



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014023374-8 B1



(22) Data do Depósito: 15/03/2013

(45) Data de Concessão: 21/09/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES DE PEPTÍDEOS DE GLP-1, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E SEU USO PARA O TRATAMENTO DE DIABETES E OBESIDADE

(51) Int.Cl.: A61K 38/26; A61P 3/10; A61K 47/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/01/2013 US 61/748,840; 22/03/2012 EP 12160743.6; 31/01/2013 EP 13153459.6.

(73) Titular(es): NOVO NORDISK A/S.

(72) Inventor(es): THOMAS VILLHELMSEN; HELLE ELIASEN; TUE HANSEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013055362 de 15/03/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/139694 de 26/09/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/09/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS DE PEPTÍDEOS DE GLP-1, GRÂNULO, PROCESSOS DE PRODUÇÃO DOS MESMOS E SEUS USOS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS. A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um primeiro tipo de grânulos e um segundo tipo de grânulos, em que o referido primeiro tipo de grânulos compreende um sal de ácido N-(8-(2 hidroxibenzoil)amino)caprílico e nenhum peptídeo GLP-1, e em que o referido segundo tipo de grânulos compreende um peptídeo GLP-1 e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino)caprílico, bem como os grânulos intermediários, processos para a preparação dos grânulos e composições, e uso dos mesmos no medicamento.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÕES DE PEPTÍDEOS DE GLP-1, SEU PROCESSO DE
PREPARAÇÃO E SEU USO PARA O TRATAMENTO DE DIABETES
E OBESIDADE".**

[001] A presente invenção refere-se às composições compreendendo agentes farmacologicamente ativos, tal como GLP-1, e um agente de liberação bem como processos para sua preparação e uso do mesmo no medicamento.

ANTECEDENTE

[002] Um dos desafios principais na liberação oral de proteínas e peptídeos é a incapacidade destes compostos serem facilmente transportados pelas membranas do trato gastrointestinal. O agente de liberação SNAC foi previamente mostrado para melhorar a biodisponibilidade de peptídeos oralmente administrados. A presente invenção refere-se também às melhorias da biodisponibilidade por administração oral de composições de tais peptídeos, em particular de peptídeos GLP-1.

SUMÁRIO

[003] Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um primeiro tipo e um segundo tipo de grânulos, em que o referido primeiro tipo de grânulos compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e nenhum peptídeo GLP-1, e em que o referido segundo tipo de grânulos compreende um peptídeo GLP-1 e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em algumas modalidades, o termo "grânulo" refere-se às partículas pequenas reunidas em uma grande massa.

[004] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em

que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante; b) granulação seca da mistura da etapa a; c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico; e d) adição opcional de outro lubrificante, em que a mistura da etapa a não compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

[005] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga; b) granulação seca da mistura da etapa a; c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição compreendendo um peptídeo GLP-1; e d) adição opcional de outro lubrificante, em que a mistura da etapa a não compreende um peptídeo GLP-1.

[006] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante; b) granulação seca da mistura da etapa a; c) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, opcionalmente um lubrificante e/ou uma carga; d) granulação seca da mistura da etapa c; e) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com os grânulos obtidos na etapa d; e f) adição opcional de outro lubrificante, em que a mistura da etapa a não compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e em que a mistura da etapa c não compreende um peptídeo GLP-1.

[007] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um grânulo compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico,

um lubrificante, opcionalmente uma carga, e nenhum peptídeo GLP-1.

[008] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir um grânulo compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico (tal como SNAC) com um lubrificante e/ou uma carga; e b) granulação seca da mistura da etapa a, em que a mistura da etapa a não compreende um peptídeo GLP-1.

[009] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um grânulo compreendendo um peptídeo GLP-1, uma carga, um aglutinante, e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir um grânulo compreendendo um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1, opcionalmente uma carga e/ou um aglutinante; e b) compactação por rolo da mistura da etapa a, em que a mistura da etapa a não compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

[0010] Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica ou um grânulo obtido pelo processo como definido aqui.

[0011] Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma composição ou um grânulo como definido aqui para uso no medicamento, tal como para o tratamento de diabetes ou obesidade, em que a referida composição é administrada oralmente. Em uma modalidade, a invenção refere-se a um método para tratamento de diabetes ou obesidade compreendendo administrar a composição como definido aqui a um paciente em necessidade do mesmo, em que a referida composição é administrada oralmente.

DESCRIÇÃO

[0012] Os presentes inventores surpreendentemente constataram

que as propriedades de dissolução de comprimidos fabricados da mesma composição (isto é, o mesmo tipo e as mesmas quantidades de excipientes e agente de liberação) foram determinadas pelo projeto dos grânulos dos quais os comprimidos foram formados.

[0013] Além disso, os presentes inventores constataram que o comportamento de dissolução surpreendentemente teve um efeito marcedo sobre a biodisponibilidade do peptídeo GLP-1 da composição, tal como o comprimido. Desse modo, os presentes inventores têm mostrado que a biodisponibilidade dos comprimidos sólidos fabricados de vários projetos de grânulo pode ser prognosticada de dados *in vitro*, isto é, dados de dissolução. Em uma modalidade, esta invenção fornece composições, grânulos e métodos para sua preparação com biodisponibilidade melhorado do peptídeo GLP-1.

[0014] Geralmente, o termo "biodisponibilidade" quando aqui usado refere-se à fração de uma dose administrada de um ingrediente farmaceuticamente ativo (API) e/ou porções ativas, tal como um peptídeo GLP-1 como definido aqui, que alcança a circulação sistêmica inalterada ou em outra forma ativa. Por definição, quando um API e/ou porções ativas são administrados intravenosamente, sua biodisponibilidade é 100%. Entretanto, quando é administrado por outras rotinas (tal como oralmente), sua biodisponibilidade diminui (devido à absorção incompleta e/ou metabolismo de primeira passagem). O conhecimento a cerca de biodisponibilidade é importante quando calculando as dosagens para rotinas não intravenosas de administração.

[0015] A biodisponibilidade oral absoluta é calculada como a exposição relativa do API e/ou porções ativas na circulação sistêmica seguindo a administração oral (estimada como a área sob a concentração de plasma versus curva de tempo) em comparação à exposição do API seguindo a administração intravenosa.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0016] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um primeiro tipo e um segundo tipo de grânulos, em que o referido primeiro tipo de grânulos compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e o referido segundo tipo de grânulos compreende um peptídeo GLP-1. Em algumas modalidades, o primeiro tipo de grânulos também compreende um lubrificante, tal como estearato de magnésio. Em algumas modalidades, o primeiro tipo de grânulos também compreende uma carga, tal como celulose microcristalina. Consequentemente, o primeiro tipo de grânulos pode também compreender um lubrificante e opcionalmente uma carga. Em algumas modalidades, o segundo tipo de grânulos também compreende uma carga, tal como celulose microcristalina. Em algumas modalidades, o segundo tipo de grânulos também compreende um aglutinante, tal como povidona. Consequentemente, o segundo tipo de grânulos pode também compreender uma carga e opcionalmente um aglutinante. Em algumas modalidades, a composição também compreende um lubrificante extragranular, tal como estearato de magnésio.

[0017] Em algumas modalidades, ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é referido como "NAC".

[0018] Em algumas modalidades, o primeiro tipo de grânulos compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico não contém um peptídeo GLP-1. Em algumas modalidades, o segundo tipo de grânulos compreendendo um peptídeo GLP-1 não contém um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende um primeiro tipo e um segundo tipo de grânulos, em que o referido primeiro tipo de grânulos compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e nenhum peptídeo GLP-1, e em que o

referido segundo tipo de grânulos compreende um peptídeo GLP-1 e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

[0019] Em algumas modalidades, o termo "grânulo" refere-se às partículas reunidas em grandes partículas.

[0020] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é simultânea com ou mais rápida do que a liberação do referido peptídeo GLP-1 quando determinado por teste de dissolução usando o Ensaio (I). Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é simultânea com ou mais rápida do que a liberação do referido peptídeo GLP-1.

[0021] Em algumas modalidades, o termo "liberação" quando usado com referência ao ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e opcionalmente em comparação à liberação do peptídeo GLP-1 é determinado dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15 minutos, ou tal como dentro de 10 ou 5 minutos, quando determinado por teste de dissolução usando o Ensaio (I). Consequentemente, a liberação pode ser determinada dentro de 30 minutos do teste de dissolução usando o Ensaio (I). Em algumas modalidades, a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico quando referida como "mais rápida do que" a liberação do referido peptídeo GLP-1 é determinada dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15 minutos, ou tal como dentro de 10 ou 5 minutos, quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I). Em algumas modalidades, a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-

hidroxibenzoil)amino)caprílico quando referida como "mais rápida do que" a liberação do referido peptídeo GLP-1 é determinada dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15 minutos, ou tal como dentro de 10 ou 5 minutos, quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[0022] Em algumas modalidades, a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico quando referida como "simultânea com" a liberação do referido peptídeo GLP-1 é determinada dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15 minutos, ou tal como dentro de 10 ou 5 minutos, quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I). Em algumas modalidades, a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico quando referida como "simultânea com" a liberação do referido peptídeo GLP-1 é determinada dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15 minutos, ou tal como dentro de 10 ou 5 minutos, quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[0023] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro dos primeiros 60 minutos quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro dos primeiros 30 minutos quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5. Em algumas modalidades, a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 55 minutos, tal como dentro de 50, 45 ou 40 minutos, quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5. Em algumas modalidades,

a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 39 ou 38 minutos, tal como dentro de 37, 36, ou 35 minutos, quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5. Em algumas modalidades, a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 34 minutos, tal como dentro de 33, 32, ou 31 minutos, quando determinado por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5. Em algumas modalidades, a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 31 minutos, tal como dentro de 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, ou 60 minutos quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[0024] Em algumas modalidades, a composição compreende grânulos que foram fabricados por granulação seca. Em algumas modalidades, a composição compreende grânulos que foram fabricados por compactação por rolo. Em algumas modalidades, as moldagens do processo de compactações por rolo são fragmentadas em grânulos. Quando aqui usado, o termo "composição" refere-se à composição farmacêutica.

[0025] Em algumas modalidades, a composição está na forma de uma forma de dosagem sólida. Em algumas modalidades, a composição está na forma de um comprimido. Em algumas modalidades, a composição está na forma de uma cápsula. Em algumas modalidades, a composição está na forma de um sachê.

[0026] Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. O termo "excipiente" quando aqui usado refere-se amplamente a qualquer componente diferente do(s) ingrediente(s) terapêutico(s) ativo(s). O excipiente pode ser uma substância inerte, que é inerte no sentido em

que substancialmente não tem qualquer efeito terapêutico e/ou profilático *per se*. O excipiente pode servir para vários propósitos, por exemplo, como um agente de liberação, realçador de absorção, veículo, carga (da mesma forma conhecido como diluentes), aglutinante, lubrificante, deslizante, desintegrante, retardantes de cristalização, agente de acidificação, agente de alcalinização, preservativo, antioxidante, agente de tamponamento, agente de quelação, agentes de complexação, agente tensoativo, agentes de emulsificação e/ou solubilização, agentes adoçantes, agentes de umectação, agente de estabilização, agente de coloração, agente flavorizante, e/ou para melhorar a administração, e/ou absorção da substância ativa. Uma pessoa versada na técnica pode selecionar um ou mais dos excipientes anteriormente mencionados com respeito às propriedades desejadas particulares da forma de dosagem oral sólida por experimentação rotineira e sem qualquer carga indevida. A quantidade de cada excipiente usado pode variar dentro de faixas convencionais na técnica. Técnicas e excipientes que podem ser usados para formular as formas de dosagem oral são descritos em *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association e the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); e Remington: the Science e Practice of Pharmacy, 21th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

[0027] Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende uma carga, tal como lactose (por exemplo, lactose seca por spray, α-lactose, β-lactose, Tabletose®, vários graus de Pharmatose®, Microtose® ou Fast-FloC®), celulose microcristalina (vários graus de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® ou Solka-Floc®), outros derivados de celulose, sacarose, sorbitol, manitol, dextrinas, dextrans, maltodextrinas, dextrose, frutose, caulin, manitol,

sorbitol, sacarose, açúcar, amidos ou amidos modificados (incluindo amido de batata, amido de milho e amido de arroz), fosfato de cálcio (por exemplo, fosfato de cálcio básico, hidrogenofosfato de cálcio, hidrato de difosfato de cálcio), sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, ou alginato de sódio. Em algumas modalidades, a carga é celulose microcristalina, tal como Avicel PH 101.

[0028] Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende um aglutinante, tal como lactose (por exemplo, lactose seca por spray, α-lactose, β-lactose, Tabletose®, vários graus de Pharmatose®, Microtose® ou Fast-FloC®), celulose microcristalina (vários graus de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® ou Solka-Floc®), hidroxipropilcelulose, L-hidroxipropilcelulose (pouco substituída), hipromelose (HPMC) (por exemplo, Methocel E, F e K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tais como, por exemplo, os graus de 4.000 cps de Methocel E e Metolose 60 SH, os graus de 4.000 cps de Methocel F e Metolose 65 SH, os graus de 4.000, 15.000 e 100.000 cps de Methocel K; e os graus de 4.000, 15.000, 39.000 e 100.000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulose (tais como, por exemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose sódica, outros derivados de celulose, sacarose, dextrinas, maltodextrinas, amidos ou amidos modificados (incluindo, amido de batata, amido de milho e amido de arroz), lactato de cálcio, carbonato de cálcio, acácia, alginato de sódio, ágar, carragenina, gelatina, goma guar, pectina, PEG, ou povidona. Em algumas modalidades, o aglutinante é povidona, tal como povidona K 90.

[0029] Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende um desintegrante, tal como ácido algínico, alginatos, celulose microcristalina, hidroxipropil cellulose, outros derivados de celulose, croscarmelose sódica, crospovidona, polacrilina de potássio,

glicolato de amido de sódio, amido, amido pré-gelatinizado, ou amido de carboximetila (por exemplo, Primogel® e Explotab®).

