GLP-1.

15 32. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий не более чем приблизительно 22 мг/мл указанного агониста рецептора GLP-1.

33. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 1—12 мг/мл агониста рецептора GLP-1.

20 34. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий по меньшей мере приблизительно 1 мг/мл указанного агониста рецептора амилина.

35. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий не более чем приблизительно 22 мг/мл агониста рецептора амилина.

25 36. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 1—12 мг/мл агониста рецептора амилина.

37. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 0,25—22 мг/мл кагрилинтида.

30 38. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 0,25—22 мг/мл семаглутида.

39. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 0,25—22 мг/мл кагрилинтида и 0,25—22 мг/мл семаглутида.



40. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий эффективное количество кагрилинтида и семаглутида.

5 41. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий средство, регулирующее тоничность; при условии, что средство, регулирующее тоничность, не является хлоридом натрия.

10 42. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, где указанное средство, регулирующее тоничность, представляет собой маннит, сорбит или трегалозу или их комбинацию.

43. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, где указанное средство, регулирующее тоничность, представляет собой маннит.

15 44. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, содержащий маннит в концентрации приблизительно 16,5—37,5 мг/мл, например, приблизительно 20 мг/мл.

45. Фармацевтический состав в соответствии с вариантом осуществления 41, где указанное средство, регулирующее тоничность, представляет собой сорбит.

20 46. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, содержащий сорбит в концентрации приблизительно 10—40 мг/мл, например, приблизительно 10—30 мг/мл, например, приблизительно 16—28 мг/мл, например, приблизительно 16,5—37,5 мг/мл, например, приблизительно 16,5—25 мг/мл, например, приблизительно 16—24 мг/мл, например, приблизительно 24 мг/мл, например, приблизительно 20 мг/мл, например, приблизительно 16 мг/мл, например, приблизительно 12 мг/мл.

47. Фармацевтический состав в соответствии с вариантом осуществления 41, где указанное средство, регулирующее тоничность, представляет собой трегалозу.

30 48. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, содержащий трегалозу в концентрации приблизительно 33—75 мг/мл, например, приблизительно 33—45 мг/мл, например, приблизительно 38 мг/мл.

35 49. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий буфер, характеризующийся по меньшей мере одним значением рКа, составляющим приблизительно 5,0—7,0.

50. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидина, цитрата и/или фосфата.

51. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий не более чем 30 мМ буфера.

52. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 3—30 мМ цитрата.

53. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 3—30 мМ гистидина, например, 3—15 мМ гистидина, например, 3—10 мМ гистидина, например, приблизительно 6 мМ гистидина.

54. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий приблизительно 3—30 мМ фосфата.

55. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий поверхностно-активное вещество.

56. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, где указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 и/или полисорбат 80.

57. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, содержащий не более чем приблизительно 2,0 мг/мл полисорбата 20 и/или полисорбата 80.

58. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, содержащий не более чем приблизительно 1,5 мг/мл полисорбата 20 и/или полисорбата 80.

59. Фармацевтический состав в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, где указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

60. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где рН составляет приблизительно 5,5—6,5, предпочтительно 5,6—6,0, например, приблизительно 5,7, например, приблизительно рН 5,8, например, приблизительно 5,9, например, приблизительно 6,0.

61. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, содержащий по меньшей мере 75% вес/вес воды,

например, приблизительно 80% вес/вес воды, например, приблизительно 85% вес/вес воды, например, до приблизительно 90% вес/вес воды.

5 62. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества кагрилинтида и семаглутида, циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа-и/или бета-типа, содержащего не менее чем приблизительно 0,4 гидроксипропильной группы на глюкозное звено и не более чем приблизительно 1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, гистидина, сорбита, полисорбата 20 и/или 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды, и характеризующийся рН 5,6—10 6,0.

63. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества кагрилинтида и семаглутида, циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа-и/или бета-типа, содержащего 0,58—1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное 15 звено, гистидина, сорбита, полисорбата 20 и/или 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды; и характеризующийся рН 5,6—6,0.

64. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества кагрилинтида и семаглутида, циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа-и/или бета-типа, содержащего в среднем 0,62—0,92 гидроксипропильной группы на 20 глюкозное звено, гистидина, сорбита, полисорбата 20 и/или 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды; и характеризующийся рН 5,6—6,0.

65. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества кагрилинтида и семаглутида, циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа-и/или бета-типа, содержащего в среднем 0,62—0,84 гидроксипропильной группы на 25 глюкозное звено; гистидина и/или цитрата, сорбита, полисорбата 20 и/или 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды; и характеризующийся рН 5,6—6,0.

66. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества кагрилинтида и семаглутида, циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа-и/или бета-типа, содержащего в среднем 0,62—0,68 гидроксипропильной группы на 30 глюкозное звено; гистидина и/или цитрата, сорбита, полисорбата 20 и/или 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды; и характеризующийся рН 5,6—6,0.

35 67. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества

кагрилинтида и семаглутида, циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа- и/или бета-типа, содержащего в среднем 0,62 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, гистидина и/или цитрата, сорбита, полисорбата 20 и/или 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды; и характеризующийся рН 5,6—6,0.

5           68.       Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества кагрилинтида и семаглутида, гидроксипропил-бета-циклодекстрина, содержащего не более чем приблизительно 0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, например, приблизительно 0,4—0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное  
10 звено, гистидина, сорбита, полисорбата 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды; и характеризующийся рН 5,5—6,5.

          69.       Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, по существу состоящий из эффективного количества кагрилинтида и семаглутида, гидроксипропил-бета-циклодекстрина, содержащего не  
15 более чем приблизительно 0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, например, приблизительно 0,4—0,75 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, гистидина и/или цитрата, сорбита, полисорбата 20 и/или 80 и приблизительно 75—90% вес/вес воды; и характеризующийся рН 5,6—6,0.

          70.       Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, который по существу состоит из:

- эффективного количества кагрилинтида и семаглутида,
- более 10% вес/об. и менее 22% вес/об., например, 10—20% вес/об. циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа- и/или бета-типа (0,58—1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено),
- 25       - приблизительно 3—30 мМ гистидина,
- приблизительно 10—40 мг/мл сорбита,
- не более 2,0 мг/мл полисорбата 20 и/или 80,
- рН 5,6—6,0, предпочтительно рН 5,8,
- воды для инъекций.

30           71.       Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, который по существу состоит из:

- эффективного количества кагрилинтида и семаглутида,
- более 10% вес/об. и менее 22% вес/об., например, 10—20% вес/об. циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа- и/или бета-типа, содержащего  
35 в среднем 0,62—0,84 гидроксипропильной группы на глюкозное звено,
- приблизительно 3—30 мМ гистидина и/или цитрата,

- приблизительно 10—40 мг/мл сорбита,
- не более 2,0 мг/мл полисорбата 20 и/или полисорбата 80,
- рН 5,6—6,0, предпочтительно рН 5,8,
- воды для инъекций.

5 72. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, который по существу состоит из:

- 0,25—22 мг/мл кагрилинтида,
- 0,25—22 мг/мл семаглутида,
- более 10% вес/об. и менее 22% вес/об., например, 10—20% вес/об.

10 циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа- и/или бета-типа (0,58—1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено),

- приблизительно 6 мМ гистидина,
- приблизительно 10—40 мг/мл сорбита,
- не более 2,0 мг/мл полисорбата 20 и/или 80,

15 - рН 5,6—6,0, предпочтительно рН 5,8,  
- воды для инъекций.

73. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления для применения в качестве лекарственного препарата.

20 74. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в лечении субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 27 или больше, как, например, 30 или больше.

25 75. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в лечении субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 27 или больше и по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с весом.

30 76. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для длительного контроля веса у взрослых субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 30 кг/м<sup>2</sup> или больше (ожирение) или 27 кг/м<sup>2</sup> или больше (избыточный вес) при наличии по меньшей мере одного сопутствующего заболевания, связанного с весом.

77. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 73—76, где указанное сопутствующее заболевание представляет собой диабет, и/или сердечно-сосудистое заболевание, и/или NASH.

78. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в лечении субъектов с диабетом, таким как диабет II типа.

5 79. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа.

10 80. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в лечении и/или предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний.

81. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в лечении и/или предупреждении NASH.

15 82. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в лечении и/или предупреждении когнитивного нарушения, как, например, обусловленного болезнью Альцгеймера.

83. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 73—82, характеризующийся тем, что состав вводят с помощью парентеральной инъекции.

20 84. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 73—82, характеризующийся тем, что состав вводят с помощью подкожной инъекции.

25 85. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 73—84, характеризующийся тем, что состав вводят примерно один раз в неделю.

30 86. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 73—85, где соотношение дозы вводимого кагрилинтида и дозы вводимого семаглутида составляет приблизительно 1:1.

35 87. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 73—85, где соотношение дозы вводимого кагрилинтида и дозы вводимого семаглутида составляет от 1:1 до 1:7.

88. Фармацевтический состав в соответствии с любым из вариантов осуществления 1—72 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 73—85, где соотношение дозы вводимого кагрилинтида и дозы вводимого семаглутида составляет приблизительно 1:2.

5

### ПРИМЕРЫ

#### ПРИМЕР 1. ВЛИЯНИЕ ГИДРОКСИПРОПИЛ-БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА (HP-B-CD) НА ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ КАГРИЛИНТИДА

10 В данном примере продемонстрирована способность HP-B-CD в химическом отношении стабилизировать кагрилинтид, при этом химическая стабильность измеряется касательно чистоты кагрилинтида и наличия высокомолекулярного белка, родственного кагрилинтиду (HMWP).

15 Кагрилинтид оптимально стабилен при pH 4,0, скорость его химического разрушения, как правило, увеличивается с повышением pH. Неожиданно оказалось, что стабильный состав на основе кагрилинтида получали при pH 6 при его составлении с HP-B-CD.

#### Композиция

Композиции составов на основе кагрилинтида 1, 2 и 3 показаны в таблице 1.

Таблица 1. Композиции составов на основе кагрилинтида 1, 2 и 3

Ингредиент	Состав на основе кагрилинтида		
	1	2	3
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	18	18	18
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81—0,99) <sup>1</sup>	0	0	25
Цитрат, 1 H <sub>2</sub> O <sup>2</sup> (мМ)	6,1	3,7	3,7
Гидрофосфат динатрия, 2 H <sub>2</sub> O <sup>2</sup> (мМ)	7,7	12,6	12,6
HCl	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.
Вода для инъекций (WFI)	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл

pH	4,0	6,0	6,0
----	-----	-----	-----

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

<sup>2</sup> Разные концентрации буфера среди составов применяют для того, чтобы обеспечить буферные свойства при разных pH

## 5 **Способ получения**

Каждый состав на основе кагрилинтида получали сначала путем растворения вспомогательных веществ в воде, а затем растворения лекарственного вещества, представляющего собой кагрилинтид, в растворе вспомогательных веществ. Регулировали pH раствора и добавляли воду для достижения конечного требуемого объема, затем стерилизовали путем фильтрования через 0,22-мкм стерильный фильтр. После фильтрования составом заполняли 1-мл предварительно заполненный шприц.

### **Способы**

Образцы хранили при 37°C в течение не более чем 21 дня. Через 14 дней и 21 день образцы анализировали с определением уровней HMWP и чистоты кагрилинтида.

Уровни ковалентно связанного HMWP количественно определяли с применением эксклюзионной хроматографии по размеру (SEC). Образцы анализировали с применением колонки для HMWP WATERS (7,8 x 300 мм) с изократическим элюированием, состоящим из 500 мМ хлорида натрия, 10 мМ моногидрата дигидрофосфата натрия, 5 мМ ортофосфата и 50% (об./об.) изопропанола. Хроматографию проводили с обнаружением в УФ (215 нм) при 50°C с применением объема вводимой пробы 10 мкл и скорости потока 0,5 мл/мин. HMWP количественно определяли в виде площади всех компонентов, элюируемых перед основным пиком, разделенной на площадь основного пика, умноженной на 100%.

