

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 688 462**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2014 PCT/EP2014/058974**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177683**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2014 E 14721834 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2991671**

(54) Título: **Dosificación oral de compuestos de GLP-1**

(30) Prioridad:

02.05.2013 EP 13166205

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

02.11.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**NIELSEN, FLEMMING SEIER y
SAUERBERG, PER**

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 688 462 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

Dosificación oral de compuestos de GLP-1

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a los usos mejorados de los péptidos GLP-1 en la terapia oral.

10 Antecedentes de la invención

10 La vía oral es, con mucho, la vía usada más ampliamente para la administración de fármacos. Sin embargo, la administración de péptidos y proteínas, tales como los péptidos GLP-1, se limita con frecuencia a las vías parenterales, en lugar de la administración oral preferida debido a diversas barreras, tales como la degradación enzimática en el tracto gastrointestinal y en la mucosa intestinal, la absorción insuficiente a partir de la mucosa intestinal, así como también el primer paso del metabolismo en el hígado.

15 El documento WO2007/024700 se refiere a los métodos para disminuir el peso corporal y tratar la diabetes mediante el uso de péptidos de exendina.

20 Por lo tanto, existe una necesidad de un método mejorado para administrar o usar los péptidos GLP-1 mediante la vía oral, donde sea aceptable la variabilidad de la concentración en el plasma.

Breve descripción de la invención

25 La presente invención se refiere a una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador para usar como un medicamento mediante la administración oral, en donde a) dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, b) dicha composición se administra al menos 3 veces, y c) dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1. En una modalidad adicional, dicha composición se administra cada dos días o más frecuente.

30 Además, se describe un método de tratamiento médico que comprende administrar oralmente, a un paciente que lo necesita, una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 35 veces, y en donde a) dicha composición se administra cada dos días o más frecuente; o b) dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.

35 La invención puede resolver, además, otros problemas que resultarán evidentes a partir de la descripción de las 40 modalidades ilustrativas.

45 La composición de la invención es para usar en los métodos que comprenden la administración de un péptido GLP-1, por ejemplo, a un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el péptido GLP-1 se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-100 mg, tal como en el intervalo de 0,5-50 mg o 0,5-25 mg. En algunas modalidades, el péptido GLP-1 se administra en una cantidad en el intervalo de 1-25 mg o 5-50 mg. En algunas modalidades, el péptido GLP-1 se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-10 mg o 0,5-5 mg. En algunas modalidades, el péptido GLP-1 se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-1000 nM, tal como 1-300 nM o 10-100 nM.

50 Descripción

55 La presente invención se refiere a una composición para usar en los métodos (tales como regímenes de dosificación) para administrar oralmente un péptido GLP-1 que tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas o, en otras palabras, a un uso mejorado de dicho péptido GLP-1 en la terapia para el tratamiento de, por ejemplo, la diabetes tipo 2. El péptido GLP-1 puede administrarse en una forma de dosificación sólida, tal como una tableta.

60 Se esperaría que los péptidos GLP-1 con una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas fueran preferentemente incluidos en un régimen de dosificación oral con una baja frecuencia de administración, por ejemplo, administración una vez a la semana; tales regímenes de dosificación se usan, por ejemplo, para la administración s.c. del péptido GLP-1 semaglutida una vez a la semana. Por ejemplo, la semaglutida puede administrarse mediante inyección, tal como inyección s.c., en la forma de una composición acuosa que comprende 1,34 mg/ml de semaglutida, 1,42 mg/ml de dihidrato de hidrogenofosfato disódico, 14,0 g/ml de propilenglicol, 5,50 mg/ml de fenol, pH 7,4; donde el pH se ajusta mediante el uso de ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio. Alternativamente, la semaglutida puede administrarse mediante inyección, tal como inyección s.c., en forma de una composición acuosa que comprende 4,1 mg/ml de semaglutida, 1,42 mg/ml de dihidrato de hidrogenofosfato

disódico, 14,0 g/ml de propilenglicol, 5,50 mg/ml de fenol, pH 7,4; donde el pH se ajusta mediante el uso de ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.

Sin embargo, sorprendentemente los inventores descubrieron que la variabilidad en la concentración plasmática de un péptido GLP-1 es menor cuando se dosifica el péptido GLP-1 de acuerdo con los métodos o usos de la invención.

