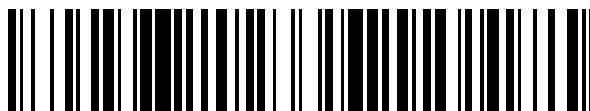


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 676**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2011** **PCT/EP2011/073060**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012** **WO12080471**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011** **E 11805824 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017** **EP 2651398**

54 Título: **Composiciones sólidas que comprenden un agonista de GLP-1 y una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195285

20.12.2010 US 201061425087 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.04.2018

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

Novo Allé

2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

SAUERBERG, PER;

BJERREGAARD, SIMON y

NIELSEN, FLEMMING SEIER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 661 676 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones sólidas que comprenden un agonista de GLP-1 y una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a composiciones sólidas que comprenden un agonista de GLP-1 y una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y su uso en medicina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- El GLP-1 humano y los análogos de este tienen una baja biodisponibilidad oral. La exposición y biodisponibilidad del GLP-1 humano y los análogos de este es muy baja tras la administración oral. El GLP-1 humano y los análogos de este solo se pueden detectar en el plasma después de la administración oral si se formulan con ciertos potenciadores de la absorción en una cantidad específica. Steinert *et al.* (*Am. J. Clin. Nutr.*, oct. de 2010; 92: 810 - 817) describen la administración oral de un comprimido que comprende GLP-1(7-36)amida y 150 mg de *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato sódico (SNAC). El documento WO 2010/020978 describe una composición farmacéutica oral que comprende una proteína y *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato (SNAC).
- 15 Existe aún la necesidad de una composición farmacéutica optimizada para la administración oral de un agonista de GLP-1 tal como un agonista de GLP-1 que comprenda un sustituyente.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

- En algunas realizaciones, la invención se refiere a una composición sólida para administración oral que comprende un agonista de GLP-1 y una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, donde a) la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de al menos 0.6 mmol o al menos 0.8 mmol y b) dicho agonista de GLP-1 es semaglutida. En algunas realizaciones, la invención se refiere al uso de una composición tal como se define en la presente en medicina.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

- La presente invención se refiere a composiciones sólidas de un agonista de GLP-1 y una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Sorprendentemente, los inventores de la presente han descubierto que las composiciones sólidas que comprenden ciertas cantidades de una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico tal como SNAC son óptimas para la administración oral del agonista de GLP-1 semaglutida. Por consiguiente, las composiciones proporcionan una exposición y/o biodisponibilidad mejoradas del agonista de GLP-1.

- Por lo general, el término "biodisponibilidad", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la fracción de una dosis administrada de un principio farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) tal como un agonista de GLP-1 según se ha definido en la presente que alcanza la circulación sistémica inalterado. Por definición, cuando un API se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es de un 100%. Sin embargo, cuando se administra por medio de otras vías (tal como por vía oral) su biodisponibilidad disminuye (debido a una absorción incompleta y al metabolismo de primer paso). El conocimiento sobre la biodisponibilidad es importante al calcular posologías para vías de administración no intravenosa.

La biodisponibilidad oral absoluta se calcula como la exposición relativa del API en la circulación sistémica después de la administración oral (estimada como el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo o AUC, por sus siglas en inglés) comparada con la exposición del API después de la administración intravenosa.

40 **Agonista de GLP-1**

- La expresión "agonista de GLP-1", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que activa completa o parcialmente el receptor de GLP-1 humano. El "agonista de GLP-1" se puede unir a un receptor de GLP-1, p. ej., con una constante de afinidad (K_D) o activar el receptor con una potencia (CE_{50}) inferior a 1 μ M, p. ej., inferior a 100 nM, medida con los métodos conocidos en la técnica (remítase a, p. ej., el documento WO 98/08871) y muestra actividad insulínica, donde la actividad insulínica se puede medir en ensayos *in vivo* o *in vitro* conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, el agonista de GLP-1 se puede administrar a un animal con glucosa en sangre aumentada (p. ej. obtenida utilizando una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT, por sus siglas en inglés), un experto en la técnica será capaz de determinar una posología de glucosa adecuada y un régimen de muestreo de sangre adecuado, p. ej., en función de la especie del animal, para la IVGTT) y la concentración de insulina en plasma medida en el tiempo.

Un agonista de GLP-1 puede ser un análogo de GLP-1, que opcionalmente comprenda un sustituyente. El término "análogo", tal como se utiliza en la presente en referencia a un péptido de GLP-1 (en adelante en la presente

“péptido”) se refiere a un péptido donde al menos un residuo aminoacídico del péptido se ha sustituido con otro residuo aminoacídico y/o donde al menos un residuo aminoacídico se ha eliminado del péptido y/o donde al menos un residuo aminoacídico se ha añadido al péptido y/o donde al menos un residuo aminoacídico del péptido se ha modificado. Tal adición o delección de residuos aminoacídicos puede tener lugar en el extremo N-terminal del péptido y/o en el extremo C-terminal del péptido. Se utiliza una nomenclatura sencilla para describir al agonista de GLP-1, p. ej., [Aib8] GLP-1(7-37) designa un análogo de GLP-1(7-37), donde la Ala de origen natural en posición 8 se ha sustituido con Aib. El agonista de GLP-1 puede comprender un máximo de doce tal como un máximo de 10, 8 o 6 aminoácidos que hayan sido alterados, p. ej., por sustitución, delección, inserción y/o modificación, en comparación con, p. ej., GLP-1(7-37). El análogo puede comprender hasta 10 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones tal como hasta 9 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones, hasta 8 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones, hasta 7 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones, hasta 6 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones, hasta 5 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones, hasta 4 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones o hasta 3 sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones, en comparación con, p. ej., GLP-1(7-37). A menos que se indique lo contrario, el GLP-1 comprende únicamente L-aminoácidos.

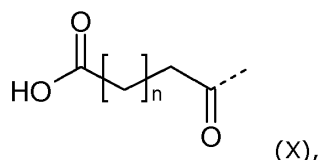
La expresión “análogo de GLP-1”, tal como se utiliza en la presente se refiere a un péptido o un compuesto que es una variante del péptido similar al glucagón tipo 1 humano (GLP-1(7-37)). El GLP-1(7-37) tiene la secuencia HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRG (SEQ ID NO: 1). El término “variante” se puede referir a un compuesto que comprenda una o más sustituciones, delecciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos.

El agonista de GLP-1 puede mostrar al menos un 60%, 65%, 70%, 80% o 90% de identidad de la secuencia respecto al GLP-1(7-37) a lo largo de la longitud total del GLP-1 (7-37). Como ejemplo de un método para la determinación de la identidad de la secuencia entre dos análogos, se alinean los dos péptidos [Aib8]GLP-1(7-37) y GLP-1(7-37). La identidad de la secuencia de [Aib8]GLP-1(7-37) respecto a GLP-1(7-37) viene dada por el número de residuos idénticos alineados menos el número de residuos diferentes dividido por el número total de residuos en el GLP-1(7-37). Por consiguiente, en dicho ejemplo la identidad de la secuencia es (31-1)/31.

El extremo C-terminal del agonista de GLP-1 puede ser una amida.

El agonista de GLP-1 puede ser GLP-1(7-37) o GLP-1(7-36)amida. El agonista de GLP-1 puede ser exendina 4, cuya secuencia es HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 2).

