

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 938 050**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/26** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2018 PCT/EP2018/065266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18224689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2018 E 18730344 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2022 EP 3634468**

54 Título: **Composiciones sólidas para administración oral**

30 Prioridad:

**09.06.2017 EP 17175131**

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

**04.04.2023**

73 Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)  
Novo Allé  
2880 Bagsværd, DK**

72 Inventor/es:

**VEGGE, ANDREAS;  
SCHÉELE, SUSANNE y  
BJERREGAARD, SIMON**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 938 050 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones sólidas para administración oral

5 La presente invención se refiere a composiciones sólidas para administración oral.

Antecedentes

10 Los péptidos GLP-1 tienen una biodisponibilidad oral baja. Los péptidos GLP-1 solo pueden detectarse en el plasma después de la administración oral si se formulan con determinados potenciadores de la absorción como en el documento US2015/0150811 A1 que describe un comprimido que comprende un péptido GLP-1 y el potenciador de la absorción SNAC. Las formas alternativas para superar dicha baja biodisponibilidad oral se describen en el documento WO2017/004623 A1 en relación con un dispositivo de suministro tragado que inyecta un miembro de penetración de tejido sólido en la pared intestinal, por ejemplo, que comprende insulina, GLP-1 y un tercer compuesto que puede ser un inhibidor de SGLT2, por ejemplo, dapagliflozina. Existe la necesidad de una composición farmacéutica mejorada adicional para la administración oral de péptidos GLP-1.

Resumen

20 La presente invención se refiere a una composición sólida para la administración oral que comprende (i) un derivado de GLP-1 y dapagliflozina. La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción

25 Los presentes inventores encontraron sorprendentemente que las composiciones que comprenden dapagliflozina en combinación con un derivado de GLP-1 o SNAC proporcionan una permeabilidad mejorada de dicho derivado de GLP-1 a través de una membrana celular. En algunas modalidades, la composición de la invención proporciona una biodisponibilidad mejorada de un péptido GLP-1 o un derivado de este. En algunas modalidades la presente invención se refiere a una composición sólida para la administración oral que comprende un derivado de GLP-1 y dapagliflozina. Además, los presentes inventores encontraron sorprendentemente que las composiciones que comprenden dapagliflozina en combinación con un derivado de GLP-1 o SNAC proporcionan una permeabilidad mejorada a través de una membrana celular de dapagliflozina y/o un péptido GLP-1 o un derivado de este. En algunas modalidades, la composición de la invención proporciona una biodisponibilidad mejorada de dapagliflozina y/o un péptido GLP-1 o un derivado de este.

35 La invención se refiere a una composición sólida que comprende un derivado de GLP-1 y dapagliflozina para administración oral. El derivado de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en semaglutida, Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D y Compuesto E. En algunas modalidades dicha composición comprende además un potenciador de la absorción. En algunas modalidades dicho potenciador de la absorción es una sal de NAC, tal como SNAC. En algunas modalidades la invención se refiere a una composición sólida que comprende dapagliflozina y SNAC, en donde dicha composición comprende además un péptido GLP-1 o un derivado de este. También se describe una composición sólida para la administración oral que comprende un derivado de GLP-1 y segundo ingrediente activo, en donde dicho segundo ingrediente activo inhibe la recaptación de glucosa a través del receptor SGLT2 y aumenta la permeabilidad de dicho derivado de GLP-1 a través de una monocapa celular.

45 Una composición sólida para la administración oral que comprende un derivado de GLP-1 y dapagliflozina proporciona además comodidad al paciente.

50 En algunas modalidades la composición se administra una vez al día. En algunas modalidades, la composición se administra en una dosis en el intervalo de 100-1500 mg, tal como 200-1000 mg. En algunas modalidades, el peso del comprimido está en el intervalo de 150 mg a 1000 mg, tal como en el intervalo de 300-600 mg o tal como 300-500 mg.

55 En algunas modalidades, la composición comprende el péptido GLP-1 o el derivado de GLP-1 en una cantidad de 0,1-100 mg, tal como 0,2-60 mg. En algunas modalidades, la composición comprende el péptido GLP-1 o el derivado de GLP-1 en una cantidad de 1-30 mg, tal como 2-20 mg. En algunas modalidades, la composición comprende 0,5-300 mg de inhibidor de SGLT2, tal como 5-100 mg. En algunas modalidades la composición comprende 3-50 mg de inhibidor de SGLT2, tal como 5-30 mg. En algunas modalidades la composición comprende 5-300 mg de inhibidor de SGLT2, 0,1-100 mg de derivado de GLP-1 y 20-800 mg de sal de NAC, tal como SNAC. En algunas modalidades, la composición comprende 0,5-50 mg de dapagliflozina, tal como 2-15 mg de dapagliflozina. En algunas modalidades, la composición comprende 5 o 10 mg de dapagliflozina. En algunas modalidades, la composición comprende 0,5-50 mg de dapagliflozina y 0,1-100 mg de derivado de GLP-1. En algunas modalidades la composición comprende 20-800 mg de sal de NAC, tal como SNAC. En algunas modalidades, la composición comprende 20-1000 mg de la sal de NAC, tal como 50-800 mg o de 100-600 mg. En algunas modalidades, la composición comprende 100-500 mg de la sal de NAC, tal como 200-400 mg o 300 mg. En algunas modalidades, la composición comprende 0,5-300 mg de inhibidor de SGLT2, 0,1-100 mg de derivado de GLP-1 y 20-800 mg de sal de NAC, tal como SNAC. En algunas modalidades, la relación entre el inhibidor de SGLT2 y el derivado de GLP-1 es de 0,1 a 100 en base al peso.

En algunas modalidades la dosis de dicho péptido GLP-1 o de dicho derivado es GLP-1 es de 0,1 a 100 mg por día, tal como de 0,1 a 60 mg al día. En algunas modalidades, la dosis de dapagliflozina es de 0,5 a 50 mg por día. En algunas modalidades, la dosis de dicha dapagliflozina es de 0,5-50 mg por día y la dosificación de dicho derivado de GLP-1 es de 0,1-100 mg por día. En algunas modalidades, la dosis de dicha sal de NAC, tal como SNAC, es de 20 a 800 mg por día.

#### Péptidos GLP-1

La composición de la presente descripción comprende un péptido GLP-1. El término "péptido GLP-1" se refiere a un péptido que es una variante del GLP-1 humano con actividad GLP-1. El término "GLP-1 humano", como se usa en la presente, significa la hormona GLP-1 humana cuya estructura y propiedades se conocen bien. El GLP-1 humano también se denomina GLP-1(7-37), tiene 31 aminoácidos y resulta de la escisión selectiva de la molécula de proglucagón. La secuencia de aminoácidos del GLP-1 humano es HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID NO: 1).

En algunos casos, el péptido GLP-1 comprende no más de 10 sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos con relación al GLP-1 humano o exendina-4. En particular, el péptido GLP-1 comprende no más de 8, tal como no más de 6, no más de 5, o no más de 4, sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos con relación al GLP-1 humano. El péptido GLP-1 puede comprender no más de 8 sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos con relación al GLP-1 humano.

Los péptidos GLP-1 son agonistas del receptor de GLP-1 (esto también puede denominarse "actividad de GLP-1"). Un agonista del receptor puede definirse como un compuesto que se une a un receptor y provoca una respuesta típica del ligando natural. Un agonista completo puede definirse como uno que provoca una respuesta de la misma magnitud que el ligando natural (véase, por ejemplo, "Principles of Biochemistry", AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, Segunda edición, Worth Publishers, 1993, página 763). De esta forma, por ejemplo, un "agonista del receptor de GLP-1" (también denominado en la presente descripción un "agonista de GLP-1") puede definirse como un compuesto que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 y es capaz de activarlo. Y un agonista "completo" del receptor de GLP-1 puede definirse como un agonista del receptor de GLP-1 que es capaz de inducir una magnitud de respuesta del receptor de GLP-1 que es similar al GLP-1 humano. En algunos casos, el agonista de GLP-1 es un agonista del receptor de GLP-1 completo. Por ejemplo, los péptidos GLP-1 pueden probarse para la actividad de GLP-1 mediante el uso de un ensayo de actividad de GLP-1 estándar.

En el listado de secuencias, el primer residuo de aminoácido de la SEQ ID NO 1: (histidina) se le asigna el número. 1. Sin embargo, en lo siguiente - de acuerdo con la práctica establecida en la técnica, este residuo de histidina se refiere como número 7, y los residuos de aminoácidos subsecuentes se enumeran en consecuencia, terminando con la glicina núm. 37. Por lo tanto, generalmente, cualquier referencia en la presente descripción a un número del residuo de aminoácido o a un número de la posición de la secuencia de GLP-1(7-37) es a la secuencia que comienza con His en la posición 7 y termina con Gly en la posición 37.

Los péptidos GLP-1 pueden describirse por referencia a i) el número del residuo de aminoácido en el GLP-1(7-37) que corresponde al residuo de aminoácido que se cambia (es decir, la posición correspondiente en el GLP-1 nativo) y ii) al cambio real.

En otras palabras, un péptido GLP-1 es GLP-1(7-37) humano en el que se han cambiado un número de residuos de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37) humano (SEQ ID NO: 1). Estos cambios pueden representar, independientemente, una o más sustituciones, adiciones y/o deleciones de aminoácidos.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de nomenclatura adecuada.

Los péptidos GLP-1 "que comprenden" ciertos cambios especificados puede comprender cambios adicionales, en comparación con la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el péptido GLP-1 "tiene" los cambios especificados.

Como es evidente a partir de los ejemplos mencionados más arriba, los residuos de aminoácidos pueden identificarse por su nombre completo, su código de una letra y/o su código de tres letras. Estas tres maneras son totalmente equivalentes.

Las expresiones "una posición correspondiente a" o "posición correspondiente" pueden usarse para caracterizar el sitio de cambio en una variante de secuencia de GLP-1(7-37) por referencia al GLP-1(7-37) humano (SEQ ID NO: 1). Las posiciones equivalentes o correspondientes, así como también la cantidad de cambios, se deducen fácilmente, por ejemplo, mediante simple escritura e inspección visual; y/o puede usarse un programa estándar de alineamiento de proteínas o péptidos, tal como "el alineamiento" que se basa en un algoritmo de Needleman-Wunsch. Este algoritmo se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453, y el programa de alineamiento por Myers y W. Miller en "Optimal Alignments in Linear Space" CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11-17. Para el alineamiento, puede usarse la matriz de puntuación predeterminada BLOSUM62

y la matriz de identidad predeterminada, y la penalización para el primer residuo en una brecha puede fijarse a -12 o preferentemente a -10 y las penalizaciones para residuos adicionales en una brecha a -2 o preferentemente en -0,5.

5 En el caso de que se incluyan en la secuencia aminoácidos no naturales tales como Imp y/o Aib, estos pueden, para propósitos de alineamiento, reemplazarse con, por ejemplo, X. Si se desea, X puede corregirse manualmente más adelante.

10 El término "péptido", como se usa, por ejemplo, en el contexto de los péptidos GLP-1, se refiere a un compuesto que comprende una serie de aminoácidos interconectados por enlaces amida (o peptídicos). Los péptidos de la descripción comprenden al menos cinco aminoácidos constituyentes conectados por enlaces peptídicos. En casos particulares el péptido comprende al menos 10, preferentemente al menos 15, con mayor preferencia al menos 20, aún con mayor preferencia al menos 25, o con la máxima preferencia al menos 28 aminoácidos. En casos particulares, el péptido está compuesto de al menos cinco aminoácidos constituyentes, preferentemente compuesto de al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o con la máxima preferencia compuesto de al menos 28 aminoácidos. En modalidades particulares adicionales, el péptido a) se compone de, o b) consiste de 29-33 aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste de 29, 30 o 31 aminoácidos. En algunos casos, el péptido consiste de 32, 33 o 34 aminoácidos. En aún otro caso particular adicional el péptido consiste de aminoácidos interconectados mediante enlaces peptídicos.

20 Los aminoácidos son moléculas que contienen un grupo amino y un grupo ácido carboxílico y, opcionalmente, uno o más grupos adicionales, que se refieren frecuentemente como una cadena lateral.

25 El término "aminoácido" incluye aminoácidos proteinogénicos (o naturales) (entre ellos los 20 aminoácidos estándar), así como también aminoácidos no proteinogénicos (o no naturales). Los aminoácidos proteinogénicos son aquellos que se incorporan naturalmente en las proteínas. Los aminoácidos estándar son los codificados por el código genético. Los aminoácidos no proteinogénicos o no se encuentran en proteínas, o no se producen por la maquinaria celular estándar (por ejemplo, pueden haberse sometido a modificación postraduccional). Ejemplos no limitantes de los aminoácidos no proteinogénicos son el Aib ( $\alpha$ -ácido aminoisobutírico), des-amino-histidina (nombre alternativo ácido imidazopropiónico, abreviado Imp), así como también los isómeros D de los aminoácidos proteinogénicos. En lo adelante, todos los aminoácidos del péptido GLP-1 para los cuales no se indica el isómero óptico, deben entenderse que se refiere al isómero L (a menos que se especifique de cualquier otra manera).

