

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292104** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2017.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.02.17

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ GLP-1 И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) 20157963.8; 20171240.3; 20180645.2;  
20180832.6; 21150056.6; 21151004.5;  
21154657.7

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

(32) 2020.02.18; 2020.04.24; 2020.06.17;  
2020.06.18; 2021.01.04; 2021.01.11;  
2021.02.02

(72) Изобретатель:  
**Энгелунн Дорте Кот, Сниткер Сёрен,  
Лоув Эндрю Марк (DK)**

(33) EP

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2021/053809

**Хмара М.В. (RU)**

(87) WO 2021/144477 2021.07.22

---

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям на основе семаглутида, представляющего собой пептид на основе GLP-1, содержащим не более 0,1% (вес./вес.) фенола и более 6,4 мг/мл хлорида натрия, к их получению, к наборам, содержащим такие композиции, а также к вариантам их применения.

**A1**

**202292104**

**202292104**

**A1**

## КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ GLP-1 И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических композиций, содержащих семаглутид, представляющий собой пептид на основе GLP-1.

5

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Представленные на рынке жидкие фармацевтические композиции, содержащие семаглутид, представляющий собой пептид на основе GLP-1, содержат консервант и предназначены для многократного применения. Для обеспечения дополнительного улучшения в отношении простоты применения и удобства для пациентов необходимо разработать композиции, содержащие пептиды GLP-1, для введения с однократным применением. Данные композиции должны быть стабильными и удобными для введения нуждающемуся пациенту.

В US 2019388502 сообщается об инъекциях, вызывающих незначительную боль, при подкожной инъекции не содержащих фенолов фармацевтических композиций, содержащих пептид-коагонист GIP/GLP1 тирзепатид и либо пропиленгликоль, либо хлорид натрия.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей семаглутид, не более 0,1% (вес/вес) фенола и более 6,4 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к наборам, содержащим фармацевтическую композицию, определенную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, определенной в настоящем документе, для применения в медицине.

### ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей семаглутид, не более 0,1% (вес/вес) фенола и более 6,4 мг/мл хлорида натрия. Неожиданно авторами настоящего изобретения было обнаружено, что такие композиции обладают улучшенными свойствами в отношении болевых ощущений при инъекции. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит не более 0,09, альтернативно 0,08, альтернативно 0,07, альтернативно 0,06, альтернативно 0,05, альтернативно 0,04, альтернативно 0,03, альтернативно 0,02, альтернативно 0,01% (вес/вес) фенола. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция не содержит фенола. В

некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит 5,0—7,0 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 6,4 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит 6,4—7,9 мг/мл хлорида натрия, как, например, 6,4—7,5 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит более 7,0, альтернативно более 7,2, альтернативно более 7,5, альтернативно более 7,7, альтернативно более 8, альтернативно более 8,2, альтернативно более 8,25 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит 6,5—12 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит 7—12, альтернативно 7,5—12, альтернативно 8—12 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит 7—9,5, альтернативно 7—9, альтернативно 7—8,25 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит 7—10, альтернативно 7—9,5, альтернативно 8—9, альтернативно 8,1—8,9, альтернативно 8,1—8,8, альтернативно 8,2—8,7, альтернативно 8,2—8,6, альтернативно 8,2—8,5, альтернативно 8,2—8,4, альтернативно 8,2—8,3 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит 8,25 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция

a. предназначена для парентерального введения;

b. представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере 60% вес/вес воды; или

c. дополнительно содержит буфер.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит: а) семаглутид, как, например, 0,01—3,5 мг/мл семаглутида или 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) средство для обеспечения изотоничности, d) буфер, е) по меньшей мере 60% воды и f) гистидин. В некоторых вариантах осуществления средство для обеспечения изотоничности представляет собой хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления средство для обеспечения изотоничности представляет собой хлорид натрия.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит: а) семаглутид, как, например, 0,01—3,5 мг/мл семаглутида или 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) хлорид натрия в качестве средства для обеспечения изотоничности, d) буфер, е) по меньшей мере 60% воды и f) гистидин. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция

композиция содержит: а) семаглутид, как, например, 0,01—3,5 мг/мл семаглутида или 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 2—12 мг/мл хлорида натрия, как, например, 3—12 мг/мл, как, например, 4—12 мг/мл, как, например, 5—12 мг/мл, как, например, 6—12 мг/мл, как, например, 7—12 мг/мл, как, например, 8—12 мг/мл, как, например, 8,1—12 мг/мл, как, например, 8,2—12 мг/мл хлорида натрия d) буфер, е) по меньшей мере 60% воды и f) гистидин.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит: а) семаглутид, как, например, 0,1—10 мг/мл семаглутида или 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 5,0—5,0 мг/мл хлорида натрия, как, например, 5,4 или 6,7 мг/мл, d) буфер, е) по меньшей мере 60% воды и f) гистидин.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит: а) семаглутид, как, например, 0,1—10 мг/мл семаглутида или 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) хлорид натрия, d) фосфат, е) воду для инъекции, f) гистидин и необязательно NaOH/HCl для достижения pH 7—8, такого как pH 7,4.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит: а) семаглутид, как, например, 0,1—10 мг/мл семаглутида или 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) приблизительно 6,4 мг/мл хлорида натрия, как, например, 6,7—12 мг/мл, как, например, 6,72—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфер, е) по меньшей мере 60% воды и f) гистидин.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и

указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) 3,2 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 97% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,25 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 97% воды (как, например, 97—99%), необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, такого как ацетат натрия или уксусная кислота, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.



таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,2—9,5 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция

5 необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,2—9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного

10 или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) 3,2 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция состоит или фактически состоит из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 97% воды (как, например, 97—99%), необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких

35

как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему жидкую фармацевтическую композицию, состоящую или фактически состоящую из а) семаглутида, необязательно  
5 b) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8, и устройства для осуществления инъекции, содержащего иглу, такого как предварительно заполненный  
10 шприц, для введения указанной композиции субъекту.

В некоторых вариантах осуществления концентрация семаглутида составляет 0,5—10 мг/мл или 0,01—3,5 мг/мл указанной жидкой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления концентрация семаглутида составляет 0,5 мг/мл, альтернативно 1 мг/мл, альтернативно 1,5 мг/мл, альтернативно 2 мг/мл,  
15 альтернативно 2,5 мг/мл, альтернативно 3 мг/мл, альтернативно 3,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация семаглутида составляет 3,2 мг/мл в указанной жидкой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления семаглутид находится в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция  
20 представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере 60% вес/вес воды, как, например, по меньшей мере 70% вес/вес воды или по меньшей мере 80% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере 97% вес/вес воды, как, например, по меньшей мере 98% вес/вес воды. В некоторых вариантах  
25 осуществления жидкая фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, содержащий 97—99% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, содержащий 97—98% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит буфер. В некоторых вариантах  
30 осуществления буфер присутствует в концентрации 0,01—50 мМ в указанной композиции. В некоторых вариантах осуществления буфер представляет собой фосфатный буфер. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер выбран из группы, состоящей из натрий-дигидрофосфатного, динатрий-гидрофосфатного и натрий-фосфатного буферов. В некоторых вариантах осуществления фосфатный  
35 буфер представляет собой динатрия гидрофосфата дигидрат. В некоторых вариантах осуществления концентрация фосфатного буфера составляет 1—2 мг/мл, альтернативно 1,1—1,9 мг/мл, альтернативно 1,2—1,7 мг/мл, альтернативно 1,3—