El agonista de GLP-1 puede comprender un sustituyente que esté unido covalentemente al péptido. El sustituyente puede comprender un ácido graso o un diácido graso. El sustituyente puede comprender un ácido graso C16, C18 o C20. El sustituyente puede comprender un diácido graso C16, C18 o C20. El sustituyente puede comprender la fórmula (X)



donde n sea al menos 13 tal como que n sea 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), donde n esté en el intervalo de 13 a 19 tal como en el intervalo de 13 a 17. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), donde n sea 13, 15 o 17. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), donde n sea 13. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), donde n sea 15. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), donde n sea 17. El sustituyente puede comprender una o más moléculas de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG) tal como dos moléculas de OEG.

El sustituyente puede ser [2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetilo].

El sustituyente puede ser [2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil} amino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetilo].

En la invención, el agonista de GLP-1 es semaglutida, también conocida como N-epsilon-26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino) butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37), que se puede preparar tal como se describe en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4.

La composición puede comprender el agonista de GLP-1 o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este. La composición puede comprender uno o mas contraiones farmacéuticamente aceptables del agonista de GLP-1.

La posología de GLP-1 puede estar en el intervalo de 0.01 mg a 100 mg. La composición puede comprender una cantidad de un agonista de GLP-1 en el intervalo de 0.1 a 40 mg o 1 a 20 mg. La composición puede comprender

una cantidad de un agonista de GLP-1 en el intervalo de 5 a 20 mg, tal como en el intervalo de 5 a 15 mg, tal como 5 mg, tal como 10 mg, tal como 15 mg, tal como 20 mg.

La composición puede comprender una cantidad de un agonista de GLP-1 en el intervalo de 0.05 a 25 μ mol tal como en el intervalo de 0.5 a 2.5 μ mol. En los documentos WO93/19175, WO96/29342, WO98/08871, WO99/43707, WO99/43706, WO99/43341, WO99/43708, WO2005/027978, WO2005/058954, WO2005/058958, WO2006/005667, WO2006/037810, WO2006/037811, WO2006/097537, WO2006/097538, WO2008/023050, WO2009/030738, WO2009/030771 y WO2009/030774 se mencionan más agonistas de GLP-1.

Otros agonistas de GLP-1 son *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*R*)-3-carboxi-3-[[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidin-4-carbonil]amino]propionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[desaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-((*R*)-3-carboxi-3-[[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidin-4-carbonil]amino]propionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[desaminoHis7, Arg34]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*S*)-3-carboxi-3-[[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidin-4-carbonil]amino]propionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*R*)-3-1-(17-carboxiheptadecanoil)piperidin-4-icarbonilamino]3-carboxipropionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[desaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Phe(m-CF3)28]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-26-[(*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-26-[4-[(*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[desaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[desaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Lys26]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-((*S*)-2-[*trans*-4-((9-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexilcarbonilamino)-4-carboxibutanoilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Lys26]GLP-1-(7-37)amida; *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[desaminoHis7, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-37-[2-(2-[2-(2-((*S*)-4-carboxi-4-((*trans*-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[desaminoHis7, Glu2, Arg26, Glu30, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[4-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]butirilamino]butirilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]dodecanoilamino]butirilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[6-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]butirilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[4-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]butirilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-34); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]dodecanoilamino]butirilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-34); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[6-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]hexanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-34); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]hexanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-35); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[6-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]hexanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-35); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[6-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]hexanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-36)amida; *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[6-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]hexanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Arg34]GLP-1-(7-35); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil]butirilamino]dodecanoilamino]butirilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetil[AibB, Lys33, Arg34]GLP-1-(7-34); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-((*S*)-4-carboxi-4-((*S*)-4-carboxi-4-[12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-

i)hexadecanoilsulfamoi]butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)amida; N-epsilon-26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-

ii)hexadecanoilsulfamoi]butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]ace
tilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [Aib8,Lys26,Arg34]GL
P-1-(7-36)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-

iii)hexadecanoilsulfamoi]butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [AibB,Glu22,Arg26,A
rg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-

ii)hexadecanoilsulfamoi]butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu2
2,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37{2-[2-(2-{2-[(*R*)-3-carboxi-3-{1-(19-carboxi-
nonadecanoi)piperidin-4-
carbonil]amino}propionilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP
-1(7-37)amida; N-epsilon-37{2-[2-(2-{2-[(S)-3-carboxi-3-{1-(19-carboxinonadecanoi)piperidin-4-
carbonil]amino}propionilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-
37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(*R*)-3-[1-(17-carboxiheptadecanoi)piperidin-4-ilcarbonilamino]3-carboxi-
propionilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Phe(*m*-CF₃)28]GLP-1-(7-
37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({*trans*-4-[(19-
carboxinonadecanoi)metil]ciclohexanocarbonil]amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]]
[AibB,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({*trans*-4-[(19-
carboxinonadecanoi)metil]ciclohexanocarbonil]amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] des
aminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({*trans*-4-
[(19-
carboxinonadecanoi)metil]ciclohexanocarbonil]amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [des
aminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({*trans*-4-[(19-
carboxinonadecanoi)metil]ciclohexanocarbonil]amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [des
aminoHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon-37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-
{12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-

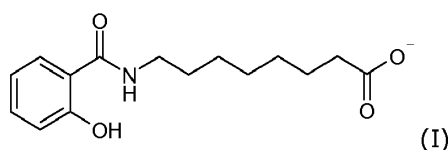
ii)hexadecanoilsulfamoi]butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [AibB,Glu22,Arg26,A
rg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-

iii)hexadecanoilsulfamoi]butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino}butirilamino]
etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37-(3-((2-(2-(2-(2-(2-
hexadeciloxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi))propionil)] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)amida; N-
epsilon-37-[2-(2-(2-(2-(2-(2-(4-(hexadecanoi)amino)-4-carboxibutirilamino[etoxi]etoxi]acetil]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-
[desaminoHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-(2-(2-(2-(2-(4-
(hexadecanoi)amino)-4-carboxibutirilamino[etoxi]etoxi]acetil]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-[desaminoHis7,Glu22,Arg26,
Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(octadecanoi)amino[etoxi]etoxi]
acetilamino[etoxi] etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi] acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1 (7-37)amida;
N-epsilon-37-[4-(16-(1*H*-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoi]butiril]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-
(7-37)amida; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(19-
carboxinonadecanoi)amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,
Arg34,Lys37]GLP-1(7-37); N-epsilon-37-(2-[2-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-
nonadecanoi)amino}butirilamino]butirilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]
GLP-1-(7-37); N-epsilon-37-[2-[2-(2-{2-[(S)-4-[(S)-4-(12-[4-[16-(2-*tert*-butil-2*H*-tetrazol-5-
il)hexadecanoilsulfamoi]butirilamino]dodecanoilamino)-4-carboxibutirilamino]-4-
carboxibutirilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37); N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-
(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoi)amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]-
acetil]] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); péptido N-alfa-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-
carboxiheptadecanoi)amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]] [AibB,Glu22,Arg26,Arg34,epsilon-
Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-
carboxiheptadecanoi)amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]] [desaminoHis7,
Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); péptido N-epsilon-36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-
pentadecanoi)amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,L
ys36]GLP-1(7-37)-Glu-Lys; N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({*trans*-4-[(19-
carboxinonadecanoi)metil]ciclohexanocarbonil]amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [Aib
8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37); N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-
carboxiheptadecanoi)amino}butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys
37]GLP-1-(7-37); N-epsilon-37-[(S)-4-carboxi-4-(2-[2-[2-(2-{2-[2-(17-
carboxiheptadecanoi)amino]etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetilamino]butiril]] [Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37]GLP-
1(7-37); N-epsilon-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[4-(17-carboxiheptadecanoi)amino)-4(S)-
carboxibutirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]acetil]] [ImPr7,Glu22,Arg26,34,Lys37],GLP-1-(7-37); N-epsilon-
26-[2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-
carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]], N-epsilon-37-[2-[2-(2-{2-[2-(2-
{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-
carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino[etoxi]etoxi]acetilamino[etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]] [Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-