30 En algunos casos, el péptido GLP-1 comprende Fórmula I:

35 Fórmula I: Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Xaa12-Thr-Ser-Asp-Xaa16-Ser-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Glu-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Lys-Phe-Ile-Xaa30-Xaa31-Leu-Val-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39 (SEQ ID NO: 2), en donde  
 Xaa7 es L-histidina, imidazopropionilo,  $\alpha$ -hidroxi-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina,  $\beta$ -hidroxi-histidina, homohistidina, N $\alpha$ -acetil-histidina, N $\alpha$ -formil-histidina,  $\alpha$ -fluorometil-histidina,  $\alpha$ -metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina;  
 40 Xaa8 es Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Thr, Ser, Lys, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico, ácido (1-aminociclobutil) carboxílico, ácido (1-aminociclopentil) carboxílico, ácido (1-aminociclohexil) carboxílico, ácido (1-aminocicloheptil) carboxílico o ácido (1-aminociclooctil) carboxílico;  
 Xaa12 es Lys o Phe;  
 Xaa16 es Val o Leu;  
 45 Xaa18 es Ser, Arg, Asn, Gln o Glu;  
 Xaa19 es Tyr o Gln;  
 Xaa20 es Leu, Lys o Met;  
 Xaa22 es Gly, Glu, Lys o Aib;  
 Xaa23 es Gln, Glu o Arg;  
 50 Xaa24 es Ala o Lys;  
 Xaa25 es Ala o Val;  
 Xaa26 es Val, His, Lys o Arg;  
 Xaa30 es Ala, Glu o Arg;  
 Xaa31 es Trp o His;  
 55 Xaa34 es Glu, Asn, Gly, Gln o Arg;  
 Xaa35 es Gly, Aib o está ausente;  
 Xaa36 es Arg, Gly, Lys o está ausente;  
 Xaa37 es Gly, Ala, Glu, Pro, Lys, Arg o está ausente;  
 Xaa38 es Ser, Gly, Ala, Glu, Gln, Pro, Arg o está ausente; y  
 60 Xaa39 es Gly o está ausente.

65 En algunos casos, el péptido GLP-1 comprende o consiste en Fórmula I. Si Xaa38 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa39 de Fórmula I también puede estar ausente. Si Xaa37 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa38 y Xaa39 de Fórmula I también pueden estar ausentes. Si Xaa36 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa37, Xaa38 y Xaa39 de Fórmula I también pueden estar ausentes. Si Xaa35 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa36, Xaa37, Xaa38 y Xaa39 de Fórmula I también pueden estar ausentes.

En algunos casos, el péptido GLP-1 comprende Formula I, en donde Xaa7 es His; Xaa8 es Ala o Aib; Xaa12 es Lys o Phe; Xaa16 es Val; Xaa18 es Ser; Xaa19 es Tyr; Xaa20 es Leu o Lys; Xaa22 es Glu, Gly o Lys; Xaa23 es Glu o Gln; Xaa24 es Ala o Lys; Xaa25 es Ala o Val; Xaa26 es Lys o Arg; Xaa30 es Ala o Glu; Xaa31 es Trp o His; Xaa34 es Gly, Gln, o Arg; Xaa35 es Gly o está ausente; Xaa36 es Arg, Lys, o está ausente; Xaa37 es Gly, Lys, o está ausente; Xaa38 es Glu, Gln o está ausente; y Xaa39 es Gly o está ausente.

En algunos casos, el péptido GLP-1 comprende la Fórmula I, en donde Xaa7 es His; Xaa8 es Aib; Xaa12 es Phe; Xaa16 es Val; Xaa18 es Ser; Xaa19 es Tyr; Xaa20 es Leu; Xaa22 es Glu o Gly; Xaa23 es Gln; Xaa24 es Ala; Xaa25 es Ala; Xaa26 es Lys o Arg; Xaa30 es Ala o Glu; Xaa31 es Trp; Xaa34 es Arg; Xaa35 es Gly; Xaa36 es Arg o Lys; Xaa37 es Gly o Lys; Xaa38 es Glu o está ausente; y Xaa39 es Gly o está ausente.

#### Derivados de GLP-1

En algunos casos, el péptido GLP-1 es un derivado de un péptido GLP-1 (también denominado en la presente descripción como un "derivado GLP-1"). El término "derivado", tal como se usa en la presente en el contexto de un péptido GLP-1, significa un péptido GLP-1 modificado químicamente, en el que uno o más sustituyentes se han unido covalentemente al péptido constituyente. El sustituyente puede también referirse a una cadena lateral. Por lo tanto, el término "derivado" como se usa en la presente en el contexto de un péptido GLP-1 significa un péptido GLP-1 modificado químicamente, en el que uno o más sustituyentes se han unido covalentemente al péptido. El derivado de GLP-1 puede comprender un péptido GLP-1 unido covalentemente por acilación a un sustituyente, en donde dicho sustituyente comprende un resto lipofílico y opcionalmente un grupo ácido distal (por ejemplo, ácido carboxílico) o aromático (por ejemplo, 4-carboxifenoxi).

En algunos casos dicho péptido GLP-1 o dicho derivado de GLP-1 tiene un tamaño no superior a 12 kDa, tal como no más de 10 kDa, no más de 7 kDa, o no más de 4 kDa. En algunas modalidades dicho péptido GLP-1 o dicho derivado de GLP-1 tiene un tamaño (es decir, peso molecular) de 2-12 kDa, tal como 3-6 kDa

En algunos casos, la cadena lateral es capaz de formar agregados no covalentes con la albúmina, lo que promueve de esta manera la circulación del derivado en el torrente sanguíneo, y además tiene el efecto de prolongar el tiempo de acción del derivado, debido al hecho de que el agregado del derivado de GLP-1 y la albúmina solo se desintegra lentamente para liberar la sustancia farmacológica. Por lo tanto, el sustituyente, o la cadena lateral como un todo, se refiere preferentemente como un resto de unión a albúmina.

En casos particulares, la cadena lateral tiene al menos 10 átomos de carbono, o al menos 15, 20, 25, 30, 35 o al menos 40 átomos de carbono. En modalidades particulares adicionales, la cadena lateral puede además incluir al menos 5 heteroátomos, en particular O y N, por ejemplo, al menos 7, 9, 10, 12, 15, 17, o al menos 20 heteroátomos, tales como al menos 1, 2, o 3 átomos de N, y/o al menos 3, 6, 9, 12, o 15 átomos de O.

En otro caso particular el resto de unión a albúmina comprende una porción que es particularmente relevante para la unión a albúmina y de esta manera la prolongación, cuya porción en consecuencia puede referirse como un resto de prolongación. El resto de prolongación puede estar cerca del, preferentemente en el, extremo terminal (o distal, o libre) del resto de unión a albúmina, con relación a su punto de unión al péptido.

En aún otro caso particular el resto de unión a albúmina comprende una porción entre el resto de prolongación y el punto de unión al péptido, cuya porción puede referirse como un enlazador, un resto enlazador, un espaciador o similar. El enlazador puede ser opcional y, por lo tanto, en ese caso el resto de unión a albúmina puede ser idéntico al resto de prolongación.

En casos particulares, el resto de unión a albúmina y/o el resto de prolongación es lipofílico, y/o cargado negativamente a pH fisiológico (7,4).

El resto de unión a albúmina, el resto de prolongación o el enlazador pueden unirse covalentemente a un residuo de lisina del péptido (por ejemplo, péptido GLP-1) mediante acilación, es decir, a través de un enlace amida formado entre un grupo ácido carboxílico de este (del resto de unión a albúmina, el resto prolongador o el enlazador) y un grupo amino del residuo de lisina. La conjugación química adicional o alternativa incluye la alquilación, formación de éster o formación de amida, o acoplamiento a un residuo de cisteína, tal como mediante acoplamiento de maleimida o haloacetamida (tal como bromo-/fluoro-/yodo-).

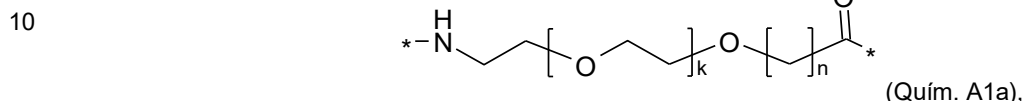
En algunos casos, un éster activo del resto de unión a albúmina, que comprende, preferentemente, un resto de prolongación y un enlazador, se une covalentemente a un grupo amino de un residuo de lisina, preferentemente, el grupo epsilon amino de este, bajo la formación de un enlace de amida, como se explicó anteriormente.

A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando se hace referencia a una acilación de un residuo de lisina, se entiende que se trata del grupo epsilon amino de esta.

El término "ácido graso" se refiere a ácidos monocarboxílicos alifáticos que tienen de 4 a 28 átomos de carbono, es preferentemente no ramificado, y puede ser saturado o insaturado.

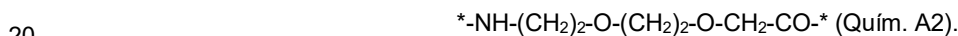
5 El término "diácido graso" se refiere a ácidos grasos como se definió anteriormente, pero con un grupo ácido carboxílico adicional en la posición omega. Por lo tanto, los diácidos grasos son ácidos dicarboxílicos. El diácido graso puede comprender 14-22 átomos de carbono.

Cada uno de los dos enlazadores del derivado puede comprender el siguiente primer elemento enlazador:

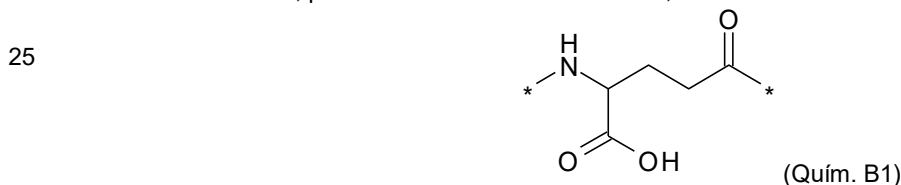


15 en donde k es un número entero en el intervalo de 1-5, y n es un número entero en el intervalo de 1-5.

En algunos casos, cuando k=1 y n=1, este elemento enlazador puede denominarse OEG, o un dirradical del ácido 8-amino-3,6-dioxaoctánico, y/o puede representarse mediante la siguiente fórmula:



En algunos casos, cada enlazador del derivado puede comprender además, independientemente, un segundo elemento enlazador, preferentemente un dirradical Glu, tal como el Quím. B1:



30 en donde el dirradical Glu puede incluirse p veces, donde p es un número entero en el intervalo de 1-3. Quím. B1 puede también referirse como gamma-Glu, o brevemente gGlu, debido al hecho de que este es el grupo gamma carboxilo del aminoácido ácido glutámico que se usa aquí para la conexión a otro elemento enlazador, o al grupo épsilon amino de la lisina. Como se explicó anteriormente, el otro elemento enlazador puede ser, por ejemplo, otro residuo Glu, o una molécula OEG. El grupo amino de Glu, a su vez, forma un enlace amida con el grupo carboxilo del resto de prolongación, o con el grupo carboxilo de, por ejemplo, una molécula de OEG, si está presente, o con el grupo gamma carboxilo de, por ejemplo, otro Glu, si está presente.

40 Como se explicó anteriormente, los derivados de GLP-1 pueden ser diacilados, es decir dos restos de unión a albúmina se unen covalentemente al péptido constituyente (por ejemplo péptido GLP-1).

En algunos casos los dos restos de unión a albúmina (es decir, las cadenas laterales completas) son similares, preferentemente sustancialmente idénticos, o, con la máxima preferencia, idénticos.

45 En algunos casos los dos restos de prolongación, son similares, preferentemente sustancialmente idénticos, o, con la máxima preferencia, idénticos.

En algunos casos los dos enlazadores son similares, preferentemente sustancialmente idénticos, o con la máxima preferencia, idénticos.

50 El término "sustancialmente idéntico" incluye diferencias a partir de la identidad que se deben a la formación de una o más sales, ésteres, y/o amidas; preferentemente, la formación de una o más sales, ésteres de metilo y amidas simples; con mayor preferencia la formación de no más de dos sales, ésteres de metilo, y/o amidas simples; aún con mayor preferencia, la formación de no más de una sal, éster de metilo, y/o amida simple; o con la máxima preferencia, la formación de no más de una sal.

55 En el contexto de compuestos químicos tales como restos de unión a albúmina, restos de prolongación y enlazadores, la similitud y/o identidad pueden determinarse mediante el uso de cualquier programa de computadora adecuado y/o algoritmo conocido en la técnica.

60 Por ejemplo, la similitud de dos restos de prolongación, dos enlazadores, y/o dos cadenas laterales completas puede determinarse adecuadamente mediante el uso de huellas moleculares. La huella es un método matemático para representar una estructura química (véase, por ejemplo, Chemoinformatics: A textbook, Johann Gasteiger y Thomas Engel (Eds), Wiley-VCH Verlag, 2003).