1,6 мг/мл, альтернативно 1,4—1,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация указанного фосфатного буфера составляет 1,42 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит одно или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, такой как ацетат натрия или уксусная кислота. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция не содержит консерванта. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция характеризуется pH в диапазоне 6,0—10,0, альтернативно 7—8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция характеризуется pH 7,4. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция предназначена для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция предназначена для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция предназначена для применения в устройстве для осуществления инъекции. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция вызывает боль слабой или очень слабой интенсивности при введении пациенту посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция вызывает боль очень слабой интенсивности при введении пациенту посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция характеризуется баллом по VAS ниже 33, альтернативно ниже 16 при введении пациенту посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция характеризуется баллом по VAS ниже 20, альтернативно ниже 15, альтернативно ниже 10 при введении пациенту посредством инъекции.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, дополнительно содержащей гистидин. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина составляет 0,5—100 мМ, альтернативно 0,5—50 мМ, альтернативно 0,5—20 мМ, альтернативно 0,5—15 мМ, альтернативно 0,5—10 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина составляет 2—100 мМ, альтернативно 2—50 мМ, альтернативно 2—20 мМ, альтернативно 2—15 мМ, альтернативно 2—10 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина составляет 5—100 мМ, альтернативно 5—50 мМ, альтернативно 5—20 мМ, альтернативно 5—15 мМ, альтернативно 5—10 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация гистидина составляет 10—100 мМ, альтернативно 10—50 мМ, альтернативно 10—20 мМ, альтернативно 10—15 мМ. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, где при хранении образуется меньше примесей. В

некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, где при хранении образуется меньше HMWP. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, где при хранении образуется меньше гидрофобных примесей 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, где при хранении образуется меньше гидрофобных примесей 2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, где достигнуто улучшенной химической стабильности композиции.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, более 6,4 мг/мл хлорида натрия и 1—2 мг/мл фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, которая фактически не содержит

15 фенол, при этом композиция содержит 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, более 6,4 мг/мл хлорида натрия и 1—2 мг/мл фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия и 1—2 мг/мл фосфатного буфера. В

20 некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, более 6,4 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1—2 мг/мл фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, которая фактически

25 не содержит фенол, при этом композиция содержит 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, более 6,4 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1—2 мг/мл фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1—2 мг/мл

30 фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия и 1—2 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,5—

35 3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1—2 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой

фармацевтической композиции, содержащей 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 8,25 мг/мл хлорида натрия и 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,5—  
5 3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 8,25 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления  
10 настоящее изобретение относится к набору, содержащему жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и устройство для осуществления инъекции для введения указанной композиции субъекту. В некоторых вариантах осуществления устройство для осуществления инъекции выбрано из группы, состоящей из шприц-ручки с длительным сроком эксплуатации и предварительно заполненной шприц-ручки.  
15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и устройство для осуществления инъекции, содержащее иглу, такое как предварительно заполненный шприц, для введения указанной композиции субъекту.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в  
20 медицине. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения при лечении и/или предупреждении диабета, ожирения, NASH, болезни Альцгеймера и/или сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления  
25 настоящее изобретение относится к способу предупреждения или лечения диабета или ожирения, где жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом субъекту.

#### **Фармацевтические композиции**

Термины «фармацевтическая композиция» и «композиция» в данном документе  
30 применяют взаимозаменяемо, и они относятся к фармацевтическим композициям, подходящим для введения нуждающемуся в этом субъекту.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 0,01—100 мг/мл семаглутида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 0,1—  
50 мг/мл, как, например, 0,5—25 мг/мл или 1—15 мг/мл, семаглутида. В некоторых  
35 вариантах осуществления композиция содержит 0,1—10 мг/мл, как, например, 0,5—3,5 мг/мл или 1—2 мг/мл, семаглутида, как, например, от 0,5 до 2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 0,01—10 мг/мл, как, например, 0,01—

3,5 мг/мл, семаглутида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более 9 мг/мл, как, например, не более 8 мг/мл или не более 7 мг/мл, семаглутида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более 6 мг/мл, как, например, не более 5 мг/мл или не более 4 мг/мл, семаглутида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более 3 мг/мл, как, например, не более 2 мг/мл или не более 1 мг/мл, семаглутида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 0,01 мг/мл, как, например, по меньшей мере 0,02 мг/мл или 0,05 мг/мл, семаглутида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,34 мг/мл семаглутида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 3,2 мг/мл семаглутида.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению характеризуется рН в диапазоне 3—10, как, например, рН 6—10 или 6—9. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению характеризуется рН в диапазоне рН 6,5—8,5, как, например, рН 7,0—8,2 или 7,0—7,8. В некоторых вариантах осуществления рН измеряют при 25°C.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит средство для обеспечения изотоничности, такое как пропиленгликоль или хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления средство для обеспечения изотоничности представляет собой пропиленгликоль и/или хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления средство для обеспечения изотоничности не является пропиленгликолем.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению не содержит пропиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению не содержит дополнительные средства для обеспечения изотоничности.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—12, альтернативно 7—12, альтернативно 7,5—12, альтернативно 8—12, альтернативно 8,2—12, альтернативно 8,25—12 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—9,5, альтернативно 7—9,5, альтернативно 7,5—9,5, альтернативно 8—9,5, альтернативно 8,2—9,5, альтернативно 8,25—9,5 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—9, альтернативно 7—9, альтернативно 7,5—9, альтернативно 8—9, альтернативно 8,2—9, альтернативно 8,25—9 мг/мл хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—8,5, альтернативно 7—8,5,

альтернативно 7,5—8,5, альтернативно 8—8,5, альтернативно 8,2—8,5, альтернативно 8,25—8,5 мг/мл хлорида натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—12 мг/мл, как, например, 7—12 мг/мл или 7,5—12 мг/мл, хлорида натрия.

5 В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 8—12 мг/мл, как, например, 8,2—12 мг/мл или 8,25—12 мг/мл, хлорида натрия.

10 В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—9,5 мг/мл, как, например, 7—9,5 мг/мл или 7,5—9,5 мг/мл, хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 8—9,5 мг/мл, как, например, 8,2—9,5 мг/мл или 8,25—9,5 мг/мл, хлорида натрия.

15 В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—9 мг/мл, как, например, 7—9 мг/мл или 7,5—9 мг/мл, хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 8—9 мг/мл, как, например, 8,2—9 мг/мл или 8,25—9 мг/мл, хлорида натрия.

20 В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—8,5, как, например, 7—8,5 или 7,5—8,5 мг/мл, хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 8—8,5, как, например, 8,2—8,5 или 8,25—8,5 мг/мл, хлорида натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 5—6,2, как, например, 5,2—6,2 или 5,3—6,2 мг/мл, хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 5—6, как, например, 5,2—6 или 5,3—6 мг/мл, хлорида натрия.

25 В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—7,9, как, например, 6,6—7,9 или 6,7—7,9 мг/мл, хлорида натрия. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 6,5—7,8, как, например, 6,6—7,8 или 6,7—7,8 мг/мл, хлорида натрия.

30 В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит 5,4 или 6,72 мг/мл хлорида натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит буфер, такой как фосфатный буфер, TRIS, или не содержит буфера. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер, такой как динатрий-гидрофосфатный.