OH; péptido *N*-epsilon-26(17-carboxiheptadecanoil)[AibB,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-(19-carboxionadecanoil)-[AibB,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-(4-{[*N*-(2-carboxietil)-*N*-(15-carboxipentadecanoil)amino]metil}benzoil[Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][AibB,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-carboxionadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][AibB,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][3-(4-imidazolil)propionil-7,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)(carboximetilamino)acetilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-3(S)-sulfopropionilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Gly8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][AibB,Arg34]GLP-1(7-37)amida; *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][AibB,Arg34,Pro37]GLP-1(7-37)amida; Aib8,Lys26(*N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(pentadecanoilamino)-4-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetil)etoxi]etoxi]acetil))),Arg34)GLP-1H(7-37)-OH; *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[*N*-(2-carboxietil)-*N*-(17-carboxiheptadecanoil)amino]metil}benzoil)amino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][AibB,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-alfa-7-formilo, *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Glu22,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[3-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(15-(*N*-((S)-1,3-dicarboxipropil)carbamoil)pentadecanoilamino)-(S)-4-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propionil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[*N*-(2-carboxietil)-*N*-(17-carboxiheptadecanoil)amino]metil}benzoil)amino](4(S)-carboxibutirilamino)etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(19-carboxionadecanoilamino)butirilamino)butirilamino)butirilamino)butirilamino)[Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutiril[Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[3-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propionil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); *N*-epsilon-26-[2-(2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetil)etoxi]etoxi]acetil)][Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37,Lys26]GLP-1(7-37)amida; *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-[4-(21-carboxiuneicosanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); y *N*-epsilon-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-carboxiuneicosanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37).

Agente de suministro: sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico

40 El agente de suministro utilizado en la presente invención es una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. La fórmula estructural del *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato se muestra en la fórmula (I).



La sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede comprender un catión monovalente, dos cationes monovalentes o un catión divalente. La sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico se puede seleccionar a partir del grupo compuesto por la sal de sodio, sal de potasio y sal de calcio del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

Las sales de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)capilato se pueden preparar utilizando el método descrito en p. ej., los documentos WO96/030036, WO00/046182, WO01/092206 o WO2008/028859.

La sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede ser cristalina y/o amorfa. El agente de suministro puede comprender el anhidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, un solvato o un tercio de un hidrato de la sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, así como combinaciones de estos. El agente de suministro puede ser una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico tal como se describe en el documento WO2007/121318.

El agente de suministro puede ser *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato sódico (denominado “SNAC” en la

presente) también conocido como 8-(saliciloilamino)octanoato sódico.

La cantidad de la sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición es de al menos 0.6 mmol, tal como seleccionada a partir del grupo compuesto por al menos 0.65 mmol, al menos 0.7 mmol, al menos 0.75 mmol, al menos 0.8 mmol, al menos 0.8 mmol, al menos 0.9 mmol, al menos 0.95 mmol y al menos 1 mmol. La cantidad de la sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición puede estar en el intervalo de 0.6-2.1 mmol o 0.6-1.9 mmol. La cantidad de la sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición puede ser de hasta 2.1 mmol, tal como seleccionarse a partir del grupo compuesto por hasta 2.1 mmol, hasta 2 mmol, hasta 1.9 mmol, hasta 1.8 mmol, hasta 1.7 mmol, hasta 1.6 mmol, hasta 1.5 mmol, hasta 1.4 mmol, hasta 1.3 mmol, hasta 1.2 mmol y hasta 1.1 mmol. La cantidad de la sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede ser de 1 mmol tal como 1.08 mmol.

La cantidad de SNAC en la composición puede ser de al menos 175 mg, tal como una cantidad seleccionada del grupo compuesto por al menos 200 mg, al menos 210 mg, al menos 220 mg, al menos 230 mg, al menos 240 mg, al menos 250 mg, al menos 260 mg, al menos 270 mg y al menos 280 mg. La cantidad de SNAC en la composición puede estar en el intervalo de 175-575 mg tal como 200-500 mg o 250-400 mg. La cantidad de SNAC en la composición puede ser de hasta 575 mg, tal como una cantidad seleccionada a partir del grupo compuesto por hasta 550 mg, hasta 525 mg, hasta 500 mg, hasta 475 mg, hasta 450 mg, hasta 425 mg, hasta 400 mg, hasta 375 mg, hasta 350 mg y hasta 325 mg. La cantidad de SNAC en la composición puede ser de 300 mg.

La relación molar entre el agonista de GLP-1 y el agente de suministro en la composición puede ser inferior a 10 tal como inferior a 5 o inferior a 1.

Composición

La composición de la presente invención es una composición sólida y se administra por la vía oral.

La composición puede comprender al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "**excipiente**", tal como se utiliza en la presente, se refiere a grandes rasgos a cualquier componente que no sea el o los principios terapéuticos activos. El excipiente puede ser una sustancia inerte, una sustancia inactiva y/o una sustancia no medicinalmente activa. El excipiente puede servir para varios fines, p. ej., como portador, vehículo, relleno, aglutinante, lubricante, deslizante, desintegrante, agentes de control de flujo, retardantes de la cristalización, solubilizantes, estabilizantes, agente colorante, agente saborizante, tensioactivo, emulsionante y/o para mejorar la administración y/o la absorción de la sustancia activa. Un experto en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes mencionados anteriormente en lo tocante a las propiedades deseadas concretas de la forma farmacéutica oral sólida mediante experimentación rutinaria y sin excesiva complicación. La cantidad de cada excipiente utilizada puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las técnicas y excipientes que se pueden utilizar para formular formas farmacéuticas orales se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6.^a edición, Rowe *et al.*, Eds., la American Pharmaceuticals Association y la Pharmaceutical Press, departamento de publicaciones de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (2009) y *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Los excipientes se pueden seleccionar a partir de aglutinantes tales como polivinilpirrolidona (povidona), etc.; **rellenos** tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, derivados de celulosa como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato cálcico dibásico, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, etc.; **lubricantes** y/o **deslizantes** tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, trihebenato de glicerol, etc.; **agentes de control de flujo** tales como sílice coloidal, talco, etc.; **retardantes de la cristalización** tales como Povidona, etc.; **solubilizantes** tales como Pluronic, Povidona, etc.; **agentes colorantes**, incluidos tintes y pigmentos tales como óxido de hierro rojo o amarillo, dióxido de titanio, talco, etc.; **agentes de control de pH** tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, citrato sódico, fosfato cálcico dibásico, fosfato sódico dibásico, etc.; **tensioactivos** y **emulsionantes** tales como Pluronic, polietilenglicoles, carboximetilcelulosa de sodio, aceite de ricino polietoxilado e hidrogenado, etc., y mezclas de dos o más de estos excipientes y/o adyuvantes.

La composición puede comprender al menos un 60% (p/p) de agente de suministro, menos de un 10% (p/p) de aglutinante, un 5-40% (p/p) de relleno y menos de un 10% (p/p) de lubricante o deslizante.