[0030] Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende um lubrificante, tal como ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou outro estearato metálico, talco, ceras, glicerídeos, óleo mineral leve, beenato de glicerila, óleos vegetais hidrogenados, estearil fumarato de sódio, polietileno glicóis, alquil sulfatos, ou benzoato de sódio. Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende um lubrificante, tal como silicato de magnésio, talco, ou sílica coloidal. Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio.

[0031] Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende um ou mais excipientes selecionados de retardantes de cristalização, tal como Povidona, etc.; agentes de solubilização (da mesma forma conhecido como tensoativos), tais como tensoativos aniônicos (por exemplo, Pluronic ou Povidona), tensoativos catiônicos, tensoativos não iônicos, e/ou tensoativos zwitteriônicos; agentes de coloração, incluindo tinturas e pigmentos, tal como Óxido de Ferro Vermelho ou Amarelo, dióxido de titânio e/ou talco; e/ou agentes de controle de pH, tal como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, citrato de sódio, fosfato de cálcio dibásico, e/ou fosfato sódico dibásico.

[0032] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos 60% (p/p) de agente de liberação, menos do que 10% (p/p) de aglutinante, 5-40% (p/p) de carga, e menos do que 10% (p/p) de lubrificante.

[0033] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos 60% (p/p), tal como 65-75% (p/p), 60-80% (p/p), ou 50-90% (p/p) de agente de liberação. Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos 70% (p/p), tal como 70-80% (p/p) de agente de liberação.

[0034] Em algumas modalidades, a composição compreende 0,1-10% (p/p), tal como 0,2-4% (p/p) ou 0,5-3% (p/p) de aglutinante. Em algumas modalidades, a composição compreende 1,5-2,5% (p/p), tal como 1,7-2,3% (p/p), 1,8-2,2% (p/p), ou 1,9-2,1% (p/p) de aglutinante. Em algumas modalidades, a composição compreende 1% (p/p) ou 2% (p/p) de aglutinante.

[0035] Em algumas modalidades, a composição compreende 5-40% (p/p), tal como 10-30% (p/p) ou 5-25% (p/p) de carga. Em algumas modalidades, a composição compreende 10-25% (p/p), tal como 17-23% (p/p), 18-22% (p/p), ou 19-21% (p/p) de carga. Em algumas modalidades, a composição compreende 10,9% (p/p) ou 18% (p/p) de carga, ou compreende 19,5% (p/p) ou 20,5 (p/p) de carga.

[0036] Em algumas modalidades, a composição compreende 0,1-10% (p/p) ou 0,5-5% (p/p), tal como 1-3,5% (p/p) ou 1% (p/p), de lubrificante. Em algumas modalidades, a composição compreende 1,5-3% (p/p), tal como 2,1-2,7% (p/p), 2,2-2,6% (p/p) ou 2,3-2,5% (p/p) de lubrificante.

[0037] Ainda também, a composição ou grânulo da invenção pode ser formulado como é conhecido na técnica das formulações orais de compostos insulinotrópicos.

[0038] A composição ou grânulo pode ser administrado em várias formas de dosagem, por exemplo, como um comprimido; uma cápsula tais como cápsulas duras, sachê ou um pó. A composição ou grânulo pode também ser composto em um sistema de liberação de veículo de fármaco ou fármaco, por exemplo, para melhorar a estabilidade e/ou solubilidade ou também melhorar a biodisponibilidade.

[0039] Em algumas modalidades, o peso do comprimido está na faixa de 150 mg a 1000 mg, tal como na faixa de 300-600 mg ou 350-450 mg.

[0040] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um

primeiro grânulo compreendendo pelo menos 75% (p/p) de agente de liberação, menos do que 10% (p/p) de lubrificante, e opcionalmente menos do que 20% de carga e nenhum peptídeo GLP-1. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um primeiro grânulo compreendendo pelo menos 80% (p/p) de agente de liberação, menos do que 10% (p/p) de lubrificante, e opcionalmente menos do que 20% de carga e nenhum peptídeo GLP-1. Em algumas modalidades, o primeiro grânulo compreende 75-90% (p/p), tal como 78-88% (p/p), 80-86% (p/p) ou 82-84% (p/p) de agente de liberação. Em algumas modalidades, o primeiro grânulo compreende menos do que 10% (p/p), tal como 1-3% (p/p), 1,5-2,5% (p/p) ou 1,9-2,3% (p/p) de lubrificante. Em algumas modalidades, o primeiro grânulo compreende menos do que 20%, tal como 10-20% (p/p), 12-18% (p/p) ou 14-17% (p/p) de carga. Em algumas modalidades, o primeiro grânulo compreende nenhum peptídeo GLP-1. Em algumas modalidades, o grânulo compreende pelo menos 80% (p/p) de agente de liberação, menos do que 10% (p/p) de lubrificante, e opcionalmente menos do que 20% de carga.

[0041] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um segundo grânulo compreendendo um peptídeo GLP-1, pelo menos 15% (p/p) de carga e menos do que 40% (p/p) de aglutinante e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em algumas modalidades, o segundo grânulo compreende pelo menos 1%, tal como 1-70% (p/p), 2-40% (p/p) ou 4-30% (p/p), peptídeo GLP-1. Em algumas modalidades, o segundo grânulo compreende pelo menos 20%, tal como 40-80% (p/p) ou 50-75% (p/p), carga. Em algumas modalidades, o segundo grânulo compreende menos do que 30%, tal como 5-30% (p/p), 10-28% (p/p) ou 15-25% (p/p) de aglutinante. Em algumas modalidades, o segundo grânulo compreende nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em algumas modalidades, o grânulo compreende um peptídeo GLP-1, pelo menos 15% (p/p) de

carga e menos do que 40% (p/p) de aglutinante. Em algumas modalidades, o grânulo compreende um peptídeo GLP-1, pelo menos 50% (p/p) de carga e menos do que 40% (p/p) de aglutinante.

[0042] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição compreendendo um primeiro e um segundo tipo de grânulos, em que o primeiro tipo de grânulo compreende pelo menos 75% (p/p) de agente de liberação, menos do que 10% (p/p) de lubrificante, opcionalmente menos do que 20% de carga e nenhum peptídeo GLP-1, e em que o segundo tipo de grânulo compreende um peptídeo GLP-1, pelo menos 15% (p/p) de carga, menos do que 40% (p/p) de aglutinante e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição compreendendo um primeiro e um segundo tipo de grânulos, em que o primeiro tipo de grânulo compreende pelo menos 75% (p/p) de agente de liberação, menos do que 10% (p/p) de lubrificante, menos do que 20% de carga e nenhum peptídeo GLP-1, e em que o segundo tipo de grânulo compreende um peptídeo GLP-1, pelo menos 15% (p/p) de carga, menos do que 40% (p/p) de aglutinante e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição compreendendo um primeiro e um segundo tipo de grânulos, em que o primeiro tipo de grânulo compreende pelo menos 75% (p/p) de agente de liberação, menos do que 10% (p/p) de lubrificante, e nenhum peptídeo GLP-1, e em que o segundo tipo de grânulo compreende um peptídeo GLP-1, pelo menos 15% (p/p) de carga, menos do que 40% (p/p) de aglutinante e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0043] A composição da invenção pode ser preparada como é

conhecido na técnica. Em algumas modalidades, a composição ou o grânulo pode ser preparado como descrito nos exemplos aqui. Em algumas modalidades, a composição pode ser granulada antes de ser prensada em comprimidos. Em algumas modalidades, os grânulos da invenção são fabricados por granulação seca, tal como por compactação por rolo. Em algumas modalidades, as moldagens do processo de compactações por rolos são fragmentadas em grânulos. A composição pode compreender uma ou mais partes intragranulares e uma parte extragranular, em que as partes intragranulares foram granuladas, e em que a parte extragranular foi adicionada após a granulação. A primeira parte intragranular pode compreender o peptídeo GLP-1 e um ou mais excipientes, e a segunda parte intragranular pode compreender o agente de liberação e opcionalmente um ou mais excipientes. A primeira parte intragranular pode compreender o peptídeo GLP-1, carga e/ou um aglutinante e a segunda parte intragranular pode compreender o agente de liberação, lubrificante e carga. A primeira parte intragranular pode compreender o peptídeo GLP-1, carga e/ou aglutinante e a segunda parte intragranular pode compreender o agente de liberação, lubrificante e/ou carga. Em algumas modalidades, a primeira parte intragranular compreende o agonista de GLP-1 (isto é, o peptídeo GLP-1), celulose microcristalina e/ou povidona e a segunda parte intragranular compreende o agente de liberação, estearato de magnésio e celulose microcristalina. Em algumas modalidades, a primeira parte intragranular compreende o agonista de GLP-1 (isto é, o peptídeo GLP-1), celulose microcristalina e/ou povidona e a segunda parte intragranular compreende o agente de liberação, estearato de magnésio e/ou celulose microcristalina. A parte extragranular pode compreender um lubrificante. Em algumas modalidades, a parte extragranular compreende estearato de magnésio. Em algumas modalidades, o termo "carga e/ou aglutinante" ou "carga

e/ou um aglutinante" refere-se a uma carga e opcionalmente um aglutinante. Em algumas modalidades, o termo "lubrificante e carga" ou "lubrificante e/ou carga" refere-se a um lubrificante e opcionalmente uma carga.

[0044] Para preparar uma combinação seca de material de tabletagem, os vários componentes são pesados, opcionalmente desagregados e em seguida combinados. A misturação dos componentes pode ser realizada até que uma combinação homogênea seja obtida.

[0045] Se os grânulos forem usados no material de tabletagem, os grânulos podem ser produzidos de uma maneira conhecida por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, por técnicas de granulação seca em que o agente farmaceuticamente ativo e/ou agentes de liberação são compactados com os excipientes para formar moldagens relativamente grandes, por exemplo pedaços de metal ou fitas, que são fragmentados por moagem, e o material moído serve como o material de tabletagem a ser prensado mais tarde em comprimidos. O equipamento adequado para granulação seca inclui, porém, não está limitado ao equipamento de compactação por rolo de Gerteis, tal como Gerteis MINI-PACTOR.

[0046] Para comprimir o material de tabletagem em uma forma de dosagem oral sólida, por exemplo, um comprimido, uma prensa de comprimido podem ser usados. Em uma pensa de tabletagem, o material de tabletagem é preenchido (por exemplo, alimentado por força ou alimentado por gravidade) em uma cavidade da matriz. O material de tabletagem é em seguida prensado por uma perfuração com pressão. Subsequentemente, o compacto resultante, ou comprimido é ejetado da prensa de tabletagem. O processo de compressão mencionado acima é subsequentemente referido aqui como o "processo de compressão". Prensas de comprimido adequadas incluem, porém

não são limitadas a, prensas de comprimido giratórias e prensas de comprimido excêntricas. Exemplos de prensas de comprimido incluem, porém não estão limitadas à prensa de comprimido giratória Fette 102i (Fette GmbH), Korsch XL100, Korsch PH 106 (Korsch AG, Germany), prensa de comprimido excêntrica Korsch EK-O (Korsch AG, Germany) e Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., United Kingdom).

[0047] Em algumas modalidades, o método de preparação do comprimido compreende i) granulação seca de uma mistura compreendendo o agonista de GLP-1 (isto é, o peptídeo GLP-1), carga e um aglutinante; ii) granulação seca de uma mistura compreendendo o agente de liberação, lubrificante e carga; iii) mistura dos grânulos com um lubrificante; e em seguida iv) compressão da combinação em comprimidos. Em algumas modalidades, o método de preparação do comprimido compreende i) granulação seca de uma mistura compreendendo o agonista de GLP-1 (isto é, o peptídeo GLP-1), carga e um aglutinante; ii) granulação seca de uma mistura compreendendo o agente de liberação, lubrificante e/ou carga; iii) mistura dos grânulos com um lubrificante; e em seguida iv) compressão da combinação em comprimidos.

[0048] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante; b) granulação seca da mistura da etapa a; c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico; e d) adição opcional de outro lubrificante. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em

que o processo compreende as etapas: a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga; b) granulação seca da mistura da etapa a; c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição compreendendo um peptídeo GLP-1; e d) adição opcional de outro lubrificante. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante; b) granulação seca da mistura da etapa a; c) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, opcionalmente um lubrificante e/ou uma carga; d) granulação seca da mistura da etapa c; e) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com os grânulos obtidos na etapa d; e f) adição opcional de outro lubrificante.

[0049] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante; b) granulação seca da mistura da etapa a; c) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, opcionalmente um lubrificante e/ou uma carga; d) granulação seca da mistura da etapa c; e) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com os grânulos obtidos na etapa d; e f) adição opcional de outro lubrificante, em que a mistura da etapa a não compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino) caprílico e em que a mistura da etapa c não compreende um peptídeo GLP-1.

[0050] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um grânulo compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, um lubrificante, opcionalmente uma carga, e nenhum peptídeo GLP-1. Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir

um grânulo compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico (tal como SNAC) com um lubrificante e/ou uma carga; e b) granulação seca da mistura da etapa a, em que a mistura da etapa a não compreende um peptídeo GLP-1.

[0051] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um grânulo compreendendo um peptídeo GLP-1, uma carga, um aglutinante, e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de produzir um grânulo compreendendo um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1, opcionalmente uma carga e/ou um aglutinante; e b) compactação por rolo da mistura da etapa a, em que a mistura da etapa a não compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

[0052] Em algumas modalidades, a etapa de mistura compreendendo a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca ter uma duração de pelo menos 20 minutos. Em algumas modalidades, a etapa de mistura compreendendo a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca ter uma duração de pelo menos 30 minutos ou pelo menos 40 minutos, tal como 50 minutos. Em algumas modalidades, a etapa de mistura compreendendo a mistura do primeiro tipo de grânulos compreendendo um peptídeo GLP-1 com o segundo tipo de grânulos compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico tem uma duração de pelo menos 15 minutos ou pelo menos 20 minutos, tal como pelo menos 25 minutos ou pelo menos 30 minutos.