Чистоту кагрилинтида определяли с применением сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-UHPLC). Образцы анализировали с применением колонки (2,1 x 150 мм) Kinetex C18, 1,7 мкм, 100 Å, с градиентным элюированием элюентом А, состоящим из 90% об./об. 0,09 М раствора фосфата, pH 3,6, и 10% об./об. ацетонитрила, и элюентом В, состоящим из 60% об./об. ацетонитрила и 20% об./об. изопропанола. Хроматографию проводили с обнаружением в УФ (215 нм) при 60°C с применением объема вводимой пробы 2—7,5 мкл и скорости потока 0,25 мл/мин. Чистоту оценивали в виде площади основного пика, разделенной на площадь всех пиков, умноженной на 100%.



Таблица 2. Химическая чистота (%) кагрилинтида при pH 4,0 и 6,0 с и без HP-B-CD

Состав на основе кагрилинтида	pH	HP-B-CD (MS: 0,92) <sup>1</sup>	Уровни HMWP (%) в виде функции от времени (дни) при 37°C			Чистота (%) кагрилинтида в виде функции от времени (дни) при 37°C		
			0	14	21	0	14	21
1	4,0	0% вес/об.	0,0%	0,2%	0,2%	90,4%	88,2%	87,4%
2	6,0	0% вес/об.	0,1%	7,7%	9,8%	90,1%	74,0%	67,1%
3	6,0	25% вес/об.	0,1%	0,3%	0,5%	90,2%	79,9%	75,3%

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### 5 **Заключительные замечания**

В таблице 2 показано, что, когда кагрилинтид хранили при 37°C и при pH 4,0, образовывалось очень небольшое количество HMWP и наблюдалось лишь незначительное уменьшение чистоты кагрилинтида. Напротив, когда pH составлял 6,0, скорость образования HMWP и уменьшения чистоты кагрилинтида увеличивалась. Неожиданно, данному быстрому химическому разрушению противодействовали путем добавления в состав HP-B-CD, обеспечивая возможность составления кагрилинтида при pH 6.

#### 15 **ПРИМЕР 2. ВЛИЯНИЕ HP-B-CD НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СЕМАГЛУТИДА**

В данном примере продемонстрирована способность HP-B-CD в физическом отношении стабилизировать семаглутид, который имеет склонность к образованию пептидных фибрилл. Влияние было явным, когда семаглутид составляли при неоптимальном pH.

#### Композиция

20 Композиции составов на основе семаглутида 1, 2 и 3 показаны в таблице 3.

Таблица 3. Композиции составов на основе семаглутида 1, 2 и 3

Ингредиент	Состав на основе семаглутида		
	1	2	3
Лекарственное вещество,	4,8	4,8	4,8

представляющее собой семаглутид (мг/мл)			
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81—0,99) <sup>1</sup>	0	25	0
Цитрат, 1 H <sub>2</sub> O <sup>2</sup> (мМ)	3,7	3,7	0,9
Гидрофосфат динатрия, 2 H <sub>2</sub> O <sup>2</sup> (мМ)	12,6	12,6	18,2
HCl	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	6,0	6,0	7,4

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

<sup>2</sup> Разные концентрации буфера среди составов применяют для того, чтобы обеспечить буферные свойства при разных pH

## 5 **Способ получения**

Составы получали, как описано в примере 1.

### **Способы**

Склонность семаглутида объединяться в агрегаты и образовывать пептидные фибриллы, параметры, применяемые для количественного определения физической стабильности, измеряли с применением стрессового анализа флуоресценции с применением тиофлавина Т (ThT). Анализ в отношении присутствия пептидных фибрилл основан на флуоресцентных характеристиках зонда ThT, который демонстрирует низкую флуоресценцию в несвязанном состоянии/состоянии связывания с нативным пептидом, но высокую флуоресценцию, если он связан с пептидными фибриллами, а также красный сдвиг длины волны максимальной флуоресценции при связывании с фибриллами.

Два образца объединяли и 1400-мкл образец добавляли к 28 мкл 1 мМ исходного раствора ThT, из которого 200 мкл затем переносили в 6 разных лунок 96-луночного микротитрационного планшета со стеклянным шариком внутри. Анализ проводили со встряхиванием на двойном орбитальном шейкере и при скорости 300 об./мин при 40°C в течение 169 часов на считывающем флуоресценцию устройстве для планшетов BMG CLARIOstar, оснащенный монохроматорами как для

возбуждения, так и для испускания, с применением длин волны 450 нм и 480 нм соответственно. Время задержки измеряли от начала эксперимента до возникновения фибриллообразования, что показано в виде повышения флуоресценции ThT.

5 **Таблица 4. Физическая стабильность семаглутида при pH 6,0 и 7,4**

Состав на основе семаглутида	pH	HP-B-CD (MS: 0,92) <sup>3</sup>	Время задержки до фибриллообразования
1	6,0	0% вес/об.	2,35 часа <sup>1</sup>
2	6,0	25% вес/об.	>169 часов <sup>1,2</sup>
3	7,4	0% вес/об.	>169 часов <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Результат представляет собой среднее значение на основе 6 повторностей

<sup>2</sup> Фибриллообразование не наблюдалось ни в какой из 6 повторностей в пределах длительности эксперимента, составлявшей 169 часов

<sup>3</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

10

#### **Заключительные замечания**

Составы на основе семаглутида подвергали действию условий, вызывающих напряжение сдвига, и измеряли склонность семаглутида к образованию пептидных фибрилл. Неожиданно выяснили, что присутствие HP-B-CD подавляет образование пептидных фибрилл семаглутида. Когда семаглутид был составлен при pH 6 и в отсутствии HP-B-CD (состав на основе семаглутида 1), фибриллообразование возникало через 2,35 часа; то есть семаглутид не был физически стабильным. Однако, когда семаглутид был составлен при pH 6 и в присутствии HP-B-CD (состав на основе семаглутида 2), фибриллообразования не наблюдали в течение всей длительности эксперимента; то есть семаглутид был физически стабильным. Кроме того, выяснили, что физическая стабильность семаглутида, когда он был составлен при pH 6 и в присутствии HP-B-CD (состав на основе семаглутида 2), была сопоставимой с физической стабильностью семаглутида, когда он был составлен в отсутствии HP-B-CD, но при оптимальных условиях для его составления, имея в виду pH 7,4 (состав на основе семаглутида 3).

15

20

25

#### **ПРИМЕР 3. ВЛИЯНИЕ HP-B-CD НА ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СЕМАГЛУТИДА**

В данном примере продемонстрирована способность HP-B-CD в химическом отношении стабилизировать семаглутид, при этом химическая стабильность измеряется касательно чистоты семаглутида и наличия высокомолекулярного белка, родственного семаглутиду (HMWP).

30

### Композиция

Применяли такие же составы, что и в примере 2.

### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

### 5 Способы

Уровни HMWP и чистоту семаглутида определяли через 0 дней, 14 дней и 21 день хранения при 37°C.

Чистоту семаглутида определяли с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC), где образцы анализировали с применением колонки Kinetex C18, 2,6 мкм (4,6 x 150 мм) с градиентным элюированием элюентом А, состоящим из 90% об./об. 0,09 М раствора фосфата, рН 3,6, и 10% об./об. ацетонитрила, и элюентом В, состоящим из 60% об./об. ацетонитрила и 20% об./об. изопропанола. Хроматографию проводили с обнаружением в УФ (210 нм) при 30°C с применением объема вводимой пробы 10—100 мкл и скорости потока 0,7 мл/мин. Чистоту количественно определяли в виде площади основного пика, разделенной на площадь всех пиков, умноженной на 100%.

Уровень ковалентно связанного HMWP определяли с применением эксклюзионной хроматографии по размеру (SEC). Образцы анализировали с применением колонки для SEC Waters 1,7 мкм (4,6 x 150 мм) с изократическим элюированием, состоящим из 300 мМ хлорида натрия, 10 мМ дигидрофосфата натрия, 5 мМ орто-фосфата и 50% об./об. 2-пропанола. Хроматографию проводили с обнаружением в УФ (280 нм) при 50°C с применением объема вводимой пробы 1—10 мкл и скорости потока 0,3 мл/мин. HMWP количественно определяли в виде площади всех компонентов, элюируемых перед основным пиком, разделенной на площадь основного пика, умноженной на 100%.

**Таблица 5. Чистота семаглутида при неоптимальном и оптимальном рН**

Состав на основе семаглутида	рН	HP-B-CD (MS: 0,92) <sup>1</sup>	Чистота (%) семаглутида в виде функции от времени (дни) при 37°C			Уровни HMWP (%) в виде функции от времени (дни) при 37°C		
			0	14	21	0	14	21
1	6,0	0% вес/об.	96,89%	94,58%	93,48%	0,12%	0,25%	0,35%
2	6,0	25%	96,51%	94,53%	93,73%	0,04%	0,11%	0,11%

		вес/об.						
3	7,4	0% вес/об.	96,82%	95,56%	94,81%	0,12%	0,32%	0,40%

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Заключительные замечания

Результаты в таблице 5 показывают, что химическая чистота семаглутида уменьшалась со временем. Химическая чистота семаглутида уменьшалась быстрее, когда он был составлен при pH 6,0 (состав на основе семаглутида 1), чем когда он был составлен при его оптимальном pH 7,4 (состав на основе семаглутида 3). Неожиданно HP-B-CD улучшал химическую стабильность семаглутида (касательно падения чистоты и образования HMWP), когда он был составлен при pH 6,0 (состав на основе семаглутида 2).

#### ПРИМЕР 4. ВЛИЯНИЕ МОЛЯРНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ HP-B-CD НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА НА ОСНОВЕ КАГРИЛИНТИДА И СЕМАГЛУТИДА

В данном примере показано влияние молярного замещения HP-B-CD на физическую стабильность кагрилинтида и семаглутида.

#### Композиция

Композиции совместного состава 1 и совместного состава 2 показаны в таблице 6.

Таблица 6. Композиции совместного состава 1 и совместного состава 2

Ингредиент	Совместный состав	
	1	2
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81—0,99) <sup>1</sup>	25	-
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.)	-	25

(среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>		
Цитрат, 1 H <sub>2</sub> O (мМ)	3	3
HCl	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	5,7	5,7

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

### 5 Способы

Все образцы хранили при стрессовых условиях, определенных следующим образом:

- длительность: 28 дней
- температура: 30°C ± 2°C

10 - стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 20 раз каждые три дня в неделю и 40 раз два дня в неделю.