La composición puede comprender al menos un 60% (p/p), tal como al menos un 70% (p/p) o al menos un 75% (p/p), de agente de suministro.

La composición puede comprender un 0.1-10% (p/p), tal como un 0.2-4% (p/p) o un 0.5-3% de aglutinante. La composición puede comprender un 1% (p/p) o un 2% (p/p) de aglutinante. La composición puede comprender un **aglutinante** tal como povidona, almidones, celulosas y derivados de estos tales como celulosa microcristalina, p. ej., AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI), sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, polisacáridos y gelatina. El **aglutinante** se puede seleccionar a partir del grupo compuesto por aglutinantes secos y/o aglutinantes de

- granulación por vía húmeda. Algunos aglutinantes secos adecuados son, p. ej., celulosa en polvo y celulosa microcristalina tal como Avicel PH 102 y Avicel PH 200. La composición puede comprender avicel tal como avicel PH 102. Algunos aglutinantes adecuados para granulación por vía húmeda o granulación por vía seca son almidón de maíz, polivinilpirrolidona (povidona), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona) y derivados de celulosa como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La composición puede comprender povidona.
- La composición puede comprender un 5-40% (p/p), tal como un 10-30% (p/p) o un 5-25% (p/p) de relleno. La composición puede comprender un 10.9% (p/p) o un 18% (p/p) de relleno o comprende un 19.5% (p/p) o 20.5% (p/p) de relleno. El **relleno** se puede seleccionar entre lactosa, manitol, eritritol, sacarosa, sorbitol, fosfato de calcio tal como hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, azúcar en polvo, azúcar compresible, dextratos, dextrina y dextrosa. La composición puede comprender celulosa microcristalina tal como Avicel PH 102 o Avicel PH 200.
- La composición puede comprender un 0.1-10% (p/p) o un 0.5-5% (p/p), tal como un 1-3.5% (p/p) o un 1% (p/p) de lubricante y/o un deslizante. La composición puede comprender un **lubricante** y/o un **deslizante** tal como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, behenato de glicerol, polímeros de óxido de polietileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, dióxido de silicio y/o polietilenglicol. La composición puede comprender estearato de magnesio.
- La composición puede comprender un desintegrante tal como glicolato sódico de almidón, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, croscarmelosa, carboximetilcelulosa sódica o almidón de maíz seco.
- La composición puede comprender uno o más **tensioactivos**, por ejemplo, un tensioactivo, al menos un tensioactivo o dos tensioactivos diferentes. El término "tensioactivo" se refiere a cualesquiera moléculas o iones que constan de una parte hidrosoluble (hidrófila) y una parte liposoluble (lipófila). El tensioactivo se puede seleccionar, p. ej., a partir del grupo compuesto por tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y/o tensioactivos zwitteriónicos.
- Además, la composición se puede formular como se conoce en la técnica de las formulaciones orales de compuestos insulíntricos, p. ej., utilizando una o más cualesquiera de las formulaciones descritas en el documento WO 2008/145728.
- Una composición se puede utilizar también en la formulación de sistemas de suministro de fármacos de liberación en un sitio específico, controlada, sostenida, extendida, prolongada, retrasada, pulsátil, retardada y/o lenta.
- La composición de la invención se puede preparar como se conoce en la técnica.
- La composición se puede administrar en varias formas farmacéuticas, por ejemplo, como un comprimido, un comprimido recubierto, un chicle, una cápsula tal como cápsulas de gelatina blandas o duras o un polvo. La composición puede además estar mezclada en un portador de fármacos o un sistema de suministro de fármacos, p. ej., con el fin de mejorar la estabilidad y/o solubilidad o mejorar adicionalmente la biodisponibilidad. La composición puede ser una composición liofilizada o secada por pulverización.
- La composición puede estar en forma de comprimido. El peso del comprimido se puede encontrar en el intervalo de 175 mg a 1000 mg, tal como en el intervalo de 175-250 mg, 300-500 mg o 500-900 mg, o tal como aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 700 mg. El peso del comprimido puede estar en el intervalo de 200 mg a 1000 mg, tal como en el intervalo de 500-700 mg o 600-1000 mg, o tal como aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 800 mg.
- La composición se puede granular antes de compactarse. La composición puede comprender una parte intragranular y una parte extragranular, donde la parte intragranular se ha granulado y la parte extragranular se ha añadido después de la granulación. La parte intragranular puede comprender el agonista de GLP-1, el agente de suministro y un aglutinante. La parte intragranular puede comprender povidona. La parte extragranular puede comprender un relleno, un lubricante y/o un deslizante. La parte extragranular puede comprender celulosa microcristalina tal como avicel, p. ej., avicel PH120 o avicel PH200. La parte extragranular puede comprender estearato de magnesio.
- Con el fin de preparar una **mezcla** seca de material para preparar comprimidos, se pesan los diferentes componentes, opcionalmente se disgregan y, a continuación, se combinan. El mezclado de los componentes se puede llevar a cabo hasta que se obtenga una mezcla homogénea.
- En caso de que se vayan a utilizar gránulos en el material para preparar comprimidos, los gránulos se pueden producir de una manera conocida para un experto en la técnica, por ejemplo, utilizando métodos de **granulación por vía húmeda** conocidos para la producción de gránulos "aglomerados" o gránulos "disgregados". Los métodos

para la formulación de **gránulos aglomerados**, pueden operar en continuo y comprenden, por ejemplo, pulverizar de forma simultánea la masa de granulación con la solución de granulación y secar, por ejemplo, en un granulador de tambor, en granuladores de bandeja, en granuladores de disco, en un lecho fluidizado, mediante secado por pulverización o solidificación por pulverización, u operar en discontinuo, por ejemplo, en un lecho fluidizado, en un lecho fluido rotatorio, en una mezcladora de lotes, tal como una mezcladora de alto cizallamiento o una mezcladora de bajo cizallamiento, o en un tambor de secado por pulverización. Los métodos para la producción de **gránulos disgregados**, que se pueden llevar a cabo en discontinuo y en los que la masa de granulación forma primero un agregado húmedo con la solución de granulación, que posteriormente se tritura o se le da forma de gránulos del tamaño deseado por otro medio y, a continuación, se pueden secar los gránulos. Algunos equipos adecuados para el paso de granulación son mezcladoras planetarias, mezcladoras de bajo cizallamiento, mezcladoras de alto cizallamiento, extrusoras y esferizadoras tales como un aparato de las compañías Loedige, Glatt, Diosna, Fielder, Collette, Aeschbach, Alexanderwerk, Ytron, Wys & Probst, Werner & Pfeiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva y Gabler. Los gránulos también se pueden formar mediante técnicas de **granulación por vía seca** en las que el agente farmacéuticamente activo se comprime con los excipientes para formar moldeados relativamente grandes, por ejemplo, lingotes o cintas, que se Trituran mediante molienda y el material molido sirve como material para preparar comprimidos a compactar más adelante. Un equipo adecuado para la granulación por vía seca es un equipo de compactación por rodillos de Gerteis tal como Gerteis MINI-PACTOR.