[0053] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma

composição farmacêutica obtida pelo processo como definido aqui.

[0054] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um grânulo compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um lubrificante. Em algumas modalidades, o grânulo compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, um lubrificante, e uma carga. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um grânulo compreendendo um peptídeo GLP-1, uma carga e um aglutinante. Em algumas modalidades, o grânulo é preparado de acordo com o processo como definido aqui.

[0055] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um processo de produzir um grânulo compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico (tal como SNAC) com um lubrificante e/ou uma carga; e b) granulação seca da mistura da etapa a. Em algumas modalidades, a etapa de mistura compreendendo a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca ter uma duração de pelo menos 20 minutos. Em algumas modalidades, a etapa de mistura compreendendo a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca tem uma duração de pelo menos 30 minutos ou pelo menos 40 minutos, tal como 50 minutos.

[0056] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um processo de produzir um grânulo compreendendo um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas: a) mistura de um peptídeo GLP-1, opcionalmente uma carga e/ou um aglutinante; e b) compactação por rolo da mistura da etapa a.

[0057] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um

grânulo obtido pelo processo como definido aqui.

[0058] Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio. Em algumas modalidades, a carga é celulose microcristalina. Em algumas modalidades, o aglutinante é povidona.

[0059] Em algumas modalidades, o termo "resistência ao esmagamento dos comprimidos" tem o significado definido na seção 2.9.8 na European Pharmacopoeia 7.5, 7th edition 2012; resistência ao esmagamento pode ser medida inter alia em Newton (N) ou kilopond (kP) usando uma velocidade de mandíbula de 20 N/s (1 kP iguala-se a 9,807 N).

[0060] Em algumas modalidades, o termo "força de compactação por rolo" significa a força entre os rolos do compactador por rolo quando os materiais de compactação em uma tira contínua de material prensado quando determinado por um transdutor de pressão que converte a pressão hidráulica em sinal elétrico; a força de compactação por rolo pode ser medida em kiloNewton (kN) ou em kiloNewton por largura do rolo (kN/cm).

MÉTODOS IN VITRO

[0061] A dissolução das composições da invenção pode ser determinada como descrito no Ensaio (I) aqui. Em algumas modalidades, o teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em qualquer um dentre pH 1,0-8,0. Em algumas modalidades, o teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 1,0. Em algumas modalidades, o teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 2,5. Em algumas modalidades, o teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 6,8.

PEPTÍDEOS GLP-1

[0062] Em uma modalidade, a composição da invenção compreende um peptídeo GLP-1. O termo "peptídeo GLP-1" quando aqui usado refere-se a um composto, que completamente ou

parcialmente ativa o receptor de GLP-1 humano. Em algumas modalidades, o "peptídeo GLP-1" liga-se ao receptor de GLP-1, por exemplo, com uma constante de afinidade (K_D) ou ativa o receptor com uma potência (EC_{50}) abaixo de 1 μM , por exemplo abaixo de 100 nM visto que medida por métodos conhecidos na técnica (veja, por exemplo WO 98/08871) e exibe atividade insulinotrópica, onde a atividade insulinotrópica pode ser medida em ensaios *in vivo* ou *in vitro* conhecidos por aqueles de experiência ordinária na técnica. Por exemplo, o peptídeo GLP-1 pode ser administrado a um animal com glicose sanguínea aumentada (por exemplo, obtida usando um Teste de Tolerância Intravenoso (IVGTT), uma pessoa versada na técnica será capaz de determinar uma dosagem de glicose adequada e um regime de amostra sanguínea adequado, por exemplo, dependendo da espécie do animal, para o IVGTT) e a concentração de insulina de plasma medida com o passar do tempo. Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 é referido como um agonista de GLP-1.

[0063] Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 é um análogo de GLP-1, opcionalmente compreendendo um substituinte. O termo "análogo" quando aqui usado referindo-se a um peptídeo GLP-1 (a seguir "peptídeo") significa um peptídeo em que pelo menos um resíduo de aminoácido do peptídeo foi substituído com outro resíduo de aminoácido e/ou em que pelo menos um resíduo de aminoácido foi deletado do peptídeo e/ou em que pelo menos um resíduo de aminoácido foi adicionado ao peptídeo e/ou em que pelo menos um resíduo de aminoácido do peptídeo foi modificado. Tal adição ou deleção do resíduo de aminoácidos pode ocorrer no N-terminal do peptídeo e/ou no C-terminal do peptídeo. Em algumas modalidades, uma simples nomenclatura é usada para descrever o peptídeo GLP-1, por exemplo, [Aib8] GLP-1(7-37) designa um análogo de GLP-1(7-37) em que a Ala de ocorrência natural na posição 8 foi substituída com Aib.

Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 compreende um máximo de doze, tal como um máximo de 10, 8 ou 6, aminoácidos que foram alterados, por exemplo, por substituição, deleção, inserção e/ou modificação, em comparação a por exemplo GLP-1(7-37). Em algumas modalidades, o análogo compreende até 10 substituições, deleções, adições e/ou inserções, tal como até 9 substituições, deleções, adições e/ou inserções, até 8 substituições, deleções, adições e/ou inserções, até 7 substituições, deleções, adições e/ou inserções, até 6 substituições, deleções, adições e/ou inserções, até 5 substituições, deleções, adições e/ou inserções, até 4 substituições, deleções, adições e/ou inserções ou até 3 substituições, deleções, adições e/ou inserções, em comparação a por exemplo GLP-1(7-37). A menos que de outra maneira declarado, o GLP-1 compreende apenas L-aminoácidos.

[0064] Em algumas modalidades, o termo "análogo de GLP-1" ou "análogo de GLP-1" quando aqui usado refere-se a um peptídeo, ou a um composto, que é uma variante do Peptídeo-1 Glucagon símile humano (GLP-1(7-37)). GLP-1(7-37) tem a sequências HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID No: 1). Em algumas modalidades, o termo "variante" refere-se a um composto que compreende uma ou mais substituições, deleções, adições e/ou inserções de aminoácido.

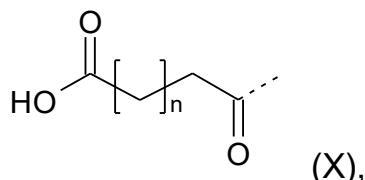
[0065] Em uma modalidade, o peptídeo GLP-1 exibe pelo menos 60%, 65%, 70%, 80% ou 90% de identidade de sequência ao GLP-1(7-37) no comprimento inteiro de GLP-1(7-37). Como um exemplo de um método para determinação da identidade de sequência entre dois análogos, os dois peptídeos [Aib8]GLP-1(7-37) e GLP-1(7-37) são alinhados. A identidade de sequência de [Aib8]GLP-1(7-37) em relação a GLP-1(7-37) é dada pelo número de resíduos idênticos alinhados menos o número de resíduos diferentes divididos pelo número total de

resíduos em GLP-1(7-37). Consequentemente, no referido exemplo, a identidade de sequência é (31-1)/31.

[0066] Em uma modalidade, o C-terminal do peptídeo GLP-1 é uma amida.

[0067] Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 é GLP-1(7-37) ou GLP-1(7-36)amida. Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 é exendin-4, a sequência de qual é HGEGLTTSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID No: 2).

[0068] Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 comprehende um substituinte que é covalentemente ligado ao peptídeo. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende um ácido graxo ou um diácido graxo. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende um C16, C18 ou C20 ácido graxo. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende um C16, C18 ou C20 diácido graxo. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende a fórmula (X)



[0069] em que n é pelo menos 13, tal como n é 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende a formula (X), em que n está na faixa de 13 a 19, tal como na faixa de 13 a 17. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende a fórmula (X), em que n é 13, 15 ou 17. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende a fórmula (X), em que n é 13. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende a fórmula (X), em que n é 15. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende a fórmula (X), em que n é 17. Em algumas modalidades, o substituinte comprehende um ou mais ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG), tal como dois OEG.

[0070] Em algumas modalidades, o substituinte é [2-(2-{2-[2-(2-{2-

[(S)-4-carbóxi-4-(17-carboxieptadecanoilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil].

[0071] Em algumas modalidades, o substituinte é [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-(trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil]amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil] .

[0072] Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 é semaglutida, da mesma forma conhecida como *N*-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-(17-carboxieptadecanoilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37), que pode ser preparado como descrito em WO2006/097537, Exemplo 4.

[0073] Em algumas modalidades, a composição compreende o peptídeo GLP-1 ou um sal farmaceuticamente aceitável, amida, ou éster dos mesmos. Em algumas modalidades, a composição compreende o peptídeo GLP-1 um ou mais contraíons farmaceuticamente aceitáveis.

[0074] Em algumas modalidades, as dosagens do peptídeo GLP-1 está na faixa de 0,01 mg a 100 mg. Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende uma quantidade de um peptídeo GLP-1 na faixa de pelo menos 1 mg, tal como pelo menos 5 mg ou pelo menos 10 mg. Em algumas modalidades, a composição ou grânulo compreende 10 mg de peptídeo GLP-1.

[0075] Em algumas modalidades, a composição compreende uma quantidade de um peptídeo GLP-1 na faixa de 0,05 a 25 µmol, tal como na faixa de 0,5 a 20 µmol.

[0076] Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 é selecionado de um ou mais dos peptídeos GLP-1 mencionados em 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 e
 WO2009/030774.

[0077] Em algumas modalidades, o peptídeo GLP-1 é selecionado de grupo consistindo em N-épsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carbóxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino}propionilamino) etóxi]etóxi}acetilamino)etóxi]etóxi}acetil [desaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)amida; N-épsilon26{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carbóxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino}propionilamino)etóxi]etóxi}acetilamino)etóxi]etóxi}acetil [desaminoHis7, Arg34] GLP-1-(7-37); N-épsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-carbóxi-3-{[1-(19-carbóxi-nonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino}propionilamino)etóxi]etóxi}acetilamino)etóxi]etóxi}acetil[DesaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg 34, Phe(m-CF₃)₂₈]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon26-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)butiril][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-{4-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)butirilamino]butiril}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-((S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-

nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)
butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Glu22,Arg26,
Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[
carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-
nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino) butirilamino]
etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][DesaminoHis7,Glu22,
Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{
[(S)-4-carbóxi-4-({4-[(trans-19-carbóxi-
nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)
butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][DesaminoHis7,Ar
g26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{
[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-
nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)
butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][DesaminoHis7,Gl
u22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon26[2-(2-{2-[2-(2-{
[(S)-4-carbóxi-4-({4-[(19-carbóxi-
nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)butirilamino]
etóxi}etóxi) acetilamino]etóxi}etóxi)acetil[Aib8, Lys 26]GLP-1 (7-
37)amida; N-épsilon26 [2-(2-[2-(2-[2-(2-((S)-2-[trans-4-((9-
carboxinonadecanoilamino] metil) cicloexilcarbonilamino]-4-
carboxibutanoilamino)etóxi}etóxi)acetilamino) etóxi}etóxi)acetil][Aib8,
Lys26] GLP-1 (7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[
[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-nonadecanoilamino)metil]cicloexano-carbonil}
amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil]
[DesaminoHis7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-[2-(2-{
[2-(2-{2-[
[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-
nonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}
amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][Desamino
His7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{
2-[(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)-

hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]-butirilamino}butirilamino)
 butirilamino] etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino)
 butirilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}
 butirilamino)butirilamino]etóxi}etóxi) acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]
 butirilamino}butirilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]-
 dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino]
 etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino)
 butirilamino}butirilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino}butirilamino}
 butirilamino]etóxi}etóxi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}
 butirilamino)butirilamino] etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}
 butirilamino)butirilamino] etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]
 hexanoilamino}butirilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)amida; N-épsilon26-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)
 butirilamino]hexanoilamino}butirilamino)

4-ilcarbonilamino]3-carbóxi-propionilamino) etóxi)etóxi] acetilamino) etóxi] etóxi)acetil] [DesaminoHis7, Glu22,Arg26, Arg34,Phe(m-CF3)28] GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi-nonadecanoilamino)metil] cicloexanocarbonil} amino)butirilamino]etóxi} etóxi)acetilamino] etóxi}etóxi)acetil] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi- nonadecanoilamino)metil]cicloexano-carbonil} amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi- nonadecanoilamino)metil]cicloexano-carbonil} amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19-carbóxi- nonadecanoilamino)metil]cicloexano- carbonil}amino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino] etóxi}etóxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil) butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino] butirilamino] etóxi}etóxi)acetil] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil) butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino] etóxi}etóxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-(3-((2-(2-(2-(2-Hexadeciloxietóxi)etóxi)etóxi) etóxi) propionil)[DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-amida; N-épsilon37-{2-(2-(2-[2-(2-(4-(hexadecanoilamino)-4-carboxibutiril- amino)etóxi) etóxi] acetil)etóxi)etóxi)acetil})-