35 В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению не содержит консерванта. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению фактически не содержит консерванта.

Композиция по настоящему изобретению находится в виде жидкой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция представляет собой раствор или суспензию. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению находится в виде раствора, такого как водный раствор. В некоторых вариантах осуществления термин «водный раствор», применяемый в настоящем документе, относится к раствору, содержащему по меньшей мере 60% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит 60—99% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит по меньшей мере 75% вес/вес воды, как, например, по меньшей мере 80% вес/вес воды или по меньшей мере 85% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит по меньшей мере 90% вес/вес воды, как, например, по меньшей мере 92% вес/вес воды или по меньшей мере 94% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит по меньшей мере 97% вес/вес воды, как, например, по меньшей мере 98% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит 97—98% вес/вес воды. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция получена путем растворения порошка, такого как лиофилизированный или высушенный распылением порошок.

#### **Семаглутид**

Семаглутид, представляющий собой пептид на основе GLP-1, можно получить, как описано в WO2006/097537, пример 4. Семаглутид также известен как N6.26-{18-[N-(17-карбоксихептадеcanoил)-L-γ-глутамил]-10-оксо-3,6,12,15-тетраокса-9,18-диазаоктадеcanoил}-[8-(2-амино-2-пропановая кислота),34-L-аргинин]глюкагоноподобный пептид человека 1(7-37), см. WHO Drug Information Vol. 24, No. 1, 2010. В некоторых вариантах осуществления семаглутид может присутствовать в композиции в своей полностью или частично ионизированной форме; например, одна или более групп карбоновой кислоты (-COOH) могут быть депротонированными с превращением карбоксилатную группу (-COO-), и/или одна или более аминогрупп (-NH<sub>2</sub>) могут быть протонированы с превращением в группу -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления семаглутид добавлен в композицию в форме соли. В некоторых вариантах осуществления семаглутид может быть получен рекомбинантным путем. В некоторых вариантах осуществления семаглутид может быть получен синтетическим путем.

#### **Введение и наборы**

В некоторых вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению предназначена для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для подкожного введения.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению предназначена для введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению предназначена для введения один раз в день, один раз в два или один раз в три дня.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию, определенную в настоящем документе, и инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления инструкции по применению включают вкладыш в упаковку лекарственного средства.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию, определенную в настоящем документе, и устройство для осуществления инъекции. В некоторых вариантах осуществления устройство для осуществления инъекции выбрано из группы, состоящей из шприц-ручки с длительным сроком эксплуатации и предварительно заполненной шприц-ручки. Примерами шприц-ручек с длительным сроком  
15 эксплуатации являются NovoPen® 4 или NovoPen® 5 (обе от Novo Nordisk A/S, Дания). Примером предварительно заполненной шприц-ручки является FlexPen® (Novo Nordisk A/S, Дания).

#### **Показания**

20 В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению предназначены для применения в медицине. В некоторых вариантах осуществления композицию по настоящему изобретению можно применять для следующих видов терапевтического лечения:

(i) предупреждение и/или лечение всех форм диабета, таких как гипергликемия, диабет типа 2, нарушение толерантности к глюкозе, диабет типа 1,  
25 инсулинонезависимый диабет, MODY (диабет взрослого типа у молодых), гестационный диабет и/или для снижения уровня HbA<sub>1c</sub>;

(ii) задержка или предупреждение прогрессирования диабетического заболевания, как, например, прогрессирования диабета типа 2, задержка прогрессирования нарушения толерантности к глюкозе (IGT) до инсулинозависимого  
30 диабета типа 2 и/или задержка прогрессирования инсулинонезависимого диабета типа 2 до инсулинозависимого диабета типа 2;

(iii) предупреждение и/или лечение нарушений потребления пищи, таких как ожирение, например, путем уменьшения потребления пищи, снижения веса тела, подавления аппетита, вызывания чувства сытости; лечения или предупреждения  
35 компульсивного переедания, нервной булимии и/или ожирения, вызванного введением антипсихотического средства или стероида; снижения перистальтики желудка и/или задержки опорожнения желудка;

(iv) предупреждения и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, например задержки или уменьшения тяжести значительного нежелательного сердечно-сосудистого явления (MACE), выбранного из группы, состоящей из летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации, госпитализации по 5 поводу нестабильной стенокардии и госпитализации по поводу сердечной недостаточности;

(v) предупреждение и/или лечение NASH;

(vi) предупреждение и/или лечение болезни Альцгеймера.

10 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). В еще одном дополнительном конкретном аспекте показание представляет собой (v). В еще одном 15 дополнительном конкретном аспекте показание представляет собой (vi). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой сахарный диабет типа 2 и/или ожирение.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение включает предупреждение, лечение, уменьшение интенсивности и/или индуцирование при 20 одном или более из заболеваний или состояний, определенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (i) и (iii). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (ii) и (iii). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает введение эффективного количества пептида на основе GLP-1. В некоторых вариантах 25 осуществления настоящее изобретение относится к введению эффективного количества пептида на основе GLP-1.

Как правило, все субъекты, страдающие ожирением, также считаются страдающими избыточным весом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения ожирения. В некоторых 30 вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению композиции для лечения или предупреждения ожирения. В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий ожирением, представляет собой человека, такого как взрослый человек или человек детского возраста (включая младенцев, детей и подростков). Индекс массы тела (BMI) представляет собой показатель жировой массы 35 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, страдающего ожирением, может иметь  $BMI \geq 30$ ; при этом данный субъект может также обозначаться

как имеющий ожирение. В 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  $\geq 40$ .

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения возникновения избыточного веса, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению композиции для лечения или предупреждения возникновения избыточного веса, необязательно в присутствии по 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 (включая младенцев, детей и подростков). В некоторых вариантах осуществления субъект, представляющий собой человека, страдающий избыточным весом, может иметь BMI  $\geq 25$ , как, например, BMI  $\geq 27$ . 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  $< 30$ . В некоторых вариантах осуществления сопутствующая патология, связанная с весом, выбрана из группы, состоящей из гипертензии, сахарного диабета (такого как сахарный диабет типа 2), дислипидемии, высокого уровня холестерина и обструктивного апноэ во сне.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения веса тела. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению композиции по настоящему изобретению для снижения веса тела. Человек, вес тела которого необходимо снизить, в соответствии с настоящим изобретением может иметь BMI  $\geq 25$ , как, например, BMI  $\geq 27$  или BMI  $\geq 30$ . В некоторых вариантах осуществления человек, вес тела которого необходимо снизить, в соответствии с настоящим изобретением может иметь BMI  $\geq 35$  или BMI  $\geq 40$ . Термин «снижение веса тела» может включать лечение или предотвращение ожирения и/или избыточного веса.

В некоторых вариантах осуществления, как используется в данном документе, конкретные значения, представленные в отношении чисел или интервалов, могут пониматься как конкретное значение или как приблизительно конкретное значение (например, плюс или минус 10 процентов от конкретного значения).

### Варианты осуществления настоящего изобретения

Ниже приведены неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения.