Con el fin de **compactar** el material para preparar comprimidos en una forma farmacéutica oral sólida, por ejemplo, un comprimido, se puede utilizar una prensa de comprimidos. En una prensa de comprimidos, se rellena la cavidad de una matriz con el material para preparar comprimidos (p. ej., se carga a presión o se carga por gravedad). A continuación, el material para preparar comprimidos es compactado por un punzón con presión. Posteriormente, el compactado o comprimido resultante se expulsa de la prensa de comprimidos. El proceso de compactación mencionado anteriormente se denomina en lo sucesivo en la presente "proceso de compactación". Algunas **prensas de comprimidos** adecuadas incluyen, sin carácter limitante, prensas de comprimidos rotatorias y prensas de comprimidos excéntricas. Algunos ejemplos de prensas de comprimidos incluyen, sin carácter limitante, la Fette 102i (Fette GmbH), la Korsch XL 100, la prensa de comprimidos rotatoria Korsch Ptt 106 (Korsch AG, Alemania), la prensa de comprimidos excéntrica Korsch EK-O (Korsch AG, Alemania) y la Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., Reino Unido).

El método de preparación del comprimido puede comprender a) granulación por vía húmeda de una mezcla que comprende el agonista de GLP-1, el agente de suministro y un aglutinante; b) opcionalmente secado del granulado húmedo; c) mezcla de los granulados húmedos secados con al menos un relleno y al menos un lubricante o un deslizante y, a continuación, d) compresión de la mezcla en comprimidos. La granulación puede ser una granulación por vía húmeda o una granulación por vía seca.

Tiempo de desintegración: el tiempo de desintegración del comprimido puede estar en el intervalo de 7 minutos a 15 minutos tal como en el intervalo de 8 minutos a 13 minutos. El tiempo de desintegración se puede determinar utilizando un aparato de evaluación de la desintegración Pharma Test PTZ AUTO. El aparato de desintegración consta de una cesta de rejilla que sostiene 2x6 tubos de plástico, abiertos por la parte superior e inferior, la parte inferior del tubo se cubre con un filtro. Los comprimidos se colocan en los tubos y encima de los comprimidos se colocan discos para una detección de la desintegración automatizada. La cesta se sumerge en 800 mL de agua purificada mantenida a 37 °C, en un vaso de precipitados de 1 L. Se mide el tiempo para la desintegración completa. Además, se pueden observar los comprimidos visualmente para detectar un comportamiento de erosión superficial durante la prueba de desintegración.

El comprimido de la invención puede **coliberar** los principios activos y el agente de suministro mediante erosión superficial, por tanto, los comprimidos se hacen más y más pequeños con el tiempo mediante disolución principalmente de la superficie de los comprimidos no desintegrados. *Liberación simultánea:* Las composiciones pueden mostrar liberación simultánea del agonista de GLP-1 y el agente de suministro a partir de la superficie del comprimido. Esto se puede evaluar mediante inspección visual durante la prueba de desintegración; los comprimidos no tienen liberación simultánea del agonista de GLP-1 y del agente de suministro a partir de la superficie del comprimido si el comprimido se rompe en partes más pequeñas durante los primeros 8 minutos de la prueba de desintegración.

Prueba de disolución: otra prueba para la liberación simultánea del agonista de GLP-1 y el agente de suministro es la prueba de disolución. En la presente, se mide la tasa de aparición (en porcentaje) del agonista de GLP-1 y el agente de suministro. La prueba de disolución se puede llevar a cabo tal como se describe a continuación: la disolución se lleva a cabo en un Varian 705 DS. El análisis se basa en el método de la farmacopea Ph Eur 2.9.3, Aparato 2 (Aparato con paletas). Se utiliza un minirecipiente de 100 mL con minipaletas y la velocidad de las paletas es de 75 rpm. Después de 120 minutos, la velocidad de las paletas se cambia a 250 rpm. El medio de disolución utilizado para la prueba de disolución es 100 mL de KH_2PO_4 200 mM (que contiene un 0.07% de Tween 80 para evitar que el agonista de GLP-1 se pegue a la pared del baño y a la paleta) con un pH de 6.8. Se toman muestras después de 5, 15, 30, 45, 60, 120 y 135 minutos. El volumen de la muestra es de 2 mL y la muestra se toma con una jeringa desechable. Después de tomar cada muestra, se añade el mismo volumen (2 mL) de medio de disolución al

baño, con el fin de mantener el volumen total de 100 mL constante. La muestra se prensa a través de un filtro de 0.22 µm Millex®-GV. Finalmente, se analiza la concentración del agonista de GLP-1 y la concentración del agente de suministro en las muestras mediante UPLC.

5 *Prueba de dureza:* la dureza de los comprimidos se mide con un Pharma Test (33AA02), que mide la fuerza requerida para romper el comprimido y la prueba se basa en el método de la farmacopea Ph Eur 2.9.8.

El tratamiento con una composición de acuerdo con la presente invención también se puede combinar con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales, p. ej., seleccionadas entre agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones que se derivan o que están asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones y trastornos que se derivan o que están asociados con la obesidad. Algunos ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son: insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas del glucagón, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil-peptidasa IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo lipídico tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores de HMG CoA (estatinas), polipéptidos inhibidores gástricos (análogos de GIP), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida, β-bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril y ramipril, bloqueantes del canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo, y α-bloqueantes tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado por anfetamina y cocaína), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de PPY, agonistas del receptor Y2, agonistas del receptor Y4, agonistas del receptor Y2/Y4 mixto, agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de β3, oxintomodulina y análogos, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos noradrenérgicos y de serotonina mixtos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, compuestos liberadores de hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína desacopladora 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor retinoide X), agonistas de TR β, antagonistas de histamina H3, agonistas o antagonistas de polipéptidos inhibidores gástricos (análogos de GIP), gastrina y análogos de gastrina.

35 **Indicaciones farmacéuticas**

La presente invención también se refiere a una composición de la invención para su uso como medicamento. En particular, la composición de la invención se puede utilizar para los siguientes tratamientos médicos, todos preferentemente relacionados de una forma u otra con la diabetes:

- 40 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 1, diabetes insulinoindependiente, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en la juventud, por sus siglas en inglés), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- 45 (ii) retraso o prevención de la progresión de la enfermedad diabética tal como progresión en la diabetes tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés) a diabetes tipo 2 que requiere insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- (iii) mejora de la función de las células β tal como disminución de la apoptosis de células β, aumento de la función de células β y/o la masa de células β y/o para el restablecimiento a las células β de la sensibilidad a la glucosa;
- 50 (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación tales como obesidad, p. ej., mediante la disminución de la ingesta de comida, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad, tratamiento o prevención del trastorno de sobreingesta compulsiva, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica y/o retraso del vaciado gástrico;
- 55 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas tales como neuropatía, que incluye la

retinopatía, nefropatía o neuropatía periférica;

- 5 (vii) mejora de parámetros lipídicos tales como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, disminución de los lípidos séricos totales, disminución del HDL, disminución del LDL pequeño y denso, disminución del VLDL, disminución de los triglicéridos, disminución del colesterol, aumento del HDL, disminución de los niveles en plasma de la lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano, inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 10 (iix) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana tal como hipertrofia ventricular izquierda, arteriopatía coronaria, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, tolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca crónica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca crónica moderada, angina de pecho, reoclusión de baipás cardíaco, claudicación intermitente (aterosclerosis obliterante), disfunción diastólica y/o disfunción sistólica;
- 15 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales tales como síndrome inflamatorio intestinal, síndrome del intestino delgado o enfermedad de Crohn, dispepsia y/o úlceras gástricas;
- 20 (x) prevención y/o tratamiento de una enfermedad crítica tal como el tratamiento de un paciente enfermo en estado crítico, un paciente con enfermedad polinefropática crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés) y/o un paciente potencial de CIPNP, prevención de una enfermedad crítica o desarrollo de CIPNP, prevención, tratamiento y/o cura del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) en un paciente y/o para la prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización, y/o
- (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome del ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés).