[desaminoHis7,Glu22,Arg26, Glu30,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-{2-(2-(2-[2-(2-(4-(hexadecanoilamino)-4-carbóxi-butiril-amino) etóxi)etóxi]acetil)etóxi)etóxi) acetil})-[desaminoHis7,Glu22, Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(octadecanoil-amino)etóxi)etóxi) acetilamino)etóxi)etóxi)acetilamino) etóxi)etóxi) acetil)[desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1 (7-37)amida; N-épsilon37-[4-(16-(1H-Tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil) butiril] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-[2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino) butirilamino] etóxi}etóxi) acetilamino]etóxi} etóxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-(2-{2-[2-((S)-4-carbóxi-4-{(S)-4-carbóxi-4-[(S)-4-carbóxi-4-(19-carbóxi-nonadecanoilamino)butirilamino]butirilamino} butirilamino)etóxi]etóxi} acetil)[DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-{2-[2-(2-{(S)-4-[(S)-4-(12-{4-[16-(2-tert-Butil-2H-tetrazol-5-il)-hexadecanoilsulfamoil] butirilamino}dodecanoilamino)-4-carboxibutirilamino]-4-carboxibutirilamino} etóxi)etóxi]acetil}[DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1 (7-37); N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[{(S)-4-carbóxi-4-(17-carbóxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etóxi}-etóxi)-acetilamino]-etóxi}-etóxi)-acetil] [Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-alpha37-[2-(2-{2-[2-{2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-(17-carbóxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etóxi}-etóxi)-acetilamino]-etóxi}-etóxi)-acetil] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,epsilon-Lys37]GLP-1-(7-37)peptídeo; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[{(S)-4-carbóxi-4-(17-carbóxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etóxi}-etóxi)-acetilamino]-etóxi}-etóxi)-acetil] [desaminoHis7, Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37); N-épsilon36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-(15-carbóxi-

pentadecanoilamino)-butirilamino]-etóxi}-etóxi)-acetilamino]-etóxi}-etóxi)-acetil] [desaminoHis7, Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys36] GLP-1-(7-37)-Glu-Lys peptídeo; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-({trans-4-[(19- carboxinonadecanoilamino)metil]cicloexanocarbonil}amino)butiril- amino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-(17-carbóxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etóxi}-etóxi)-acetilamino]-etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Glu22, Arg26, Arg34, Aib35, Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-[S)-4-carbóxi-4-(2-{2-[2-(2-{2-[(17-carboxieptadecanoilamino) etóxi] etóxi} acetilamino) etóxi] etóxi} acetilamino) butiril] [Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37] GLP-1 (7-37); N-épsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-(4-(17-carboxieptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutiri-lamino]etóxi)etóxi]acetilamino]etóxi)etóxi]acetil] [ImPr7,Glu22, Arg26,34,Lys37], GLP-1-(7-37); N-épsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carboxifenóxi) decanoilamino]butirilamino}etóxi)etóxi] acetilamino}etóxi) etóxi]acetil}, N-épsilon37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carbóxi-fenóxi) decanoilamino] butirilamino}etóxi)etóxi]acetilamino}etóxi) etóxi]acetil}[Aib8, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)-OH; N-épsilon26 (17-carboxiepta-decanoil)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-peptídeo; N-épsilon26-(19-carboxinonadecanoil)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-(4-{[N-(2-carboxietil)-N-(15-carboxipenta-decanoil)amino]metil}benzoil[Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(4-(17-carboxieptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etóxi)etóxi] acetilamino) etóxi]etóxi)acetil][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-carboxinonadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etóxi)etóxi] acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(4-(17-carboxieptadecanoilamino)-4(S)-

carboxibutirilamino]etóxi)etóxi] acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][3-(4-
 Imidazolil)Propionil7,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-
 [4-(17-carboxieptadecanoilamino)-(carboximetil-
 amino)acetilamino]etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg34]
 GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-
 carboxieptadecanoilamino)-3(S)-
 Sulfopropionilamino]etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg3
 4]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-
 carboxieptadecanoilamino)-4(S)-
 carboxibutirilamino]etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Gly8,Arg34
] GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-
 carboxieptadecanoilamino)-4(S)-
 carboxibutirilamino]etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg34
]GLP-1-(7-37)-amida; N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-
 carboxieptadecanoilamino)-4(S)-
 carboxibutirilamino]etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil]
 [Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-37)amida; Aib8,Lys26(N-épsilon26-{2-(2-
 (2-(2-[2-(2-(4-(pentadecanoilamino)-4-
 carboxibutirilamino)etóxi)etóxi]acetil)etóxi) etóxi)acetil)}), Arg34)GLP-1
 H(7-37)-OH; N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-([N-(2-carboxietil)-N-(17-
 carboxieptadecanoil)amino]metil}benzoil)amino]etóxi)
 etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-alpha7-
 formil, N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxieptadecanoil-amino)-
 4(S)-carbóxi-butirilamino]etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil]
 [Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon2626-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-
 carboxieptadecanoilamino)-4(S)-carbóxi-
 butirilamino]etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8, Glu22,
 Arg34] GLP-1-(7-37); N-épsilon26{3-[2-(2-{2-[2-(2-[2-[2-(2-[4-(15-(N-
 ((S)-1,3-dicarboxipropil carbamoil)pentadecanoilamino)-(S)-4-
 carboxibutirilamino] etóxi)etóxi]

etóxi}etóxi)etóxi]etóxi}etóxi)etóxi]propionil} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-[4-([N-(2-carboxietil)-N-(17-carbóxi-heptadecanoil)amino]metil}benzoil)amino](4(S)-carboxibutiril-amino)etóxi) etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg34] GLP-1(7-37); N-épsilon26-{(S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-((S)-4-carbóxi-4-(19-carbóxi-nonadecanoilamino)butirilamino)butirilamino) butirilamino} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-4-(17-carboxieptadecanoil-amino)-4(S)-carboxibutiril-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(17-carboxieptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etóxi)etóxi}etóxi}etóxi)etóxi]propionil}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-{2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-carboxieptadecanoilamino)-4- carboxibutirilamino) etóxi)etóxi]acetil)etóxi)etóxi)acetil})-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37, Lys26] GLP-1 (7-37)amida; N-épsilon26-[2-(2-[2-[4-(21-carboxiuneicosanoilamino)-4(S)- carboxibutirilamino]etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); e N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-carboxiuneicosanoilamino)-4(S)- carboxibutirilamino]

etóxi)etóxi]acetilamino)etóxi]etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37). Em uma modalidade, o peptídeo GLP-1 é N-épsilon26-{2-[2-{2-{2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carboxifenóxi) decanoilamino]butirilamino}etóxi)etóxi] acetilamino}etóxi) etóxi]acetil}, N-épsilon37-{2-[2-{2-{2-{2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carbóxi-fenóxi) decanoilamino] butirilamino}etóxi)etóxi]acetilamino}etóxi) etóxi]acetil}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH (Composto A).

[0078] Em uma modalidade, o peptídeo GLP-1 é N-épsilon26-[2-(2-{2-{2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-(17-carboxieptadecanoilamino) butirilamino}etóxi}etóxi)acetilamino] etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37), da mesma forma conhecida como semaglutida.

[0079] Em uma modalidade, peptídeos GLP-1 podem ser produzidos por derivatização apropriada de um esqueleto de peptídeo apropriado que foi produzido por tecnologia de DNA recombinante ou por síntese de peptídeo (por exemplo, síntese de fase sólida tipo Merrifield) como conhecido na técnica de síntese de peptídeo e química de peptídeo.

[0080] Em uma modalidade, a produção de peptídeos como GLP-1(7-37) e análogos de GLP-1 é bem conhecida na técnica. A porção de GLP-1 do peptídeo GLP-1 da invenção (ou fragmentos do mesmo) pode, por exemplo, ser produzido por síntese de peptídeo clássica, por exemplo, síntese de peptídeo de fase sólida usando química de t-Boc ou Fmoc ou outras técnicas bem estabelecidas, veja, por exemplo, Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, e "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", Edited by W.C. Chan e P.D. White, Oxford University Press, 2000.

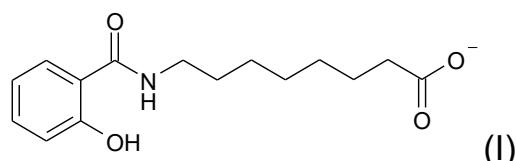
[0081] Em uma modalidade, peptídeos GLP-1 podem ser produzidos por métodos recombinantes, viz. Cultivando-se uma célula hospedeira contendo uma sequência de DNA codificando o peptídeo GLP-1 e capaz de expressar o peptídeo em um meio nutriente adequado sob condições que permitem a expressão do peptídeo. Exemplos não limitantes das células hospedeiras adequadas para expressão destes peptídeos são: *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, bem como linhagens celulares de BHK ou CHO mamíferas.

[0082] Em uma modalidade, peptídeos GLP-1 da invenção que incluem aminoácidos não naturais e/ou um mimético de mono- ou dipeptídeo N-terminal covalentemente ligado podem, por exemplo, ser produzidos como descrito na parte experimental. Ou seja, por exemplo, Hodgson et al: "The synthesis of peptídeos and proteínas containing

non-natural aminoácidos", Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430; e WO 2009/083549 A1 intitulada "Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues".

Sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico

[0083] O agente de liberação usado na presente invenção é um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Em algumas modalidades, o agente de liberação é um realçador de absorção. A formula estrutural de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato é mostrada na fórmula (I).



[0084] Em algumas modalidades, o sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico está na forma de ácido caprílico e/ou na forma de caprailato. Em algumas modalidades, o sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico compreende um cátion monovalente, dois cátions monovalentes ou um cátion divalente. Em algumas modalidades, o sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é selecionado a partir do grupo consistindo em sal sódico, sal de potássio e sal de cálcio de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

[0085] Sais de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato podem ser preparados usando o método descrito em por exemplo WO96/030036, WO00/046182, WO01/092206 ou WO2008/028859.

[0086] O sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico pode ser cristalino e/ou amórfico. Em algumas modalidades, o agente de liberação compreende o anidrato, monoidrato, diidrato, triidrato, um solvato ou um terço de um hidrato do sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino) caprílico bem como combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente de liberação é um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico como descrito em

WO2007/121318. O sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico pode ser qualquer polimorfo do mesmo.

[0087] Em algumas modalidades, o agente de liberação é N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato sódico (referido como "SNAC" aqui), da mesma forma conhecido como 8-(saliciloilamino) octanoato sódico.

[0088] Em algumas modalidades, a quantidade do sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino)caprílico na composição está na faixa de 0,6-3,5 mmol. Em algumas modalidades, a quantidade do sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino)caprílico na composição é pelo menos 0,6 mmol, tal como selecionada a partir do grupo pelo menos 0,8 mmol ou pelo menos 0,9 mmol. Em algumas modalidades, a quantidade do sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico na composição é até 2,5 mmol. Em algumas modalidades, a quantidade do sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico na composição é 0,6-2,0 mmol. Em algumas modalidades, a quantidade do sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é 1 mmol, tal como 1,08 mmol.

[0089] Em algumas modalidades, a quantidade de SNAC na composição está na faixa de 100-1000 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de SNAC na composição é pelo menos 150 mg ou pelo menos 250 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de SNAC na composição é até 800 mg, tal como até 700 mg ou até 600 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de SNAC na composição é 300 mg.

[0090] Em algumas modalidades, a relação molar entre agonista de GLP-1 (isto é, peptídeo GLP-1) e agente de liberação na composição é menos do que 10, tal como menos do que 5 ou menos do que 1. Em algumas modalidades, a relação molar entre agonista de GLP-1 (isto é, peptídeo GLP-1) e agente de liberação na composição é menos do que 1/10, tal como menos do que 1/100 ou menos do que 5/1000.

INDICAÇÕES FARMACÊUTICAS

[0091] A presente invenção da mesma forma refere-se a uma

composição ou um grânulo da invenção para uso como um medicamento. Em uma modalidade, a composição ou o grânulo é administrado oralmente.

[0092] Em modalidades particulares, a composição ou um grânulo da invenção pode ser usado para os seguintes tratamentos médicos, todos preferivelmente relacionando um modo ou outro ao diabetes:

[0093] (i) prevenção e/ou tratamento de todas as formas de diabetes, tal como hiperglicemia, diabetes tipo 2, tolerância à glicose prejudicada, diabetes tipo 1, diabetes não insulino dependente, MODY (diabetes da maturidade no jovem), diabetes gestacional, e/ou para a redução de HbA1C;

[0094] (ii) atraso ou prevenção do progresso da doença diabética, tal como progresso no diabetes tipo 2, atraso no progresso de tolerância à glicose prejudicada (IGT) ao diabetes tipo 2 requerendo insulina, e/ou atraso no progresso de diabetes tipo 2 não requerendo insulina para o diabetes tipo 2 requerendo insulina;

[0095] (iii) melhora da função da célula β , tal como diminuição da apoptose de célula β , aumento da função de célula β e/ou massa de célula β , e/ou para o restabelecimento da sensibilidade à glicose para célula β ;

[0096] (iv) prevenção e/ou tratamento de distúrbios cognitivos;

[0097] (v) prevenção e/ou tratamento de transtornos alimentares, tal como obesidade, por exemplo diminuindo-se a ingestão de alimento, reduzindo-se o peso corporal, suprimindo-se o apetite, induzindo-se a saciedade; tratando ou prevenindo o transtorno de alimentação de festa, bulimia nervosa, e/ou obesidade induzida por administração de um antipsicótico ou um esteroide; redução da motilidade gástrica; e/ou atraso no esvaziamento gástrico;

[0098] (vi) prevenção e/ou tratamento de complicações diabéticas, tal como neuropatia, incluindo neuropatia periférica; nefropatia; ou

retinopatia;

[0099] (vii) melhora nos parâmetros de lipídeo, tal como prevenção e/ou tratamento de dislipidemia, diminuição de lipídeos de soro totais; diminuição de HDL; diminuição de LDL denso, pequeno; diminuição de VLDL; diminuição de triglicérides; diminuição do colesterol; aumento do HDL; diminuição nos níveis de plasma de lipoproteína a (Lp(a)) em um humano; inibição da geração de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* e/ou *in vivo*;

[00100] (iix) prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares, tais como síndrome X; aterosclerose; infarto miocárdico; cardiopatia coronária; acidente vascular cerebral, isquemia cerebral; doença cardíaca precoce ou cardiovascular precoce, tal como hipertrofia ventricular esquerda; doença da artéria coronária; hipertensão essencial; emergência hipertensiva aguda; cardiomiopatia; insuficiência cardíaca; tolerância ao exercício; insuficiência cardíaca crônica; arritmia; disritmia cardíaca; síncope; aterosclerose; insuficiência cardíaca crônica branda; angina de peito; reoclusão de desvio cardíaco; claudicação intermitente (aterosclerose obliterante); disfunção diastólica; e/ou disfunção sistólica;

[00101] (ix) prevenção e/ou tratamento de doenças gastrointestinais, tal como síndrome inflamatória do intestino; síndrome do intestino delgado, doença de Crohn; dispesia; e/ou úlceras gástricas;

[00102] (x) prevenção e/ou tratamento de enfermidade crítica, tal como tratamento de um paciente criticamente enfermo, um paciente com poli-nefropatia de enfermidade crítica (CIPNP), e/ou um paciente com CIPNP potencial; prevenção da enfermidade crítica ou desenvolvimento de CIPNP; prevenção, tratamento e/ou cura de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em um paciente; e/ou para a prevenção ou redução da probabilidade de um paciente que sofre de bacteremia, septicemia, e/ou choque séptico durante a

hospitalização; e/ou

[00103] (xi) prevenção e/ou tratamento de síndrome de ovário policístico (PCOS).