La presente invención puede verse como regímenes de dosificación para la administración oral de un péptido GLP-1 que tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, que comprende la administración oral de dicho péptido GLP-1 con más frecuencia de lo que sugeriría la vida media de dicho péptido GLP-1, en donde dicho péptido GLP-1 puede administrarse en una forma de dosificación sólida, tal como una tableta.

El siguiente ejemplo ilustra adicionalmente un aspecto de la invención: La administración oral una vez al día de una tableta que comprende el péptido GLP-1 semaglutida proporciona una variabilidad sorprendentemente menor en la concentración plasmática de dicho péptido cuando se administra durante un período de tiempo (por ejemplo, durante un mes) en comparación con la administración oral de dicho péptido mediante el uso de un régimen de dosificación alternativo durante el mismo período de tiempo (por ejemplo, un régimen de dosificación que usa la administración una vez a la semana).

Ejemplos 1-3 en la presente descripción demuestran que, sorprendentemente, la administración oral una vez al día de una tableta que comprende el péptido GLP-1 proporciona una disminución de la variabilidad de la concentración plasmática. Se esperaría que un régimen de dosificación que use la administración una vez a la semana de un péptido GLP-1 resulte en una variabilidad de la concentración plasmática del péptido GLP-1 en un intervalo similar al de una administración de dosis única.

Por lo tanto, cuando se usa una composición del péptido GLP-1 de acuerdo con la invención, la variabilidad de la concentración plasmática del péptido GLP-1 es sorprendentemente menor cuando se mide la concentración plasmática del péptido GLP-1 después de cada dosis a una población, y se comparan las mediciones con respecto a cuando se hacen mediciones similares después de un régimen de dosificación alternativo.

En algunas modalidades la invención se refiere a determinados regímenes de dosificación oral de los péptidos GLP-1 que proporcionan una mejora en la variabilidad de la concentración plasmática de dicho péptido GLP-1. En algunas modalidades el péptido GLP-1 se administra mediante un régimen de dosificación que proporciona una variabilidad mejorada en comparación con la administración que sigue un régimen de dosificación alternativo.

La disminución de la variabilidad de la concentración plasmática y, por lo tanto, la diferencia menor entre las concentraciones mínimas y máximas en el plasma en una población y/o en un paciente conduciría a menos efectos secundarios asociados a GLP-1 (tal como náuseas y vómitos) y a un mejor efecto del tratamiento médico (tal como la disminución de la glucosa en sangre y el peso corporal).

En algunas modalidades la invención se refiere a una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador para usar como un medicamento mediante la administración oral, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde dicha composición se administra cada dos días o más frecuente. En algunas modalidades, la presente invención se refiere a un método de tratamiento médico que comprende administrar oralmente a un paciente que lo necesita, una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde dicha composición se administra cada dos días o más frecuente.

En algunas modalidades, la composición de la invención es para usar en métodos que comprenden la administración dos veces al día, una vez al día, o cada dos días. En algunas modalidades, la composición de la invención es para usar en un método que comprende la administración al menos cada dos días (es decir la administración cada dos días o más frecuente), al menos una vez al día, o al menos dos veces al día.

No se espera que la disminución en la variación ocurra hasta después de algunas administraciones mediante el uso del régimen de dosificación de la invención. En consecuencia, en algunas modalidades, el método o el uso de la invención se realizan durante un período de tiempo, tal como la administración al menos 3 veces. En algunas modalidades, el método o el uso comprenden la administración al menos 5 veces o al menos 7 veces. En algunas modalidades, el método o el uso comprenden la administración al menos 10 veces, al menos 14 veces o al menos 21 veces. En algunas modalidades, el método o el uso se realizan durante un período de al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, o al menos 4 semanas.

La variabilidad se evalúa mediante la comparación del nivel de concentración plasmática (es decir, $C_{máx}$, AUC o $C_{promedio}$) en un intervalo de dosificación (es decir, desde una dosificación oral hasta la siguiente dosificación oral). En algunas modalidades el término "variabilidad" en la presente descripción, cuando se usa en relación con la concentración plasmática de un péptido GLP-1, se refiera a la media del % de CV en el nivel de la concentración plasmática del péptido GLP-1 (es decir, $C_{máx}$, AUC o $C_{promedio}$) en un intervalo de dosificación. En algunas modalidades el término "variabilidad" en la presente descripción, cuando se usa en relación con la concentración plasmática de un péptido GLP-1, se refiera a la media del % de CV o % de RSD en el nivel de la concentración plasmática del péptido GLP-1 (es decir, $C_{máx}$, AUC o $C_{promedio}$) después de cada dosificación a una población.