25 En una realización particular, la indicación se selecciona a partir del grupo compuesto por (i)-(iii) y (iv)-(iix) tal como las indicaciones (i), (ii) y/o (iii) o indicación (v), indicación (vi), indicación (vii) y/o indicación (iix). En otra realización particular, la indicación es (i). En una realización particular adicional, la indicación es (v). En otra realización particular adicional, la indicación es (iix). Las indicaciones pueden ser diabetes tipo 2 y/o obesidad.

Realizaciones adicionales

- 30 1. Una composición sólida para administración oral que comprende un agonista de GLP-1 y una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de al menos 0.6 mmol y donde dicho agonista de GLP-1 es semaglutida.
2. Una composición sólida para administración oral que comprende un agonista de GLP-1 y una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de al menos 0.8 mmol y donde dicho agonista de GLP-1 es semaglutida.

35 Forma de la composición

3. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición se encuentra en forma de comprimido.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el comprimido tiene un peso en el intervalo de 175-1000 mg.
- 40 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el comprimido tiene un peso en el intervalo de 200-800 mg.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el comprimido tiene un peso seleccionado a partir del grupo compuesto por 200 mg, tal como 400 mg o 700 mg.
- 45 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el comprimido tiene un peso seleccionado a partir del grupo compuesto por 200 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg.

Sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico comprende un catión monovalente, dos cationes monovalentes o un catión divalente.
- 50 9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico

(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico se selecciona a partir del grupo compuesto por la sal de sodio, sal de potasio y sal de calcio del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato sódico (SNAC).

5 *Cantidad de sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico*

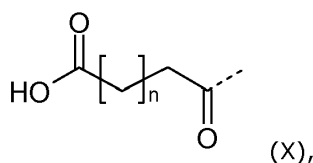
11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico se encuentra en el intervalo de 0.6-2.1 mmol, tal como 0.6-1.9 mmol, 0.7-1.7 mmol o 0.8-1.3 mmol.
- 10 12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de al menos 0.6 mmol, tal como seleccionada a partir del grupo compuesto por al menos 0.65 mmol, al menos 0.7 mmol, al menos 0.75 mmol, al menos 0.8 mmol, al menos 0.8 mmol, al menos 0.9 mmol, al menos 0.95 mmol y al menos 1 mmol.
- 15 13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de hasta 2.1 mmol, tal como seleccionada a partir del grupo compuesto por hasta 2.1 mmol, hasta 2 mmol, hasta 1.9 mmol, hasta 1.8 mmol, hasta 1.7 mmol, hasta 1.6 mmol, hasta 1.5 mmol, hasta 1.4 mmol, hasta 1.3 mmol, hasta 1.2 mmol y hasta 1.1 mmol.
14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de 1 mmol, tal como 1.08 mmol.
- 20 15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende al menos un 60% (p/p), tal como al menos un 70% (p/p) o al menos un 75% (p/p) de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

Cantidad de SNAC

16. Una composición de acuerdo con la realización 10, donde la cantidad de SNAC es de al menos 175 mg, tal como una cantidad seleccionada a partir del grupo compuesto por al menos 200 mg, al menos 210 mg, al menos 220 mg, al menos 230 mg, al menos 240 mg, al menos 250 mg, al menos 260 mg, al menos 270 mg y al menos 280 mg.
- 25 17. Una composición de acuerdo con la realización 10, donde la cantidad de SNAC es de hasta 575 mg, tal como una cantidad seleccionada a partir del grupo compuesto por hasta 550 mg, hasta 525 mg, hasta 500 mg, hasta 475 mg, hasta 450 mg, hasta 425 mg, hasta 400 mg, hasta 375 mg, hasta 350 mg y hasta 325 mg.
- 30 18. Una composición de acuerdo con la realización 10, donde la cantidad de SNAC es de 300 mg.

GLP-1

19. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde la cantidad de agonista de GLP-1 se encuentra en el intervalo de 0.01 mg a 100 mg.
- 35 20. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el agonista de GLP-1 comprende un sustituyente.
21. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho sustituyente comprende un ácido graso o un diácido graso.
- 40 22. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho sustituyente comprende un ácido graso C16, C18 o C20.
23. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho sustituyente comprende un diácido graso C16, C18 o C20.
24. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho sustituyente comprende la fórmula (X)



donde n es al menos 13, tal como que n sea 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19.

25. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho sustituyente comprende una o más moléculas de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG), tal como dos moléculas de OEG.
26. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el agonista de GLP-1 es GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, exendina 4 o un análogo de estos que comprende hasta 10 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, donde dicho agonista de GLP-1 opcionalmente comprende un sustituyente.
27. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el agonista de GLP-1 es GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, exendina 4 o un análogo de estos que comprende hasta 7 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, donde dicho agonista de GLP-1 opcionalmente comprende un sustituyente.
28. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el agonista de GLP-1 es GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, exendina 4 o un análogo de estos que comprende hasta 4 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, donde dicho agonista de GLP-1 opcionalmente comprende un sustituyente.
29. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el agonista de GLP-1 es GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, exendina 4 o un análogo de estos que comprende hasta 3 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, donde dicho agonista de GLP-1 opcionalmente comprende un sustituyente.
30. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el agonista de GLP-1 es semaglutida.
31. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes donde la cantidad del agonista de GLP-1 se encuentra en el intervalo de 1 a 20 mg, tal como en el intervalo de 5 a 20 mg, tal como en el intervalo de 5 a 15 mg, tal como 10 mg.
32. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde la cantidad de GLP-1 se encuentra en el intervalo de 0.05 a 25 µmol, tal como en el intervalo de 0.5 a 2.5 µmol.

Excipientes adicionales

33. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.
34. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho excipiente se selecciona entre uno o más del grupo compuesto por aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes y/o deslizantes.
35. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende un 0.1-10% (p/p) tal como un 0.2-4% (p/p) o un 0.5-3% (p/p) de aglutinante.
36. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende un 1% (p/p) o un 2% (p/p) de aglutinante.
37. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho aglutinante es povidona.
38. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende un 5-40% (p/p), tal como un 10-30% (p/p) o un 5-25% (p/p) de relleno.
39. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende un 10.9% (p/p) o un 18% (p/p) de relleno o comprende un 19.5% (p/p) o un 20.5% (p/p) de relleno.

40. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho relleno es avicel, tal como avicel PH 102 o avicel PH 200.
41. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende un 0.1-10% (p/p) o un 0.5-5% (p/p) de lubricante y/o un deslizante.
- 5 42. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende un 1-3.5% (p/p) o un 1% (p/p) de lubricante y/o un deslizante.
43. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho excipiente es estearato de magnesio.
- 10 44. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicha composición comprende al menos un 60% (p/p) de agente de suministro, menos de un 10% (p/p) de aglutinante, un 5-40% (p/p) de relleno y menos de un 10% (p/p) de lubricante y/o deslizante.