Количество присутствующих частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяет физическую стабильность объединенных кагрилинтида и семаглутида, и его получают при помощи микропотоковой визуализации (MFI, 15 принципы методики MFI см., например, в Sharma, D.K. et al. AAPS J. (2010), 12: 455-464). Для каждого анализируемого образца в шприце использовали следующую процедуру. Проводили эксперимент при температуре окружающей среды. Отбирали жидкость из каждого шприца сначала путем удаления поршня, а затем переноса 20 жидкости пипеткой в контейнер для образцов. Переносили образец в 96-луночный планшет с глубокими лунками, который вставляли в блок обработки образцов (Bot1) аппарата Protein Simple MFI™ 5200, оснащенного стандартной проточной кюветой с длиной пути 100 мкм Protein Simple MFI™. Анализировали образец при стандартных настройках системы MFI, подразумевая, что жидкость переносили пипеткой в 25 резервуар, соединенный с проточной кюветой, жидкость освещали 10 LED-источником света (470 нм), а с помощью цифровой камеры (с помощью оптики с увеличением) регистрировали содержимое проточной кюветы в виде светопольных изображений в течение всего эксперимента. Регистрацию данных осуществляли с использованием программного обеспечения Protein Simple MVSS. Поток

изображений, зарегистрированный в ходе всего прогона, обрабатывали с помощью валидированного проприетарного программного обеспечения MFI Data Validator от Novo Nordisk, в результате чего получали количество (нормализованное к количеству на мл анализируемой жидкости) отдельных частиц и представляли  
 5 согласно размеру: >5 мкм, >10 мкм и >25 мкм, которые являются стандартными диапазонами размеров для частиц, невидимых невооруженным глазом. Следует отметить, что количество частиц >5 мкм включает все частицы с диаметром более 5 мкм (>5 мкм, >10 мкм и >25 мкм), а количество частиц >10 мкм включает все частицы с диаметром более 10 мкм (>10 мкм и >25 мкм). Размер частиц определяли  
 10 как диаметр эквивалентной окружности (ECD).

Присутствие пептидных фибрилл амилоида анализировали с помощью анализа флуоресценции тиофлавина-Т (ThT). Эксперимент проводили при 25°C. Отбирали жидкость из каждого шприца сначала путем удаления поршня, а затем переноса жидкости пипеткой в контейнер для образцов. Затем смешивали 500 мкл  
 15 образца с примерно 9 мкл исходного раствора ThT в отдельном контейнере для образцов с получением конечной концентрации ThT, составляющей 20 мкМ. Образец оставляли инкубироваться в темноте в течение 25 мин при температуре окружающей среды. 200-мкл образец переносили в лунку 96-луночного микротитрационного планшета. Измеряли образцы на считывающем  
 20 флуоресценцию устройстве для планшетов BMG CLARIOstar, оснащеном монохроматорами как для возбуждения, так и для испускания, с применением длины волны 440 нм и диапазона длин волн 470—550 нм соответственно.

Регистрацию данных осуществляли с использованием программного обеспечения CLARIOstar Control. Максимум испускания в настоящем анализе  
 25 наблюдался при длине волны, составляющей

примерно 485 нм; следовательно, результат каждого анализа представлен в виде флуоресценции ThT при 485 нм, выраженной в относительных единицах флуоресценции (RFU).

**Таблица 7. Физическая стабильность совместного состава с HP-B-CD с высоким или средним молярным замещением**  
 30

Совместный состав	Среднее молярное замещение HP-B-CD	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)			
		0	14	21	28
Размер частиц >5 мкм					
1	HP-B-CD (MS:	459	334	1754	22433

	0,92) <sup>1</sup>				
2	HP-B-CD (MS: 0,62) <sup>1</sup>	256	379	715	245
Размер частиц >10 мкм					
1	HP-B-CD (MS: 0,92) <sup>1</sup>	52	27	602	10598
2	HP-B-CD (MS: 0,62) <sup>1</sup>	39	39	132	122
Размер частиц >25 мкм					
1	HP-B-CD (MS: 0,92) <sup>1</sup>	0	0	2	644
2	HP-B-CD (MS: 0,62) <sup>1</sup>	6	0	8	4
Флуоресценция ThT при 485 нм					
1	HP-B-CD (MS: 0,92) <sup>1</sup>	3357	3538	3588	13640
2	HP-B-CD (MS: 0,62) <sup>1</sup>	3784	3720	3967	3463

Результаты, касающиеся количества частиц, невидимых невооруженным глазом, представляют собой среднее значение для 3 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### **Заключительные замечания**

Результаты в таблице 7 показывают, что меньше всего частиц образовывалось в совместном составе 2, содержащем HP-B-CD (среднее MS: 0,62). Кроме того, в случае совместного состава 2 во время эксперимента длительностью 10 28-дней не наблюдалось повышения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, или флуоресценции ThT.

Напротив, в случае совместного состава 1, содержавшего HP-B-CD (среднее MS: 0,92), повышение количества частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдалось через 21 день, и повышение флуоресценции ThT наблюдалось через 15 28 дней.

В ином идентичный, забуференный цитратом совместный состав на основе семаглутида и кагрилинтида, а именно совместный состав (2), содержавший HP-B-



CD (среднее MS: 0,62), был более физически стабильным, чем совместный состав (1), содержащий HP-B-CD (среднее MS: 0,92).

#### ПРИМЕР 5. ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГИДРОКСИПРОПИЛ-В-ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СЕМАГЛУТИДА

5 В данном примере показано влияние HP-B-CD в зависимости от концентрации на химическую стабильность семаглутида.

##### Композиция

Композиция совместного состава 3, совместного состава 4 и совместного состава 5 показана в таблице 8.

10 **Таблица 8. Композиции совместного состава 3, совместного состава 4 и совместного состава 5**

Ингредиент	Совместный состав		
	3	4	5
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	11,25	12,5	15
L-гистидин (мМ)	6	6	6
Сорбит <sup>2</sup> (мг/мл)	26	24	20
Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	5,7	5,7	5,7

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

15 <sup>2</sup> Разные концентрации сорбита требуются для получения изотоничности из-за разных тестируемых концентраций HP-B-CD

### Получение

Составы получали, как описано в примере 1.

### Способ

Образцы хранили при 37°C в течение 28 дней, в которые образцы  
5 анализировали с определением химической чистоты семаглутида через 14, 21 и 28 дней.

Чистоту семаглутида определяли с применением сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-UHPLC), где образцы анализировали с применением колонки с фенилгексиллом Waters Acquity, 1,7 мкм (2,1 x 150 мм) с  
10 градиентным элюированием элюентом А, состоящим из 0,09% TFA в воде MQ, и элюентом В, состоящим из 0,09% TFA в воде MQ, 0,09% TFA в 80% ацетонитриле в воде MQ. Хроматографию проводили с обнаружением в УФ (215 нм) при 62°C с применением объема вводимой пробы 2—14 мкл и скорости потока 0,25 мл/мин. Чистоту оценивали в виде площади основного пика семаглутида, разделенной на  
15 площадь всех родственных пиков, умноженной на 100%.

Стоит отметить, что в других экспериментах для определения чистоты кагрилинтида применяли этот же способ.

**Таблица 9. Химическая чистота (%) семаглутида при разных концентрациях HP-B-CD**

Совместный состав	HP-B-CD (MS: 0,62) <sup>1</sup>	Чистота семаглутида (%) в виде функции от времени (дни) при 37°C			
		0	14	21	28
3	11,25% вес/об.	96,90%	90,72%	88,65%	87,52%
4	12,5% вес/об.	96,87%	92,90%	91,25%	89,81%
5	15% вес/об.	96,83%	93,61%	92,92%	91,67%

20 <sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Заключительные замечания

Результаты в таблице 9 показывают, что химическая стабильность и, таким образом, чистота семаглутида также зависели от концентрации HP-B-CD. Семаглутид оставался химически стабильным во всех совместных составах  
25 (содержавших 11,25—15% вес/об. HP-B-CD). Однако химическая стабильность семаглутида и, таким образом, его чистота были наиболее высокими, когда совместный состав содержал 15% вес/об. HP-B-CD.

**ПРИМЕР 6. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ СРЕДСТВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ТОНИЧНОСТЬ, НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА**

В данном примере показано стабилизирующее влияние разных средств, регулирующих тоничность, на физическую стабильность совместных составов на основе кагрилинтида и семаглутида, которые в ином являются идентичными.

**Композиция**

Композиции составов от совместного состава 6 до совместного состава 12 показаны в таблице 10.

**Таблица 10. Композиции составов от совместного состава 6 до совместного состава 12**

Ингредиент	Совместный состав						
	6	7	8	9	10	11	
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	10	10	10	10	10	10	
L-гистидин (мМ)	6	6	6	6	6	6	
Полисорбат 20 (мг/мл)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Глицерин (мг/мл)	-	16	-	-	-	-	

Сорбит (мг/мл)	-	-	34	-	-	-	
Маннит (мг/мл)	-	-	-	34	-	-	
Трегалоза (мг/мл)	-	-	-	-	63	-	
Сахароза (мг/мл)	-	-	-	-	-	63	
NaCl (мг/мл)	-	-	-	-	-	-	
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения пол
pH	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

5

#### Способы

Все образцы хранили при стрессовом условии, определенном следующим образом:

- длительность: 18 дней
- температура: 37°C ± 2°C

10

• стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 100 раз, пять дней в неделю.

Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

15

**Таблица 11. Влияние разных средств, регулирующих тоничность, на физическую стабильность совместного состава**

Совместный состав	Средство, регулирующ ее тоничность	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)				
		0	7	11	14	18
Размер частиц >5 мкм						
6	Отсутствует	256	385	429	952	1296
7	Глицерин	292	241	292	466	691

8	Сорбит	212	341	340	517	345
9	Маннит	94	438	177	245	360
10	Трегалоза	121	155	213	504	472
11	Сахароза	59	104	140	539	749
12	NaCl <sup>1</sup>	36	946	-	-	-
Размер частиц >10 мкм						
6	Отсутствует	4	27	96	216	377
7	Глицерин	10	23	23	48	106
8	Сорбит	6	54	42	36	73
9	Маннит	2	23	12	8	50
10	Трегалоза	4	10	40	50	69
11	Сахароза	2	8	13	142	253
12	NaCl <sup>1</sup>	2	403	-	-	-
Размер частиц >25 мкм						
6	Отсутствует	0	4	4	27	75
7	Глицерин	0	0	4	6	4
8	Сорбит	0	0	2	4	0
9	Маннит	0	0	0	0	0
10	Трегалоза	0	0	0	0	4
11	Сахароза	0	0	2	15	55
12	NaCl <sup>1</sup>	0	106	-	-	-

Результаты представляют собой среднее значение на основе 2 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

(-) отбор образцов не выполняли

- <sup>1</sup> Для совместного состава 12 с NaCl отбор образцов прекратили раньше, чем для других составов из-за быстрого повышения количества частиц, невидимых невооруженным глазом.

#### Заключительные замечания

- Результаты в таблице 11 показывают, что количество частиц, невидимых невооруженным глазом, быстрее всего повышалось в совместном составе, содержащем NaCl в качестве средства, регулирующего тоничность (совместный состав 12). Через 7 дней количество частиц намного превысило количество частиц, определенное для других совместных составов. Следовательно, отбор образцов для анализа количества частиц, невидимых невооруженным глазом, для совместного состава, содержащего NaCl, прекратили через 7 дней.

Через 14 дней повышение количества частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдалось в совместных составах, содержащих глицерин и сахарозу, и эти два совместных состава посчитали сопоставимыми в отношении физической стабильности. Наименьшим количество частиц осталось в совместных составах, которые содержали маннит, сорбит или трегалозу. В таких совместных составах практически не наблюдали повышения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, во время 18 дней, в течение которых совместные составы хранили при стрессовых условиях.

Из протестированных совместных составов те, которые содержали маннит, сорбит или трегалозу в качестве средства, регулирующего тоничность, с течением времени оставались наиболее стабильными.

#### **ПРИМЕР 7. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА**

В данном примере показано влияние разных поверхностно-активных веществ на физическую стабильность совместных составов на основе кагрилинтида и семаглутида, которые в ином являются идентичными.

##### **Композиция**

Композиции совместного состава 13, совместного состава 14 и совместного состава 15 показаны в таблице 12.