- 5 1. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая семаглутид, не более 0,1% (вес/вес) фенола и более 6,4 мг/мл хлорида натрия.
2. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая семаглутид, не более 0,1% (вес/вес) фенола и более 6,4 мг/мл хлорида натрия и дополнительно необязательно содержащая гистидин.
- 10 3. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, с) буфера, d) по меньшей мере 60% воды, необязательно e) гистидина, необязательно f) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 15 4. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 20 5. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 25 6. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 30 7. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно g) одного или более средств для
- 35

регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

5 8. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) 3,2 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

10 9. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 97% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

15 10. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,25 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 97% воды (как, например, 97—99%), необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

25 11. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, такого как ацетат натрия или уксусная кислота, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

30 12. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

35 13. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, е) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования рН, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется рН 6—10, таким как 7—8.

14. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 5
15. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 10
16. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 15
17. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) 3,2 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 20
18. Жидкая фармацевтическая композиция, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 97% воды (как, например, 97—99%), необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 25
19. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 30
20. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина,
- 35

необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

5 21. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

10 22. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно  
15 характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

23. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH,  
20 таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

24. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) 3,2 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH,  
25 таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

25. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида  
30 натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 97% воды, необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

26. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,25 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 97% воды (как, например, 97—99%), необязательно ф) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH,  
35

таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

5 27. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, f) гистидина, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, такого как ацетат натрия или уксусная кислота, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

10 28. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

15 29. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

20 30. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

25 31. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—12 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

30 32. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) 0,5—10 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) 8,1—8,9 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

35 33. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) 3,2 мг/мл семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно г)

одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.

- 5 34. Жидкая фармацевтическая композиция, состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 97% воды (как, например, 97—99%), необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8.
- 10 35. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая не более 0,09, альтернативно 0,08, альтернативно 0,07, альтернативно 0,06, альтернативно 0,05, альтернативно 0,04, альтернативно 0,03, альтернативно 0,02, альтернативно 0,01% (вес/вес) фенола.
- 15 36. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где жидкая композиция фактически не содержит фенол.
37. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, не содержащая фенол.
- 20 38. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая более 7,0, альтернативно более 7,2, альтернативно более 7,5, альтернативно более 7,7, альтернативно более 8, альтернативно более 8,2, альтернативно более 8,25 мг/мл хлорида натрия.
39. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 7—12, альтернативно 7,5—12, альтернативно 8—12 мг/мл хлорида натрия.
- 25 40. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 7—9,5, альтернативно 7—9, альтернативно 7—8,25 мг/мл хлорида натрия.
- 30 41. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 7—10, альтернативно 7—9,5, альтернативно 8—9, альтернативно 8,1—8,9, альтернативно 8,1—8,8, альтернативно 8,2—8,7, альтернативно 8,2—8,6, альтернативно 8,2—8,5, альтернативно 8,2—8,4, альтернативно 8,2—8,3 мг/мл хлорида натрия.
42. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 7—10, как, например, 7—9,5 или 8—9 мг/мл, хлорида натрия.
- 35 43. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 8,1—8,9, как, например, 8,1—8,8 или 8,2—8,7 мг/мл, хлорида натрия.

44. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 8,2—8,6 или 8,2—8,5 мг/мл хлорида натрия.
45. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 8,2—8,4 или 8,2—8,3 мг/мл хлорида натрия.
- 5 46. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 8,25 мг/мл хлорида натрия.
47. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция
- a. предназначена для парентерального введения;
- 10 b. представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере 60% вес/вес воды; или
- c. дополнительно содержит буфер.
48. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где концентрация семаглутида составляет 0,5—10 мг/мл или 0,01—
- 15 3,5 мг/мл в указанной композиции.
49. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где концентрация семаглутида составляет 0,5 мг/мл, альтернативно 1 мг/мл, альтернативно 1,5 мг/мл, альтернативно 2 мг/мл, альтернативно 2,5 мг/мл, альтернативно 3 мг/мл, альтернативно 3,5 мг/мл.
- 20 50. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где концентрация семаглутида составляет 3,2 мг/мл.
51. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид находится в виде фармацевтически приемлемой соли.
- 25 52. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере 60% вес/вес воды, как, например, по меньшей мере 70% вес/вес воды или по меньшей мере 80% вес/вес воды.
53. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов
- 30 осуществления, где указанная композиция представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере 97% вес/вес воды, как, например, по меньшей мере 98% вес/вес воды.
54. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция представляет собой водный раствор,
- 35 содержащий 97—99% вес/вес воды.

55. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная жидкая фармацевтическая композиция содержит буфер.
56. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный буфер присутствует в концентрации 0,01—50 мМ указанной композиции.
57. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный буфер представляет собой фосфатный буфер.
58. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный фосфатный буфер выбран из группы, состоящей из натрий-дигидрофосфатного, динатрий-гидрофосфатного и натрий-фосфатного буферов.
59. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фосфатный буфер представляет собой динатрия гидрофосфата дигидрат.
60. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где концентрация указанного фосфатного буфера составляет 1—2 мг/мл, альтернативно 1,1—1,9 мг/мл, альтернативно 1,2—1,7 мг/мл, альтернативно 1,3—1,6 мг/мл, альтернативно 1,4—1,5 мг/мл.
61. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где концентрация указанного фосфатного буфера составляет 1,42 мг/мл.
62. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция содержит одно или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат.
63. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция не содержит консервант.
64. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция характеризуется pH в диапазоне 6,0—10,0, альтернативно 7—8.
65. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция характеризуется pH 7,4.
66. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция предназначена для парентерального введения.

67. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция предназначена для подкожного введения.
- 5 68. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в устройстве для осуществления инъекции.
69. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция вызывает боль слабой или очень слабой интенсивности при введении пациенту посредством инъекции.
- 10 70. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция вызывает боль очень слабой интенсивности при введении пациенту посредством инъекции.
71. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция характеризуется баллом по VAS ниже 33, альтернативно ниже 16 при введении пациенту посредством инъекции.
- 15 72. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная композиция характеризуется баллом по VAS ниже 20, альтернативно ниже 15, альтернативно ниже 10 при введении пациенту посредством инъекции.
73. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая гистидин.
- 20 74. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 73, где концентрация гистидина составляет 0,5—100 мМ, альтернативно 0,5—50 мМ, альтернативно 0,5—20 мМ, альтернативно 0,5—15 мМ, альтернативно 0,5—10 мМ.
75. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где при хранении образуется меньше примесей.
- 25 76. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где при хранении образуется меньше НМWP.
77. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где при хранении образуется меньше гидрофобных примесей 1.
- 30 78. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где при хранении образуется меньше гидрофобных примесей 2.
79. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где достигнуто улучшенной химической стабильности композиции.
- 35 80. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия и 1—2 мг/мл фосфатного буфера.

81. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1—2 мг/мл фосфатного буфера.
- 5 82. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия и 1—2 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата.
83. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 7—9 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1—2 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата.
- 10 84. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 8,25 мг/мл хлорида натрия и 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата.
85. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, не более 0,1% (вес/вес) фенола, 8,25 мг/мл хлорида натрия, 0,5—10 мМ гистидина и 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата.
- 15 86. Набор, содержащий жидкую фармацевтическую композицию по любому из предыдущих вариантов осуществления и инструкции по применению.
87. Набор, содержащий жидкую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1—85 и устройство для осуществления инъекции для введения указанной композиции субъекту.
- 20 88. Набор по варианту осуществления 87, где указанное устройство для осуществления инъекции выбрано из группы, состоящей из шприц-ручки с длительным сроком эксплуатации и предварительно заполненной шприц-ручки.
89. Набор, содержащий жидкую фармацевтическую композицию по любому из предыдущих вариантов осуществления и устройство для осуществления инъекции, содержащее иглу, такое как предварительно заполненный шприц, для введения указанной композиции субъекту.
- 25 90. Набор, содержащий жидкую фармацевтическую композицию, фактически состоящую из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8, и устройства для осуществления инъекции, содержащего иглу, такого как предварительно заполненный шприц, для введения указанной композиции субъекту.
- 30 91. Набор, содержащий жидкую фармацевтическую композицию, состоящую из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл
- 35

- хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат, и указанная композиция необязательно характеризуется pH 6—10, таким как 7—8, и устройства для осуществления инъекции, содержащего иглу, такого как
- 5 предварительно заполненный шприц, для введения указанной композиции субъекту.
92. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1—85 для применения в медицине.
93. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов
- 10 осуществления 1—85 для применения при лечении и/или предупреждении диабета, ожирения, болезни Альцгеймера, NASH и/или сердечно-сосудистых заболеваний.
94. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1—85 для применения при лечении и/или предупреждении болезни Альцгеймера.
- 15 95. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1—85 для применения при лечении и/или предупреждении болезни Альцгеймера, NASH и/или сердечно-сосудистых заболеваний.
96. Способ предупреждения или лечения диабета или ожирения, где жидкую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1—85
- 20 вводят нуждающемуся в этом субъекту.
97. Способ предупреждения или лечения болезни Альцгеймера, NASH и/или сердечно-сосудистых заболеваний, где жидкую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1—85 вводят нуждающемуся в этом субъекту.

### Примеры

25 Перечень сокращений

SDD: устройство с однократной дозой

VAS: визуальная аналоговая шкала

WFI: вода для инъекции

q.s.: в достаточном количестве

30 Общие способы

Получение композиций на основе семаглутида для клинического исследования

- Композиции на основе семаглутида получали путем растворения буфера (динатрия гидрофосфата дигидрата), средства для обеспечения изотоничности (пропиленгликоля или хлорида натрия), фенола (необязательно) в воде. Доводили pH
- 35 буферного раствора до 7,4 путем добавления гидроксида натрия и/или соляной кислоты. В вышеуказанном растворяли семаглутид, pH доводили до 7,4 с использованием гидроксида натрия и/или соляной кислоты, и, наконец, композицию

стерилизовали фильтрацией через стерильный фильтр с порами 0,22 мкм. Композиции на основе семаглутида вносили в предварительно заполненный шприц или картридж. Все композиции на основе семаглутида характеризовались приемлемой стабильностью в течение срока годности и в условиях использования.

#### 5 Схема клинического исследования

Тестируемые композиции получали так, как описано в разделе «Получение композиций на основе семаглутида для клинического исследования».

10 Были проведены одноцентровые, перекрестные, рандомизированные, двойные слепые исследования на здоровых мужчинах и женщинах, в которых сравнивали ощущение боли в месте инъекции для указанных продуктов (см. таблицы 2 и 4) при применении обоих продуктов для подкожной доставки 0,25 мг семаглутида. Субъектов рандомизировали по схеме 2×2 равномерно на 4 последовательности применения продукта и участка инъекции, как показано в таблице 1.

**Таблица 1. Продукт и сторона инъекции в брюшную полость на курс лечения.**

15 ФОРМА В: состав В, который описан в таблицах 2 и 4. ФОРМА С/D: состав С или D, которые описаны в таблицах 2 или 4.

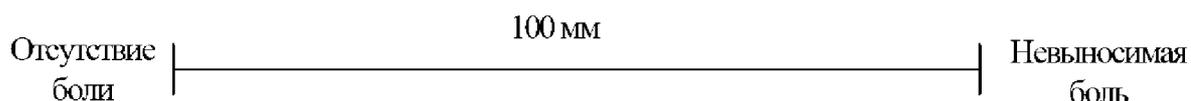
| Короткое условное обозначение средства лечения                           | Длиннное условное обозначение средства лечения | Необходимое соотношение |
|--|--|-------------------------|
| <b>Первая инъекция с правой стороны, вторая инъекция с левой стороны</b> |  |                         |
| А  | ФОРМА С/D (справа), затем ФОРМА В (слева)      | 1                       |
| С  | ФОРМА В (справа), затем ФОРМА С/D (слева)      | 1                       |
| <b>Первая инъекция с левой стороны, вторая инъекция с правой стороны</b> |  |                         |
| В  | ФОРМА С/D (слева), затем ФОРМА В (справа)      | 1                       |
| Д  | ФОРМА В (слева), затем ФОРМА С/D (справа)      | 1                       |

20 Согласно инструкции сотрудник должен был выбрать место инъекции на заданной стороне от срединной линии, которое, по его мнению, исходя из результатов визуального осмотра и пальпации, имело максимальную толщину подкожно-жировой клетчатки. Инъекцию продукта ФОРМА С/D выполняли так, как описано в инструкции по применению шприц-ручки DV3396, т. е. без формирования приподнятой кожной складки. Инъекцию продукта ФОРМА В выполняли так, как описано в инструкции по применению шприц-ручки PDS290 и инструкции по применению иглы Ypsomed Clickfine  
25 AutoProtect, 8 мм х 29-го калибра.

Субъекты получали две (2) однократные дозы по 0,25 мг семаглутида в день один (1). Два (2) продукта вводили с интервалом по меньшей мере 30 минут в переднюю часть брюшной стенки на противоположных сторонах от срединной линии.

Первую дозу вводили следующим образом. Допущенный к рандомизационным кодам сотрудник, находившийся в исследовательском помещении, запускал таймер, когда другой допущенный к рандомизационным кодам сотрудник начинал инъекцию. Таймер располагали так, чтобы он не был виден субъекту. Не допущенный к рандомизационным кодам сотрудник не присутствовал в комнате в процессе введения дозы. Сразу же после введения дозы допущенная к рандомизационным кодам команда выходила из помещения, и ее место занимала не допущенная к рандомизационным кодам команда. Это происходило в пределах момента времени «одна минута после инъекции».

Начиная с одной (1) минуты после каждой инъекции исследуемого лекарственного средства, субъектами заполнялись сведения об интенсивности боли в месте инъекции по VAS, регистрируя интенсивность боли, испытываемой в первую минуту после инъекции. Согласно инструкции субъекты должны были провести вертикальную линию на VAS (100 мм); конечными точками были «отсутствие боли» и «невыносимая боль». Ниже представлены результаты по VAS. Регистрировали расстояние (мм) между конечной точкой «отсутствие боли» и вертикальной линией по VAS. VAS является хорошо проверенным инструментом для оценки боли в месте инъекции ((Williamson A1, Hoggart B. "Pain: a review of three commonly used pain rating scales." J Clin Nurs. 2005 Aug;14(7):798—804.)).



По меньшей мере через 30 минут после первой инъекции, после подтверждения от субъекта, что боль полностью исчезла (чтобы не исказить оценку последней инъекции), таймер сбрасывали и осуществляли последнюю инъекцию. Каждому субъекту две (2) инъекции семаглутида осуществлял один и тот же сотрудник. Если боль не исчезала через 30 минут, другую попытку предпринимали через 60 минут. Если в тот момент все еще присутствовала боль, дальнейшие попытки не предпринимались.