Régimen de administración

45. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde la composición se administra por vía oral.
- 15 Características funcionales
46. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho comprimido tienen propiedades de erosión superficial.
47. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho comprimido tiene coliberación del agonista de GLP-1 y del agente de suministro determinada por la prueba de liberación simultánea descrita en la presente.
- 20 48. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho comprimido tiene un tiempo de desintegración en el intervalo de 7-15 minutos determinado por la prueba de desintegración descrita en la presente.
49. Una composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, donde dicho comprimido tiene una dureza de al menos 50 N determinado por la prueba de dureza descrita en la presente.
- 25

Uso como medicamento

50. Uso de una composición tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes en medicina.
51. Uso de una composición tal como se ha definido en las realizaciones precedentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 o la obesidad.
- 30 52. Un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2 o la obesidad que comprende administrar una composición tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes.

Ejemplos

EJEMPLO 1

- 35 El objetivo del presente estudio era evaluar la biodisponibilidad oral en perros Beagle de una serie de composiciones que comprenden semaglutida y SNAC.

Método

Animales, administración de dosis y toma de muestras sanguíneas

- 40 Se incluyeron en el estudio veinticuatro perros Beagle machos y 24 hembras, que pesaban 6-11 kg durante el periodo del estudio. Se administraron las dosis a los perros en estado de ayuno. Las composiciones se administraron mediante una única dosis oral a los perros en grupos de 4 machos y 4 hembras. Las muestras sanguíneas se tomaron en los siguientes puntos temporales: antes de la dosis, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 y 240 horas después de la administración de la dosis.

- 45 La disolución intravenosa (20 mmol/mL en una disolución a pH 7.4 que comprendía 0.1 mg/mL de Tween 20, 5.5 mg/mL de fenol, 1.42 mg/mL de Na₂HPO₄ y 14 mg/mL de propilenglicol) se administró en un volumen de dosis de 0.1 mL/kg en la misma colonia de perros en un grupo de administración de dosis (n= 8). Las muestras sanguíneas

se tomaron en los siguientes puntos temporales: antes de la dosis, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 y 240 horas después de la administración de la dosis.

Preparación del plasma

- 5 Todas las muestras sanguíneas se recogieron en tubos de ensayo que contenían EDTA para su estabilización y se mantuvieron en hielo hasta la centrifugación. El plasma se separó de la sangre completa por centrifugación y el plasma se almacenó a -20 °C o una temperatura inferior hasta el análisis.

Análisis de las muestras de plasma

- 10 Se analizó la presencia de semaglutida en el plasma utilizando un inmunoensayo luminiscente de canalización de oxígeno (LOCI, por sus siglas en inglés). El ensayo LOCI emplea microesferas dadoras recubiertas con estreptavidina y microesferas aceptoras conjugadas con un anticuerpo monoclonal que se une a una región molecular intermedia de la semaglutida. El otro anticuerpo monoclonal, específico para un epítipo N-terminal, se biotiniló. En el ensayo se combinaron los tres reactivos con la semaglutida que forma un inmunocomplejo de dos sitios. La iluminación del complejo libera átomos de oxígeno singlete a partir de las microesferas dadoras que se canaliza a las microesferas aceptoras y desencadena quimioluminiscencia que se midió en el lector de placas
- 15 EnVision. La cantidad de luz fue proporcional a la concentración de semaglutida y el límite inferior de cuantificación (LLOQ, por sus siglas en inglés) en plasma fue de 100 pM.

Análisis de las composiciones

- 20 La cantidad de semaglutida y SNAC en la composición se analizó utilizando un método de HPLC en fase inversa con detección por UV a 230 nm, un gradiente lineal de fases móviles compuesto por H₂O desionizada: ácido trifluoracético (TFA) (1000:1) (v/v) (A) y acetonitrilo:TFA (1000:1) (v/v) (B).

Cálculos farmacocinéticos

- 25 Los datos de concentración en plasma de semaglutida se sometieron a análisis farmacocinético no compartimental utilizando el software para PC WinNonlin, v. 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA. 94041, EE. UU.). Para cada perro individual se interpretaron la concentración en plasma máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo para la concentración en plasma máxima ($t_{\text{máx}}$) a partir de las curvas temporales de concentración en plasma. Se estimaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva hasta el infinito (AUCinf.) y AUCinf./dosis (AUCinf./D). La biodisponibilidad (F) se calculó como la fracción absorbida (en %) basada en la AUC normalizada a la dosis (AUCinf./D) tras la administración oral e intravenosa. Se presentó un resumen de las estadísticas de los resultados farmacocinéticos como media aritmética con la desviación estándar calculada, también para el $T_{\text{máx}}$ y la semivida en plasma.

Preparación de las composiciones

Se prepararon comprimidos con diferentes cantidades de SNAC (150, 300 y 600 mg) y semaglutida (5, 10, 15 y 20 mg). La composición de los comprimidos se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de los comprimidos expresada "por comprimido"

Composición		A	B	C	D	E	F
Semaglutida (mg)		10	10	10	5	15	20
SNAC (mg)		150	300	600	300	300	300
Povidona (mg)		2	4	7	3.5	4	4
Extragranular	Avicel PH 102 (mg)	36	82	76	38	77	72
	Estearato de magnesio (mg)	2	4	7	3.5	4	4
Peso del comprimido (mg)		200	400	700	350	400	400

- 35 La semaglutida se preparó de acuerdo con el método descrito en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4, y posteriormente se liofilizó. El SNAC se preparó de acuerdo con el método descrito en el documento WO2008/028859. Las composiciones se prepararon utilizando el siguiente proceso de fabricación:

- 1) En primer lugar, los ingredientes se tamizaron a través de una malla de #35;
- 2) la semaglutida y el SNAC se mezclaron geométricamente en un mortero;
- 40 3) la povidona se disolvió en agua y la disolución resultante se utilizó para granular la mezcla de semaglutida y

SNAC;

- 4) los gránulos se secaron a una temperatura que no excedía los 40 °C hasta un nivel de humedad $\leq 4\%$ y
- 5) los gránulos secados resultantes se molieron a través de una malla de #35;
- 6) finalmente, los gránulos se mezclaron con los ingredientes extragranulares (remítase a la Tabla 1) y la mezcla final se comprimió para formar comprimidos, donde la compresión se llevó a cabo a una presión de aproximadamente 4.4 kN o superior.

La dureza del comprimido era superior a 50 N, tal como se determinó con Pharma Test (33AA02), que mide la fuerza necesaria para romper el comprimido, y la prueba se basa en el método de la farmacopea Ph Eur 2.9.8.

Resultados

- 10 La Tabla 2 resume los parámetros farmacocinéticos para la semaglutida a partir de una única administración de dosis de los comprimidos mostrados en la Tabla 1.

Tabla 2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos para la semaglutida a partir de una única administración de dosis de comprimidos que comprende 10 mg de semaglutida combinados con 150 mg (A), 300 mg (B) o 600 mg (C) de SNAC.

Composición	SNAC (mg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUC _{inf./D}	F (%)
A	150	0.6	6222	0.62	0.17
B	300	0.8	21871	2.335	0.63
C	600	1.1	9972	1.09	0.29

15

Los parámetros farmacocinéticos individuales y medios (SD) calculados tras la administración de dosis oral aparecen en las Tablas 3 a 5 y tras la administración intravenosa aparecen a partir de la Tabla 6.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos para la semaglutida tras la administración de dosis oral de la administración de dosis oral de la combinación de 10 mg de semaglutida y 150 mg de SNAC (Composición A) a 4 perros Beagle machos y 4 hembras.