**Таблица 12. Композиции совместного состава 13, совместного состава 14 и совместного состава 15**

Ингредиент	Совместный состав		
	13	14	15
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	10	10	10
L-гистидин (мМ)	6	6	6
Полисорбат 20 (мг/мл)	0,05	-	-

Полисорбат 80 (мг/мл)	-	0,05	-
Полоксамер 188 (мг/мл)	-	-	0,5
HCl	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	5,7	5,7	5,7

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

### 5 Способы

Все образцы хранили при стрессовом условии, определенном следующим образом:

- длительность: 17 дней
- температура: 37°C ± 2°C

10 • стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 100 раз, пять дней в неделю.

Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

15 **Таблица 13. Влияние разных поверхностно-активных веществ на физическую стабильность совместного состава**

Совместный состав	Поверхностно-активное вещество	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от момента времени (дни)				
		0	7	10	14	17
Размер частиц >5 мкм						
13	Полисорбат 20	464	304	396	772	2803
14	Полисорбат 80	566	292	520	286 <sup>1</sup>	348
15	Полоксамер 188	1235	1278	2783	940 <sup>1</sup>	1704
Размер частиц >10 мкм						

13	Полисорбат 20	23	23	43	143	297
14	Полисорбат 80	19	31	76	57 <sup>1</sup>	48
15	Полоксамер 188	100	245	301	290 <sup>1</sup>	523
Размер частиц >25 мкм						
13	Полисорбат 20	0	2	6	11	13
14	Полисорбат 80	0	0	0	4 <sup>1</sup>	0
15	Полоксамер 188	0	13	17	61 <sup>1</sup>	52

Результаты представляют собой среднее значение на основе 2 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

<sup>1</sup> Проводили только одну повторность

#### **Заключительные замечания**

- 5 Совместный состав 14 содержал наименьшее количество частиц, невидимых невооруженным глазом, при хранении в течение 17 дней при стрессовых условиях. В совместном составе 13, содержащем полисорбат 20, повышение количества частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдали через 14 дней, при этом в совместном составе 15, содержащем полоксамер 188, частицы, невидимые
- 10 невооруженным глазом, образовывались через 7 дней при стрессовых условиях. Очевидно, что совместный состав, содержащий полисорбат 80, был наиболее стабильным и что совместный состав, содержащий полисорбат 20, также был приемлемо стабильным.

#### **ПРИМЕР 8. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ БУФЕРНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА**

В данном примере показано, что буферное вещество оказывает влияние на физическую стабильность совместного состава на основе кагрилинтида и семаглутида, который в ином является идентичным.

#### **Композиция**

- 20 Композиции совместного состава 1 и совместного состава 16 показаны в таблице 14.



**Таблица 14. Композиции совместного состава 1 и совместного состава 16**

Ингредиент	Совместный состав	
	1	16
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81—0,99) <sup>1</sup>	25	25
Цитрат, 1 H <sub>2</sub> O (мМ)	3	-
L-гистидин (мМ)	-	6
HCl	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	5,7	5,7

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

**5 Способ получения**

Составы получали, как описано в примере 1.

**Способы**

Все образцы хранили при стрессовом условии, определенном следующим образом:

- 10
- длительность: 21 день
  - температура: 37°C ± 2°C
  - стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 100 раз, пять дней в неделю.

- 15
- Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

**Таблица 15. Влияние буферного вещества на физическую стабильность совместного состава**

Совместный состав	Буферное вещество	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)					
		0	7	11	14	18	21
Размер частиц >5 мкм							
1	Цитрат	459	668	408	409	4717	3115
16	Гистидин	386	752	569	571	2495	2392
Размер частиц >10 мкм							
1	Цитрат	52	117	55	125	2114	1446
16	Гистидин	68	80	103	151	969	760
Размер частиц >25 мкм							
1	Цитрат	0	0	0	16	542	332
16	Гистидин	2	0	4	13	162	117

Результаты представляют собой среднее значение на основе 2 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

#### Заключительные замечания

До дня 14 хранения при стрессовых условиях физическая стабильность двух совместных составов была подобной и приемлемой. Однако через 18 дней количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в забуференном цитратом совместном составе (совместный состав 1) было намного большим, чем в забуференном гистидином совместном составе (совместный состав 16). Забуференный гистидином совместный состав 16 был наиболее стабильным.

#### 10 ПРИМЕР 9. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ БУФЕРОВ НА ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА

В данном примере показано влияние концентрации буфера на химическую стабильность совместных составов, которые в ином являются идентичными.

#### Композиция

15 Композиции совместного состава 17 и совместного состава 18 показаны в таблице 16.

Таблица 16. Композиции совместного состава 17 и совместного состава 18

Ингредиент	Совместный состав	
	17	18
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2

Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	10	10
L-гистидин (мМ)	6	20
HCl	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	5,7	5,7

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

#### 5 Способы

Образцы хранили при 30°C в течение 21 дня и анализировали с определением химической чистоты кагрилинтида через 7, 14 и 21 день. Чистоту кагрилинтида определяли, как описано в примере 5 (для семаглутида).

#### 10 Таблица 17. Влияние концентрации буфера на химическую стабильность кагрилинтида в совместном составе

Совместный состав	Концентрация буфера	Чистота кагрилинтида (%) в виде функции от времени (дни) при 30°C			
		0	7	14	21
17	Гистидин: 6 мМ	89,2%	88,2%	86,5%	84,2%
18	Гистидин: 20 мМ	89,2%	87,9%	86,0%	83,5%

#### Заключительные замечания

15 Результаты в таблице 17 показывают, что оба совместных состава были стабильными. Однако химическая чистота кагрилинтида была наивысшей в совместном составе 17. Чистота кагрилинтида уменьшалась быстрее со временем, когда концентрация гистидина составляла 20 мМ.

## ПРИМЕР 10. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ БУФЕРОВ НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА

В данном примере показано влияние концентрации гистидинового буфера на физическую стабильность совместного состава.

### 5 Композиция

Композиции тестируемых совместных составов являются такими, как показано в таблице 16.

### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

### 10 Способы

Все образцы хранили при стрессовом условии, определенном следующим образом:

- длительность: 18 дней
- температура:  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

- 15 • стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на  $360^{\circ}$  для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 100 раз, пять дней в неделю.

Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

### 20 Таблица 18. Влияние концентрации буфера на физическую стабильность совместного состава

Совместный состав	Концентрация буфера	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от момента времени (дни)				
		0	7	10	14	18
Размер частиц >5 мкм						
17	Гистидин: 6 мМ	239	392	165	189	266
18	Гистидин: 20 мМ	50	262	197	1029	926
Размер частиц >10 мкм						
17	Гистидин: 6 мМ	4	8	15	17	46
18	Гистидин: 20 мМ	2	17	17	461	423
Размер частиц >25 мкм						
17	Гистидин: 6 мМ	0	0	2	0	2
18	Гистидин: 20 мМ	0	0	0	120	104

Результаты представляют собой среднее значение на основе 2 повторностей и округлены до ближайшего целого значения.

### Заключительные замечания

Отличие в физической стабильности совместных составов 17 и 18 стало наиболее явным через 14 дней. Данные в таблице 18 показывают, что количество частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдаемое в совместном составе 18 (содержавшем 20 мМ гистидина) было большим, чем количество частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдаемое в совместном составе 17 (содержавшем 6 мМ гистидина). То есть совместный состав, содержащий 6 мМ гистидина, был наиболее физически стабильным.

### ПРИМЕР 11. ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ HP-B-CD НА ПОДКОЖНУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ПОДКОЖНОМ ИНЪЕКЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ

В данном примере показано влияние HP-B-CD в зависимости от концентрации на подкожную ткань при подкожном инъекционном введении.

#### Композиция

Композиции тестируемых сред-носителей для совместного состава, полученные с использованием разных концентраций HP-B-CD, показаны в таблице 19.

**Таблица 19. Композиции сред-носителей для совместного состава, содержащих разные концентрации HP-B-CD**

Ингредиент	Среда-носитель для совместного состава				
	1	2	3	4	5
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	10	12,5	15	17,5	20
L-гистидин (мМ)	6	6	6	6	6
Сорбит <sup>2</sup> (мг/мл)	28	24	20	16	12
Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено.

<sup>2</sup> Концентрация сорбита различается из-за различных концентраций HP-B-CD для поддержания изотонических условий.

### Способ получения

5 Составы получали, как описано в примере 1, за исключением того, что добавление активных фармацевтических ингредиентов не выполнялось.

### Способ

Местную (подкожную) переносимость при подкожном введении составов, содержащих HP-B-CD, изучали на 5 живых свиньях породы Landrace×Yorkshire×Duroc (LYD) путем проведения оценки образовавшихся в результате повреждений кожи через 6 дней (некроз) после подкожного введения 10 600 мкл с применением шприцов, оснащенных иглами размера 25 G и 5-мм стопорами. Образцы кожи размером 2 x 2 см отбирали при некрозе, фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обрезали с применением многофункционального ножа, заливали парафином, нарезали на срезы толщиной 15 4 мкм, устанавливали на предметное стекло и впоследствии окрашивали гематоксилином-эозином (HE). Уровень некроза подкожной ткани оценивали с применением светового микроскопа и оценивали по числовой шкале баллов, где код 1 отображает 'отсутствие некроза', а код 4 отображает 'некроз средней степени'. Для каждой среды-носителя для совместного состава в общем проводили анализ 5 20 образцов кожи. Однако из-за вариации при резании подкожной ткани для удачной оценки некроза не всем местам инъекции можно было присвоить балл:

- 1: некроз отсутствует,
- 2: некроз минимальной степени,
- 3: некроз малой степени,
- 25 4: некроз средней степени.

Препараты изотонических сред-носителей для совместного состава, содержавшие от 10% вес/об. до 20% вес/об. HP-B-CD, оценивали в отношении уровня подкожного некроза, который они вызывали при подкожном инъекционном введении. Результаты представлены в таблице 20.

30 **Таблица 20. Баллы некроза через 6 дней после инъекций, присвоенные по некрозу подкожной ткани в случае некроза при введении совместного состава, для сред-носителей для совместного состава, различающихся процентными долями HP-B-CD**

Среда-носитель для совместного состава	Концентрация HP-B-CD	Некроз, подкожный	Общее количество успешно оцененных по шкале баллов
--	----------------------	-------------------	--

			<b>образцов кожи</b>
1	10% вес/об.	2,2,2,2,3	5 из 5
2	12,5% вес/об.	3,3	2 из 5
3	15% вес/об.	2,2,3	3 из 5
4	17,5% вес/об.	2,2,3	3 из 5
5	20% вес/об.	2,3,3,4	4 из 5

### **Заключительные замечания**

Наблюдали корреляцию между повышенной концентрацией НР-В-СД в среде-носителе для совместного состава и некрозом в месте инъекции. В одном случае среда-носитель для совместного состава, содержащая 20% вес/об. НР-В-СД, послужила причиной подкожного некроза средней степени в месте инъекции. Все составы, содержавшие менее 20% вес/об. НР-В-СД, послужили причиной подкожного некроза лишь малой или минимальной степени в месте инъекции. Все среды-носители для совместного состава, содержавшие 10—20% вес/об. НР-В-СД, были переносимыми в приемлемой степени, при этом те, которые содержали 10—17,5% вес/об. НР-В-СД, были предпочтительными.

### **ПРИМЕР 12. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ СРЕДСТВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ТОНИЧНОСТЬ, НА ПОДКОЖНУЮ ПЕРЕНOSИМОСТЬ ПРИ ПОДКОЖНОМ ИНЪЕКЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ**

В данном примере показано влияние на местную переносимость любого из трех разных средств, регулирующих тоничность (сорбит, маннит и трегалоза), в изотонических средах-носителях для совместного состава, которые в ином являются идентичными.

#### **Композиция**

Композиции тестируемых сред-носителей для совместного состава показаны в таблице 21.