65

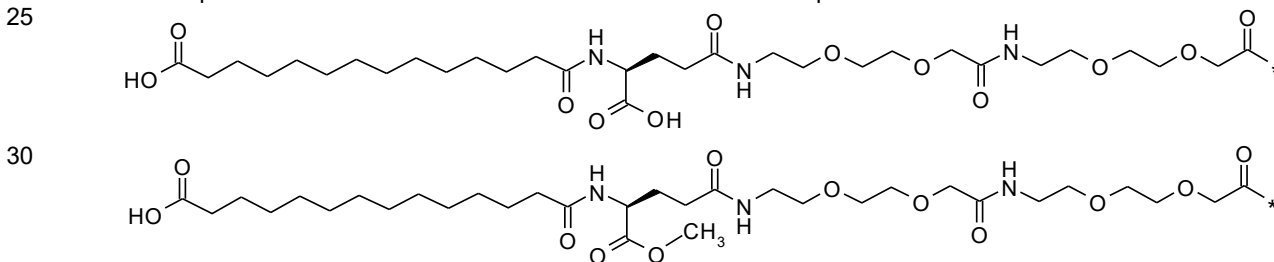
Los ejemplos de huellas adecuadas incluyen, sin limitación, las huellas UNITY, las huellas MDL y/o las huellas ECFP, tales como las huellas ECFP\_6 (ECFP significa huellas de conectividad extendida).

5 En casos particulares, los dos restos de prolongación, los dos enlazadores, y/o las dos cadenas laterales completas se representan como a) huellas ECFP\_6; b) huellas UNITY; y/o c) huellas MDL. El coeficiente de Tanimoto se usa preferentemente para calcular la similitud de las dos huellas, ya sea que se use a), b) o c). En modalidades particulares, ya sea que se use a), b) o c), los dos restos de prolongación, los dos enlazadores, y/o las dos cadenas laterales completas, respectivamente, tienen una similitud de al menos 0,5 (50 %); preferentemente al menos 0,6 (60 %); con mayor preferencia al menos 0,7 (70 %), o al menos 0,8 (80 %); aún con mayor preferencia al menos 0,9 (90 %); o con la máxima preferencia al menos 0,99 (99 %), tal como una similitud de 1,0 (100 %).

15 Las huellas UNITY pueden calcularse mediante el uso del programa SYBYL (disponible de Tripos, 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144-2319, EE. UU.). Las huellas ECFP\_6 y MDL pueden calcularse mediante el uso del programa Pipeline Pilot (disponible de Accelrys Inc., 10188 Telesis Court, Suite 100, San Diego, CA 92121, EE. UU.).

Para más detalles, véase, por ejemplo, J. Chem. Inf. Model. 2008, 48, 542-549; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004, 44, 170-178; J. Med. Quím. 2004, 47, 2743-2749; J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 742-754; así como también SciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection: Basic Chemistry User Guide, marzo de 2008, SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection, 2008 - ambos de Accelrys Software Inc., San Diego, EE. UU., y las guías [http://www.tripos.com/tripos\\_resources/fileroot/pdfs/Unity\\_111408.pdf](http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf) y [http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL\\_072505.pdf](http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf).

25 Un ejemplo de un cálculo de similitud se inserta a continuación en la presente descripción, en el cual una cadena lateral completa conocida de un derivado de GLP-1 conocido se comparó con un éster de metilo de este:



Mediante el uso de a) las huellas ECFP\_6 la similitud es de 0,798, mediante el uso de b) las huellas UNITY la similitud es de 0,957; y mediante el uso de las huellas MDL, la similitud es de 0,905.

40 En el caso de dos cadenas laterales idénticas (restos de unión a albúmina) el derivado puede denominarse simétrico.

En casos particulares, el coeficiente de similitud es al menos 0,80, preferentemente, al menos 0,85, con mayor preferencia, al menos 0,90, aún con mayor preferencia, al menos 0,95, o con la máxima preferencia, al menos 0,99.

45 En algunos casos, el derivado de GLP-1 comprende un péptido GLP-1, en donde el péptido GLP-1 comprende un primer residuo de K y un segundo residuo de K que se selecciona del grupo que consiste en i) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 26 de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición 37 de GLP-1(7-37); y ii) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 27 de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición T de GLP-1(7-37), donde T es un número entero en el intervalo de 7-37; en donde el primer residuo de K se denomina KF, y el segundo residuo de K se denomina KT;

50 en donde el péptido GLP-1 comprende un máximo de diez cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37);

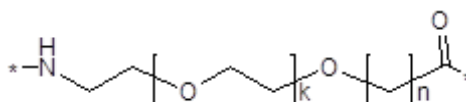
55 en donde el derivado de GLP-1 comprende un primer y un segundo resto de prolongación unidos a KF y KT, respectivamente, a través de un primer y un segundo enlazador, respectivamente, en donde el primer y el segundo resto de prolongación se seleccionan del Quím. 1 y el Quím. C2:

60 Quím. C1:  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-^*$

Quím. C2:  $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-^*$

en el que x es un número entero en el intervalo de 6-16, y es un número entero en el intervalo de 3-17; y el primer y el segundo enlazador comprenden el Quím. D5:

65

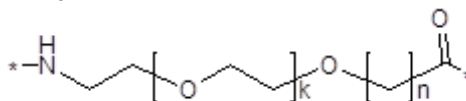


Quím. D5:

en donde k es un número entero en el intervalo de 1-5, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el derivado de GLP-1 comprende un péptido GLP-1, en donde el péptido GLP-1 comprende un primer residuo de K y un segundo residuo de K que se selecciona del grupo que consiste en i) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 26 de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición 37 de GLP-1(7-37); y ii) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 27 de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición T de GLP-1(7-37), donde T es un número entero en el intervalo de 7-37; en donde el primer residuo de K se denomina KF, y el segundo residuo de K se denomina KT; en donde el péptido GLP-1 comprende un máximo de diez cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37); en donde el derivado de GLP-1 comprende un primer y un segundo resto de prolongación unidos a KF y KT, respectivamente, a través de un primer y un segundo enlazador, respectivamente, en donde el primer y el segundo resto de prolongación se seleccionan del Quím. 1 y del Quím. 2:



en el que x es un número entero en el intervalo de 6-16, y es un número entero en el intervalo de 3-17; y el primer y el segundo enlazador comprenden el Quím. D5:

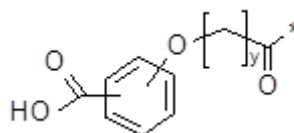


Quím. D5:

en donde k es un número entero en el intervalo de 1-5, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.

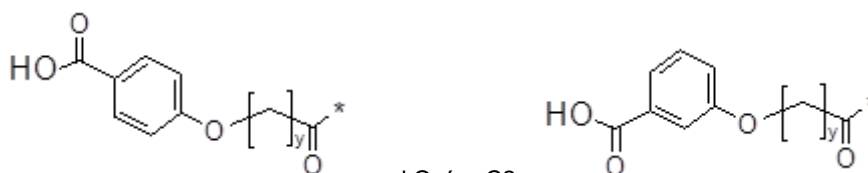
En algunos casos ( $\text{K}^{\text{F}}$ ,  $\text{K}^{\text{T}}$ ) están en las posiciones correspondientes a las posiciones (26,37) de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). En algunas modalidades ( $\text{K}^{\text{F}}$ ,  $\text{K}^{\text{T}}$ ) están en posiciones correspondientes a las posiciones (27,36) de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

En algunos casos, el derivado de GLP-1 comprende el resto de prolongación Quím. C2. En algunos casos, el Quím. C2 se representa por el Quím. C2a:



Quím. C2a:

En algunas modalidades, y de Quím. C2 o el Quím. C2a es un número impar. En algunos casos y del Quím. 2 o el Quím. 2a es un número entero en el intervalo de 9-11, tal como 9, 10 u 11. En algunos casos, el Quím. C2 se representa por el Quím. C2b o el Quím. C2c:



Quím. C2b:

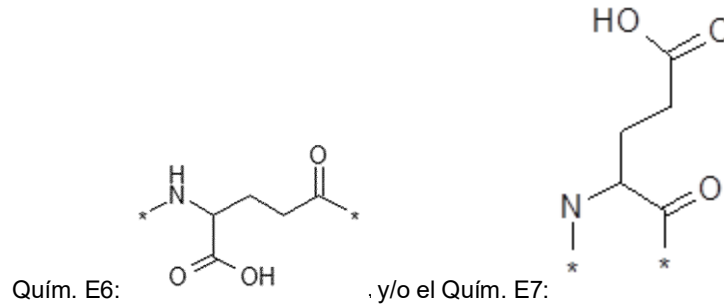
, o el Quím. C2c:

En algunos casos, el Quím. D5 es un primer elemento enlazador. En algunos casos, el Quím. 5 es un primer elemento enlazador. En algunos casos k del Quím. D5 es 1. En algunos casos, n de Quím. D5 es 1. En algunos casos, el Quím. D5 se incluye m veces, en donde m es un número entero en el intervalo de 1-10. En algunos casos m es 2. Cuando m no es 1, entonces el Quím. Los elementos D5 pueden interconectarse a través de enlace(s) amida.

En algunos casos, el derivado de GLP-1 comprende además un segundo elemento enlazador. En algunos casos, el segundo elemento enlazador es un dirradical Glu. En algunos casos, el segundo elemento enlazador se selecciona del Quím. E6 y/o el Quím. E7:

5

10



15

20

En algunos casos, el segundo elemento enlazador es el Quím. E6. En algunos casos, el dirradical Glu se incluye p veces, en donde p es un número entero en el intervalo de 1-2, tal como 1 o 2. En algunos casos, el segundo elemento enlazador comprende el dirradical Glu que es un radical de L-Glu. En algunos casos, el segundo elemento enlazador comprende uno o más dirradicales Glu y uno o más Quím. Los elementos D5 se interconectan a través de enlace(s) amida. En algunos casos, el enlazador consiste de m veces el Quím. D5 y p veces el dirradical Glu. En algunos casos (m,p) es (2,2) o (2,1). En algunos casos (m,p) es (2,1). En algunos casos, el m Quím. Los elementos D5 y los p dirradicales Glu se interconectan a través de enlaces amida.

25

30

En algunos casos el enlazador y el resto de prolongación se interconectan a través de un enlace amida. En algunos casos, el enlazador y el péptido GLP-1 se interconectan a través de un enlace amida. En algunos casos, el enlazador se une al grupo épsilon-amino del primer o segundo residuo de K.

En algunas modalidades el derivado de GLP-1 es semaglutida. La semaglutida puede prepararse como se describe en el documento WO2006/097537, por ejemplo, en el Ejemplo 4. La semaglutida puede denominarse *N*-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]acetil)[Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>34</sup>]GLP-1-(7-37)péptido. Alternativamente la semaglutida puede denominarse también *N*<sup>6,26</sup>-{18-[N-(17-carboxiheptadecanoil)-L-γ-glutamil]-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaodecanoil]-[8-(ácido 2-amino-2-propanoico), 34-L-arginina]péptido similar al glucagón 1 humano (7-37), véase (WHO Drug Information Vol. 24, No. 1, 2010).