После последней инъекции осуществляли такое же измерение, как и после первой инъекции, как описано выше. Субъектам не разрешали сверяться со своими предыдущими оценками.

Всего было протестировано 100 субъектов, и оценка по VAS представлена в виде среднего значения от полученных баллов по VAS. С помощью данных,

полученных в ходе фактического испытания и статистической обработки, рассчитывали категорию боли, которая лучше всего соответствовала заданному баллу по VAS, как показано ниже. Категория «очень тяжелая» не использовалась и не могла быть охарактеризована, как и баллы по VAS выше 83.



5

#### Получение композиций на основе семаглутида для исследования стабильности

Если не указано иное, композиции на основе семаглутида получали путем растворения буфера (динатрия гидрофосфата дигидрата), средства для обеспечения изотоничности (хлорида натрия) и необязательно стабилизатора (гистидина) в воде. В вышеуказанном растворяли семаглутид, pH доводили до 7,4 с использованием гидроксида натрия и/или соляной кислоты, и, наконец, композицию стерилизовали фильтрацией через стерильный фильтр с порами 0,22 мкм. Композицию, содержащую семаглутид и необязательно гистидин, добавляли в предварительно заполненный шприц (Опρι № 7600002.8506).

#### 15 Анализ (I): определение содержания высокомолекулярных белков (HMWP) в композициях на основе семаглутида

Определение содержания HMWP проводили с помощью эксклюзионной хроматографии (SE-HPLC) с использованием колонки Waters Insulin HMWP с подвижной фазой на основе хлорида натрия, фосфата натрия, фосфорной кислоты и изопропанола с помощью изократического элюирования и выявления при 280 нм. Содержание HMWP приведено в % в виде объединенной площади хроматографических пиков, элюирующихся раньше, чем пик мономера семаглутида (т. е. пиков HMWP), относительно общей площади пиков HMWP и мономера семаглутида.

#### 25 Анализ (II): определение гидрофобных примесей 1 и 2, гидрофильных примесей и суммарных примесей в композициях на основе семаглутида

Определение гидрофобных примесей 1 и 2, гидрофильных примесей и суммарных примесей в композициях на основе семаглутида выполняли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC). Метод RP-HPLC выполняли на колонке Kinetex C18, начиная с изократического элюирования с последующим градиентным элюированием с использованием элюента А (90% 0,09 М фосфатного буфера, pH 3,6 и 10% ацетонитрила) и элюента В (60% ацетонитрила и 20% изопропанола) от примерно

30

50:50 до 10:90 и обратно до примерно 50:50 соотношения А:В. Выявление проводили при 210 нм.

Суммарные примеси рассчитывали в виде площади всех пиков родственных примесей семаглутида по отношению к общей площади пиков семаглутида и родственных примесей семаглутида и выражали в процентах. Дополнительно суммарные примеси делили на три группы:

- гидрофильные примеси представлены пиками примесей, которые элюировались до семаглутида;
- гидрофобные примеси 1 представлены всеми пиками, которые элюировались между семаглутидом и началом второго линейного градиента на хроматограмме;
- гидрофобные примеси 2 представлены всеми пиками, которые элюировались между концом первого изократического элюирования на хроматограмме и началом третьего линейного градиента.

Данные три группы примесей по отдельности выражены в процентах по отношению к общей площади всех пиков, связанных с семаглутидом.

Пример 1. Клиническое исследование, в котором сравнивали одобренный состав Ozempic® и новый состав в SDD

Цель. Протестировать и сравнить новый состав в SDD с одобренным составом Ozempic®.

Исследование проводили так, как описано в разделе «Схема клинического исследования». Сравнивали следующие два продукта – продукт ФОРМА В (состав В (Ozempic®), PDS290) и продукт ФОРМА С (состав С, DV3396). Композиции представлены в таблице 2. Помимо разницы в концентрации семаглутида, из состава С был удален консервант (фенол), так как продукт предназначен для однократных инъекций. Для регулирования тоничности состава после удаления фенола содержание пропиленгликоля регулировали от 14,0 мг/мл до 18,5 мг/мл. Изменения в композиции выделены жирным шрифтом.

**Таблица 2. Изменения в композиции по сравнению с 1,34 мг/мл семаглутида**

| Название ингредиента           | Состав В (PDS290) | Состав С (DV3396) | Функциональный ингредиент |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| Семаглутид                     | 1,34 мг/мл        | <b>0,5 мг/мл</b>  | Действующее вещество      |
| Динатрия гидрофосфата дигидрат | 1,42 мг/мл        | 1,42 мг/мл        | Буферное средство         |
| Пропиленгликоль                | 14,0 мг/мл        | <b>18,5 мг/мл</b> | Средство для обеспечения  |

|                        |            |                     |                       |
|------------------------|------------|---------------------|-----------------------|
|                        |            |                     | изотоничности         |
| Фенол                  | 5,50 мг/мл | <b>Не применимо</b> | Консервант            |
| Соляная кислота, 2 н.  | q.s        | q.s                 | Регулирование pH      |
| Гидроксид натрия, 2 н. | q.s        | q.s                 | Регулирование pH      |
| WFI                    | До 1,00 мл | До 1,00 мл          | Растворенное вещество |
| pH                     | 7,4        | 7,4                 |                       |

**Таблица 3. Баллы по VAS**

| Состав            | Балл по VAS | Интенсивность боли |
|-------------------|-------------|--------------------|
| Состав В (PDS290) | 4,4         | Очень легкая       |
| Состав С (DV3396) | 35,1        | Умеренная          |

5 Получили баллы по VAS, которые приведены в таблице 3. Низкий балл по VAS ассоциирован со слабым ощущением боли. В случае продукта ФОРМА В получали балл по VAS, равный 4,4 мм (очень легкая интенсивность боли), тогда как в случае продукта ФОРМА С получали балл по VAS, равный 35,1 мм (умеренная интенсивность боли). Из данных результатов видно, что субъекты испытывали повышенную боль при инъекции в случае продукта ФОРМА С по сравнению с продуктом ФОРМА В.

10 Пример 2. Клиническое исследование, в котором сравнивали одобренный состав Ozempic® и новый улучшенный состав в SDD

Цель. Протестировать и сравнить новый улучшенный состав в SDD с одобренным составом Ozempic®.

15 Исследование проводили так, как описано в разделе «Схема клинического исследования». Сравнивали следующие два продукта – продукт ФОРМА В (состав В (Ozempic®), PDS290) и продукт ФОРМА D (состав D, DV3396). Разработан новый состав на основе семаглутида в виде однократной дозы, характеризующийся приемлемой физической и химической стабильностью. Оптимизированный состав (названный составом D) содержит хлорид натрия (8,25 мг/мл для достижения  
20 тоничности) вместо пропиленгликоля. Композиции представлены в таблице 4.