### **Таблица 21. Композиции изотонических сред-носителей для совместного состава, полученные с использованием разных средств, регулирующих тоничность**

Ингредиент	Среда-носитель для совместного состава		
	6	7	8
НР-В-СД KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.)	15	15	15

(среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>			
L-гистидин (мМ)	6	6	6
Полисорбат 20 (мг/мл)	0,1	0,1	0,1
Сорбит (мг/мл)	24	-	-
Маннит (мг/мл)	-	25	-
Трегалоза (мг/мл)	-	-	46
HCl	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	6,0	6,0	6,0

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1, за исключением того, что добавление активных фармацевтических ингредиентов не выполнялось.

#### Способ

Местную переносимость после подкожного введения изотонических препаратов сред-носителей, содержащих HP-β-CD и три разных средства, регулирующих тоничность, изучали на 2 живых свиньях породы Landrace×Yorkshire×Duroc (LYD) путем проведения оценки кожных реакций, возникающих в результате подкожного введения 600 мкл препарата среды-носителя. Препараты вводили с применением шприцов, оснащенных иглами размера 25 G и 5-мм стопорами. Через прибл. 24 часа после инъекции проводили некропсию, и образцы кожи размером 2 x 2 см фиксировали в нейтральном забуференном формалине и обрезали в виде 4-мкм срезов с применением многофункционального ножа, заливали парафином и впоследствии окрашивали с помощью HE. Два образца в отношении тяжести некроза подкожной ткани, инфильтрации воспалительными клетками и распределения кровоизлияний оценивались квалифицированным токсикопатологом с применением светового микроскопа и оценивались по числовой шкале баллов, где код 1 отображает 'отсутствие аномалий', а код 3 отображает 'малую тяжесть':

1: аномалии отсутствуют,

2: минимальная тяжесть,



3: малая тяжесть.

5 **Таблица 22. Баллы тяжести через 24 часа после подкожных инъекций, присвоенные по некрозу подкожной ткани, инфильтрации воспалительными клетками и распределению кровоизлияний, для сред-носителей для совместного состава, содержавших три типа средств, регулирующих тоничность**

Среда-носитель для совместного состава	Средство, регулирующее тоничность	Некроз	Инфильтрация воспалительными клетками	Распределение кровоизлияний
6	Сорбит	2,1	2,1	1,1
7	Маннит	2,2	2,3	1,2
8	Трегалоза	1,1	2,2	1,2

#### Заключительные замечания

10 Данные, представленные в таблице 22, показывают, что в целом сорбит является средством, регулирующим тоничность, которое приводит к наименее тяжелому некрозу, инфильтрации воспалительными клетками и кровоизлиянию. Такие наблюдения подтверждают, что сорбит является предпочтительным средством, регулирующим тоничность, для получения надлежащей и приемлемой подкожной переносимости совместного состава, содержащего активные  
15 фармацевтические ингредиенты.

#### ПРИМЕР 13. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТИПА СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩЕГО ТОНИЧНОСТЬ, В ЗАБУФЕРЕННОМ ГИСТИДИНОМ СОСТАВЕ И ВЛИЯНИЕ ЗАБУФЕРЕННОГО ЦИТРАТОМ СОСТАВА НА ПОДКОЖНУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ПОДКОЖНОМ ИНЪЕКЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ

20 В данном эксперименте исследуется:

(1) влияние оказываемое типом средства, регулирующего тоничность, на профиль местной переносимости при подкожном инъекционном введении забуференного гистидином совместного состава, который в ином является идентичным; и

25 (2) влияние на профиль местной переносимости при подкожном инъекционном введении среды-носителя для совместного состава с забуференным цитратом составом и без средства, регулирующего тоничность.

#### Композиция

Композиции оцениваемых совместных составов описаны в таблице 23а и 23б.

**Таблица 23а. Композиции изотонических, забуференных гистидином совместных составов**

Ингредиент	Совместный состав	
	19	20
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	15	15
L-гистидин (мМ)	6	6
Трегалоза (мг/мл)	38,6	-
Сорбит (мг/мл)	-	20
Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.
WFI	До 1 мл	До 1 мл
pH	6,0	6,0

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на

5 глюкозное звено

**Таблица 23б. Композиция изотонической, забуференной цитратом среды-носителя для совместного состава**

Ингредиент	Среда-носитель для совместного состава
	21
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81—0,99) <sup>1</sup>	25
Цитрат, 1 H <sub>2</sub> O (мМ)	3
HCl	q.s.

NaOH	q.s.
WFI	До 1 мл
pH	5,7

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Способ получения

Совместные составы 19 и 21 получали, как описано в примере 1. Среду-  
 5 носитель для совместного состава 21 получали, как описано в примере 1, за исключением того, что добавление активных фармацевтических ингредиентов не выполнялось.

### Способ

Местную переносимость при подкожном введении совместных составов,  
 10 описанных в таблицах 23a и 23b, изучали на 8 живых карликовых свиньях путем проведения оценки образовавшихся в результате повреждений кожи через 6 дней (некропия) после подкожного введения образцов в размере 750 мкл с применением шприцов, оснащенных иглами размера 25 G и 5-мм стопорами. Образцы кожи размером 2 x 2 см отбирали при некропии, фиксировали в нейтральном  
 15 забуференном формалине, обрезали с применением многофункционального ножа, заливали парафином, нарезали на срезы толщиной 4 мкм, устанавливали на предметное стекло и впоследствии окрашивали гематоксилином-эозином (HE). Образцы в отношении тяжести некроза подкожной ткани оценивались квалифицированным токсикопатологом с применением светового микроскопа и  
 20 оценивались по числовой шкале баллов, где код 1 отображает 'отсутствие аномалий', а код 5 отображает 'выраженную тяжесть':

1: аномалии отсутствуют,

2: минимальная тяжесть,

3: малая тяжесть,

25 4: средняя тяжесть,

5: выраженная тяжесть.

Результаты касательно баллов некроза показаны в таблице 24a и таблице 24b.

30 **Таблица 24a. Баллы тяжести через 6 дней после инъекций, присвоенные по некрозу подкожной ткани, для забуференных гистидином совместных составов**

Совместный состав	Буфер	Средство, регулирующее	Баллы некроза для четырех образцов
-------------------	-------	------------------------	------------------------------------

		<b>ТОНИЧНОСТЬ</b>	<b>КОЖИ</b>
19	Гистидин	Трегалоза	1,2,3,3
20	Гистидин	Сорбит	2,2,2,2

**Таблица 24b. Баллы тяжести через 6 дней после инъекций, присвоенные по некрозу подкожной ткани, для забуференных цитратом сред-носителей для совместного состава**

<b>Среда-носитель для совместного состава</b>	<b>Буфер</b>	<b>Средство, регулирующее тоничность</b>	<b>Баллы некроза для восьми образцов кожи</b>
21	Цитрат	Отсутствует	3,4,4,4,4,5,5,5

5

#### **Заключительные замечания**

Результаты, представленные в таблице 24a, показывают, что тип средства, регулирующего тоничность, включенного в состав, влияет на его местную переносимость *in vivo*. Наблюдалась корреляция между средством, регулирующим тоничность, и наблюдаемым подкожным некрозом в месте инъекции. Подкожная инъекция совместного состава 19, содержавшего трегалозу, приводила к двум событиям некроза малой степени (балл 3). Подкожная инъекция совместного состава 20, содержавшего сорбит, приводила к некрозу лишь минимальной степени (балл 2), что является лучшим исходом. Такие результаты подтверждают, что в случае данной среды-носителя для совместного состава, которая в ином является идентичной, совместный состав, содержавший 15% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 0,62) и сорбит, является лучшим, чем таковой, содержавший 15% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 0,62) и трегалозу.

Результаты, представленные в таблице 24b, показывают, что три события некроза выраженной степени (балл 5) наблюдали в случае среды-носителя для совместного состава 21, содержавшей 25% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 0,92), цитрат и не содержавшей средства, регулирующего тоничность, подтверждая нестабильность данного конкретного совместного состава для подкожного введения.

**ПРИМЕР 14. ВЛИЯНИЕ ГИДРОКСИПРОПИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ РАЗЛИЧНОГО ТИПА НА ФИЗИЧЕСКУЮ И ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА НА ОСНОВЕ КАГРИЛИНТИДА И СЕМАГЛУТИДА**

5 В данном примере показано влияние гидроксипропил-альфа-циклодекстрина (HP-A-CD), гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HP-B-CD) и гидроксипропил-гамма-циклодекстрина (HP-G-CD) на образование частиц, невидимых невооруженным глазом, и химическое разрушение кагрилинтида в совместных  
10 составах на основе кагрилинтида и семаглутида, которые в ином являются идентичными.

**Композиция**

Композиции совместных составов 22, 23 и 24 показаны в таблице 25.

**Таблица 25. Композиции совместных составов 22, 23 и 24**

Ингредиент	Совместный состав		
	22	23	24
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2
HP-A-CD (CycloLab) (% вес/об.) (среднее MS: 0,8, диапазон MS: 0,5—0,9) <sup>1</sup>	15	-	-
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	-	15	-
HP-G-CD (CycloLab) (% вес/об.) (среднее MS: 0,6, диапазон MS: 0,4—0,7) <sup>1</sup>	-	-	15
L-гистидин (мМ)	6	6	6
Сорбит (мг/мл)	20	20	20

Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	5,8	5,8	5,8

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

#### 5 Способы

Образцы, применяемые для определения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, хранили при стрессовых условиях, определенных следующим образом:

- длительность: 42 дня
- 10 - температура: 30°C ± 2°C
- стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 20 раз каждые три дня в неделю и 40 раз два дня в неделю.

15 Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, определяли, как описано в примере 4.

Образцы, применяемые для определения чистоты кагрилинтида, хранили при 37°C в течение не более 42 дней. Чистоту кагрилинтида определяли с применением следующей высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC), где образцы анализировали с применением колонки Kinetex C18, 20 2,6 мкм (4,6 x 150 мм) с градиентным элюированием элюентом А, состоящим из 90% об./об. 0,09 М раствора фосфата, pH 3,6, и 10% об./об. ацетонитрила, и элюентом В, состоящим из 60% об./об. ацетонитрила и 20% об./об. изопропанола. Хроматографию проводили с обнаружением в УФ (210 нм) при 30°C с применением объема вводимой пробы 10—100 мкл и скорости потока 0,7 мл/мин. Чистоту 25 кагрилинтида количественно определяли в виде площади основного пика, разделенной на площадь всех родственных пиков, умноженной на 100%.

В других экспериментах для определения чистоты семаглутида применяли этот же способ.

**Таблица 26. Физическая стабильность совместных составов на основе кагрилинтида и семаглутида, составленных с гидроксипропилциклодекстринами различного типа**

Совместный состав	Тип гидроксипропил-замещенного циклодекстрина	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)					
		0	14	21	28	35	42
Размер частиц >5 мкм							
22	HP-A-CD	65	196	270	441	523	690
23	HP-B-CD	49	122	61	245	324	503
24	HP-G-CD <sup>1</sup>	453537	-	-	-	-	-
Размер частиц >10 мкм							
22	HP-A-CD	4	7	14	27	47	41
23	HP-B-CD	4	8	5	20	20	116
24	HP-G-CD <sup>1</sup>	107013	-	-	-	-	-
Размер частиц >25 мкм							
22	HP-A-CD	0	0	0	1	3	0
23	HP-B-CD	0	1	1	1	4	15
24	HP-G-CD <sup>1</sup>	316	-	-	-	-	-

5 Результаты, касающиеся количества частиц, невидимых невооруженным глазом, представляют собой среднее значение для 3 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

(-) отбор образцов не выполняли

<sup>1</sup> Для совместного состава 24 с HP-G-CD отбор образцов прекратили раньше, чем для других составов из-за быстрых повышений количеств частиц.