- En algunas modalidades, las composiciones de la invención son particularmente adecuadas para la administración oral de un péptido GLP-1 para el que la biodisponibilidad es baja. Una baja biodisponibilidad puede ser una biodisponibilidad de menos del 10 %. Como se usa en la presente descripción, el término "biodisponibilidad" de un compuesto se refiere a la concentración plasmática de dicho compuesto administrado por vía oral con respecto a la concentración plasmática de la misma cantidad de dicho compuesto administrado por vía intravenosa.
- En algunas modalidades la invención se refiere a una composición para usar en la administración oral de un péptido GLP-1 farmacéuticamente activo a un sujeto, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, y en donde dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente, en una cantidad con eficacia terapéutica. En algunas modalidades de la invención, la vida media plasmática del péptido GLP-1, en humanos, es de aproximadamente 70 horas, y dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente en una cantidad con eficacia terapéutica. En algunas modalidades la vida media plasmática del péptido GLP-1, en humanos, es de al menos 100 horas, y dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente en una cantidad con eficacia terapéutica. En algunas modalidades la vida media plasmática del péptido GLP-1, en humanos, es de al menos 120 horas, y dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente en una cantidad con eficacia terapéutica. En algunas modalidades la vida media plasmática del péptido GLP-1, en humanos, es de al menos 160 horas, y dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente en una cantidad con eficacia terapéutica.
- En algunas modalidades la invención se refiere a un péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral cada dos días o más frecuente en el tratamiento de la diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas. En algunas modalidades la invención se refiere a un péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral cada dos días o más frecuente en el tratamiento de la diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 70 horas. En algunas modalidades la invención se refiere a un péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral cada dos días o más frecuente en el tratamiento de la diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 100 horas. En algunas modalidades la invención se refiere a un péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral cada dos días o más frecuente en el tratamiento de la diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 120 horas. En algunas modalidades la invención se refiere a un péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral cada dos días o más frecuente en el tratamiento de la diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 160 horas.
- En la presente descripción se entiende por "tiempo de vida media plasmática" el período de tiempo que transcurre después de la administración (*i.v.* (intravenosa) o *p.o.* (por vía oral)) para disminuir a la mitad la concentración plasmática, que se mide después de la fase de distribución inicial.
- En algunas modalidades una "cantidad con eficacia" de un péptido GLP-1 como se usa en la presente descripción se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar, o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o estado dados y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad con eficacia". Las cantidades con eficacia para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como también del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada puede lograrse mediante el uso de la experimentación rutinaria, mediante la construcción de una matriz de valores y la evaluación de diferentes puntos en la matriz, lo que está dentro de las habilidades ordinarias de un médico o veterinario entrenado.
- En algunas modalidades, el término "tratamiento" o "tratar" como se usa en la presente descripción se refieren al tratamiento y a la atención de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. En algunas modalidades, el término "tratamiento" o "tratar" pretenden incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada que sufre el paciente, tal como la administración del péptido GLP-1 activo para aliviar los síntomas o complicaciones; para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección; para aliviar o calmar los síntomas y las complicaciones; y/o, para curar o eliminar la enfermedad, trastorno, o afección, así como también para prevenir la afección. En algunas modalidades, la prevención debe entenderse como el tratamiento y la atención de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración del péptido GLP-1 activo para prevenir el comienzo de los síntomas o complicaciones.
- En algunas modalidades, la variabilidad es menor que el 100 %, es decir, la concentración plasmática varía de una dosificación a la siguiente dosificación en menos del 100 %. En algunas modalidades, la variabilidad en la concentración plasmática es 90 % o menos, alternativamente 80 % o menos, alternativamente 70% o menos, cuando se compara la concentración plasmática de GLP-1 de una dosificación a la siguiente dosificación. En algunas modalidades, la variabilidad en la concentración plasmática es 60 % o menos, alternativamente 50 % o menos, alternativamente 40 % o menos, cuando se compara la concentración plasmática de GLP-1 de una dosificación a la siguiente dosificación. En algunas modalidades, la variabilidad se determina en base a una población de al menos 5 sujetos, tal como al menos 10 sujetos.