Таблица 4. Изменения в композиции по сравнению с 1,34 мг/мл семаглутида

| Название ингредиента           | Состав В (PDS290) | Состав D (DV3396) | Функциональный ингредиент              |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|--|
| Семаглутид                     | 1,34 мг/мл        | 0,5 мг/мл         | Действующее вещество                   |
| Динатрия гидрофосфата дигидрат | 1,42 мг/мл        | 1,42 мг/мл        | Буферное средство                      |
| Пропиленгликоль                | 14,0 мг/мл        | Не применимо      | Средство для обеспечения изотоничности |
| Хлорид натрия                  | Не применимо      | 8,25 мг/мл        | Средство для обеспечения изотоничности |
| Фенол                          | 5,50 мг/мл        | Не применимо      | Консервант                             |
| Соляная кислота, 2 н.          | q.s               | q.s               | Регулирование pH                       |
| Гидроксид натрия, 2 н.         | q.s               | q.s               | Регулирование pH                       |
| WFI                            | До 1,00 мл        | До 1,00 мл        | Растворенное вещество                  |
| pH                             | 7,4               | 7,4               |  |

Таблица 5. Баллы по VAS

| Состав            | Балл по VAS | Интенсивность боли |
|-------------------|-------------|--------------------|
| Состав В (PDS290) | 5,7         | Очень легкая       |
| Состав D (DV3396) | 8,3         | Очень легкая       |

- 5 Получили баллы по VAS, которые приведены в таблице 5. В случае продукта ФОРМА В получали балл по VAS, равный 5,7 мм (очень легкая интенсивность боли), и в случае продукта ФОРМА D получали балл по VAS, равный 8,3 мм (очень легкая интенсивность боли). Из данных результатов видно, что субъекты испытывали схожую, очень слабую боль при инъекции продукта ФОРМА D по сравнению с продуктом

ФОРМА В. Данные результаты свидетельствовали о том, что болевые ощущения при инъекции не зависят от применяемого устройства, но на болевые ощущения оказывают влияние различные составы, содержащие семаглутид.

Пример 3. Исследование стабильности (30 °С)

5 Композиции, содержащие семаглутид, получали так, как описано в разделе «Получение композиций на основе семаглутида для исследования стабильности», и тестировали с помощью анализа (I) и анализа (II) так, как описано в разделе «Общие способы». Тестируемые композиции содержали семаглутид (0,5 мг/мл), хлорид натрия (8,25 мг/мл), динатрия гидрофосфата дигидрат (1,42 мг/мл) и необязательно гистидин  
10 (0,5, 2 и 10 мг/мл), как указано в таблице 6, при pH 7,4 в водном растворе. Композиции добавляли в предварительно заполненный шприц с несъемной иглой (объем заполнения 0,5 мл). Заполненные шприцы хранили при 30°С и отслеживали химическую стабильность с течением времени. Химическую стабильность определяли путем измерения уровня образования HMWP, как описано в анализе (I), после  
15 хранения при 30°С; результаты представлены в таблице 7. Образование родственных примесей семаглутида определяли так, как описано для анализа (II), после хранения при 30°С; результаты представлены в таблицах 8—11.

**Таблица 6.** Композиции, протестированные в примере 3 и примере 4

| № композиции | Описание         |
|--------------|------------------|
| 1            | 0 мМ гистидина   |
| 2            | 0,5 мМ гистидина |
| 3            | 2 мМ гистидина   |
| 4            | 10 мМ гистидина  |

**Таблица 7.** Образование HMWP в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 30°С

| № композиции         | HMWP (%) |         |         |         |          |
|----------------------|----------|---------|---------|---------|----------|
|                      | 0 дней   | 15 дней | 31 день | 61 день | 150 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 0,1      | 0,3     | 0,4     | 0,9     | 1,0      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 0,1      | 0,2     | 0,3     | 0,7     | 1,1      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 0,1      | 0,2     | 0,3     | 0,6     | 0,8      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 0,1      | 0,2     | 0,2     | 0,4     | 0,5      |

Из результатов, представленных в таблице 7, видно, что если в композиции присутствует гистидин, в ходе хранения образуется меньше HMWP, по сравнению с партией, полученной без гистидина, максимальное снижение HMWP на ~50%  
25 наблюдали в промежутке с 31 дня и вплоть до 150 дней при добавлении 10 мМ

гистидина. Более низкая концентрация HMWP соответствует лучшей стабильности, т. е. композиция химически более стабильна в присутствии гистидина.

**Таблица 8.** Образование гидрофобных примесей 1 в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 30°C

| № композиции         | Гидрофобные примеси 1 (%) |         |         |         |          |
|----------------------|---------------------------|---------|---------|---------|----------|
|                      | 0 дней                    | 15 дней | 31 день | 61 день | 150 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 1,5                       | 1,6     | 1,9     | 2,2     | 3,9      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 1,5                       | 1,6     | 1,8     | 2,0     | 3,5      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 1,5                       | 1,6     | 1,7     | 2,1     | 3,4      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 1,5                       | 1,5     | 1,7     | 2,0     | 3,3      |

5

Из результатов, представленных в таблице 8, видно, что если в композиции присутствует гистидин, во время хранения образуется меньше гидрофобных примесей 1. Более низкая концентрация гидрофобных примесей 1 соответствует лучшей стабильности, т. е. композиция химически более стабильна в присутствии гистидина.

10 **Таблица 9.** Образование гидрофобных примесей 2 в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 30°C

| № композиции         | Гидрофобные примеси 2 (%) |         |         |         |          |
|----------------------|---------------------------|---------|---------|---------|----------|
|                      | 0 дней                    | 15 дней | 31 день | 61 день | 150 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 0,1                       | 0,2     | 0,4     | 0,5     | 1,2      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 0,1                       | 0,1     | 0,3     | 0,4     | 1,0      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 0,1                       | 0,1     | 0,2     | 0,5     | 0,7      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 0,1                       | 0,1     | 0,2     | 0,3     | 0,5      |

15 Из результатов, представленных в таблице 9, видно, что если в композиции присутствует гистидин, в ходе хранения образуется меньше гидрофобных примесей 2, по сравнению с партией, полученной без гистидина, максимальное снижение гидрофобных примесей 2 на ~50% наблюдали в промежутке с 31 дня и вплоть до 150 дней при добавлении 10 мМ гистидина. Более низкая концентрация гидрофобных примесей 2 соответствует лучшей стабильности, т. е. композиция химически более стабильна в присутствии гистидина.

20 **Таблица 10.** Образование гидрофильных примесей в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 30°C

| № композиции         | Гидрофильные примеси 1 (%) |         |         |         |          |
|----------------------|----------------------------|---------|---------|---------|----------|
|                      | 0 дней                     | 15 дней | 31 день | 61 день | 150 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 1,6                        | 1,9     | 2,1     | 2,7     | 4,5      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 1,6                        | 1,9     | 2,1     | 2,7     | 4,5      |

| № композиции        | Гидрофильные примеси 1 (%) |         |         |         |          |
|---------------------|----------------------------|---------|---------|---------|----------|
|                     | 0 дней                     | 15 дней | 31 день | 61 день | 150 дней |
| 3 (2 мМ гистидина)  | 1,5                        | 1,9     | 2,1     | 2,8     | 4,6      |
| 4 (10 мМ гистидина) | 1,5                        | 1,8     | 2,2     | 2,8     | 4,9      |

Из результатов, представленных в таблице 10, видно, что если в композиции присутствует гистидин, наблюдается незначительное влияние на образование гидрофильных примесей или таковое вовсе не наблюдается. Следовательно, композиции в аналогичной мере стабильны при присутствии гистидина.