10 **Таблица 27. Химическая чистота (%) кагрилинтида в совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, составленных с гидроксипропилциклодекстринами различного типа**

Совместный состав	Тип гидроксипропилциклодекстрина	Чистота кагрилинтида (%) в виде функции от времени (дни) при 37°C			
		0	14	28	42
22	HP-A-CD	94,0%	87,2%	79,0%	71,1%
23	HP-B-CD	96,8%	88,9%	81,9%	75,0%





ное вещество, представля ющее собой кагрилинти д (мг/мл)								
Лекарствен ное вещество, представля ющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE ® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58— 0,68) <sup>1</sup>	15	-	25	-	-	-	-	-
HP-B-CD (CycloLab) (% вес/об.) (среднее MS: 0,67, диапазон MS: 0,6— 0,9) <sup>1</sup>	-	-	-	25	-	-	-	-
HP-B-CD Cavitron® (Ashland)	-	-	-	-	25	-	-	-

(% вес/об.) (среднее MS: 0,68, диапазон MS: 0,58— 0,72) <sup>1</sup>								
HP-B-CD Trappsol® (CTD, Inc.) (% вес/об.) (среднее MS: 0,84, диапазон MS: 0,8— 1,0) <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	25	-	-
HP-B-CD KLEPTOSE ® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81— 0,99) <sup>1</sup>	-	15	-	-	-	-	25	-
HP-B-CD Cavitron® (Ashland) (% вес/об.) (среднее MS: 1,08, диапазон MS: 0,86— 1,14) <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	25
Цитрат, 1 H <sub>2</sub> O (мм)	3	3	3	3	3	3	3	3

HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До получе ния 1 мл	До получе ния 1 мл	До получе ния 1 мл	До получе ния 1 мл	До получе ния 1 мл	До получе ния 1 мл	До получе ния 1 мл	До получе ния 1 мл
pH	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

### 5 Способы

Образцы, применяемые для определения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, хранили при стрессовых условиях, определенных следующим образом:

- длительность: 28 дней
- 10 - температура: 30°C ± 2°C
- стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 20 раз каждые три дня в неделю и 40 раз два дня в неделю.

15 Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

Образцы, применяемые для определения чистоты семаглутида и уровней HMWP, хранили при 37°C в течение не более 28 дней. Чистоту семаглутида определяли, как в примере 14.

20 Уровень ковалентно связанного HMWP определяли с применением эксклюзионной хроматографии по размеру (SEC). Образцы анализировали с применением колонки для SEC WATERS 1,7 мкм (4,6 x 150 мм) с изократическим элюированием, состоящим из 185 мМ хлорида натрия, 5 мМ моногидрата дигидрофосфата натрия, 3 мМ ортофосфата и 47% (об./об.) изопропанола. Хроматографию проводили с обнаружением в УФ (215 нм) при 50°C с применением  
25 объема вводимой пробы 1—8 мкл и скорости потока 0,3 мл/мин. HMWP количественно определяли в виде площади всех компонентов, элюируемых перед основным пиком, разделенной на площадь основного пика, умноженной на 100%.

Таблица 29. Уровни частиц, невидимых невооруженным глазом, в забуференных цитратом совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, содержащих вспомогательные вещества, предусматривающие НР-В-CD с различной степенью молярного замещения гидроксипропильными группами

Совместный состав	Среднее молярное замещение НР-В-CD <sup>1</sup>	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)			
		0	14	21	28
Размер частиц >5 мкм					
25	0,62	82	342	1232	25324
26	0,92	89	10108	13381	49863
27	0,62	126	550	370	448
28	0,67	59	356	191	887
29	0,68	77	27	629	4323
30	0,84	97	374	381	7031
31	0,92	106	244	761	3161
32	1,08	95	32626	54994	114586
Размер частиц >10 мкм					
25	0,62	11	73	349	4799
26	0,92	9	4007	5128	20604
27	0,62	13	175	93	131
28	0,67	13	103	53	262
29	0,68	6	10	131	1542
30	0,84	18	129	135	2224
31	0,92	32	59	271	765
32	1,08	6	13421	29840	59104
Размер частиц >25 мкм					
25	0,62	0	3	39	330
26	0,92	1	627	830	3461
27	0,62	0	3	8	13
28	0,67	0	1	6	27
29	0,68	0	1	5	245
30	0,84	1	3	34	296

31	0,92	3	4	46	56
32	1,08	1	825	7895	15815

Результаты, касающиеся количества частиц, невидимых невооруженным глазом, представляют собой среднее значение для 3 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

5 <sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

**Таблица 30. Уровни HMWP в забуференных цитратом совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, содержащих вспомогательные вещества, предусматривающие HP-B-CD с различной степенью молярного замещения гидроксипропильными группами**

Совместный состав	Молярное замещение HP-B-CD <sup>1</sup>	Уровни HMWP (%) в виде функции от времени (дни) при 37°C			
		0	14	21	28
25	0,62	0,03%	0,08%	0,13%	0,18%
26	0,92	0,05%	0,12%	0,18%	0,22%
27	0,62	0,04%	0,08%	0,14%	0,15%
28	0,67	0,05%	0,11%	0,17%	0,20%
29	0,68	0,04%	0,09%	0,16%	0,20%
30	0,84	0,05%	0,12%	0,17%	0,21%
31	0,92	0,04%	0,13%	0,22%	0,27%
32	1,08	0,11%	0,47%	0,61%	0,76%

10 <sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

15 **Таблица 31. Химическая чистота (%) семаглутида в забуференных цитратом совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, содержащих вспомогательные вещества, предусматривающие HP-B-CD с различной степенью молярного замещения гидроксипропильными группами**

Совместный состав	Молярное замещение HP-B-CD <sup>1</sup>	Чистота семаглутида (%) в виде функции от времени (дни) при 37°C			
		0	14	21	28
25	0,62	97,0%	95,3%	94,4%	93,8%
26	0,92	97,0%	95,1%	93,9%	93,4%
27	0,62	97,0%	95,2%	94,3%	93,4%
28	0,67	96,9%	95,0%	94,1%	93,5%

29	0,68	97,0%	95,3%	94,4%	93,5%
30	0,84	97,1%	95,4%	94,6%	93,8%
31	0,92	96,9%	94,4%	93,4%	92,3%
32	1,08	96,6%	91,4%	89,1%	87,5%

<sup>†</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Заключительные замечания

5 Результаты, представленные в таблицах 29, 30 и 31, показывают, что физическая стабильность, образование HMWP и химическая чистота семаглутида зависят от молярного замещения HP-B-CD при изучении в забуференном цитратом совместном составе на основе кагрилинтида и семаглутида. Через 28 дней уровни HMWP были наименьшими и практически не было повышения количества частиц в совместном составе 27, содержащем 25% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 0,62).  
10 Напротив, в совместном составе 32 содержащем 25% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 1,08), наблюдали большое повышение количества частиц, невидимых невооруженным глазом, всего лишь через 14 дней, а также данный состав был тем, в котором наблюдали наивысшие уровни HMWP через 28 дней.

15 Все забуференные цитратом совместные составы на основе кагрилинтида и семаглутида, содержавшие 25% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 0,92 или меньше), были физически и химически стабильными, при этом те, которые содержали 25% вес/об. HP-B-CD со средним MS 0,68 или меньше, были наиболее стабильными.

20 Всего лишь через 14 дней повышение количества частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдалось в совместном составе 26, содержащем 15% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 0,92), что указывает на физическую нестабильность данного конкретного совместного состава.

Совместный состав 25, содержащий 15% вес/об. HP-B-CD (среднее MS: 0,62), показал приемлемую химическую и физическую стабильность.

25 Однако забуференные гистидином совместные составы на основе кагрилинтида и семаглутида от 33 до 37, содержавшие 15% вес/об. HP-B-CD, являются предпочтительными из-за их превосходящей физической стабильности. С гистидином в качестве буфера и сорбитом в качестве средства, регулирующего тоничность, предпочтительный диапазон молярного замещения HP-B-CD был  
30 расширен до в среднем 0,62—0,92 (или в общем 0,58—1,0).

**ПРИМЕР 16. ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ МОЛЯРНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ HP-B-CD НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНЫХ СОСТАВОВ НА ОСНОВЕ КАГРИЛИНТИДА И СЕМАГЛУТИДА**

В данном примере показано влияние степени молярного замещения HP-B-CD на уровни частиц, невидимых невооруженным глазом, в забуференных гистидином совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, которые в ином являются идентичными.

**Композиция**

Композиции совместных составов от 33 до 38 показаны в таблице 32.

10 **Таблица 32. Композиции забуференных гистидином совместных составов на основе кагрилинтида и семаглутида от 33 до 38, содержащих вспомогательные вещества, предусматривающие HP-B-CD с различной степенью молярного замещения гидроксипропильными группами**

Ингредиент	Совместный состав					
	33	34	35	36	37	38
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	15	-	-	-	-	-
HP-B-CD	-	15	-	-	-	-

(CycloLab) (% вес/об.) (среднее MS: 0,67, диапазон MS: 0,6—0,9) <sup>1</sup>						
HP-B-CD Cavitron® (Ashland) (% вес/об.) (среднее MS: 0,68, диапазон MS: 0,58—0,72) <sup>1</sup>	-	-	15	-	-	-
HP-B-CD Trappsol® (CTD, Inc.) (% вес/об.) (среднее MS: 0,84, диапазон MS: 0,8—1,0) <sup>1</sup>	-	-	-	15	-	-
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81—0,99) <sup>1</sup>	-	-	-	-	15	-
HP-B-CD Cavitron® (Ashland) (% вес/об.) (среднее MS: 1,08, диапазон MS: 0,86—1,14) <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	15
L-гистидин (мМ)	6	6	6	6	6	6
Сорбит (мг/мл)	20	20	20	20	20	20
Полисорбат 80	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05



(мг/мл)						
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл	До получения 1 мл
pH	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

#### 5 Способы

Образцы, применяемые для определения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, хранили при стрессовых условиях, определенных следующим образом:

- длительность: 28 дней
- 10 - температура: 30°C ± 2°C
- стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 20 раз каждые три дня в неделю и 40 раз два дня в неделю.

15 Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

**Таблица 33. Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в забуференных гистидином совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, содержащих HP-B-CD с различной степенью молярного замещения гидроксипропильными группами**

Совместный состав	Молярное замещение HP-B-CD <sup>1</sup>	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)			
		0	14	21	28
Размер частиц >5 мкм					
33	0,62	19	300	252	460
34	0,67	37	176	220	66
35	0,68	22	175	453	290
36	0,84	17	270	221	112

37	0,92	51	873	804	473
38	1,08	71	1311	1765	1621
Размер частиц >10 мкм					
33	0,62	1	14	6	61
34	0,67	6	9	6	4
35	0,68	1	5	23	56
36	0,84	1	13	0	6
37	0,92	3	45	24	117
38	1,08	4	143	416	579
Размер частиц >25 мкм					
33	0,62	0	0	0	3
34	0,67	0	0	0	0
35	0,68	0	3	0	1
36	0,84	0	0	0	4
37	0,92	0	1	1	20
38	1,08	1	0	14	27

Результаты, касающиеся количества частиц, невидимых невооруженным глазом, представляют собой среднее значение для 3 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Заключительные замечания

Результаты, представленные в таблице 33, показывают, что забуференные гистидином совместные составы 33—37, содержавшие HP-B-CD с широким диапазоном молярных замещений (среднее MS: 0,62—0,92), оставались физически стабильными в течение 28 дней.

Напротив, совместный состав 38, содержавший HP-B-CD (среднее MS: 1,08), не был физически стабильным через 14 дней.

Результаты указывают на синергетический эффект между циклодекстрином и другими вспомогательными веществами в совместном составе, который обеспечивает расширение предпочтительного диапазона молярного замещения (среднее MS: 0,62—0,92).