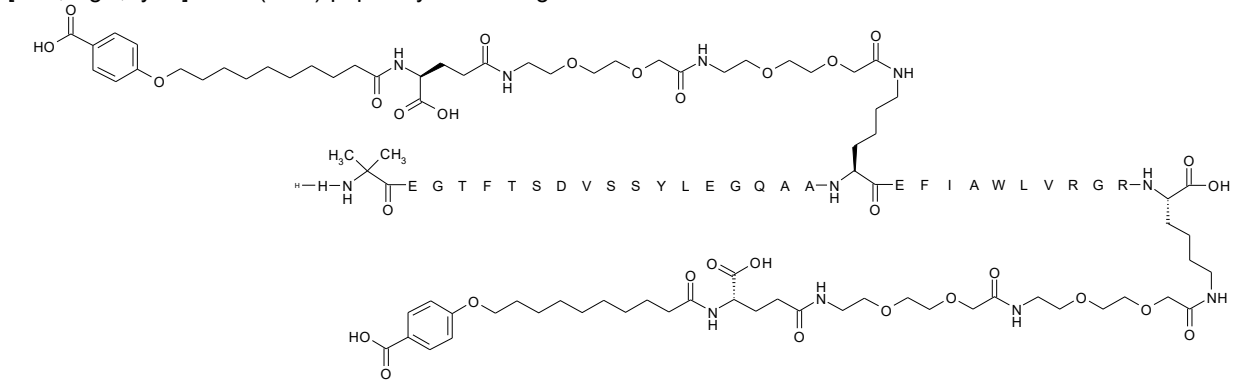
35

En algunas modalidades el derivado de GLP-1 es el compuesto A, que es *N*<sup>ε26</sup>{2-[2-(2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil)}, *N*<sup>ε37</sup>-{2-[2-(2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil)-[Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>37</sup>]GLP-1(7-37)-péptido y tiene la siguiente estructura:

40

45

50



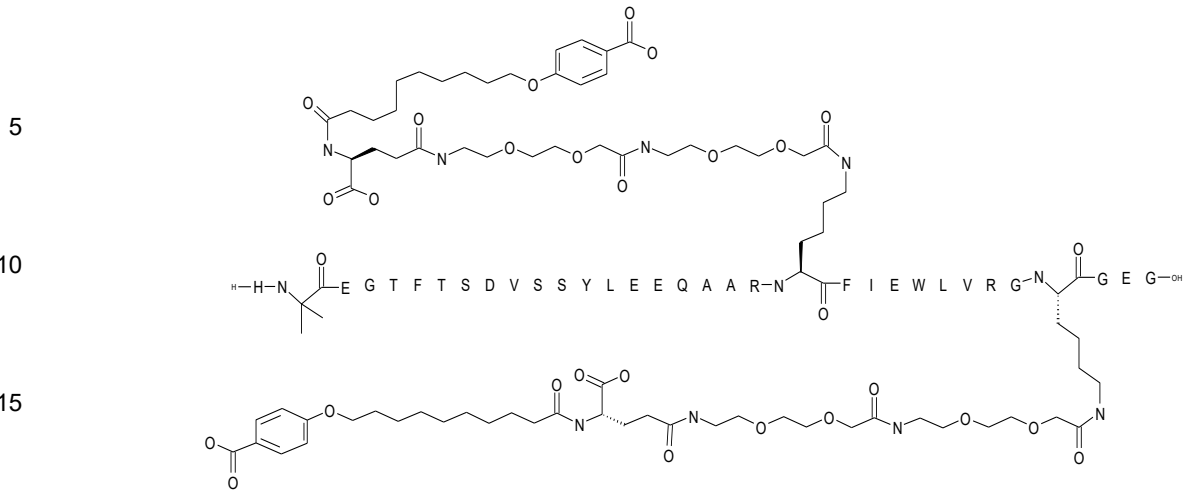
(la secuencia de aminoácidos de los cuales, es decir, [Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>37</sup>]GLP-1(7-37)-péptido, se muestra en la SEQ ID NO: 3). El Compuesto A puede prepararse como se describe en el documento WO2011/080103, por ejemplo, Ejemplo 2.

55

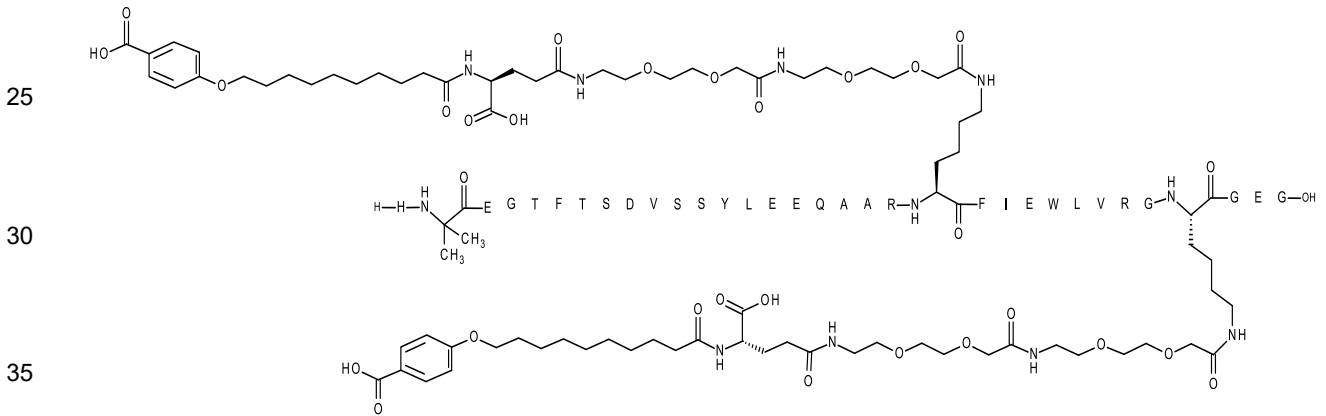
60

65

En algunas modalidades, el derivado de GLP-1 es el Compuesto B que es *N*<sup>ε27</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil], *N*<sup>ε36</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxi-fenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>22</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>27</sup>,Glu<sup>30</sup>, Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>36</sup>]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Glu-Gly y tiene la siguiente estructura:



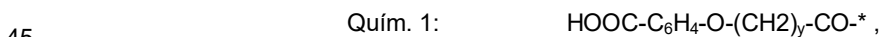
20 (cuya secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 4). El Compuesto B puede prepararse como se describe en WO2012/140117, por ejemplo, Ejemplo 31. El Compuesto B también puede ilustrarse de la siguiente manera



(cuya secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 4).

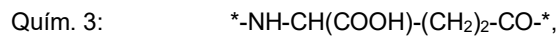
40 En algunos casos, el agonista de GLP-1 es un derivado de GLP-1 (por ejemplo, un derivado de un péptido GLP-1) acilado con una cadena lateral en el grupo épsilon-amino de una lisina en cada una de las posiciones 36 y 37;

en donde cada cadena lateral comprende individualmente un prolongador de fórmula:



donde y es un número entero en el intervalo de 8-11, unido al grupo épsilon-amino de una lisina en la posición 36 y 37; y en donde el prolongador se une al grupo épsilon-amino mediante un enlazador que comprende

50 i) gGlu de la fórmula:



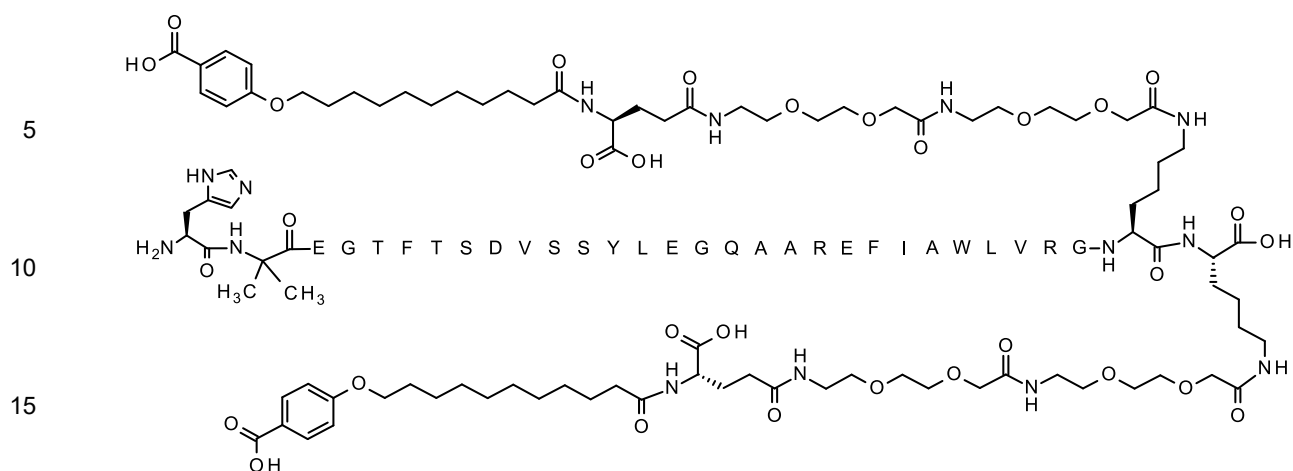
y  
ii) un resto de la fórmula:



en donde k es un número entero en el intervalo de 1-5, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.

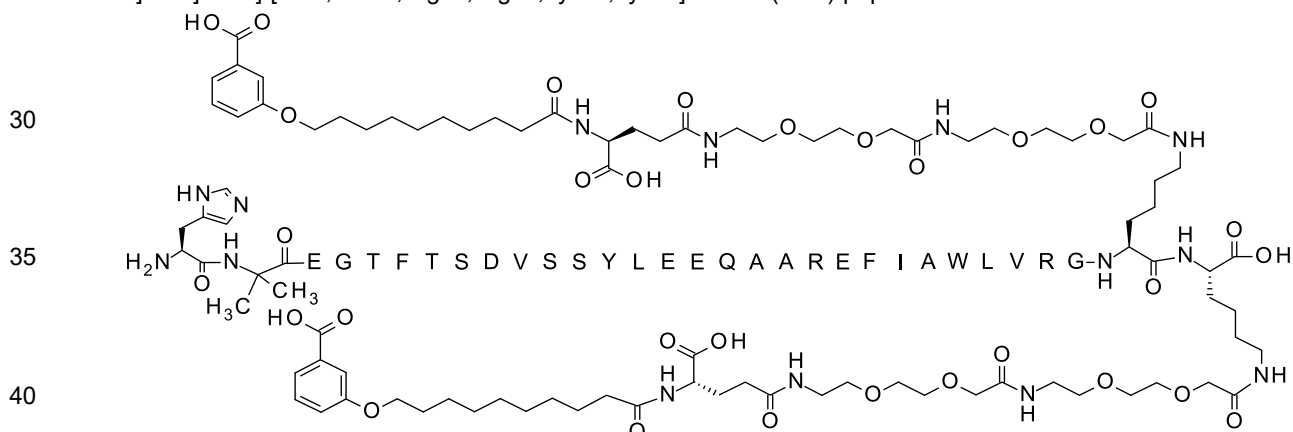
60 En algunos casos, en el derivado de GLP-1, el enlazador, el prolongador y el péptido se conectan mediante enlaces amida en \*. En algunos casos, gGlu del conectador se conecta al prolongador a través de enlaces amida a \*. En algunos casos, gGlu del conectador se conecta al resto del Quím. 5 mediante enlaces amida en \*. En algunos casos, el resto de la fórmula definida por el Quím. 5 del conectador se conecta al péptido mediante enlaces amida en \*. En algunos casos, el resto de la fórmula definida por el Quím. 5 es "OEG", es decir, n = k = 1. En algunos casos, el conectador está conectado al "gGlu-OEG-OEG-\*\*" al prolongador en \* y conectado al péptido en \*\*. En algunos casos, el prolongador tiene y=10 y





20 (cuya secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 7. El Compuesto D puede prepararse como se describe en el Ejemplo 2 del documento WO2015/155151. En algunas modalidades, el Compuesto C y el Compuesto D pueden prepararse de acuerdo con otros métodos conocidos por un experto en la técnica.

25 En algunas modalidades, el derivado de GLP-1 es el compuesto E, que es N{Epsilon-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[10-(3-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil],N{Epsilon-37}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[10-(3-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido



45 (cuya secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 8). El Compuesto E puede prepararse como se describe en, por ejemplo, WO2012/140117 o el Ejemplo 35 de WO2015/155151.

50 En algunas modalidades, el derivado de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en semaglutida, el Compuesto A, el Compuesto B, el Compuesto C, el Compuesto D y el Compuesto E. En algunas modalidades, el derivado de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en semaglutida, el Compuesto A, el Compuesto B y el Compuesto E.

55 Los derivados de GLP-1 pueden existir en diferentes formas estereoisómeras que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos enlazados, pero que difieren solo en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio. El estereoisomerismo de los derivados de la invención ejemplificados se indica en la sección experimental, en los nombres así como también en las estructuras, mediante el uso de la nomenclatura estándar. A menos que se establezca de cualquier otra manera, la invención se refiere a todas las formas estereoisoméricas del derivado reivindicado.

60 La concentración en plasma de los derivados de GLP-1 puede determinarse mediante el uso de cualquier método adecuado. Por ejemplo, puede usarse la LC-MS (Espectroscopía de Masas acoplada a Cromatografía Líquida), o inmunoensayos tales como el RIA (Radio Inmuno Ensayo), el ELISA (Ensayo Inmuno Sorbente ligado a Enzimas) y el LOCI (Inmunoensayo de Luminiscencia de Canalización de Oxígeno). Los protocolos generales para ensayos RIA y ELISA adecuados se encuentran, por ejemplo, en el documento WO 2009/030738 en las p. 116-118.

65 En algunas modalidades, el péptido GLP-1 o el derivado de este tiene forma de una sal, éster o amida de este.

Se puede encontrar una lista de ejemplos de péptidos o derivados de GLP-1 en los documentos WO 2006/097537, WO 2011/080103, WO2012/140117 y/o PCT/EP2015/057442. Los métodos para la preparación de péptidos GLP-1

pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos WO2006/097537, WO2011/080103, WO2012/140117 o PCT/EP2015/057442. Los métodos para la preparación de tales péptidos GLP-1 así como también los ensayos para caracterizar tales péptidos GLP-1, tales como estabilidad física y química así como también potencia y  $T_{1/2}$  se proporcionan en los documentos WO2006/097537, WO2011/080103, WO2012/140117 y PCT/EP2015/057442. El Compuesto E puede prepararse como se describe en, por ejemplo, el documento WO2012/140117 o el Ejemplo 2 de PCT/EP2015/057442.