**Таблица 11.** Образование суммарных примесей в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 30°C

| № композиции         | Суммарные примеси (%) |         |         |         |          |
|----------------------|-----------------------|---------|---------|---------|----------|
|                      | 0 дней                | 15 дней | 31 день | 61 день | 150 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 6,4                   | 3,7     | 4,4     | 5,4     | 13,1     |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 6,2                   | 3,6     | 4,2     | 5,2     | 12,4     |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 6,0                   | 3,6     | 4,1     | 5,3     | 12,1     |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 6,0                   | 3,5     | 4,1     | 5,0     | 12,1     |

Из результатов, представленных в таблице 8—11, видно, что если в композиции присутствует гистидин, химическая стабильность семаглутида является сходной или улучшенной, поскольку в ходе хранения образуется в целом меньшее количество примесей. Улучшенный профиль стабильности (более низкие уровни примесей) может обеспечить увеличение продолжительности срока годности лекарственного продукта и/или периода его использования.

#### 15 Пример 4. Исследование стабильности (5 °C)

Композиции, содержащие семаглутид, получали так, как описано в разделе «Получение композиций на основе семаглутида для исследования стабильности», и тестировали с помощью анализа (I) и анализа (II) так, как описано в разделе «Общие способы». Тестируемые композиции содержали семаглутид (0,5 мг/мл), хлорид натрия (8,25 мг/мл), динатрия гидрофосфата дигидрат (1,42 мг/мл) и необязательно гистидин (0,5, 2 и 10 мг/мл), как указано в таблице 6, при pH 7,4 в водном растворе. Композиции добавляли в предварительно заполненный шприц с несъемной иглой (объем заполнения 0,5 мл). Заполненные шприцы хранили при 5°C и отслеживали химическую стабильность с течением времени. Химическую стабильность определяли путем измерения образования HMWP, как описано в анализе (I), после хранения при 5°C; результаты представлены в таблице 12. Образование родственных примесей

семаглутида определяли так, как описано для анализа (II), после хранения при 5°C; результаты представлены в таблицах 13—16.

**Таблица 12.** Образование HMWP в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 5°C

| № композиции         | HMWP (%) |          |         |          |
|----------------------|----------|----------|---------|----------|
|                      | 0 дней   | 150 дней | 184 дня | 366 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 0,1      | 0,2      | 0,2     | 0,3      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 0,1      | 0,1      | 0,2     | 0,3      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 0,1      | 0,1      | 0,2     | 0,3      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 0,1      | 0,1      | 0,1     | 0,2      |

5

Результаты, представленные в таблице 12, подтверждают общую тенденцию для данных, полученных при 30°C, которые представлены в таблице 7.

**Таблица 13.** Образование гидрофобных примесей 1 в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 5°C

| № композиции         | Гидрофобные примеси 1 |          |         |          |
|----------------------|-----------------------|----------|---------|----------|
|                      | 0 дней                | 150 дней | 184 дня | 366 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 1,5                   | 1,6      | 1,9     | 1,8      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 1,5                   | 1,5      | 1,6     | 1,6      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 1,5                   | 1,5      | 1,6     | 1,5      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 1,5                   | 1,5      | 1,6     | 1,6      |

10

Результаты, представленные в таблице 13, подтверждают общую тенденцию для данных, полученных при 30°C, которые представлены в таблице 8.

**Таблица 14.** Образование гидрофобных примесей 2 в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 5°C

| № композиции         | Гидрофобные примеси 2 |          |         |          |
|----------------------|-----------------------|----------|---------|----------|
|                      | 0 дней                | 150 дней | 184 дня | 366 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 0,1                   | 0,1      | 0,1     | 0,2      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 0,1                   | 0,1      | 0,1     | 0,2      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 0,1                   | 0,1      | 0,1     | 0,2      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 0,1                   | 0,1      | 0,1     | 0,1      |

15

Результаты, представленные в таблице 14, подтверждают общую тенденцию для данных, полученных при 30°C, которые представлены в таблице 9.

**Таблица 15.** Образование гидрофильных примесей в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 5°C

| № композиции         | Гидрофильные примеси |          |         |          |
|----------------------|----------------------|----------|---------|----------|
|                      | 0 дней               | 150 дней | 184 дня | 366 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 1,6                  | 1,6      | 1,5     | 1,9      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 1,6                  | 1,7      | 1,6     | 1,8      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 1,5                  | 1,6      | 1,6     | 1,8      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 1,5                  | 1,7      | 1,6     | 1,9      |

5 Результаты, представленные в таблице 15, подтверждают общую тенденцию для данных, полученных при 30°C, которые представлены в таблице 10.

**Таблица 16.** Образование суммарных примесей в композициях на основе семаглутида в ходе хранения при 5°C

| № композиции         | Суммарные примеси |          |         |          |
|----------------------|-------------------|----------|---------|----------|
|                      | 0 дней            | 150 дней | 184 дня | 366 дней |
| 1 (0 мМ гистидина)   | 3,2               | 3,4      | 3,5     | 3,9      |
| 2 (0,5 мМ гистидина) | 3,1               | 3,4      | 3,3     | 3,6      |
| 3 (2 мМ гистидина)   | 3,0               | 3,3      | 3,3     | 3,5      |
| 4 (10 мМ гистидина)  | 3,0               | 3,3      | 3,3     | 3,6      |

10 Результаты, представленные в таблице 16, подтверждают общую тенденцию для данных, полученных при 30°C, которые представлены в таблице 11.

15 Из результатов, представленных в таблицах 12—16, видно, что если в композиции присутствует гистидин, химическая стабильность семаглутида в условиях длительного хранения свидетельствует об улучшении, соответствующем результатам, полученным при 30°C. Улучшенный профиль стабильности (более низкие уровни примесей) может обеспечить увеличение продолжительности срока годности лекарственного продукта (обычно по меньшей мере 3 года) и/или периода его использования.

20 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. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая семаглутид, не более 0,1% (вес/вес) фенола и более 6,4 мг/мл хлорида натрия и необязательно дополнительно содержащая гистидин.  
5
2. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, не содержащая фенол.
- 10 3. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, фактически состоящая из а) семаглутида, необязательно б) не более 0,1% (вес/вес) фенола, с) более 6,4 мг/мл хлорида натрия, d) буфера, e) по меньшей мере 60% воды, необязательно f) гистидина и необязательно g) одного или более средств для регулирования pH, таких как HCl, NaOH или ацетат.  
15
4. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, содержащая 0,5–10 мг/мл семаглутида и 8,1—12 мг/мл хлорида натрия.
5. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая 8,2—8,9 мг/мл хлорида натрия.  
20
6. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая гистидин.
- 25 7. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, как, например, 3,2 мг/мл семаглутида.
8. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанная жидкая фармацевтическая композиция дополнительно содержит  
30 буфер, как, например, где указанный буфер присутствует в концентрации 0,01—50 мМ.
9. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанный буфер представляет собой фосфатный буфер, и где концентрация  
35 указанного фосфатного буфера необязательно составляет 1—2 мг/мл.

10. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанная жидкая фармацевтическая композиция характеризуется рН в диапазоне 6,0—10,0, как, например, 7—8.
- 5 11. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанная жидкая фармацевтическая композиция предназначена для парентерального введения.
- 10 12. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая 0,5—3,5 мг/мл семаглутида, 8,25 мг/мл хлорида натрия и 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата.
- 15 13. Набор, содержащий жидкую фармацевтическую композицию по любому из пп. 1—12 и устройство для осуществления инъекции для введения указанной композиции субъекту.
- 20 14. Набор по п. 14, где указанное устройство для осуществления инъекции содержит иглу и может представлять собой предварительно заполненный шприц.
15. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1—12 для применения в медицине, как, например, для применения при лечении и/или предупреждении диабета, ожирения, болезни Альцгеймера, NASH и/или сердечно-сосудистых заболеваний.