[00104] Em uma modalidade particular, a indicação é selecionada a partir do grupo que consiste em (i)-(iii) e (v)-(iix), tal como indicações (i), (ii) e/ou (iii); ou indicação (v), indicação (vi), indicação (vii) e/ou indicação (iix).

[00105] Em outra modalidade particular, a indicação é (i). Em outra modalidade particular a indicação é (v). Em ainda outra modalidade particular a indicação é (iix).

[00106] Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma composição ou um grânulo da invenção para tratamento de diabetes ou obesidade, em que o referido grânulo é administrado oralmente. Em uma modalidade, a invenção refere-se a um método para tratamento de diabetes ou obesidade, que compreende administração oral de uma composição que compreende uma composição ou um grânulo da invenção a um paciente em necessidade do mesmo.

[00107] As seguintes indicações são particularmente preferidas: Tipo 2 diabetes e/ou obesidade.

MODALIDADES PARTICULARES

[00108] Os seguintes são modalidades particulares da invenção

[00109] 1. Uma composição farmacêutica, que compreende um primeiro tipo e um segundo tipo de grânulos, em que o referido primeiro tipo de grânulos compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, e em que o referido segundo tipo de grânulos compreende um peptídeo GLP-1.

[00110] 2. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido primeiro tipo de grânulos não compreende o peptídeo GLP-1.

[00111] 3. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer

uma das modalidades anteriores, em que o referido segundo tipo de grânulos não compreende sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

[00112] 4. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido primeiro tipo de grânulos também compreende um lubrificante, tal como estearato de magnésio.

[00113] 5. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido primeiro tipo de grânulos também compreende uma carga, tal como celulose microcristalina.

[00114] 6. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido segundo tipo de grânulos também compreende uma carga, tal como celulose microcristalina.

[00115] 7. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido segundo tipo de grânulos também compreende um aglutinante, tal como povidona.

[00116] 8. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que os grânulos são fabricados por granulação seca, tal como por compactação por rolo.

[00117] 9. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é simultânea com ou mais rápida que a liberação do referido peptídeo GLP-1.

[00118] 10. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e/ou do referido peptídeo GLP-1 é determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I), e em que a referida liberação é opcionalmente determinada dentro de 30 minutos do referido teste de dissolução.

[00119] 11. Uma composição farmacêutica, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é simultânea com ou mais rápida que a liberação do referido peptídeo GLP-1 como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I).

[00120] 12. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro dos primeiros 60 minutos como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[00121] 13. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 55 minutos, tal como dentro de 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32 ou 31 minutos como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[00122] 14. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro dos primeiros 30 minutos como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[00123] 15. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 31 minutos, tal como dentro de 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55 ou 60 minutos como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[00124] 16. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a quantidade de sal dissolvido

de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15, 10 ou 5 minutos como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[00125] 17. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em qualquer um dentre pH 1,0-8,0.

[00126] 18. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 1,0.

[00127] 19. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 2,5.

[00128] 20. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 6,8.

[00129] 21. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.

[00130] 22. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o peptídeo GLP-1 compreende uma porção de ligação de albumina.

[00131] 23. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o peptídeo GLP-1 é N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-carbóxi-4-(17-carboxieptadecanoilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37).

[00132] 24. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição também compreende um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[00133] 25. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de uma forma de dosagem sólida.

[00134] 26. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de um comprimido.

[00135] 27. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de uma cápsula.

[00136] 28. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de um sachê.

[00137] 29. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores que também compreendem qualquer combinação dos aspectos de acordo com as modalidades 1-28.

[00138] 30. Um processo de produção de uma composição farmacêutica que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:

[00139] a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante;

[00140] b) granulação seca da mistura de etapa um;

[00141] c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico; e

[00142] d) opcionalmente adição de outro lubrificante.

[00143] 31. Um processo de produção de uma composição farmacêutica, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:

- [00144] a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga;
- [00145] b) granulação seca da mistura da etapa a;
- [00146] c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição que compreende um peptídeo GLP-1; e
- [00147] d) opcionalmente adição de outro lubrificante.
- [00148] 32. Um processo de produção de uma composição farmacêutica, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:
- [00149] a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante;
- [00150] b) granulação seca da mistura da etapa a;
- [00151] c) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, opcionalmente um lubrificante e/ou uma carga;
- [00152] d) granulação seca da mistura da etapa c;
- [00153] e) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com os grânulos obtidos na etapa d; e
- [00154] f) opcionalmente adição de outro lubrificante.
- [00155] 33. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30-32, em que a referida granulação seca é compactação por rolo.
- [00156] 34. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30-33, em que o referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.
- [00157] 35. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30-34, em que o referido peptídeo GLP-1 é semaglutida.
- [00158] 36. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30-35, em que o referido lubrificante e/ou o referido outro

lubrificante é estearato de magnésio.

[00159] 37. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30-36, em que a referida carga é celulose microcristalina.

[00160] 38. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30-37, em que o referido aglutinante é povidona.

[00161] 39. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30 a 38, em que a referida etapa de mistura que compreende a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca, tem uma duração de pelo menos 20 minutos, tal como pelo menos 30 minutos ou pelo menos 40 minutos, tais como 50 minutos.

[00162] 40. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 30-39, em que a referida mistura, que compreende a mistura do primeiro tipo de grânulos que compreendem um peptídeo GLP-1 com o segundo tipo de grânulos que compreendem um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tem uma duração de pelo menos 15 minutos ou pelo menos 20 minutos, tais como 25 minutos ou pelo menos 30 minutos.

[00163] 41. Uma composição farmacêutica obtida pelo processo como definido em qualquer uma das modalidades 30-40.

[00164] 42. Uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das modalidades 1-29 ou 41 para uso em medicamentos.

[00165] 43. Uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das modalidades 1-29 ou 41, para tratamento de diabetes ou obesidade.

[00166] 44. Uma composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 42 ou 43, em que a referida composição farmacêutica é administrada oralmente.

[00167] 45. Um método para tratamento de diabetes ou obesidade,

que compreende administração de uma composição que compreende a composição farmacêutica como definido em qualquer uma das modalidades 1-29 ou 41 a um paciente em necessidade do mesmo.

[00168] 46. Um método de acordo com a modalidade 45, em que a referida composição é administrada oralmente.

[00169] 47. Um grânulo que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, um lubrificante e uma carga.

[00170] 48. Um grânulo que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um lubrificante.

[00171] 49. Um grânulo que compreende um peptídeo GLP-1, uma carga e um aglutinante.

[00172] 50. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 47-49, em que o referido lubrificante é estearato de magnésio.

[00173] 51. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 47-50, em que a referida carga é celulose microcristalina.

[00174] 52. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 47-51, em que o referido aglutinante é povidona.

[00175] 53. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 47-52, em que o referido grânulo é preparado de acordo com o processo como definido em qualquer uma das modalidades 30-40.

[00176] 54. Um processo de produção de um grânulo, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, em que o processo compreende as etapas:

[00177] a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico (tal como SNAC) com um lubrificante e/ou uma carga; e

[00178] b) granulação seca da mistura da etapa a.

[00179] 55. Um processo de acordo com a modalidade 54, em que o referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.

[00180] 56. Um processo de acordo com a modalidade 54 ou 55, em que o referido lubrificante é estearato de magnésio.

[00181] 57. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 54-56, em que a referida etapa de mistura que compreende a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca, tem uma duração de pelo menos 20 minutos, tal como pelo menos 30 minutos ou pelo menos 40 minutos, tais como 50 minutos.

[00182] 58. Um processo de produção de um grânulo, que compreende um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:

[00183] a) mistura de um peptídeo GLP-1, opcionalmente uma carga e/ou um aglutinante; e

[00184] b) compactação por rolo da mistura da etapa a.

[00185] 59. Um processo de acordo com a modalidade 58, em que o referido peptídeo GLP-1 é semaglutida.

[00186] 60. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 58-59, em que o referido aglutinante é povidona.

[00187] 61. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 58-60, em que a referida carga é celulose microcristalina.

[00188] 62. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 58-61, em que a referida granulação seca é compactação por rolo.

[00189] 63. Um grânulo obtido pelo processo como definido em qualquer uma das modalidades 58-62.

[00190] 64. Um método para aumentar a biodisponibilidade oral de um peptídeo GLP-1 que compreende administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição como definido em quaisquer de modalidades 1-29 ou 41.

[00191] 65. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida liberação simultânea ou mais rápida é determinada dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15 ou 10 minutos, como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I).

[00192] 66. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida liberação simultânea ou mais rápida é determinada dentro de 30 minutos, tal como dentro de 25, 20, 15 ou 10 minutos, como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

OUTRAS MODALIDADES PARTICULARES

[00193] Os seguintes também são modalidades particulares da invenção:

[00194] 1. Uma composição farmacêutica, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é simultânea com ou mais rápida que a liberação do referido peptídeo GLP-1 como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I).

[00195] 2. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro dos primeiros 30 minutos como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

[00196] 3. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a quantidade de sal dissolvido de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro de 31 minutos, tal como dentro de 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55 ou 60 minutos como determinado pelo teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

- [00197] 4. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em qualquer um dentre pH 1,0-8,0.
- [00198] 5. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 1,0.
- [00199] 6. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 2,5.
- [00200] 7. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 6,8.
- [00201] 8. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.
- [00202] 9. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o peptídeo GLP-1 compreende uma porção de ligação de albumina.
- [00203] 10. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o peptídeo GLP-1 é N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[{(S)-4-carbóxi-4-(17-carboxieptadecanoilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]etóxi}etóxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37).
- [00204] 11. Uma composição farmacêutica, que compreende um primeiro tipo e um segundo tipo de grânulos, em que o referido primeiro tipo de grânulos compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e o referido segundo tipo de grânulos compreende um peptídeo GLP-1.
- [00205] 12. Uma composição farmacêutica, de acordo com modalidade 11, em que o referido primeiro tipo de grânulos também

compreende um lubrificante, tal como estearato de magnésio.

[00206] 13. Uma composição farmacêutica, de acordo com modalidade 11 ou 12, em que o referido primeiro tipo de grânulos também comprehende uma carga, tal como celulose microcristalina.

[00207] 14. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 11-13, em que o referido segundo tipo de grânulos também comprehende uma carga, tal como celulose microcristalina.

[00208] 15. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 11-14, em que o referido segundo tipo de grânulos também comprehende um aglutinante, tal como povidona.

[00209] 16. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 11-15, em que os grânulos são fabricados por granulação seca, tal como por compactação por rolo.

[00210] 17. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 11-16, que também comprehende qualquer combinação dos aspectos de acordo com as modalidades 1-10.

[00211] 18. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição também comprehende um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[00212] 19. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de uma forma de dosagem sólida.

[00213] 20. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de um comprimido.

[00214] 21. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de uma cápsula.

[00215] 22. Uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer

uma das modalidades anteriores, em que a referida composição está na forma de um sachê.

[00216] 23. Um processo de produção de uma composição farmacêutica, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:

[00217] a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante;

[00218] b) granulação seca da mistura da etapa a;

[00219] c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico; e

[00220] d) opcionalmente adição de outro lubrificante.

[00221] 24. Um processo de produção de uma composição farmacêutica, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:

[00222] a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga;

[00223] b) granulação seca da mistura da etapa a;

[00224] c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição que compreende um peptídeo GLP-1; e

[00225] d) opcionalmente adição de outro lubrificante.

[00226] 25. Um processo de produção de uma composição farmacêutica, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:

[00227] a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante;

[00228] b) granulação seca da mistura da etapa a;

[00229] c) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-

hidroxibenzoil)amino)caprílico, opcionalmente um lubrificante e/ou uma carga;

[00230] d) granulação seca da mistura da etapa c;

[00231] e) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com os grânulos obtidos na etapa d; e

[00232] f) opcionalmente adição de outro lubrificante.

[00233] 26. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-25, em que a referida granulação seca é compactação por rolo.

[00234] 27. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-26, em que o referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.

[00235] 28. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-27, em que o referido peptídeo GLP-1 é semaglutida.

[00236] 29. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-28, em que o referido lubrificante e/ou o referido outro lubrificante é estearato de magnésio.

[00237] 30. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-29, em que a referida carga é celulose microcristalina.

[00238] 31. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-30, em que o referido aglutinante é povidona.

[00239] 32. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-31, em que a referida etapa de mistura que compreende a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca, tem uma duração de pelo menos 30 minutos ou pelo menos 40 minutos, tais como 50 minutos.

[00240] 33. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 23-32, em que a referida mistura, que compreende a mistura do primeiro tipo de grânulos que compreendem um peptídeo

GLP-1 com o segundo tipo de grânulos que compreendem um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tem uma duração de pelo menos 15 minutos ou pelo menos 20 minutos, tais como 25 minutos.

[00241] 34. Uma composição farmacêutica obtida pelo processo como definido em qualquer uma das modalidades 23-33.

[00242] 35. Uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das modalidades 1-22 ou 34 para uso em medicamentos.

[00243] 36. Uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das modalidades 1-22 ou 34 para tratamento de diabetes ou obesidade.

[00244] 37. Uma composição farmacêutica, de acordo com modalidade 35 ou 36, em que a referida composição farmacêutica é administrada oralmente.

[00245] 38. Um método para tratamento de diabetes ou obesidade, que compreende administração de uma composição que compreende a composição farmacêutica como definido em qualquer uma das modalidades 1-22 ou 34 a um paciente em necessidade do mesmo.