#### ПРИМЕР 17. ВЛИЯНИЕ ТИПА ЗАМЕЩЕНИЯ БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА

В данном примере показано влияние сульфобутилэфир-В-циклодекстрина (SBE-B-CD) и гидроксипропил-бета-циклодекстрина на физическую стабильность

совместных составов на основе кагрилинтида и семаглутида, которые в ином являются идентичными.

### Композиция

Композиции совместных составов 39 и 40 показаны в таблице 36.

5 **Таблица 36. Композиция совместного состава, содержащего либо HP-B-CD либо SBE-B-CD**

Ингредиент	Совместный состав	
	39	40
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	15	-
SBE-B-CD (CycloLab) (% вес/об.) (среднее MS: 0,87, диапазон MS: 0,84—0,99) <sup>1</sup>	-	15
L-гистидин (мМ)	6	6
Сорбит (мг/мл)	20	20
Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.
WFI	До 1 мл	До 1 мл
pH	5,8	5,8

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству сульфобутилэфирных групп/гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Способ получения

10 Составы получали, как описано в примере 1.

### Способы

Образцы, применяемые для определения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, хранили при стрессовых условиях, определенных следующим образом:

- 15
- длительность: 35 дней
  - температура: 30°C ± 2°C

- стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 20 раз каждые три дня в неделю и 40 раз два дня в неделю.

Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

**Таблица 37. Уровни частиц, невидимых невооруженным глазом, в совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, содержащих либо HP-B-CD, либо SBE-B-CD**

Совместный состав	Тип замещения	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)				
		0	14	21	28	35
Размер частиц >5 мкм						
39	HP-B-CD	49	122	61	245	324
40	SBE-B-CD	317	1686	6940	20714	280478
Размер частиц >10 мкм						
39	HP-B-CD	4	8	5	20	20
40	SBE-B-CD	13	640	3503	10248	138324
Размер частиц >25 мкм						
39	HP-B-CD	0	1	1	1	4
40	SBE-B-CD	0	126	738	2008	29834

Результаты, касающиеся количества частиц, невидимых невооруженным глазом, представляют собой среднее значение для 3 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

#### **Заключительные замечания**

Результаты в таблице 37 показывают, что при применении SBE-B-CD для совместного составления кагрилинтида и семаглутида через 14 дней наблюдается большое повышение количества частиц, невидимых невооруженным глазом; то есть совместный состав является физически нестабильным. Вместо этого при применении HP-B-CD практически не наблюдается повышения во время исследования длительностью 35 дней; то есть совместный состав является физически стабильным.

В отличие от того, что было показано для гидроксипропил-бета-циклодекстрина, такие результаты демонстрируют, что сульфобутилэфир-В-циклодекстрин (SBE-B-CD) является неподходящим циклодекстрином для применения для совместного составления кагрилинтида и семаглутида.

### ПРИМЕР 18. ВЛИЯНИЕ pH НА ФИЗИЧЕСКУЮ И ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА

В данном примере показано влияние pH на физическую и химическую стабильность кагрилинтида в совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида, которые в ином являются идентичными.

#### Композиция

Композиции совместных составов от 41 до 45 показаны в таблице 38.

Таблица 38. Композиции совместных составов с разными pH

Ингредиент	Совместный состав				
	41	42	43	44	45
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	15	15	15	15	15
L-гистидин (мМ)	6	6	6	6	6
Сорбит (мг/мл)	20	20	20	20	20
Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
WFI (мл)	До 1	До 1	До 1	До 1	До 1
pH	5,5	5,6	5,7	5,8	6,0

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

#### Способы

Образцы, применяемые для определения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, хранили при стрессовых условиях, определенных следующим образом:

- длительность: 28 дней
- температура: 30°C ± 2°C
- стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища.

5 Вращения проводили 20 раз каждые три дня в неделю и 40 раз два дня в неделю.

Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

10 Образцы, применяемые для определения чистоты кагрилинтида, хранили при 37°C в течение не более 28 дней. Чистоту кагрилинтида определяли, как описано в примере 14.

**Таблица 39. Физическая стабильность совместных составов на основе кагрилинтида и семаглутида с разными рН в пределах диапазона рН от 5,5 до 6,0**

Совместный состав	рН	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)			
		0	14	21	28
Размер частиц >5 мкм					
41	5,5	70	6594	-	523259
42	5,6	69	174	730	1355
43	5,7	120	117	232	297
44	5,8	49	122	61	245
45	6,0	33	178	133	60
Размер частиц >10 мкм					
41	5,5	6	851	-	385284
42	5,6	6	9	200	476
43	5,7	3	5	8	18
44	5,8	4	8	5	20
45	6,0	4	6	3	9
Размер частиц >25 мкм					
41	5,5	1	4	-	190781
42	5,6	0	0	18	64
43	5,7	0	0	0	0
44	5,8	0	1	1	1
45	6,0	1	0	0	1

Результаты, касающиеся количества частиц, невидимых невооруженным глазом, представляют собой среднее значение для 3 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

(-) отбор образцов не выполняли

- 5 **Таблица 40. Химическая чистота (%) кагрилинтида в совместных составах на основе кагрилинтида и семаглутида с разными рН в пределах диапазона рН от 5,5 до 6,0**

Совместный состав	рН	Чистота кагрилинтида (%) в виде функции от времени (дни) при 37°C		
		0	14	28
41	5,5	97,1%	92,1%	85,9%
42	5,6	97,1%	91,6%	85,0%
43	5,7	97,0%	90,6%	83,2%
44	5,8	96,9%	88,9%	81,9%
45	6,0	96,9%	88,2%	78,3%

#### **Заключительные замечания**

- 10 Результаты, представленные в таблицах 39 и 40, показывают, что физическая и химическая стабильность семаглутида и кагрилинтида зависят от рН состава: наивысший рН приводил к наиминимальной чистоте кагрилинтида через 28 дней при 37°C; наиминимальный рН через 14 дней приводил к повышению количества частиц, невидимых невооруженным глазом. На основе этих результатов касательно
- 15 физической и химической стабильности предпочтительным диапазоном рН для данного конкретного совместного состава на основе кагрилинтида и семаглутида является 5,6—6,0, в то же время рН 5,5 не приводил к получению совместного состава с приемлемой физической стабильностью.

- 20 **ПРИМЕР 19. ВЛИЯНИЕ СООТНОШЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ КАГРИЛИНТИДА И СЕМАГЛУТИДА НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА**

В данном примере показано влияние разных соотношений концентраций кагрилинтида и семаглутида на уровни частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдаемые в совместном составе.

- 25 **Композиция**

Композиции забуференных гистидином совместных составов от 46 до 50 показаны в таблице 41, и композиции забуференных гистидином совместных составов от 51 до 61 показаны в таблице 42.





кагрилентид (мг/мл)											
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	4,8	6,4	8,0	9,6	9,6	9,6	9,6	10,7	12,8	16
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	20	20	20	20	15	20	20	20	20	20	20
L-гистидин (мМ)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Сорбит (мг/мл)	35	35	35	35	35	20	35	35	35	35	35
Полисорбат 80 (мг/мл)	1,78	1,78	1,78	1,78	0,05	0,05	0,05	1,78	1,78	1,78	1,78
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл
pH	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

5

### Способы

Образцы, применяемые для определения количества частиц, невидимых невооруженным глазом, хранили при стрессовых условиях, определенных следующим образом:

- длительность: 28 дней

10

- температура: 30°C ± 2°C

- стрессовое условие: во время хранения образцы переворачивали на 360° для симулирования применения пациентом вне охлаждаемого хранилища. Вращения проводили 20 раз каждые три дня в неделю и 40 раз два дня в неделю.

Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, количественно определяли, как описано в примере 4.

**Таблица 43. Уровни частиц, невидимых невооруженным глазом, в совместных составах, содержащих разные соотношения концентраций кагрилинтида и семаглутида**

Совместный состав	Концентрация кагрилинтид/семаглутид (соотношение)	Количество частиц, невидимых невооруженным глазом, в виде функции от времени (дни)			
		0	14	21	28
Размер частиц >5 мкм					
46	3,2/3,2 мг/мл (1:1)	207	214	542	341
47	3,2/4,8 мг/мл (1:1,5)	65	133	214	591
48	3,2/6,4 мг/мл (1:2)	55	76	198	134
49	3,2/8,0 мг/мл (1:2,5)	44	86	262	139
50	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	56	184	137	540
51	3,2/3,2 мг/мл (1:1)	297	467	650	11684
52	3,2/4,8 мг/мл (1:1,5)	377	541	331	14453
53	3,2/6,4 мг/мл (1:2)	588	501	980	45916
54	3,2/8,0 мг/мл (1:2,5)	452	341	712	13108
55	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	37	226	121	161
56	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	55	77	290	315
57	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	41	181	273	368
58	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	312	457	445	25494
59	3,2/10,7 мг/мл (1:3,33)	1240	594	1043	53301
60	3,2/12,8 мг/мл (1:4)	1459	549	320	77697
61	3,2/16 мг/мл (1:5)	1025	568	877	5202
Размер частиц >10 мкм					
46	3,2/3,2 мг/мл (1:1)	18	31	25	51
47	3,2/4,8 мг/мл (1:1,5)	5	9	22	106
48	3,2/6,4 мг/мл (1:2)	3	9	18	24
49	3,2/8,0 мг/мл (1:2,5)	10	9	13	13
50	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	1	9	8	130

51	3,2/3,2 мг/мл (1:1)	38	45	79	1146
52	3,2/4,8 мг/мл (1:1,5)	69	94	80	2053
53	3,2/6,4 мг/мл (1:2)	74	81	171	7608
54	3,2/8,0 мг/мл (1:2,5)	78	57	118	1651
55	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	5	9	5	14
56	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	4	8	22	59
57	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	0	15	27	61
58	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	50	79	74	3233
59	3,2/10,7 мг/мл (1:3,33)	147	72	165	6793
60	3,2/12,8 мг/мл (1:4)	155	84	51	10270
61	3,2/16 мг/мл (1:5)	80	99	189	382
Размер частиц >25 мкм					
46	3,2/3,2 мг/мл (1:1)	1	0	4	1
47	3,2/4,8 мг/мл (1:1,5)	0	1	0	6
48	3,2/6,4 мг/мл (1:2)	0	1	3	3
49	3,2/8,0 мг/мл (1:2,5)	1	0	3	3
50	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	0	1	0	9
51	3,2/3,2 мг/мл (1:1)	0	0	1	13
52	3,2/4,8 мг/мл (1:1,5)	4	0	3	60
53	3,2/6,4 мг/мл (1:2)	8	4	6	157
54	3,2/8,0 мг/мл (1:2,5)	8	3	3	25
55	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	0	0	1	0
56	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	3	0	0	3
57	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	0	0	4	0
58	3,2/9,6 мг/мл (1:3)	1	5	0	42
59	3,2/10,7 мг/мл (1:3,33)	1	0	5	97
60	3,2/12,8 мг/мл (1:4)	3	3	1	68
61	3,2/16 мг/мл (1:5)	8	4	26	8

Результаты, касающиеся количества частиц, невидимых невооруженным глазом, представляют собой среднее значение для 3 повторностей и округлены до ближайшего целого значения

#### Заключительные замечания

- 5 Результаты, представленные в таблице 43, показывают, что через 21 день, практически не наблюдалось повышения количества частиц, невидимых

невооруженным глазом, в совместных составах 46—60, содержащих 3,2 мг/мл кагрилинтида и не более 12 мг/мл семаглутида.

5 Через 14 повышение количества частиц, невидимых невооруженным глазом, наблюдалось в совместном составе 61, содержащем 3,2 мг/мл кагрилинтида и 16 мг/мл семаглутида.