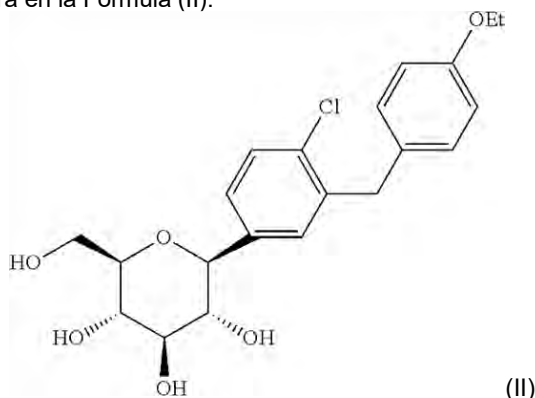
En algunos casos, el péptido GLP-1 o el derivado de este tiene una vida media en plasma en humanos de al menos 60 horas. En algunos casos el péptido GLP-1 o el derivado de este tiene una vida media en plasma en humanos de al menos 60 horas, tal como al menos 100 horas o al menos 160 horas. En algunos casos el péptido GLP-1 o el derivado de este tiene una vida media en plasma en humanos de al menos 1 día, al menos 36 horas o al menos 2 días. Inhibidores del SGLT2

Las composiciones de la descripción comprenden un inhibidor de SGLT2. En algunos casos, el inhibidor del SGLT2 es, además, un inhibidor del SGLT1. Los inhibidores del SGLT2 y del SGLT1 son compuestos con la capacidad de inhibir el cotransportador de sodio-glucosa. En algunos casos, el inhibidor del SGLT2 es un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la dapagliflozina. Los inhibidores del SGLT2 pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se muestra en los documentos WO 2006/120208 WO 2007/031548 o WO2008/002824.

El término "inhibidor del SGLT2" como se usa en la presente descripción se refiere a un compuesto que proporciona un efecto inhibitorio sobre el transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), tal como el SGLT2 humano. En algunos casos, el efecto inhibitorio sobre el SGLT2 humano, medido como IC<sub>50</sub>, del inhibidor del SGLT2 es menos de 1000 nM, tal como menos de 100 nM o menos de 50 nM. En algunos casos, los valores de IC<sub>50</sub> del inhibidor del SGLT2 es al menos 0,01 nM, tal como al menos 0,1 nM. Los métodos para determinar el efecto inhibitorio sobre el SGLT2 humano son conocidos en la técnica, por ejemplo, páginas 23-24 del documento WO2007/093610. En algunos casos, el inhibidor del SGLT2 tiene forma de una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunos casos, el inhibidor del SGLT2 está en una forma amorfa. En algunos casos, el inhibidor del SGLT2 está en una forma cristalina, por ejemplo, de su sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable.

#### Dapagliflozina

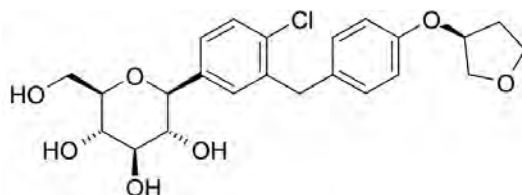
Las composiciones de la invención comprenden el inhibidor del SGLT2 dapagliflozina. La estructura de la dapagliflozina es como se muestra en la Fórmula (II):



o un estereoisómero de esta. También se describe dapagliflozina en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un éster o un solvato de esta. El éster puede ser un éster profármaco de la dapagliflozina, tal como un éster escindible in vivo. Un éster farmacéuticamente aceptable puede escindirse en el cuerpo humano o animal para producir el ácido parental (por ejemplo, donde dicho éster es metoximetilo) o un grupo hidroxilo (por ejemplo, donde dicho éster es un éster acético). El solvato puede comprender o consistir en un solvato de propilenglicol de dapagliflozina, tal como el propilenglicol de dapagliflozina (1:1). En algunas modalidades, la dapagliflozina está en la forma de su hidrato solvato de propilenglicol (1:1:1). En algunas modalidades, el propilenglicol está en la forma (S), la forma (R) o una mezcla de estas. En algunas modalidades, el propilenglicol está en la forma (S). En algunas modalidades, la dapagliflozina se administra a una dosis de 0,5 a 200 mg/día, tal como 3-20 mg/día, 5 mg/día o 10 mg/día.

#### Empagliflozina

En algunos casos, las composiciones de la descripción comprenden el inhibidor del SGLT2 empagliflozina. La estructura de la empagliflozina es como se muestra en la Fórmula (III):



(III)

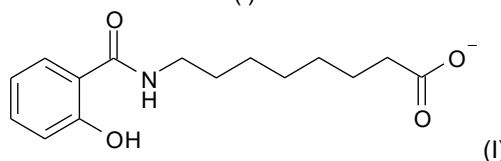
o un estereoisómero de esta. En algunos casos, la empagliflozina tiene forma de una sal, un éster o un solvato farmacéuticamente aceptable de esta. El éster puede ser un éster profármaco de empagliflozina, tal como un éster escindible in vivo. Un éster farmacéuticamente aceptable puede escindirse en el cuerpo humano o animal para producir el ácido parental (por ejemplo, donde dicho éster es metoximetilo) o un grupo hidroxilo (por ejemplo, donde dicho éster es un éster acetílico). En algunos casos, la composición comprende empagliflozina en una cantidad de 0,5-200 mg, tal como 5-50 mg. En algunos casos, la composición comprende la empagliflozina en una cantidad de 10 mg o 25 mg. En algunos casos, la empagliflozina se administra a una dosis de 0,5-200 mg/día, tal como 5-50 mg/día. En algunos casos, la empagliflozina se administra a una dosis de 10 mg/día o 25 mg/día.

#### Potenciador de la absorción

La composición de la presente invención puede comprender un potenciador. En algunas modalidades, el potenciador es soluble en agua. En algunas modalidades, el término "potenciador" se refiere a un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del péptido GLP-1 de la composición después de la administración oral. En consecuencia, en algunas modalidades, el potenciador es un potenciador de la biodisponibilidad. En algunas modalidades, el porcentaje en peso del potenciador es al menos 60 % (p/p), tal como al menos 70 % (p/p) o al menos 75 % (p/p), del peso total de la composición.

En algunas modalidades el potenciador es un ácido graso de cadena media o una sal de este y tiene una longitud de la cadena de carbono de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas modalidades el potenciador es una sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio. En algunas modalidades el porcentaje en peso de dicho ácido graso de cadena media, tal como una sal de ácido cáprico (por ejemplo, caprato de sodio), es al menos 60 % (p/p), tal como al menos 70 % (p/p) o al menos 75 % (p/p), del peso total de la composición. En algunas modalidades la cantidad de dicho ácido graso de cadena media, tal como una sal de ácido cáprico (por ejemplo, caprato de sodio), en la composición es de al menos 2,0 mmol, tal como al menos 2,5 mmol o al menos 3,5 mmol, en una unidad de dosificación. En algunas modalidades la cantidad de una sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio, en la composición es de al menos 300 mg, al menos 400 mg o al menos 500 mg.

En algunas modalidades el potenciador es una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. En algunas modalidades el potenciador es un potenciador de la absorción. La fórmula estructural de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato se muestra en la Fórmula (I).



(I)

En algunas modalidades la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico está en forma de ácido caprílico y/o en forma de caprilato. En algunas modalidades la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico comprende un catión monovalente, dos cationes monovalentes o un catión divalente. En algunas modalidades la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico se selecciona a partir del grupo que consiste en la sal de sodio, la sal de potasio y la sal de calcio del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. Las sales de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato pueden prepararse mediante el uso del método descrito en, por ejemplo, los documentos WO96/030036, WO00/046182, WO01/092206 o WO2008/028859. La sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede ser cristalina y/o amorfa. En algunas modalidades el potenciador comprende el anhidrato, el monohidrato, el dihidrato, el trihidrato, un solvato o un tercio de un hidrato de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico así como también sus combinaciones. En algunas modalidades el potenciador es una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico como se describió en el documento WO2007/121318. En algunas modalidades el potenciador es el N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (referido en la presente descripción como "SNAC"), conocido además como 8-(saliciloilamino)octanoato de sodio. En algunas modalidades, el porcentaje en peso de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tal como SNAC, es al menos 60 % (p/p), tal como al menos 70 % (p/p) o al menos 75 % (p/p), del peso total de la composición. En algunas modalidades, el porcentaje en peso de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tal como SNAC, es 50-90 % (p/p) del peso total de la composición. En algunas modalidades, la cantidad de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición está en el intervalo de 0,2-5 mmol tal como 0,6-3,5 mmol. En algunas modalidades la cantidad de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición es al menos 0,6 mmol. En algunas modalidades, la cantidad de SNAC en la composición está en el intervalo de 20-1000 mg, tal como 50-800 mg o 100-600 mg. En algunas modalidades la

cantidad de SNAC es 100-500 mg, tal como 200-400 mg o 300 mg. En algunas modalidades la relación molar entre el péptido GLP-1 y el potenciador en la composición es menor que 10, tal como menor que 5 o menor que 1.

#### Composiciones sólidas

La composición de la invención es una composición sólida. En algunas modalidades la composición tiene forma de una forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida para administración oral puede seleccionarse del grupo que consiste en cápsulas, comprimidos, polvos y/o gránulos. En algunas modalidades la composición tiene forma de un comprimido. En algunas modalidades la composición tiene forma de una cápsula. En algunas modalidades la composición tiene forma de una bolsita. En algunas modalidades la composición comprende gránulos que se han fabricado mediante granulación en seco o granulación en húmedo. En algunas modalidades la composición comprende gránulos que se han fabricado mediante compactación con rodillo. En algunas modalidades las piezas moldeadas del proceso de compactación con rodillo se trituran a gránulos. En algunas modalidades, el término "granulado" se refiere a uno o más gránulos. En algunas modalidades, el término "gránulo" se refiere a partículas congregadas en partículas más grandes.

En algunas modalidades, el término "composición" como se usa en la presente se refiere a una unidad de dosificación.

En algunas modalidades, la composición o gránulo comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" como se usa en la presente se refiere de manera amplia a cualquier componente distinto del(de los) ingrediente(s) terapéutico(s) activo(s) (también denominados en la técnica como sustancia farmacológica o ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)). El excipiente puede ser una sustancia inerte, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico en sí. El excipiente puede servir para diversos propósitos, por ejemplo, como un potenciador, potenciador de la absorción, vehículo, relleno (conocido, además, como diluyentes), aglutinante, lubricante, deslizante, desintegrante, retardadores de la cristalización, agente acidificante, agente alcalinizante, conservante, antioxidante, agente tamponante, agente quelante, agentes complejantes, agente surfactante, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes, agente estabilizante, agente colorante, agente saborizante, y/o para mejorar la administración, y/o absorción de la sustancia activa. Un experto en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral sólida mediante experimentación de rutina y sin ninguna carga excesiva. La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las técnicas y excipientes que pueden usarse para formular formas de dosificación oral se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ta Edición, Rowe y otros, Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, departamento de publicaciones de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (2009); y Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21ra Edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

En algunas modalidades, la composición o gránulo comprende un relleno, tal como lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-FloC®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), otros derivados de celulosa, sacarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, dextranos, maltodextrinas, dextrosa, fructosa, caolín, manitol, sorbitol, sacarosa, azúcar, almidones o almidones modificados (lo que incluye almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico, hidrogenofosfato de calcio, fosfato dicálcico hidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio o alginato de sodio. En algunas modalidades el relleno es celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 101.

En algunas modalidades la composición o gránulo comprende un aglutinante, tal como lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-FloC®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), hipromelosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, por ejemplo, los grados de 4000 cps de Methocel E y Metolose 60 SH, los grados de 4000 cps de Methocel F y Metolose 65 SH, los grados de 4000, 15 000 y 100 000 cps de Methocel K; y los grados de 4000, 15 000, 39 000 y 100 000 cps de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tales como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, otros derivados de celulosa, sacarosa, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (lo que incluye almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), lactato de calcio, carbonato de calcio, acacia, alginato de sodio, agar, carragenano, gelatina, goma guar, pectina, PEG o povidona. En algunas modalidades, el aglutinante es povidona, tal como povidona K 90.

En algunas modalidades la composición o gránulo comprende un desintegrante, tal como ácido algínico, alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, otros derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón, almidón pregelatinizado o carboximetilalmidón (por ejemplo, Primogel® y Explotab®).

En algunas modalidades la composición o gránulo comprende un lubricante, tal como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras, glicéridos, aceite mineral ligero, behenato de

glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, alquilsulfatos o benzoato de sodio. En algunas modalidades la composición o gránulo comprende un lubricante, tal como silicato de magnesio, talco o sílice coloidal. En algunas modalidades el lubricante es estearato de magnesio.