[00246] 39. Um método de acordo com modalidade 38, em que a referida composição é administrada oralmente.

[00247] 40. Um grânulo que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, um lubrificante e uma carga.

[00248] 41. Um grânulo que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um lubrificante.

[00249] 42. Um grânulo que compreende um peptídeo GLP-1, uma carga e um aglutinante.

[00250] 43. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 40-42, em que o referido lubrificante é estearato de magnésio.

[00251] 44. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 40-43, em que a referida carga é celulose microcristalina.

[00252] 45. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 40-44, em que o referido aglutinante é povidona.

[00253] 46. Um grânulo de acordo com qualquer uma das modalidades 40-45, em que o referido grânulo é preparado de acordo com o processo como definido em qualquer uma das modalidades 23-34.

[00254] 47. Um processo de produção de um grânulo, que compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, em que o processo compreende as etapas:

[00255] a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico (tal como SNAC) com um lubrificante e/ou uma carga; e

[00256] b) granulação seca da mistura da etapa a.

[00257] 48. Um processo de acordo com modalidade 47, em que o referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.

[00258] 49. Um processo de acordo com modalidade 47 ou 48, em que o referido lubrificante é estearato de magnésio.

[00259] 50. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 47-49, em que a referida etapa de mistura que compreende a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga antes da granulação seca, tem uma duração de pelo menos 30 minutos ou pelo menos 40 minutos, tais como 50 minutos.

[00260] 51. Um processo de produção de um grânulo, que compreende um peptídeo GLP-1, em que o processo compreende as etapas:

[00261] a) mistura de um peptídeo GLP-1, opcionalmente uma carga e/ou um aglutinante; e

[00262] b) compactação por rolo da mistura da etapa a.

[00263] 52. Um processo de acordo com modalidade 51, em que o

referido peptídeo GLP-1 é semaglutida.

[00264] 53. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 51-52, em que o referido aglutinante é povidona.

[00265] 54. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 47-53, em que a referida carga é celulose microcristalina.

[00266] 55. Um processo de acordo com qualquer uma das modalidades 47-54, em que a referida granulação seca é compactação por rolo.

[00267] 56. Um grânulo obtido pelo processo como definido em qualquer uma das modalidades 47-55.

[00268] 57. Um grânulo como definido em qualquer uma das modalidades 40-46 ou 56 para uso em medicamentos.

[00269] 58. Um grânulo como definido em qualquer uma das modalidades 40-46 ou 56 para tratamento de diabetes ou obesidade.

[00270] 59. Um grânulo de acordo com modalidade 57 ou 58, em que o referido grânulo é administrado oralmente em uma composição farmacêutica.

[00271] 60. Um método para tratamento de diabetes ou obesidade, que compreende administração oral de uma composição farmacêutica, que compreende o grânulo como definido em qualquer uma das modalidades 40-46 ou 56 a um paciente em necessidade do mesmo.

[00272] 61. Um método de acordo com modalidade 60, em que a referida composição farmacêutica é administrada oralmente.

EXEMPLOS

MATERIAIS E MÉTODOS

Métodos Gerais de Preparação

Granulação Seca

[00273] Granulação seca foi realizada por compactação por rolo em um Gerteis MINI-PACTOR usando rolos lisos e os ajustes listados na Tabela 1.

TABELA 1. Ajustes para granulação seca no compactador por rolo

Parâmetro	Ajuste
Velocidade do agitador	5,0 rpm
Velocidade do rolo	1,5 ou 3,0 rpm
Intervalo	1,0 mm
Força	5,0 ou 6,0 kN/cm
Peneira do granulador	peneira de arame de 0,63 mm
Velocidade do granulador	60 rpm

[00274] A força de compactação por rolo, isto é, a força entre os rolos do compactador por rolo ao compactar materiais em uma tira contínua de material comprimido, foi determinada por um transdutor de pressão que converte a pressão hidráulica em sinal elétrico; a força de compactação por rolo pode ser medida em kiloNewton (kN) ou em kiloNewton por amplitude do rolo (kN/cm).

[00275] Subsequente à granulação seca, a fragmentação das modelagens em grânulos foi realizada.

Preparação de comprimido

[00276] Os comprimidos foram produzidos em um Korsch PH106 ou um Fette 102i montado com um alimentador por gravidade e um conjunto único de furadores que resultam em comprimidos ovais convexos de 13 mm x 7,5 mm que não têm escore. A velocidade da prensa do Korsch PH106 foi ajustada em torno de 25 rpm, e a pressão do contador foi ajustada em 40 kN. A velocidade de prensa do Fette 102i foi ajustada em torno de 20 rpm. O volume de carga foi ajustado para obter comprimidos que têm um peso alvo de 407,7 mg. A força de compressão foi ajustada para obter comprimidos com uma resistência ao esmagamento em torno de 180 ± 20 N para o Korsch PH106 e em torno de 128 N para o Fette 102i.

Resistência ao esmagamento de comprimidos

[00277] A resistência ao esmagamento de comprimidos foi

determinada de acordo com a seção 2.9.8 no European Pharmacopoeia 7.5, 7^a edição 2012 e a uma velocidade de mandíbula de 20 N/s.

Métodos Gerais de Detecção e Caracterização

Ensaio (I): Teste de dissolução

[00278] O teste de dissolução foi conduzido com mecanismo 2 de acordo com os United States Pharmacopoeia 35 usando uma velocidade de rotação da pá de 50 rpm. Para testar em pH 1,0, 2,5 ou 6,8, o meio de dissolução de 500 mL de ácido clorídrico a 0,1 N (pH 1,0), tampão de ftalato a 0,05 M (pH 2,5), ou tampão de fosfato a 0,05 M (pH 6,8), respectivamente, foi usado a uma temperatura de 37°C. Todas os meios de dissolução tiveram um teor de Tween80 a 0,1%. As alíquotas de amostra foram removidas em intervalos apropriados, e as amostras com meio ácido foram neutralizadas com fosfato de sódio tribásico para prevenir precipitação. Os teores de amostra foram determinados usando um método de RP-HPLC para detecção dual de SNAC e GLP-1 (por exemplo, semaglutida). O método de HPLC foi baseado na eluição de gradiente em uma coluna C8. O sistema de solvente foi ácido trifluoroacético e acetonitrila com detecção por UV a 210 e 335 nm. Os teores de amostra foram calculados com base na área de pico dos picos de SNAC e GLP-1 (por exemplo, semaglutida) no cronograma relativo às áreas de pico das referências de SNAC e GLP-1 (por exemplo, semaglutida), respectivamente. As quantidades liberadas de SNAC e GLP-1 (por exemplo, semaglutida) foram calculadas como porcentagens dos teores nominais no comprimido, isto é, 300 mg/comprimido de SNAC e 10 mg/comprimido de GLP-1 (por exemplo, semaglutida) e em seguida, opcionalmente corrigidas para os teores atuais nos comprimidos. Os teores atuais nos comprimidos foram determinados usando Ensaio (III). *Ensaio (II): Biodisponibilidade em cães*

[00279] Animais, Dosagem e Amostra de Sangue: Cães *beagle*

machos e fêmeas, pesando aprox. 6-22 kg durante o período de estudo, foram incluídos no estudo. Os cães foram dosados em estado de jejum, e os cães foram alimentado aprox. 4 horas depois da dosagem. As formulações foram administradas por administração oral aos cães em grupos de tipicamente 8 (tais como 4 machos e 4 fêmeas).

[00280] Os estudos de biodisponibilidade foram conduzidos como estudos de dose única (SD) ou estudos de múltiplas doses (MD). Nos estudos de MD, a formulação foi administrada com cinco ocasiões de dosagem consecutivas em cada estudo (dosagem uma vez por dia).

[00281] As amostras de sangue foram tiradas para abranger o perfil farmacocinético. Um exemplo de um regime de amostra de sangue de SD pode ser os seguintes pontos de tempo: pré-dose, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 e 240 horas depois da dosagem. Um exemplo de um regime de amostra de sangue de MD pode ser os seguintes pontos de tempo: pré-dose, 0,5, 1,5 e 3 hr após a dosagem depois de cada ocasião de dosagem e um regime de amostra de sangue equivalente a um regime de amostra de sangue de SD depois da última ocasião de dosagem.

[00282] Preparação de Plasma: Todas as amostras de sangue foram coletadas em tubos de teste contendo EDTA para estabilização e mantidas em gelo até a centrifugação. O plasma foi separado do sangue total por centrifugação, e o plasma foi armazenado a -20°C ou abaixo até a análise.

[00283] Análise das Amostras de Plasma: O plasma foi analisado quanto à semaglutida usando um Imunoensaio de Canalização de Oxigênio de Luminescência (LOCI). O ensaio LOCI emprega contas doadoras revestidas com estreptavidina e contas aceitoras conjugadas com um anticorpo monoclonal que liga-se a uma região mesomolecular de GLP-1 (por exemplo, semaglutida). O outro anticorpo monoclonal, específico para um epítopo N-terminal, foi biotinilado. No ensaio, os três

reagentes foram combinados com o GLP-1 (por exemplo, semaglutida) que forma um imunocomplexo de dois sítios. A iluminação do complexo libera os átomos de oxigênio singuleto das contas doadoras, que canaliza nas contas aceitoras e ativa a quimioluminescência que foi medida na leitora de placa EnVision. A quantidade de luz foi proporcional à concentração de semaglutida e o limite inferior de quantificação (LLOQ) no plasma foi 100 pM.

[00284] Cálculos Farmacocinéticos: Os dados de concentração de plasma de GLP-1 (por exemplo, semaglutida) foram submetidos à análise farmacocinética não comportamental usando o software com base em PC WinNonlin, v. 5.2 ou depois (Pharsight, Mountain View, CA. 94041, USA). Para cada cão individual os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram estimados: Área Sob a Curva (AUC), e AUC normalizada por dose (AUC/D). A biodisponibilidade (F) foi calculado como a fração absorvida (em %) com base na AUC normalizada por dose (AUCinf./D) depois das administrações oral e intravenosa. As estatísticas sumárias de resultados farmacocinéticos foram apresentadas como média aritmética.

Ensaio (III): Análise da quantidade de GLP-1 e SNAC

[00285] Para análise de ensaio, comprimidos foram dissolvidos usando Na₂HPO₄ a 0,05 M com Tween20 a 0,01% como tampão de extração. O teor da amostra foi determinado usando um método de RP-HPLC para detecção dual de SNAC e GLP-1 (por exemplo, semaglutida). O método de HPLC foi baseado na eluição de gradiente em uma coluna C8. O sistema de solvente foi ácido trifluoroacético e acetonitrila com detecção por UV a 210 e 335 nm. Os teores da amostra foram calculados com base na área de pico dos picos de SNAC e GLP-1 (por exemplo, semaglutida) no cronograma relativo às áreas de pico das referências de SNAC e GLP-1 (por exemplo, semaglutida), respectivamente. O teor foi relatado como média de 10 comprimidos.

EXEMPLO 1: PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES DE COMPRIMIDO QUE COMPREENDEM GLP-1 E SNAC

[00286] As composições de comprimido que compreendem GLP-1 e SNAC foram preparadas com os componentes mostrados na Tabela 2. O composto A é N-épsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carboxifenóxi)decanoilamino]butirilamino}etóxi)etóxi]acetilamino} etóxi]acetil}, N-épsilon37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carbóxi-fenóxi)decanoilamino]butirilamino}etóxi)etóxi]acetilamino}etóxi]etóxi]acetil}-[Aib8,Arg34,Lis37]GLP-1(7-37)-OH.

TABELA 2. Composição das composições de comprimido

Componente	Quantidade (mg/comprimido)	Função
Semaglutida ou Composto A	10	Ingrediente ativo
SNAC	300	Agente de liberação
Celulose Microcristalina (Avicel PH 101)	80	Carga
Povidona K 90 (Kollidon 90F)	8	Aglutinante
Estearato de magnésio	9,7	Lubrificante
Total	407,7	

[00287] As composições de comprimido foram preparadas misturando-se os componentes listados na Tabela 2 de modos diferentes. As composições de comprimido consistiram em um primeiro tipo de grânulos, em alguns casos um segundo tipo de grânulos, bem como ingredientes extragranulares misturados com o primeiro tipo de grânulos e, se presente, o segundo tipo de grânulos. A preparação de grânulos por compactação por rolo e preparação de comprimidos a partir das composições de comprimido foram como descrito na seção Métodos Gerais de Preparação. O projeto das composições de comprimido é mostrado na Tabela 3.

TABELA 3. Projeto de composições de comprimido (a quantidade de cada componente em mg/comprimido é mostrada em parênteses)

Composição do comprimido	Composição do primeiro tipo de grânulos (mg/comprimido)	Composição do segundo tipo de grânulos (mg/comprimido)	Extragranular ingredients (mg/comprimido)
B	SNAC (300), estearato de magnésio (7,7)	semaglutida (10), celulose microcristalina (80), povidona (8)	estearato de magnésio (2)
C	SNAC (300), semaglutida (10), estearato de magnésio (7,7)	-	celulose microcristalina (80), povidona (8), estearato de magnésio (2)
D	SNAC (300), semaglutida (10), povidona (8), estearato de magnésio (7,7)	-	celulose microcristalina (80), estearato de magnésio (2)
E	SNAC (300), semaglutida (10), celulose microcristalina (80), povidona (8), estearato de magnésio (7,7)	-	estearato de magnésio (2)
F	SNAC (300), celulose microcristalina (57), estearato de magnésio (7,7)	semaglutida (10), celulose microcristalina (23), povidona (8)	estearato de magnésio (2)
G	SNAC (300), estearato de magnésio (7,7)	Composto A (10), celulose microcristalina (80), povidona (8)	estearato de magnésio (2)
H	SNAC (300), celulose microcristalina (57), estearato de magnésio (7,7)	Composto A (10), celulose microcristalina (23), povidona (8)	estearato de magnésio (2)

[00288] Outros detalhes da preparação das composições do comprimido são fornecidos abaixo.