20

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUC _{inf./D} (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1025	285	1.5	38300	4.08	1.1
1026	548	n.a.	0	0	0
1027	278	0.2	228	0	0.00003
1028	338	2.0	3410	0.31	0.08
1029	246	n.a.	0	0	0
1030	244	0.2	2030	0.07	0.02
1031	223	n.a.	0	0	0
1032	254	0.5	5810	0.47	0.13
Media	302	0.6	6222	0.62	0.17
SD	105	0.5	13130	1.41	0.38
n.a.) no analizado					

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos para la semaglutida tras la administración de dosis oral de la administración de dosis oral de la combinación de 10 mg de semaglutida y 300 mg de SNAC (Composición B) a 4 perros Beagle machos y 4 hembras.

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUC _{inf./D} (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1033	294	0.5	5540	0.35	0.09
1034	301	2.0	72000	6.83	1.8
1035	276	n.a.	0	0	0

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1036	258	1.5	21100	2.52	0.68
1037	239	2.0	70000	8.73	2.3
1038	261	0.7	4050	0.28	0.07
1039	223	0.5	2010	0.07	0.02
1040	249	0.2	271	0.00	0.0001
Media	263	0.8	21871	2.35	0.63
SD	26.7	0.5	31061	3.49	0.94
n.a.) no analizado					

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos para la semaglutida tras la administración de dosis oral de la combinación de 10 mg de semaglutida y 600 mg de SNAC (Composición C) a 4 perros Beagle machos y 4 hembras.

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1041	262	n.a.	0	0	0
1042	278	0.5	1890	0.52	0.14
1043	265	3.0	261	0	0.0005
1044	265	0.7	1270	0.02	0.01
1045	251	1.5	48400	5.2	1.4
1046	285	2.0	22900	2.53	0.68
1047	226	0.7	4100	0.4	0.11
1048	248	0.7	953	0.01	0.004
Media	260	1.1	9972	1.09	0.29
SD	18	0.5	17298	1.87	0.50
n.a.) no analizado					

5 Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos para la semaglutida tras la administración de dosis intravenosa de 2 nmol/kg de semaglutida a 4 perros Beagle machos y 4 hembras.

N.º de perro	Dosis (pmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)
1065	1980	0.5	31400	310
1066	1980	0.2	17400	227
1067	1980	0.2	28300	385
1068	1980	4.0	12900	384
1069	1980	0.2	28300	398
1070	1980	0.2	27400	383
1071	1980	0.2	31000	472
1072	1980	0.2	25700	418
Media	1980	0.8	25300	372
SD	0	1.3	6638	73.8

Tabla 7. Resumen de parámetros farmacocinéticos para la semaglutida a partir de una única administración de dosis de una composición que comprende 300 mg de SNAC combinados con 5, 10, 15 o 20 mg de semaglutida.

Composición	SNAC (mg)	Semaglutida (mg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D	F (%)
D	300	5	0.5	4446	1.22	0.33

Composición	SNAC (mg)	Semaglutida (mg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D	F (%)
B	300	10	0.8	21871	2.33	0.63
E	300	15	1.0	42612	4.61	1.2
F	300	20	1.3	9603	5.09	1.4

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos para la semaglutida tras la administración de dosis oral de la combinación de 5 mg de semaglutida y 300 mg de SNAC (Composición D) a 4 perros Beagle machos y 4 hembras.

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1049	123	1	4490	1.54	0.41
1050	153	0.7	4420	0.5	0.13
1051	114	1	17200	4.27	1.1
1052	131	0.2	2390	0.52	0.14
1053	119	0.5	1860	0.31	0.08
1054	131	0.2	575	0.03	0.01
1055	113	0.7	3210	0.45	0.12
1056	107	0.5	1420	2.16	0.58
Media	124	0.5	4446	1.22	0.33
SD	15	0.5	5335	1.42	0.38

5 Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos para la semaglutida tras la administración de dosis oral de la combinación de 15 mg de semaglutida y 300 mg de SNAC (Composición E) a 6 perros Beagle.

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1067	318	1	56500	5.18	1.4
1068	393	1.5	61000	4.75	1.3
1069	322	1	15100	1.23	0.3
1070	341	0.5	2090	0	0.01
1071	283	2.5	114000	16.00	4.3
1072	312	0.5	6980	0.47	0.1
Media	328	1.0	42612	4.61	1.2
SD	37	0.8	43118	6.00	1.6

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos para la semaglutida tras la administración de dosis oral de la combinación de 20 mg de semaglutida y 300 mg de SNAC (Composición F) a 4 perros Beagle machos y 4 hembras.

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1057	588	1	197000	9.60	2.6
1058	619	1.5	144000	7.11	1.9
1059	508	1.5	77400	4.45	1.2
1060	519	1.5	91900	5.18	1.4
1061	519	2	70400	4.72	1.3
1062	519	1.5	155000	9.09	2.4
1063	460	0.7	1620	0.01	0.004
1064	487	1.5	11500	0.61	0.16
Media	527	1.3	93603	5.09	1.4

N.º de perro	Dosis (nmol/kg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
SD	52	0.5	68667	3.52	0.95

Conclusión

Sorprendentemente, los comprimidos que comprendían 300 mg de SNAC mostraron una biodisponibilidad mejorada en el estudio actual, en comparación con los comprimidos que comprendían 150 mg o 600 mg de SNAC.

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Novo Nordisk A/S

<120> COMPOSICIONES SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UN AGONISTA DE GLP-1 Y UNA SAL DE N-(8-(2-HIDROXIBENZOIL)AMINO)CAPRILATO

<130> 8253.000-EP

10 <150>10195285.1
< 151> 16-12-2010

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.3

15 <210>1
<211>31
<212>PRT
< 213> Homo sapiens

<400>1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

20 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210>2
<211>40
<212>PRT
< 213> Heloderma suspectum

25 <400>2

His Gly Glu Gly Thr Phe Ile Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu
1 5 10 15

Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida para la administración oral que comprende un agonista de GLP-1 y una sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de al menos 0.6 mmol y donde dicho agonista de GLP-1 es semaglutida.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación precedente, donde dicha composición se encuentra en forma de comprimido.
3. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato sódico (SNAC).
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la relación molar entre el agonista de GLP-1 y la sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en dicha composición es inferior a 10 tal como inferior a 5 o inferior a 1.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico se encuentra en el intervalo de 0.6-2.1 mmol, tal como 0.6-1.9 mmol, 0.7-1.7 mmol o 0.8-1.3 mmol.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de al menos 0.6 mmol, tal como seleccionada a partir del grupo compuesto por al menos 0.65 mmol, al menos 0.7 mmol, al menos 0.75 mmol, al menos 0.8 mmol, al menos 0.8 mmol, al menos 0.9 mmol, al menos 0.95 mmol y al menos 1 mmol.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de dicha sal del ácido *N*-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de hasta 2.1 mmol, tal como seleccionada a partir del grupo compuesto por hasta 2.1 mmol, hasta 2 mmol, hasta 1.9 mmol, hasta 1.8 mmol, hasta 1.7 mmol, hasta 1.6 mmol, hasta 1.5 mmol, hasta 1.4 mmol, hasta 1.3 mmol, hasta 1.2 mmol y hasta 1.1 mmol.
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad del agonista de GLP-1 se encuentra en el intervalo de 0.01 mg a 100 mg.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad del agonista de GLP-1 se encuentra en el intervalo de 0.05 a 25 µmol, tal como en el intervalo de 0.5 a 2.5 µmol.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha composición se encuentra en forma de comprimido, donde el peso del comprimido se encuentra en el intervalo de 175 mg a 1000 mg.
11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.
12. Una composición tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en medicina.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo II o la obesidad.