5 En algunas modalidades la composición o gránulo comprende uno o más excipientes seleccionados a partir de retardadores de la cristalización, tales como Povidona, etcétera; agentes solubilizantes (conocidos, además, como surfactantes), tales como surfactantes aniónicos (por ejemplo, Plurónico o Povidona), surfactantes catiónicos, surfactantes no iónicos y/o surfactantes zwitteriónicos; agentes colorantes, que incluyen colorantes y pigmentos, tales como Óxido de Hierro Rojo o Amarillo, dióxido de titanio y/o talco; y/o agentes de control del pH, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, citrato de sodio, fosfato dibásico de calcio y/o fosfato dibásico de sodio.

10 En algunas modalidades la composición comprende al menos 60 % (p/p) del potenciador, menos del 10 % (p/p) del aglutinante, 5-40 % (p/p) del relleno y menos del 10 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades el potenciador es una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y la composición comprende un primer gránulo que comprende el péptido GLP-1 y no una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un segundo gránulo que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y no el péptido GLP-1.

15 La composición puede comprender uno o más recubrimientos, que pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

20 Fabricación

25 La composición para usar en la presente invención puede prepararse como se conoce en la técnica. En algunas modalidades la composición puede granularse antes de comprimirse en forma de comprimidos. En algunas modalidades los gránulos se fabrican mediante granulación en seco, tal como mediante compactación con rodillos. En algunas modalidades, las piezas moldeadas del proceso de compactación con rodillo se trituran en gránulos. La composición puede comprender una o más partes intragranulares y una parte extragranular, en donde las partes intragranulares se han granulado, y en donde la parte extragranular se ha añadido después de la granulación. Una primera parte intragranular puede comprender el péptido GLP-1 y uno o más excipientes, y una segunda parte intragranular puede comprender el potenciador y opcionalmente uno o más excipientes. Una primera parte intragranular puede comprender el péptido GLP-1, el relleno y/o un aglutinante y una segunda parte intragranular puede comprender el potenciador, el lubricante y/o el relleno. En algunas modalidades la primera parte intragranular comprende el péptido GLP-1, celulosa microcristalina y/o povidona y la segunda parte intragranular comprende el potenciador, estearato de magnesio y/o celulosa microcristalina. La parte extragranular puede comprender un lubricante. En algunas modalidades la parte extragranular comprende estearato de magnesio.

35 Para preparar una mezcla seca del material de formación de comprimidos, los diversos componentes se pesan, opcionalmente, se desaglomeran y después se combinan. La mezcla de los componentes puede llevarse a cabo hasta que se obtenga una mezcla homogénea.

40 En algunas modalidades, al menos una parte de la composición se granula en seco o se granula en húmedo. Un granulado puede producirse de una manera conocida por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante técnicas de granulación en seco en las que el agente farmacéuticamente activo y/o los potenciadores se compactan con los excipientes para formar piezas moldeadas relativamente grandes, por ejemplo, bolitas o cintas, que se trituran mediante molienda, y el material triturado sirve como material de formación de comprimidos para comprimirse posteriormente en comprimidos. El equipamiento adecuado para la granulación seca incluye, pero no se limita a, equipo de compactación con rodillo de Gerteis, tal como MINI-FACTOR Gerteis. En algunas modalidades, el granulado se prepara mediante compactación con rodillo. En algunas modalidades, las piezas moldeadas del proceso de compactación con rodillo se trituran en gránulos. Alternativamente, puede obtenerse un granulado mediante granulación en húmedo que puede realizarse mediante la mezcla del agente farmacéuticamente activo disuelto en agua con una mezcla seca de los potenciadores y opcionalmente uno o más excipientes, seguido por el secado del granulado.

55 Para comprimir el material de formación de comprimidos en una forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, un comprimido, puede usarse una prensa de comprimidos. En una prensa de formación de comprimidos, el material para la formación de comprimidos se rellena (por ejemplo, se alimenta a presión o se alimenta por gravedad) en una cavidad de troquel. Después, el material para la formación de comprimidos se comprime mediante un punzón con presión. Subsecuentemente, el compactado o comprimido resultante se expulsa de la prensa de formación de comprimidos. El proceso de compresión mencionado anteriormente se denomina subsecuentemente en la presente descripción como el "proceso de compresión". Las prensas de tabletas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, prensas de comprimidos rotativas y prensas de comprimidos excéntricas. Los ejemplos de prensas de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, Fette 102i (Fette GmbH), la Korsch XL100, la prensa de comprimidos giratoria Korsch PH 106 (Korsch AG, Alemania), la prensa de comprimidos excéntrica Korsch EK-O (Korsch AG, Alemania) y la Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., Reino Unido). En algunas modalidades, el comprimido se prepara al ejercer una fuerza de compresión en el intervalo de 3-20 kN o 5-25 kN.

65

## Características funcionales

## Biodisponibilidad oral

5 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención proporcionan una biodisponibilidad oral mejorada del agonista de GLP-1 y/o dapagliflozina. Generalmente, el término biodisponibilidad se refiere a la fracción de una dosis administrada de la sustancia farmacológica (tal como un péptido GLP-1 o un derivado de este) que alcanza la circulación sistémica sin cambios. Por definición, cuando una sustancia farmacológica se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100 %. Sin embargo, cuando la sustancia farmacológica se administra a través de otras vías (tales como por vía oral), su biodisponibilidad disminuye (debido a la degradación y/o absorción incompleta y al metabolismo de primer paso). El conocimiento sobre la biodisponibilidad es importante cuando se calculan las dosis para las vías de administración no intravenosas de una sustancia farmacológica. Se hace un gráfico de concentración plasmática frente al tiempo después de la administración tanto oral como intravenosa. La biodisponibilidad absoluta es el (AUC-oral dividido por dosis), dividido por (AUC-intravenoso dividido por dosis).

## Indicaciones

La composición para usar en la presente invención es para usar como un medicamento. En algunas modalidades la composición es para usar en el tratamiento o la prevención de la diabetes y/u la obesidad.

Se apreciará que la composición o el péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral (es decir, un medicamento), pueden describirse como un método de administración o, alternativamente, pueden describirse como el uso de una composición en la fabricación de un producto farmacéutico oral. Se apreciará que el método de administración descrito en la presente descripción puede describirse, alternativamente, como una composición para usar como un producto farmacéutico oral, alternativamente, el uso de una composición en la fabricación de un producto farmacéutico oral. El método de administración descrito en la presente descripción puede describirse alternativamente como un péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral, alternativamente, el uso de un péptido GLP-1 en la fabricación de un producto farmacéutico oral. Análogamente, el uso de un péptido GLP-1 descrito en la presente descripción puede describirse alternativamente como un método de administración o de uso de un péptido GLP-1 en la fabricación de un producto farmacéutico oral. En algunas modalidades, los términos "régimen de dosificación" y "método de administración" se usan indistintamente en la presente descripción. En la presente descripción, en algunas modalidades, el término "uso" incluye una composición para usar, por ejemplo, "uso en medicina" incluye una "composición para usar en medicina". En algunas modalidades, el término "método" como se usa en la presente incluye un método de administración, por ejemplo, un método de administración oral.

El método de administración de la descripción comprende la terapia oral. En algunos casos, el método comprende el tratamiento o la prevención de la diabetes y/u la obesidad.

En algunos casos el método o el uso comprenden (por ejemplo, el péptido GLP-1 puede usarse para los siguientes tratamientos médicos):

- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- (ii) retardar o prevenir la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, y/o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- (iii) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingestión de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de la saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, la bulimia nerviosa y/o la obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; disminución de la motilidad gástrica; y/o retrasar el vaciamiento gástrico.

En algunos casos, la indicación es (i). En algunos casos, la indicación es (ii). Aún en un aspecto particular adicional la indicación es (iii). En algunos casos la indicación es la diabetes tipo 2 y/u la obesidad.

En algunos casos el método o uso comprende la prevención, tratamiento, reducción y/o inducción en una o más enfermedades o afecciones definidas en la presente descripción. En algunos casos la indicación es (i) y (iii). En algunos casos la indicación es (ii) y (iii). En otro aspecto, la descripción comprende la administración de una cantidad efectiva de un péptido GLP-1. En otro aspecto, la descripción se refiere a la administración de una cantidad efectiva de un péptido GLP-1.

En algunas modalidades, como se usa en la presente, los valores específicos dados en relación con números o intervalos pueden entenderse como el valor específico o como aproximadamente el valor específico. En algunas modalidades, el término "aproximadamente" cuando se usa en la presente descripción en relación con un número se refiere a dicho número  $\pm 10\%$ .

## Ejemplos

### Lista de Abreviaturas

5 FD4: Fluoresceína isotiocianato–dextrano 4kD

### Materiales y métodos

10 Ensayo (I): Cultivo de monocapa de células epiteliales y prueba de permeabilidad

#### Cultivo celular

15 Las células Caco-2 y NCI-N87 se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC) (Manassas, VA). Las células de Caco-2 se sembraron en matraces de cultivo y se pasaron en el medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10 %, penicilina/estreptomina al 1 % (100 U/mL y 100 µg/mL, respectivamente), L-glutamina al 1 % y aminoácidos no esenciales al 1 %. Las células Caco-2 se sembraron en filtros de policarbonato tratados con cultivo tisular en placas Corning Transwell de 12 pocillos (1,13 cm<sup>2</sup>, tamaño de los poros de 0,4 µm) a una densidad de 105 células/pocillo.

20 Las células NCI-N87 se cultivaron en el medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal, 1 % de penicilina/estreptomina (100 U/mL y 100 µg/mL, respectivamente). Las células N87 se sembraron en filtros de poliéster tratados con cultivo tisular en placas Corning Transwell de 12 pocillos (1,13 cm<sup>2</sup>, tamaño de los poros de 0,4 µm) a una densidad de 105 células/pocillo.

25 Las monocapas celulares se cultivaron en una atmósfera de 5 % de CO<sub>2</sub>-95 % de O<sub>2</sub> a 37 °C, reemplazando el medio de crecimiento cada dos días. El experimento se realizó en los días 14-16 después de la siembra celular.

#### Transporte transepitelial

30 La cantidad de compuesto de prueba transportado desde la cámara del donante (lado apical) a la cámara receptora (lado basolateral) se midió como se describió en [1] para las monocapas de Caco-2 y en [2] para las monocapas de las células NCI-N87, en una atmósfera de 5 % de CO<sub>2</sub>-95 % de O<sub>2</sub> a 37 °C en una placa de agitación (30 rpm). Antes del experimento, las monocapas celulares se equilibraron durante 60 min con el tampón de transporte en ambos lados del epitelio. El tampón de transporte consistió en la solución salina equilibrada de Hank que contiene Ovoalbúmina al 0,1 % (w/v), Tween20 al 0,005 % (p/p) y HEPES a 10 mM, ajustado a un pH de 7,4. El transporte de [3H]manitol (PerkinElmer), se midió para verificar la integridad del epitelio.

35 Para las células Caco-2, el estudio de transporte se inició mediante la adición de 400 µL de solución de compuesto(s) de prueba (tampón de transporte que contiene(n) compuesto(s) de prueba y 0,8 µCi/mL [3H]manitol; por ejemplo, que comprende uno o más de 100 µM del péptido GLP-1, 540 µM de FD4 (Sigma Aldrich elemento núm. 46944), 0-80 mM SNAC, empagliflozina 0-2 mM y dapagliflozina 0-3 mM) a la cámara donante y 1 mL de tampón de transporte a la cámara receptora y muestras receptoras (200 µL) se tomaron cada 15 min durante 1 h. Para las células NCI-N87, las siguientes monocapas de células de equilibrio de tampón se incubaron previamente durante 15 min con 400 µL de solución del compuesto de prueba (0-80 mM de SNAC y/o 0-3 mM de dapagliflozina), que se reemplazaron por 400 µL de solución del compuesto de prueba (solución acuosa que contiene 0,8 µCi/mL [3H] de manitol y 100 µM del péptido GLP-1 o 540 µM FD4) y muestras del receptor (200 µL) tomadas cada 15 min durante 1 h.

La translocación de un compuesto dado a través de capas celulares se expresa como la permeabilidad aparente (P<sub>app</sub>), dada por:

50 Ec. (1): 
$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \frac{1}{A \cdot C_0}$$

55 donde dQ/dt es el flujo en estado estacionario a través de la capa celular (pmol/s), A es el área superficial (1,12 cm<sup>2</sup>), y C<sub>0</sub> es la concentración de la muestra inicial.

60 Antes y después del experimento se monitorizó la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) de las monocapas celulares. Después de los experimentos, las células se lavaron dos veces con tampón y se rellenaron con medio durante 24 h de recuperación de la TEER para garantizar que las monocapas celulares fueran viables y los efectos potenciadores fueran transitorios. La TEER se midió con el Voltómetro Epitelial EVOM™ conectado a los palillos. Para las monocapas de Caco-2, la TEER inicial era típicamente de alrededor de 1000 Ω·cm<sup>2</sup> y para las monocapas de N87 era de alrededor de 1600 Ω·cm<sup>2</sup>.