Все буферные гистидином совместные составы от 46 до 61, содержавшие 3,2 мг/мл кагрилинтида и не более 16 мг/мл семаглутида, были физически стабильными.

#### 10 ПРИМЕР 20. ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ HP-B-CD НА ФИЗИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ СОВМЕСТНОГО СОСТАВА

В данном примере показано влияние концентрации HP-B-CD на физическую стабильность совместного состава на основе кагрилинтида и семаглутида, когда совместный состав подвергают влиянию физического стресса.

##### Композиция

15 Композиции совместных составов от 62 до 65 с буферной гистидином композицией показаны в таблице 44.

**Таблица 44. Композиции совместных составов с разными концентрациями HP-B-CD**

Ингредиент	Совместный состав			
	62	63	64	65
Лекарственное вещество, представляющее собой кагрилинтид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2
Лекарственное вещество, представляющее собой семаглутид (мг/мл)	3,2	3,2	3,2	3,2
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58—0,68) <sup>1</sup>	7,5	10	12,5	15
L-гистидин (мМ)	6	6	6	6
Сорбит (мг/мл)	20	20	20	20
Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл
pH	5,8	5,8	5,8	5,8

<sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1.

#### 5 Способ

Склонность кагрилинтида и семаглутида в совместном составе объединяться в агрегаты и образовывать пептидные фибриллы измеряли с применением стрессового анализа флуоресценции с применением тиофлавина Т (ThT), как описано в примере 2.

#### 10 Таблица 45. Физическая стабильность совместных составов на основе кагрилинтида и семаглутида с разными концентрациями HP-B-CD

Совместный состав	HP-B-CD (MS: 0,62) <sup>2</sup>	Время задержки до фибриллообразования
62	7,5% вес/об.	17,66 часа <sup>1</sup>
63	10% вес/об.	28,06 часа <sup>1</sup>
64	12,5% вес/об.	70,97 часа <sup>1</sup>
65	15% вес/об.	119,0 часа <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Результат представляет собой среднее значение на основе 6 повторностей

<sup>2</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

#### 15 Заключительные замечания

Результаты, представленные в таблице 45, показывают, что физическая стабильность совместного состава на основе кагрилинтида и семаглутида зависит от концентрации HP-B-CD, при этом более низкие концентрации приводят к более короткому времени задержки до возникновения фибриллообразования. Совместный состав, содержащий 7,5% вес/об. HP-B-CD, был наименее стабильным. Совместный состав, содержащий 15% вес/об. HP-B-CD, был наиболее стабильным.

#### 20 ПРИМЕР 21. МЕСТНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ У СВИНЕЙ ВВЕДЕННЫХ ПОДКОЖНО СОСТАВОВ СРЕД-НОСИТЕЛЕЙ, РАЗНЯЩИХСЯ СОДЕРЖАНИЕМ И СТЕПЕНЬЮ МОЛЯРНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ HP-B-CD, А ТАКЖЕ ОБЩЕЙ 25 КОМПОЗИЦИЕЙ БУФЕРА

В данном эксперименте исследовалось:

(1) влияние, которое оказывает концентрация и среднее MS (0,62 относительно 0,92) HP-B-CD на профиль местной переносимости при подкожном инъекционном введении;

(2) влияние, которое оказывает среда-носитель для состава на профиль местной переносимости в присутствии HP-B-CD при подкожном инъекционном введении.

### Композиция

5 Композиции тестируемых сред-носителей для совместного состава показаны в таблице 46.

**Таблица 46. Композиции сред-носителей для совместного состава, различающихся содержанием и степенью молярного замещения HP-B-CD, а также общей композицией буфера**

Ингредиент	Среды-носители для совместного состава							
	9	10	11	12	13	14	15	16
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,62, диапазон MS: 0,58— 0,68) <sup>1</sup>	15	20	22	22	25	20	22	-
HP-B-CD KLEPTOSE® (Roquette) (% вес/об.) (среднее MS: 0,92, диапазон MS: 0,81— 0,99) <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	22
L-гистидин (мМ)	6	6	6	6	6	-	-	-
Цитрат, 1 H <sub>2</sub> O (мМ)	-	-	-	-	-	3	3	3
Сорбит (мг/мл)	20	20	20	35	20	-	-	-
Полисорбат 80 (мг/мл)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
WFI	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

10 <sup>1</sup> MS: молярное замещение, соответствует количеству гидроксипропильных групп на глюкозное звено

### Способ получения

Составы получали, как описано в примере 1, за исключением того, что активные фармацевтические ингредиенты не добавляли.

#### Способ

Местную (подкожную) переносимость при подкожном введении составов, содержавших HP-B-CD, изучали на 4 живых свиньях породы Landrace×Yorkshire×Duroc (LYD) путем проведения оценки образовавшихся в результате повреждений кожи через 5 дней (некропсия) после подкожного введения 200 мкл с применением NovoPen 4 с иглами NovoFine Plus (32 G/4 мм). Образцы кожи размером 2 x 2 см отбирали при некропсии, фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обрезали с применением многофункционального ножа, заливали парафином, нарезали на срезы толщиной 4 мкм, устанавливали на предметное стекло и впоследствии окрашивали гематоксилином-эозином (HE). Четыре образца в отношении тяжести некроза подкожной ткани и инфильтрации воспалительными клетками оценивались квалифицированным токсикопатологом с применением светового микроскопа и оценивались по числовой шкале баллов, где код 1 отображает 'аномалии не выявлены', а код 5 отображает 'выраженную тяжесть':

- 1: аномалии не выявлены,
- 2: минимальная тяжесть,
- 3: малая тяжесть,
- 4: средняя тяжесть,
- 5: выраженная тяжесть.

Среды-носители для совместного состава оценивали в отношении уровня некроза подкожной ткани и инфильтрации воспалительными клетками, которые они вызывали при подкожном инъекционном введении. Результаты представлены в таблице 47.

**Таблица 47. Баллы тяжести: тяжесть некроза подкожной ткани и инфильтрации воспалительными клетками через 5 дней после инъекции в случае сред-носителей для совместного состава, различающихся содержанием и степенью молярного замещения HP-B-CD, а также общей композицией буфера**

Среда-носитель для совместного состава	Некроз	Инфильтрация воспалительными клетками, гранулематозная
9	1,1,1,1	2,2,2,2
10	1,1,2,2	2,2,2,3

11	2,3,4,4	3,3,4,4
12	2,4,4,4	3,3,4,4
13	3,4,4,4	3,3,4,5
14	1,3,3,3	1,3,3,3
15	3,4,5,5	4,4,4,5
16	1,5,4,5	2,4,4,5

### Заключительные замечания

Результаты в таблице 47 показывают, что местная подкожная переносимость *in vivo* зависела от концентрации HP-B-CD и общей композиции буфера. Среды-носители для совместного состава, содержавшие гистидин и сорбит, продемонстрировали лучшую переносимость, чем те, которые содержали цитрат.

Среды-носители для совместного состава, содержащие 20% вес/об. HP-B-CD или меньше, в основном не приводили к некрозу или инфильтрации воспалительными клетками или приводили к минимальной тяжести их проявления (баллы 1 или 2) и одному наблюдению инфильтрации воспалительными клетками малой тяжести (балл 3). Все среды-носители для совместного состава, содержащие 22% вес/об. HP-B-CD или больше, приводили к некрозу и инфильтрации воспалительными клетками от минимальной до средней тяжести (баллы не более 4). На основании этих результатов совместные составы, содержащие менее 22% HP-B-CD, оказываются подходящими для подкожного применения.

Среды-носители для совместного состава, содержащие 20% вес/об. и 22% вес/об. HP-B-CD и цитрат (среды-носители для совместного состава 14 и 15), приводили к некрозу и инфильтрации воспалительными клетками выраженной тяжести (балл не более 5). Неожиданно, среды-носители для совместного состава, содержащие 20% вес/об. и 22% вес/об. HP-B-CD, гистидин и сорбит (среды-носители для совместного состава 10 и 11), переносились лучше, приводя к некрозу и инфильтрации воспалительными клетками средней тяжести (баллы не более 4).

Хотя определенные признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалистам средней квалификации в данной области техники будут очевидны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Таким образом, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые находятся в пределах истинной сущности настоящего изобретения.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкий фармацевтический состав, содержащий агонист рецептора амилина, агонист рецептора GLP-1 и циклодекстрин гидроксипропилзамещенного альфа- и/или бета-типа и характеризующийся рН 5,5—6,5, предпочтительно 5,6—6,0.  
5
2. Фармацевтический состав по п. 1, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид.
3. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—2, где указанный агонист рецептора амилина представляет собой кагрилинтид.  
10
4. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—3, где указанный циклодекстрин относится к гидроксипропилзамещенному бета-типу.
5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—4, где указанный циклодекстрин содержит не менее чем приблизительно 0,4 гидроксипропильной группы на глюкозное звено и не более чем приблизительно 1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено.  
15
6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—5, содержащий более 10% вес/об. и менее 22% вес/об. циклодекстрина, например, 10—20% вес/об., например, приблизительно 15% вес/об. циклодекстрина.
7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—6, содержащий эффективное количество кагрилинтида и семаглутида.  
20
8. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—7, дополнительно содержащий средство, регулирующее тоничность, при условии, что средство, регулирующее тоничность, не является хлоридом натрия.
9. Фармацевтический состав по п. 8, где указанное средство, регулирующее тоничность, представляет собой сорбит, маннит и/или трегалозу; предпочтительно сорбит.  
25
10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—9, дополнительно содержащий буфер, характеризующийся по меньшей мере одним значением рКа, составляющим приблизительно 5,0—7,0, такой как цитратный и/или гистидиновый; предпочтительно гистидиновый.  
30
11. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—10, дополнительно содержащий поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 20 и/или полисорбат 80.
12. Фармацевтический состав, содержащий:  
35
  - эффективное количество кагрилинтида и семаглутида,

- более 10% вес/об. и менее 22% вес/об., например, 10—20% вес/об. циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа- и/или бета-типа, при этом указанный циклодекстрин содержит не менее чем приблизительно 0,4 и не более чем приблизительно 1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено, например,
- 5 0,58—1,0 гидроксипропильной группы на глюкозное звено,
- приблизительно 3—30 мМ гистидина,
  - приблизительно 10—40 мг/мл сорбита,
  - не более 2,0 мг/мл, например, не более 1,5 мг/мл полисорбата 20 и/или 80,
  - приблизительно 75—90% вес/вес воды и
- 10 – характеризуется рН 5,6—6,0.
13. Фармацевтический состав, содержащий:
- эффективное количество кагрилтинтида и семаглутида,
  - более 10% вес/об. и менее 22% вес/об., например, 10—20% вес/об. циклодекстрина гидроксипропилзамещенного альфа- и/или бета-типа, при этом
- 15 указанный циклодекстрин содержит в среднем 0,62—0,84 гидроксипропильной группы на глюкозное звено,
- приблизительно 3—30 мМ гистидина и/или цитрата,
  - приблизительно 10—40 мг/мл сорбита,
  - не более 2,0 мг/мл, например, не более 1,5 мг/мл полисорбата 20 и/или 80,
- 20 – приблизительно 75—90% вес/вес воды и
- характеризуется рН 5,6—6,0.
14. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—13 для применения в качестве лекарственного препарата.
15. Фармацевтический состав по любому из пп. 1—13 для применения
- 25 в лечении избыточного веса или ожирения с одним или более ассоциированными сопутствующими заболеваниями или без таковых; диабета с одним или более ассоциированными сопутствующими заболеваниями или без таковых; одного или более сердечно-сосудистых заболеваний; неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или когнитивного нарушения.