Composição do comprimido B

[00289] Estearato de magnésio para a primeira fração do grânulo foi passado por uma peneira de 355 µm. Estearato de magnésio foi manualmente misturado com SNAC em uma tigela de aço inoxidável em volumes correspondentes. Dois ciclos de diluição geométrica foram aplicados misturando-se durante cerca de 60 s até que a mistura ficasse visualmente homogênea. A quantidade restante de SNAC foi transferida para um misturador e foi pré-misturada durante 2 min em 25 rpm. A pré-mistura de SNAC e estearato de magnésio foi adicionada ao misturador e a misturação foi realizada durante 20 min em 25 rpm. A combinação foi compactada por rolo. Os grânulos foram peneirados por uma malha de 180 µm.

[00290] Semaglutida, celulose microcristalina e povidona para a segunda fração de grânulo foram pesadas diretamente em uma tigela de aço inoxidável para diminuir as quantidades e misturados manualmente durante pelo menos 3 min até que visualmente homogêneos antes de transferir a pré-mistura para um frasco Duma de 1000 mL. O frasco Duma foi fechado com uma tampa e turbilhonado manualmente em um movimento tipo Turbula durante 1 min. A combinação foi compactada por rolo.

[00291] Os dois tipos de grânulos foram adicionados a um recipiente de combinação para diminuir o teor e misturados durante 5 minutos em 32 rpm. Estearato de magnésio extragrangular foi misturado com a combinação de grânulo por misturação manual usando a duplicação do volume seguido por 30 s misturando-se no misturador Turbula em 32 rpm. Os comprimidos foram preparados a partir desta composição.

Composição do comprimido C

[00292] Estearato de magnésio para a fração do grânulo foi passado

por uma peneira de 355 µm. Estearato de magnésio foi manualmente misturado com SNAC em uma tigela de aço inoxidável em volumes correspondentes. Dois ciclos de diluição geométrica foram aplicados misturando-se durante cerca de 60 s até que a mistura ficasse visualmente homogênea. A quantidade restante de SNAC foi transferida para um misturador e foi pré-misturada durante 2 min em 25 rpm. A pré-mistura de SNAC e estearato de magnésio foi adicionada ao misturador e a misturação foi realizada durante 20 min em 25 rpm. Semaglutida foi geometricamente diluída usando o SNAC e o estearato de magnésio misturados a partir do misturador misturando-se manualmente durante pelo menos 60 s até que visualmente homogêneos. A pré-mistura foi em seguida adicionada ao SNAC e estearato de magnésio misturados. A etapa de mistura foi finalizada misturando-se no misturador durante 10 min em 25 rpm. A combinação foi compactada por rolo.

[00293] Os grânulos e todos os outros constituintes exceto o estearato de magnésio extragrangular foram adicionados a um recipiente de combinação para diminuir o teor e misturados durante 5 minutos em 32 rpm. Estearato de magnésio extragrangular foi misturado com a combinação de grânulo por misturação manual usando a duplicação do volume seguido por 30 s misturando-se no misturador Turbula em 32 rpm. Os comprimidos foram preparados a partir desta composição.

Composição do comprimido D

[00294] Estearato de magnésio para a fração do grânulo foi passado por uma peneira de 355 µm. Estearato de magnésio foi manualmente misturado com SNAC em uma tigela de aço inoxidável em volumes correspondentes. Dois ciclos de diluição geométrica foram aplicados misturando-se durante cerca de 60 s até que a mistura ficasse visualmente homogênea. A quantidade restante de SNAC foi transferida para um misturador e foi pré-misturada durante 2 min em 25 rpm. A pré-mistura de SNAC e estearato de magnésio foi adicionada ao misturador

e a misturação foi realizada durante 20 min em 25 rpm. Semaglutida e povidona foram pesadas em uma tigela de aço inoxidável para diminuir as quantidades e os componentes foram misturados manualmente até que visualmente homogêneos. Uma diluição geométrica foi em seguida realizada usando o SNAC e o estearato de magnésio misturados a partir do misturador misturando-se manualmente durante pelo menos 60 s até que visualmente homogêneos. A pré-mistura foi em seguida adicionada ao SNAC e estearato de magnésio misturados. A etapa de mistura foi finalizada no misturador misturando-se durante 10 min em 25 rpm. A combinação foi compactada por rolo.

[00295] Os grânulos e celulose microcristalina foram adicionados a um recipiente de combinação para diminuir o teor e misturados durante 5 minutos em 32 rpm. Estearato de magnésio extragranular foi misturado com a combinação de grânulo por misturação manual usando a duplicação do volume seguido por 30 s misturando-se no misturador Turbula em 32 rpm. Os comprimidos foram preparados a partir desta composição.

Composição do comprimido E

[00296] Estearato de magnésio para a fração do grânulo foi passado por uma peneira de 355 µm. Estearato de magnésio foi manualmente misturado com SNAC em uma tigela de aço inoxidável em volumes correspondentes. Dois ciclos de diluição geométrica foram aplicados misturando-se durante cerca de 60 s até que a mistura ficasse visualmente homogênea. A quantidade restante de SNAC foi transferida para um misturador e foi pré-misturada durante 2 min em 25 rpm. A pré-mistura de SNAC e estearato de magnésio foi adicionada ao misturador e a misturação foi realizada durante 20 min em 25 rpm. Semaglutida, celulose microcristalina e povidona foram pesadas em uma tigela de aço inoxidável para diminuir as quantidades e os componentes foram misturados manualmente até que visualmente homogêneos. Uma

diluição geométrica foi em seguida realizada usando o SNAC e o estearato de magnésio misturados a partir do misturador misturando-se manualmente durante pelo menos 60 s até que visualmente homogêneos. A pré-mistura foi em seguida adicionada ao SNAC e estearato de magnésio misturados. A etapa de mistura foi finalizada no misturador misturando-se durante 10 min em 25 rpm. A combinação foi compactada por rolo.

[00297] Estearato de magnésio extragranular foi misturado com os grânulos por misturação manual usando a duplicação do volume seguido por 30 s misturando-se no misturador Turbula em 32 rpm. Os comprimidos foram preparados a partir desta composição.

Composição do comprimido F

[00298] Estearato de magnésio para uma fração do grânulo foi passado por uma peneira de 355 µm. Estearato de magnésio foi manualmente misturado com SNAC em uma tigela de aço inoxidável em volumes correspondentes. Dois ciclos de diluição geométrica foram aplicados misturando-se durante cerca de 60 s até que a mistura ficasse visualmente homogênea. A quantidade restante de SNAC foi transferida para um misturador e foi pré-misturada durante 2 min em 25 rpm. A pré-mistura de SNAC e estearato de magnésio foi adicionada ao misturador e a misturação foi realizada durante 20 min em 25 rpm. Celulose microcristalina foi geometricamente diluída usando o SNAC e o estearato de magnésio misturados a partir do misturador misturando-se manualmente durante pelo menos 60 s até que visualmente homogêneos. A pré-mistura foi em seguida adicionada ao SNAC e estearato de magnésio misturados . A etapa de mistura foi finalizada misturando-se no misturador durante 10 min em 25 rpm. A combinação foi compactada por rolo.

[00299] Semaglutida, celulose microcristalina (Avicel PH 101, FMC Biopolymer) e povidona (Kollidon 90F, BASF) para duas frações de

grânulo foram pesadas diretamente em uma tigela de aço inoxidável para diminuir as quantidades e misturadas manualmente durante pelo menos 3 min até que visualmente homogêneos antes de transferir a pré-mistura para um frasco Duma de 500 mL. O frasco Duma foi fechado com uma tampa e turbilhonado manualmente em um movimento tipo Turbula durante 1 min. A combinação foi compactada por rolo.

[00300] Os dois tipos de grânulos foram adicionados a um recipiente de combinação para diminuir o teor e misturados durante 5 minutos em 32 rpm. Estearato de magnésio extragranular foi misturado com a combinação de grânulo por misturação manual usando a duplicação do volume seguido por 30 s misturando-se no misturador Turbula em 32 rpm. Os comprimidos foram preparados a partir desta composição.

Composição do comprimido G

[00301] Estearato de magnésio para a primeira fração do grânulo foi passado por uma peneira de 355 µm. Estearato de magnésio foi manualmente misturado com SNAC em uma bolsa plástica em volumes correspondentes. Dois ciclos de diluição geométrica foram aplicados misturando-se durante cerca de 60 s. A pré-mistura de SNAC e estearato de magnésio foi adicionada ao misturador seguido pela adição do SNAC restante e a misturação foi realizada durante 50 min em 25 rpm. A combinação foi compactada por rolo. Os grânulos foram peneirados por uma malha de 1000 e 90 µm.

[00302] Composto A, celulose microcristalina e povidona para a segunda fração de grânulo foram pesados diretamente em uma tigela de aço inoxidável para diminuir as quantidades e misturados manualmente durante pelo menos 3 min até que visualmente homogêneos antes de transferir a pré-mistura para um frasco Duma de 500 mL. O frasco Duma foi fechado com uma tampa e turbilhonado manualmente em um movimento tipo Turbula durante 3 min. A combinação foi compactada por rolo.

[00303] Os dois tipos de grânulos foram adicionados a um recipiente de combinação e misturados durante 20 minutos em 25 rpm. Estearato de magnésio extragranular foi passado por uma peneira de 355 µm e misturado com a combinação do grânulo por misturação manual usando a duplicação do volume seguido por 2 min misturando-se no misturador Turbula em 25 rpm. Os comprimidos foram preparados a partir desta composição.

Composição do comprimido H

[00304] Estearato de magnésio para uma fração do grânulo foi passado por uma peneira de 355 µm. Estearato de magnésio foi manualmente misturado com SNAC em uma bolsa plástica em volumes correspondentes. Dois ciclos de diluição geométrica foram aplicados misturando-se durante cerca de 60 s. A pré-mistura de SNAC e estearato de magnésio foi adicionada ao misturador seguido pela adição do SNAC restante e a misturação foi realizada durante 50 min em 25 rpm. A celulose microcristalina foi em seguida adicionada ao SNAC e estearato de magnésio misturados e a etapa de mistura foi finalizada misturando-se no misturador durante 20 min em 25 rpm. A combinação foi compactada por rolo.

[00305] Composto A, celulose microcristalina (Avicel PH 101, FMC Biopolymer) e povidona (Kollidon 90F, BASF) para duas frações de grânulo foram pesados diretamente em uma tigela de aço inoxidável para diminuir as quantidades e misturados manualmente durante pelo menos 3 min até que visualmente homogêneos antes de transferir a pré-mistura para um frasco Duma de 500 mL. O frasco Duma foi fechado com uma tampa e turbilhonado manualmente em um movimento tipo Turbula durante pelo menos 3 min. A combinação foi compactada por rolo.

[00306] Os dois tipos de grânulos foram adicionados a um recipiente de combinação e misturados durante 20 minutos em 25 rpm. Estearato

de magnésio extragranular foi passado por uma peneira de 355 µm e misturado com a combinação do grânulo por misturação manual usando a duplicação do volume seguido por 2 minutos misturando-se no misturador Turbula em 25 rpm. Os comprimidos foram preparados a partir desta composição.

EXEMPLO 2: DISSOLUÇÃO DE GLP-1 E SNAC DA COMPOSIÇÃO DO COMPRIMIDO B

[00307] A dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido B foi determinada usando o Ensaio (I) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 4. Os resultados corrigidos são ajustados quanto ao teor de semaglutida ou SNAC determinado por análise usando o Ensaio (III) descrito aqui. Os resultados corrigidos mostram que SNAC é liberado mais rápido do que semaglutida durante os 20 min iniciais de dissolução. Além disso, mostra que a diferença entre a liberação mais rápida de SNAC em comparação à semaglutida é a maior no meio de dissolução com o valor de pH de 2,5. Finalmente, os dados mostram que nos meios de dissolução com valores de pH de 1,0 e 2,5, a quantidade de SNAC dissolvido atinge o máximo dentro dos 45 e 30 min iniciais, respectivamente.

TABELA 4. Dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido B

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução											
	1,0				2,5				6,8			
	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	8	9	19	19	-	-	-	-
10	9	10	13	13	17	18	28	28	-	-	-	-
15	-	-	-	-	22	24	32	32	45	49	53	52
20	17	18	19	19	27	29	34	34	-	-	-	-
30	20	22	20	20	35	38	33	33	74	81	81	80
45	23	25	20	20	42	46	30	30	86	94	92	91
60	24	26	19	19	46	50	28	28	92	100	96	95
Corrigido para o teor	Sim	Não										

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução											
	1,0				2,5				6,8			
	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)
real												

EXEMPLO 3: DISSOLUÇÃO DE GLP-1 E SNAC DA COMPOSIÇÃO DO COMPRIMIDO C

[00308] A dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido C foi determinada usando o Ensaio (I) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 5. Os resultados mostram que SNAC é liberado mais lento do que semaglutida após os 5 min iniciais de dissolução nos meios de dissolução com valores baixos de pH de 1,0 e 2,5. Os resultados corrigidos são ajustados quanto ao teor de semaglutida ou SNAC determinando por análise usando o Ensaio (III) descrito aqui. Durante os 5 min iniciais de dissolução corrigida no meio de dissolução com o valor de pH de 2,5 SNAC é liberado igualmente mais rápido como a semaglutida. Além disso, os valores de dissolução corrigidos mostram que SNAC é liberado mais rápido do que semaglutida no meio de dissolução com o valor de pH de 6,8.