La concentración de dapagliflozina y empagliflozina en soluciones madre se verificó mediante UPLC.

65 Referencias

[1] I. Hubatsch, E.G.E. Ragnarsson, P. Artursson, Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. Nat. Protocol. (2007) 2, 2111–9.

[2] M. Lemieux, F. Bouchard, P. Gosselin, J. Paquin, M.A. Mateescu, The NCI-N87 cell line as a gastric epithelial barrier model for drug permeability assay. Biochem Biophys Res Commun. (2011) ;412(3):429-34.

5

#### Métodos generales

La concentración de semaglutida y el Compuesto B se determinó mediante el uso de un ensayo LOCI con un principio similar a ELISA. La concentración de dapagliflozina y empagliflozina en soluciones madre se midió mediante el uso de UPLC. La concentración de FD4 se midió en un lector de placas de fluorescencia. La concentración de [<sup>3</sup>H]manitol se midió en un contador de centelleo.

10

#### Ejemplo 1: Dapagliflozina mejora la absorción oral de GLP-1

15

La permeabilidad de semaglutida a través de una capa celular se probó en el ensayo (I) del sistema de modelo in vitro descrito en la presente descripción; este ensayo es un modelo de absorción de compuestos a través del tracto gastrointestinal, es decir, biodisponibilidad oral. La permeabilidad se evaluó tanto en la línea celular intestinal Caco-2 ampliamente utilizada como en la línea celular gástrica N87 descrita más recientemente, para abarcar las diversas afecciones gastrointestinales que pueden ser relevantes para la absorción de semaglutida. Los resultados se muestran en las Tablas 1-4.

20

Tabla 1. Permeabilidad de semaglutida a través de las monocapas de las células Caco-2, solas o en presencia de SNAC o dapagliflozina; a partir de 3 experimentos separados.

25

	Permeabilidad a la semaglutida ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
Semaglutida	0,46	0,14	3
Semaglutida + 80 mM de SNAC	17,5	6,7	12
Semaglutida + 0,7 mM de dapagliflozina	0,55	0,05	4
Semaglutida + 1,4 mM de dapagliflozina	0,74	0,14	4
Semaglutida + 1,7 mM de dapagliflozina	1,05	0,17	4
Semaglutida + 2 mM de dapagliflozina	3,63	0,45	4
Semaglutida + 2,2 mM de dapagliflozina	7,06	2,62	4
Semaglutida + 2,4 mM de dapagliflozina	22,3	19,1	8
Semaglutida + 2,55 mM de dapagliflozina	39,1	23,5	7
Semaglutida + 2,7 mM de dapagliflozina	58,8	22,2	7

35

SNAC y dapagliflozina produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular (dependiente de la dosis para dapagliflozina) hasta ~25 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Se observó TEER sin recuperación para dapagliflozina >2,7 mM y no se incluyeron los valores de permeabilidad para estos.

40

Sorprendentemente, los resultados de este experimento (Tabla 1) mostraron que dapagliflozina actuó como un potenciador de la permeabilidad de semaglutida a través de la monocapa celular para el compuesto probado, es decir, indicando que la biodisponibilidad oral de semaglutida aumentaría en presencia de dapagliflozina.

45

Tabla 2. Permeabilidad del compuesto B a través de las monocapas de las células Caco-2, solo o en presencia de SNAC o dapagliflozina; a partir de 2 experimentos separados.

50

	Permeabilidad a la semaglutida ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
Compuesto B	0,55	0,38	7
Compuesto B + 80 mM SNAC	1,03	0,41	6
Compuesto B + 0,7 mM de dapagliflozina	0,24	0,21	2
Compuesto B + 1,4 mM de dapagliflozina	0,64	0,28	5
Compuesto B + 1,7 mM de dapagliflozina	0,29	0,08	5
Compuesto B + 2 mM de dapagliflozina	0,44	0,24	5
Compuesto B + 2,2 mM de dapagliflozina	1,00	0,48	6
Compuesto B + 2,4 mM de dapagliflozina	4,33	3,79	6
Compuesto B + 2,55 mM de dapagliflozina	12,2	5,29	5
Compuesto B + 2,7 mM de dapagliflozina	25,2	13,87	7

55

SNAC y dapagliflozina produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular (dependiente de la dosis para dapagliflozina) hasta ~25 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Se observó TEER sin recuperación para dapagliflozina >2,7 mM y no se incluyeron los valores de permeabilidad para estos.

60

Sorprendentemente, los resultados de este experimento (Tabla 2) mostraron que la dapagliflozina actuó como potenciador de la permeabilidad del Compuesto B de GLP-1 a través de la monocapa celular para el compuesto

65

probado, es decir, indicando que la biodisponibilidad oral del Compuesto B aumentaría en presencia de la dapagliflozina.

El solvato de dapagliflozina empleado que contiene propilenglicol (1:1), se probó solo para determinar que los efectos potenciadores observados son causados por dapagliflozina. Hasta 3,2 mM de propilenglicol dio lugar a la ausencia de disminución o mejora de la permeabilidad de la TEER en monocapa.

Tabla 3. Permeabilidad de la semaglutida a través de las monocapas celulares de NCI-N87, sola o en presencia de SNAC o dapagliflozina.

	Permeabilidad a la semaglutida ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
Semaglutida	2,23	0,11	4
Semaglutida + 60 mM de SNAC	2,58	0,29	4
Semaglutida + 80 mM de SNAC	11,35	1,75	4
Semaglutida + 2 mM de dapagliflozina	2,83	0,74	4
Semaglutida + 2,2 mM de dapagliflozina	9,45	2,81	4
Semaglutida + 2,4 mM de dapagliflozina	20,3	6,46	4
Semaglutida + 2,5 mM de dapagliflozina	30,5	7,63	4

SNAC y dapagliflozina produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular hasta ~20 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Se observó TEER sin recuperación para dapagliflozina  $\geq 2,6$  mM y no se incluyeron los valores de permeabilidad para estos.

Los datos de la Tabla 3 muestran que la dapagliflozina mejora eficientemente la permeabilidad a semaglutida a través de una monocapa de células gástricas.

Tabla 4. Permeabilidad de FD4 a través de las monocapas celulares de NCI-N87, solo o en presencia de SNAC o dapagliflozina; a partir de 2 experimentos separados.

	Permeabilidad de FD4 ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
FD4	1,4	0,6	8
FD4 + 80 mM SNAC	15,3	4,2	6
FD4 + 1 mM de dapagliflozina	1,4	0,5	4
FD4 + 2 mM de dapagliflozina	7,2	5,0	8
FD4 + 2,2 mM de dapagliflozina	12,3	2,8	4
FD4 + 2,4 mM de dapagliflozina	22,8	4,8	5
FD4 + 2,5 mM de dapagliflozina	27,8	2,3	4

SNAC y dapagliflozina produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular hasta ~25 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Se observó TEER sin recuperación para dapagliflozina  $> 2,6$  mM y no se incluyeron los valores de permeabilidad para estos.

Los resultados de la Tabla 4 muestran que la permeabilidad de FD4 aumentó en función de la dosis mediante dapagliflozina.

Colectivamente, los datos anteriores mostraron sorprendentemente que dapagliflozina actuaba como potenciador de la permeabilidad de semaglutida, el compuesto B y FD4 a través de la monocapa celular para el compuesto probado, es decir, indicando que la biodisponibilidad oral de semaglutida y el compuesto B aumentaría en presencia de dapagliflozina.

Ejemplo 2: La combinación de dapagliflozina y SNAC proporciona una absorción oral sinérgica

La permeabilidad de FD4 o semaglutida a través de una capa celular se analizó en el ensayo (I) del sistema de modelo in vitro descrito en la presente descripción; este ensayo es un modelo de absorción de compuestos a través del tracto gastrointestinal, es decir, biodisponibilidad oral. Los resultados se muestran en las Tablas 5-8.

Tabla 5. La permeabilidad de FD4 a través de las monocapas de las células Caco-2, solo o en presencia de SNAC, dapagliflozina o una combinación sus combinaciones.

	Permeabilidad de FD4 ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
FD4	0,23	0,06	4
FD4 + 40 mM SNAC	0,17	0,03	3
FD4 + 60 mM SNAC	0,24	0,05	3
FD4 + 80 mM SNAC	0,82	0,19	4
FD4 + 1 mM de dapagliflozina	0,16	0,01	3

	FD4 + 2 mM de dapagliflozina	0,42	0,09	4
	FD4 + 2,6 mM de dapagliflozina	6,01	0,78	4
	FD4 + 40 mM de SNAC + 2 mM de dapagliflozina	1,54	0,23	4
5	FD4 + 60 mM de SNAC + 1 mM de dapagliflozina	1,89	0,91	4
	FD4 + 80 mM de SNAC + 1 mM de dapagliflozina	19,33	3,22	4

SNAC, la dapagliflozina y sus combinaciones produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular hasta ~35 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Se observó TEER sin recuperación para la dapagliflozina 3 mM y SNAC 60 mM + dapagliflozina 2 mM y no se incluyeron los valores de permeabilidad para estos.

Sorprendentemente, los resultados de este experimento (Tabla 5) mostraron que la combinación de dapagliflozina y SNAC proporciona un efecto sinérgico sobre la permeabilidad a través de la monocapa celular para FD4, es decir, indicando que la biodisponibilidad oral sería mayor que la suma de la biodisponibilidad oral con dapagliflozina sola o SNAC sola. El efecto sinérgico se confirmó para semaglutida en ambas capas celulares de Caco-2 (Tabla 6-7) y NCI-N87 (Tabla 8).

Tabla 6. La permeabilidad de semaglutida a través de las monocapas de las células Caco-2, solas o en presencia de SNAC, dapagliflozina o sus combinaciones.

	Permeabilidad de semaglutida ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
Semaglutida	0,9	0,4	4
Semaglutida + 70 mM de SNAC	3,3	0,5	4
Semaglutida + 70 mM de SNAC + 1 mM de dapagliflozina	25,2	3,6	4
Semaglutida + 70 mM de SNAC + 1,5 mM de dapagliflozina	146,3	9,1	4
Semaglutida + 80 mM de SNAC	9,2	1,5	4
Semaglutida + 80 mM de SNAC + 0,5 mM de dapagliflozina	25,7	5,0	4
Semaglutida + 80 mM de SNAC + 1 mM de dapagliflozina	91,5	11,5	4

Las mezclas de SNAC y dapagliflozina produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular hasta ~35 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Se observó TEER sin recuperación para 70 mM de SNAC + 2 mM de dapagliflozina y 80 mM de SNAC + 1,5 mM de dapagliflozina y no se incluyeron los valores de permeabilidad para estos.

Se demostró previamente que la dapagliflozina 0,5-1,5 mM tiene un efecto insignificante solo sobre la permeabilidad de la semaglutida en las monocapas de las células Caco-2.

Tabla 7. Permeabilidad del compuesto B a través de las monocapas de las células Caco-2, solo o en presencia de SNAC, dapagliflozina o sus combinaciones.

	Permeabilidad de semaglutida ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
Compuesto B	0,56	0,32	8
Compuesto B + 80 mM SNAC	0,92	0,49	6
Compuesto B + 80 mM SNAC + 1 mM dapagliflozina	4,01	1,03	7
Compuesto B + 80 mM de SNAC + 1,5 mM de dapagliflozina	39,57	28,79	7

Las mezclas de SNAC y dapagliflozina produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular hasta ~35 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Previamente se demostró que la dapagliflozina 0,5-2,0 mM tiene un efecto insignificante solo sobre la permeabilidad del Compuesto B en las monocapas de las células Caco-2.

Tabla 8. La permeabilidad de la semaglutida a través de las monocapas celulares de NCI-N87, sola o en presencia de SNAC, dapagliflozina o sus combinaciones.

	Permeabilidad de semaglutida ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
Semaglutida	0,4	0,02	3
Semaglutida + 60 mM de SNAC	0,6	0,2	4
Semaglutida + 60 mM de SNAC + 1 mM de dapagliflozina	5,4	3,7	7
Semaglutida + 70 mM de SNAC	2,6	0,3	4
Semaglutida + 70 mM de SNAC + 1 mM de dapagliflozina	7,5	1,7	4
Semaglutida + 70 mM de SNAC + 1,5 mM de dapagliflozina	53,7	8,5	3

Las mezclas de SNAC y dapagliflozina produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular hasta ~15 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco. Se observó TEER sin recuperación para 60 mM de SNAC + 2 mM de dapagliflozina y no se incluyeron los valores de permeabilidad para estos.

Previamente se demostró que la dapagliflozina 1-1,5 mM tiene un efecto insignificante solo sobre la permeabilidad de la semaglutida en las monocapas celulares de NCI-N87.

Sorprendentemente, los resultados de estos experimentos (Tablas 5-8) mostraron que la combinación de dapagliflozina y SNAC proporciona un efecto sinérgico sobre la permeabilidad a través de la monocapa celular de Caco-2 o NCI-87 para semaglutida, Compuesto B y FD4, es decir, lo que indica que la biodisponibilidad oral de péptidos, tales como la semaglutida y el compuesto B, sería mayor que la suma de su biodisponibilidad oral con dapagliflozina sola o SNAC sola.

Ejemplo 3: La combinación de empagliflozina y SNAC proporciona una absorción oral sinérgica (no parte de la invención reivindicada)

La permeabilidad de semaglutida o FD4 a través de una capa celular se probó en el ensayo (I) del sistema de modelo in vitro descrito en la presente descripción; este ensayo es un modelo de absorción de compuestos a través del tracto gastrointestinal, es decir, biodisponibilidad oral. Los resultados se muestran en las Tablas 9-10.

Tabla 9. La permeabilidad de semaglutida a través de las monocapas de las células Caco-2, sola o en presencia de SNAC o una combinación de SNAC y empagliflozina.

	Permeabilidad de semaglutida ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
Semaglutida	0,20	0,03	3
Semaglutida + 80 mM de SNAC	0,55	0,25	7
Semaglutida + empagliflozina de 1,2 mM	0,64	N.A.	1
Semaglutida + empagliflozina de 1,5 mM	0,10	N.A.	1
Semaglutida + 80 mM de SNAC + 0,6 mM de empagliflozina	0,63	0,18	8
Semaglutida + 80 mM de SNAC + 0,9 mM de empagliflozina	0,77	0,26	8
Semaglutida + 80 mM de SNAC + 1,2 mM de empagliflozina	1,02	0,44	7
Semaglutida + 80 mM de SNAC + 1,5 mM de empagliflozina	2,81	2,88	6

N.A.: No disponible

Tabla 10. La permeabilidad de FD4 a través de las monocapas de las células Caco-2, solas o en presencia de SNAC, empagliflozina o sus combinaciones; a partir de 2 experimentos separados.

	Permeabilidad de FD4 ( $P_{app}$ (cm/s), $10^{-8}$ )		
	Promedio	SD	n
FD4	5,09	3,99	6
FD4 + 80 mM SNAC	5,96	4,41	5
FD4 + 90 mM SNAC	8,69	4,41	4
FD4 + 1,2 mM de empagliflozina	0,71	0,70	8
FD4 + 1,5 mM de empagliflozina	0,58	0,25	3
FD4 + 80 mM de SNAC + 0,6 mM de empagliflozina	7,90	6,39	8
FD4 + 80 mM de SNAC + 0,9 mM de empagliflozina	6,28	1,96	4
FD4 + 80 mM de SNAC + 1,2 mM de empagliflozina	31,36	18,34	7
FD4 + 80 mM de SNAC + 1,5 mM de empagliflozina	38,44	4,34	4

SNAC, empagliflozina y sus combinaciones produjeron disminuciones transitorias en la TEER de la monocapa celular hasta ~35 % de los valores iniciales, con recuperación después de 24 h en medio fresco.

Sorprendentemente, los resultados de estos experimentos (Tablas 9-10) mostraron que la combinación de empagliflozina y SNAC proporciona un efecto sinérgico sobre la permeabilidad a través de la monocapa celular de Caco-2 para semaglutida y FD4, es decir, lo que indica que la biodisponibilidad oral de péptidos, tal como semaglutida, sería mayor que la suma de su biodisponibilidad oral con dapagliflozina o de SNAC por sí sola.

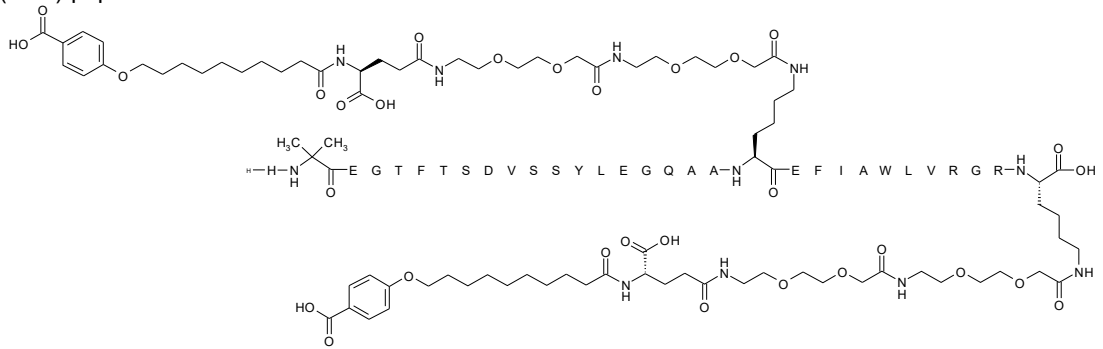
Las formulaciones con semaglutida y dapagliflozina frente a semaglutida se repitieron in vivo con resultados comparables.

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida para la administración oral que comprende un derivado de GLP-1 y dapagliflozina, en donde dicho derivado de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en

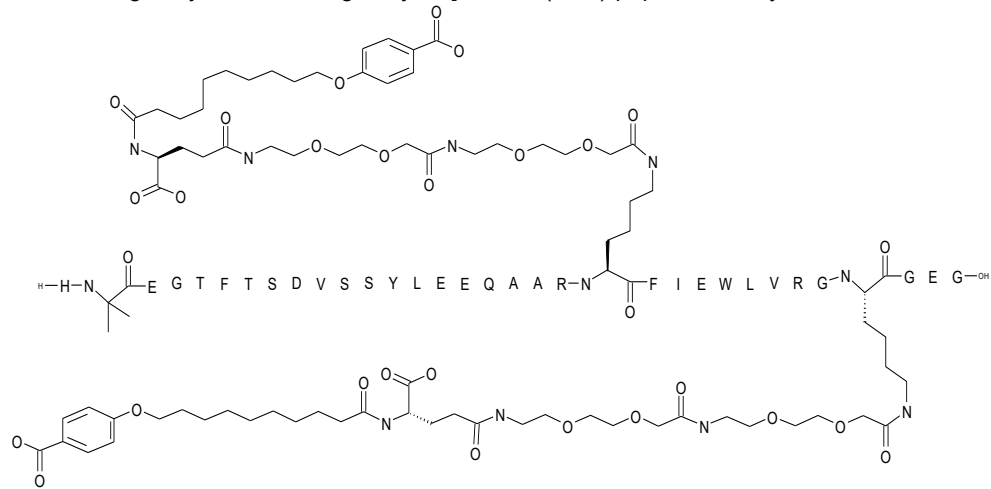
a. semaglutida,

b. N<sup>ε26</sup>{2-[2-(2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino)etoxi)etoxi]acetil)etilamino]etoxi]etoxi]acetil}, N<sup>ε37</sup>{2-[2-(2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino)etoxi)etoxi]acetil)amino]etoxi]etoxi]acetil}-[Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>37</sup>]GLP-1(7-37)-péptido



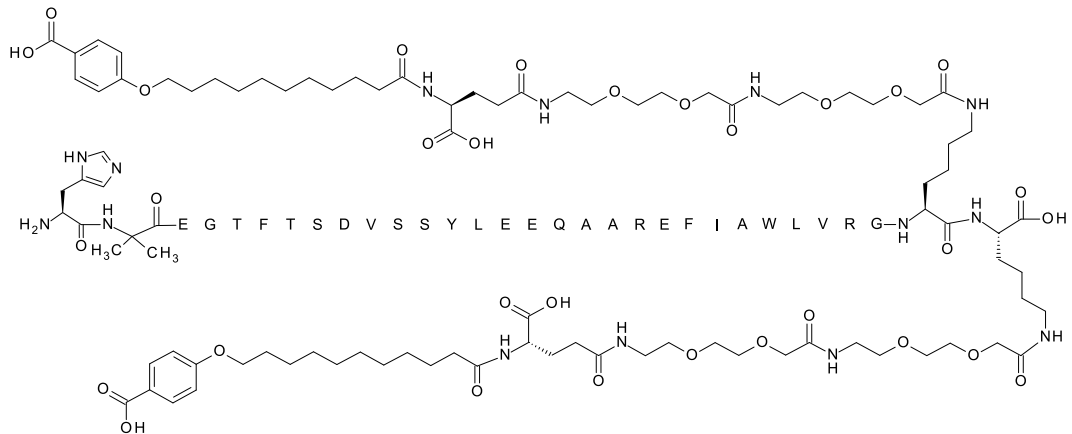
(Compuesto A),

c. N<sup>ε27</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil], N<sup>ε36</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>22</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>27</sup>,Glu<sup>30</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>36</sup>]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Glu-Gly



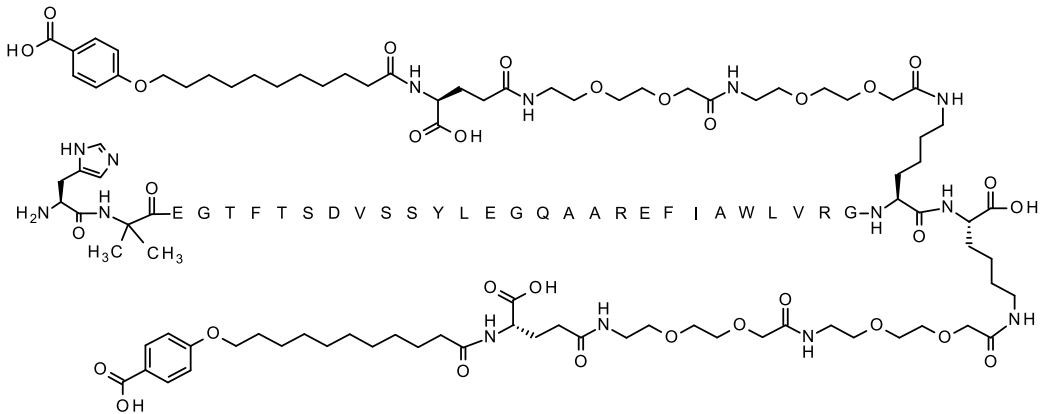
(Compuesto B),

d. N{Épsilon-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil],N{Épsilon-37}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>22</sup>,Arg<sup>26</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>36</sup>,Lys<sup>37</sup>]-GLP-1-(7-37)-péptido



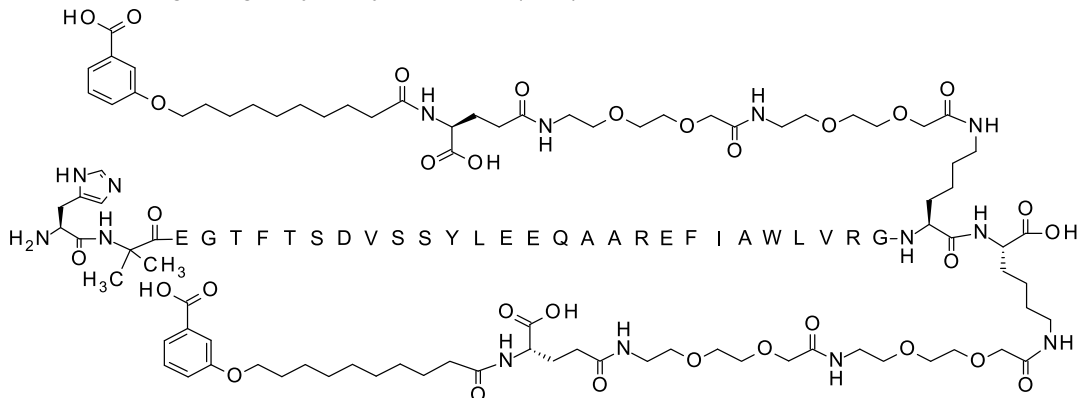
(Compuesto C),

- 20 e. N{Épsilon-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil], N{Épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido



(Compuesto D),

- y
- 45 f. N{Épsilon-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[10-(3-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil], N{Épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[10-(3-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Glú22,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido



(Compuesto E).

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho derivado de GLP-1 es semaglutida.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho derivado de GLP-1 es el Compuesto B.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende además un potenciador de la absorción.
- 5
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho potenciador de la absorción es una sal de NAC.
- 10
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho potenciador de la absorción es SNAC.
- 15
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho derivado de GLP-1 y/o dapagliflozina tiene forma de una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 5-300 mg de dapagliflozina, 20-800 mg de sal de NAC, tal como SNAC, y opcionalmente 0,1-100 mg de derivado de GLP-1.
- 20
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis de dicha dapagliflozina es de 0,5-50 mg por día y la dosis de dicho derivado de GLP-1 es de 0,1-100 mg por día.
- 25
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales de esta.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición tiene forma de un comprimido, una cápsula o una bolsita.
- 30
12. La composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en medicina.
13. La composición como se define en la reivindicación 12 para usar en el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- 35
14. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en donde la dosis de dicha composición administrada está en el intervalo de 200-1000 mg.
- 40
15. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-14 en donde dicha composición se administra una vez al día.