TABELA 5. Dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido C

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução											
	1,0				2,5				6,8			
	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	11	12	11	11	-	-	-	-
10	14	16	11	11	20	22	19	19	-	-	-	-
15	-	-	-	-	24	27	23	23	45	50	48	47
20	23	25	16	16	28	31	25	25	-	-	-	-
30	27	30	18	18	34	38	28	28	77	85	80	79
45	30	33	19	19	41	46	29	29	88	98	93	91
60	31	34	18	18	46	51	27	27	94	104	99	97
Corrigido para o teor real	Sim	Não										

EXEMPLO 4: DISSOLUÇÃO DE GLP-1 E SNAC DA COMPOSIÇÃO DO COMPRIMIDO D

[00309] A dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido D foi determinada usando o Ensaio (I) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 6. Os resultados mostram que SNAC é liberado mais lento do que semaglutida após os 5 min iniciais de dissolução nos meios de dissolução com valores baixos de pH de 1,0 e 2,5. Os resultados corrigidos são ajustados quanto ao teor de semaglutida ou SNAC determinado por análise usando o Ensaio (III) descrito aqui. Durante os 5 min iniciais de dissolução corrigida no meio de dissolução com o valor de pH de 2,5 SNAC é liberado igualmente mais rápido com semaglutida. Além disso, os valores de dissolução corrigidos mostram que SNAC é liberado mais rápido do que semaglutida no meio de dissolução com o valor de pH de 6,8.

TABELA 6. Dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido D

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução									
	1,0		2,5		6,8					
	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	11	12	11	11	-	-
10	10	11	8	8	17	19	16	16	-	-
15	-	-	-	-	21	23	19	19	33	37
20	17	19	12	12	23	26	20	20	-	-
30	23	26	15	15	28	31	22	22	59	66
45	26	29	16	16	33	37	24	24	75	83
60	27	30	15	15	38	42	25	25	82	91
Corrigido para o teor real	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não

EXEMPLO 5: DISSOLUÇÃO DE GLP-1 E SNAC DA COMPOSIÇÃO DO COMPRIMIDO E

[00310] A dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido E foi determinada usando o Ensaio (I) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 7. Os resultados corrigidos são

ajustados quanto ao teor de semaglutida ou SNAC determinado por análise usando o Ensaio (III) descrito aqui. Os resultados mostram que SNAC é liberado mais lento do que semaglutida durante todo o tempo de dissolução em um meio de dissolução com um valor de pH de 1,0. Em um meio de dissolução com um valor de pH de 2,5, os resultados mostram que SNAC é inicialmente liberado mais rápido do que semaglutida durante os 10 a 15 min iniciais de dissolução antes de ficar mais lenta. Além disso, os dados mostram que no meio de dissolução com um valor de pH de 2,5, a quantidade de SNAC dissolvido atinge o máximo dentro dos 20 min iniciais. Finalmente, os valores de dissolução corrigidos mostram que SNAC é liberado mais rápido do que semaglutida no meio de dissolução com o valor de pH de 6,8.

TABELA 7. Dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido E

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução									
	1,0		2,5		6,8					
	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	21	23	22	22	-	-
10	15	17	12	12	38	42	40	40	-	-
15	-	-	-	-	50	56	46	46	47	53
20	23	26	16	16	57	64	43	43	-	-
30	28	31	16	16	63	71	37	37	76	85
45	32	36	17	17	68	76	31	31	86	96
60	36	40	17	17	70	78	28	28	90	101
Corrigido para o teor real	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não

EXEMPLO 6: DISSOLUÇÃO DE GLP-1 E SNAC DA COMPOSIÇÃO DO COMPRIMIDO F

[00311] A dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido F foi determinada usando o Ensaio (I) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 8. Os resultados corrigidos são ajustados quanto ao teor de semaglutida ou SNAC determinado por

análise usando o Ensaio (III) descrito aqui. Os resultados corrigidos mostram que SNAC é liberado mais rápido do que semaglutida durante os 20 a 30 min iniciais de dissolução. Além disso, mostra que a diferença entre a liberação mais rápida de SNAC em comparação à semaglutida é a maior no meio de dissolução com o valor de pH de 2,5. Finalmente, os dados mostram que em um meio de dissolução com um valor de pH de 2,5, a quantidade de SNAC dissolvido atinge o máximo dentro dos 30 min iniciais.

TABELA 8. Dissolução de semaglutida e SNAC da composição do comprimido F

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução									
	1,0		2,5		6,8					
	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Semaglutida liberada (% do total)	SNAC liberado (% do total)				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	9	10	17	17	-	-
10	8	9	10	10	20	22	31	31	-	-
15	-	-	-	-	28	31	40	40	51	56
20	12	13	13	13	33	36	43	43	-	-
30	15	17	15	15	38	42	42	42	75	82
45	19	21	16	16	43	47	39	39	85	93
60	21	23	16	16	48	53	38	38	89	98
Corrigido para o teor real	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não

EXEMPLO 7: BIODISPONIBILIDADE DE GLP-1 EM CÃES DAS COMPOSIÇÕES DO COMPRIMIDO B-F

[00312] Biodisponibilidade de GLP-1 das composições do comprimido B-F foi determinada em cães de acordo com o Ensaio (II) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 9.

TABELA 9. Biodisponibilidade de GLP-1 em cães das composições do comprimido B-F

Composição do comprimido	Biodisponibilidade de GLP-1 em cães	
	(% de F)	
B	0,7	
C	0,5	

Composição do comprimido	Biodisponibilidade de GLP-1 em cães
	(% de F)
D	0,3
E	0,4
F	1,0

[00313] Os resultados mostram que a composição do comprimido F forneceu uma biodisponibilidade de 1,0%. Os resultados mostram que a composição do comprimido B forneceu uma biodisponibilidade de 0,7%. Os resultados mostram que a composição do comprimido C forneceu uma biodisponibilidade de 0,5%. Os resultados mostram que a composição do comprimido E forneceu uma biodisponibilidade de 0,4%. Os resultados mostram que a composição do comprimido D forneceu uma biodisponibilidade de 0,3%.

EXEMPLO 8: DISSOLUÇÃO DE GLP-1 E SNAC DA COMPOSIÇÃO DO COMPRIMIDO G

[00314] A dissolução do Composto A e SNAC da composição do comprimido G foi determinada usando o Ensaio (I) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 10. Os resultados mostram que SNAC é liberado mais rápido do que o Composto A durante os 20 min iniciais de dissolução. Além disso, mostra-se que a diferença entre a liberação mais rápida de SNAC em comparação ao Composto A é a maior no meio de dissolução com o valor de pH de 2,5. Finalmente, os dados mostram que nos meios de dissolução com valor de pH de 2,5, a quantidade de SNAC dissolvido atinge o máximo dentro dos 45 min iniciais, respectivamente.

TABELA 10. Dissolução do Composto A e SNAC da composição do comprimido G

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução			
	2,5		6,8	
	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)
0	0	0	0	0
5	9	17	-	-

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução			
	2,5		6,8	
	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)
10	16	24	-	-
15	21	26	38	49
20	25	28	-	-
30	32	28	70	79
45	39	28	85	92
60	43	26	91	96
120	-	-	95	101

EXEMPLO 9: DISSOLUÇÃO DE GLP-1 E SNAC DA COMPOSIÇÃO DO COMPRIMIDO H

[00315] A dissolução do Composto A e SNAC da composição do comprimido H foi determinada usando o Ensaio (I) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 11. Os resultados mostram que SNAC é liberado mais rápido do que o Composto A durante os 20 min iniciais de dissolução. Além disso, mostra-se que a diferença entre a liberação mais rápida de SNAC em comparação ao Composto A é a maior no meio de dissolução com o valor de pH de 2,5. Finalmente, os dados mostram que em um meio de dissolução com um valor de pH de 2,5, a quantidade de SNAC dissolvido atinge o máximo dentro dos 30 min iniciais.

TABELA 11. Dissolução do Composto A e SNAC da composição do comprimido H

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução			
	2,5		6,8	
	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)
0	0	0	0	0
5	10	19	-	-
10	19	31	-	-
15	26	37	37	47
20	31	38	-	-
30	36	34	63	75
45	42	29	74	83

Tempo de dissolução (min)	pH dos meios de dissolução			
	2,5		6,8	
	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)	Composto A liberado (% do total)	SNAC liberado (% do total)
60	46	27	79	87
120	-	-	89	97

EXEMPLO 10: BIODISPONIBILIDADE DE GLP-1 EM CÃES DAS COMPOSIÇÕES DO COMPRIMIDO G-H

[00316] Biodisponibilidade de GLP-1 das composições do comprimido G-H foi determinada em cães de acordo com o Ensaio (II) descrito aqui. Os resultados são mostrados na Tabela 12.

Tabela 12. Biodisponibilidade de GLP-1 em cães das composições do comprimido G-H

Composição do comprimido	Biodisponibilidade de GLP-1 em cães
	(% de F)
G	2,1
H	2,5

[00317] Os resultados mostram que a composição do comprimido G forneceu uma biodisponibilidade de 2,1%. Os resultados mostram que a composição do comprimido H forneceu uma biodisponibilidade de 2,5%.

[00318] Enquanto certos aspectos da invenção foram ilustrados e descritos aqui, muitas modificações, substituições, mudanças, e equivalentes ocorrerão agora àqueles de experiência ordinária na técnica. Deve, portanto, ser entendido que as reivindicações anexas são pretendidas abranger todas as tais modificações e mudanças visto que incluem-se no verdadeiro espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um primeiro tipo de grânulos e um segundo tipo de grânulos, em que o referido primeiro tipo de grânulos compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e nenhum peptídeo GLP-1, e em que o referido segundo tipo de grânulos compreende um peptídeo GLP-1 e nenhum sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a referida composição também compreende um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o referido primeiro tipo de grânulos também compreende um lubrificante e/ou uma carga.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o referido lubrificante é estearato de magnésio.

5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o referido segundo tipo de grânulos também compreende uma carga e/ou um aglutinante.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3 ou 5, caracterizada pelo fato de que a referida carga é celulose microcristalina.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o referido aglutinante é povidona.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a referida composição compreende pelo menos 60 % (p/p) de agente de liberação, menos do que 10 % (p/p) de aglutinante, 5-40 % (p/p) de carga, e menos

do que 10 % (p/p) de lubrificante.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a liberação do referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é simultânea com ou mais rápida do que a liberação do referido peptídeo GLP-1 quando determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) e em que a referida liberação é determinada dentro de 30 minutos do referido teste de dissolução.

10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a quantidade dissolvida do sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico atinge o máximo dentro dos primeiros 60 minutos, , como determinada por teste de dissolução usando o Ensaio (I) em pH 2,5.

11. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o referido teste de dissolução usando o Ensaio (I) é realizado em pH 1,0, 2,5, ou 6,8.

12. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o referido primeiro tipo de grânulos e o referido segundo tipo de grânulos compreendem pelo menos 50 % (p/p) da referida composição.

13. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.

14. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o peptídeo GLP-1 compreende uma porção de ligação de albumina.

15. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que o peptídeo GLP-1 é N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-carbóxi-4-(17-carbóxi-heptadecanoilamino)butirilamino]etóxi}etóxi)acetilamino]

etóxi}etóxi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37) ou N-épsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carboxifenóxi)decanoilamino]butirilamino}etóxi) etóxi] acetilamino}etóxi) etóxi]acetil}, N-épsilon 37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carbóxi-fenóxi)decanoilamino] butirilamino}etóxi)acetilamino}etóxi) etóxi]acetil}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH.

16. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que a referida composição está na forma de um comprimido, em que o peso do referido comprimido está na faixa de 150 mg a 1000 mg.

17. Processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, caracterizado por compreender as etapas:

a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante;

b) granulação seca da mistura da etapa a; e

c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico;

em que a mistura da etapa a não compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino) caprílico.

18. Processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, caracterizado por compreender as etapas:

a) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificante e/ou uma carga;

b) granulação seca da mistura da etapa a; e

c) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com uma composição compreendendo um peptídeo GLP-1;

em que a mistura da etapa a não compreende um peptídeo

GLP-1.

19. Processo de produzir uma composição farmacêutica compreendendo um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico e um peptídeo GLP-1, caracterizado por compreender as etapas:

- a) mistura de um peptídeo GLP-1 com uma carga e/ou um aglutinante;
- b) granulação seca da mistura da etapa a;
- c) mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, com um lubrificante e/ou uma carga;
- d) granulação seca da mistura da etapa c; e
- e) mistura dos grânulos obtidos na etapa b com os grânulos obtidos na etapa d;

em que a mistura da etapa a não compreende um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino) caprílico e em que a mistura da etapa c não compreende um peptídeo GLP-1.

20. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, caracterizado pelo fato de que o referido processo compreende uma etapa final em adicionar mais lubrificante.

21. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, caracterizado pelo fato de que os grânulos são obtidos através da compactação por rolo.

22. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 21, caracterizado pelo fato de que referida etapa de mistura compreende a mistura de um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico com um lubrificantes e/ou uma carga antes da granulação seca com uma duração de pelo menos 20 minutos.

23. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, caracterizado pelo fato de que a referida mistura, que compreende a mistura do primeiro tipo de grânulos que compreendem um peptídeo GLP-1 com o segundo tipo de grânulos que

compreendem um sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, com uma duração de pelo menos 15 minutos.

24. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 23, caracterizado pelo fato de que o referido sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico é SNAC.

25. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 24, caracterizado pelo fato de que o referido peptídeo GLP-1 é N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-(17-carbóxi-heptadecanoilamino) butirilamino}etóxi}etóxi)acetilamino] etóxi}etóxi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37) ou N-épsilon26-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carboxifenóxi) decanoilamino]butirilamino}etóxi) etóxi] acetilamino}etóxi] etóxi]acetil}, N-épsilon 37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbóxi-4-[10-(4-carbóxi-fenóxi) decanoilamino] butirilamino}etóxi) etóxi]acetilamino}etóxi) etóxi]acetil}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH.

26. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 25, caracterizado pelo fato de que o referido lubrificante é estearato de magnésio.

27. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 26, caracterizado pelo fato de que a referida carga é celulose microcristalina.

28. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 27, caracterizado pelo fato de que o referido aglutinante é povidona.

29. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de ser para uso na medicina, em que a referida composição é administrada oralmente.

30. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes ou obesidade, em que a referida composição é

administrada oralmente.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que a referida diabetes é diabetes do tipo 2.

32. Uso de um primeiro tipo e um segundo tipo de grânulos ou de uma composição, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser para preparar uma composição ou um medicamento para o tratamento de diabetes ou obesidade.