Con el término "régimen de dosificación alternativo" en la presente descripción se entiende un régimen de dosificación que cae fuera del método reivindicado. En algunas modalidades, el término "régimen de dosificación alternativo" como se usa en la presente descripción es un régimen de dosificación (es decir, un método o uso) que comprende un intervalo de dosificación seleccionado del grupo que consiste en una administración única, una administración una vez a la semana o menos frecuentemente, o una administración cada dos semanas o menos frecuentemente.

En algunas modalidades la invención se refiere a una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador para usar como un medicamento mediante administración oral, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces y en donde dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1. En algunas modalidades, la presente invención se refiere a un método de tratamiento médico que comprende administrar oralmente a un paciente que lo necesita, una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática en días, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.

En algunas modalidades la invención se refiere a una composición para la administración oral de un péptido GLP-1 de aclaramiento bajo para administrársele a un sujeto, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es 2:1 o más, tal como 3:1 o más o 4:1 o más. 74. En algunas modalidades la relación entre la vida media plasmática en días del péptido GLP-1 en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 5:1 o más de 6:1. En algunas modalidades la relación entre la vida media plasmática en días del péptido GLP-1 en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 7:1 o más de 14:1. En algunas modalidades de la invención, se describe una composición para la administración oral en donde un péptido GLP-1 de aclaramiento bajo en una dosificación con eficacia terapéutica se le administra a un sujeto, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es de 2:1 o más. Por lo tanto, cuando la vida media plasmática de dicho péptido GLP-1 es, por ejemplo, 2 días en humanos el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es de 1 o menos, es decir, el péptido se dosifica al menos una vez al día; cuando la vida media plasmática de dicho péptido GLP-1 es, por ejemplo, 4 días en humanos el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es 2 o menos, es decir, el péptido se dosifica al menos una vez cada 2 días; etcétera. En algunas modalidades la invención se refiere a una composición para la administración oral tal como se describe en donde se administra a un sujeto un péptido GLP-1 de aclaramiento bajo en una dosis con eficacia terapéutica, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es 2:1 o más. En algunas modalidades, la expresión "dosificación con eficacia terapéutica" se refiere a una administración que comprende una cantidad con eficacia terapéutica del péptido GLP-1.

En la presente descripción, cuando se usa la expresión "péptido GLP-1 de aclaramiento bajo" o "GLP-1 de aclaramiento bajo" significa un péptido GLP-1 que tiene una vida media plasmática prolongada en los modelos estándar de farmacocinética (por ejemplo, la farmacocinética en perros Beagle, en cerdos o en humanos) en comparación con el péptido GLP-1 "liraglutida". En algunas modalidades el término "vida media plasmática prolongada" se refiere a una vida media que es más larga que la vida media de la liraglutida, en donde la vida media puede determinarse como se describe en la presente descripción en la sección con el título "Método para Determinar la Vida Media en el Plasma". En algunas modalidades el término "vida media plasmática prolongada" se refiere a una vida media en humanos que es al menos 60 horas, al menos 70 horas o al menos 80 horas.

En algunas modalidades el método o el uso de la administración oral de la invención resultan en disminución de los efectos secundarios con respecto a cuando se usa un régimen de dosificación alternativo. En algunas modalidades el método de la administración oral de la invención resulta en la disminución de náuseas y/o vómitos con respecto a cuando se usa un régimen de dosificación alternativo. En algunas modalidades el método de la administración oral de la invención resulta en la disminución de las náuseas con respecto a cuando se usa un régimen de dosificación alternativo. En algunas modalidades el método de la administración oral de la invención resulta en la disminución de los vómitos con respecto a cuando se usa un régimen de dosificación alternativo.

Método para Determinar la Vida Media Plasmática

Puede realizarse un estudio farmacocinético para determinar la vida media plasmática de los péptidos GLP-1 después de la administración *i.v.* y/o *p.o.* a humanos o animales (tales como, por ejemplo, los perros Beagle). En algunas modalidades, la vida media plasmática del péptido GLP-1 se determina en humanos después de la administración *i.v.* En algunas modalidades, la vida media plasmática del péptido GLP-1 se determina en humanos después de la administración *p.o.*

En tales estudios a los sujetos se les administra, típicamente, una dosis única *i.v.* o *p.o.* del péptido GLP-1 en una formulación adecuada. Se extraen las muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos después de la dosificación, y las muestras se analizan para determinar la concentración del péptido GLP-1 con un ensayo cuantitativo adecuado. En base a estas mediciones, se representan los perfiles de concentración plasmática versus 5 tiempo y se realiza un análisis denominado farmacocinético no compartimental de los datos.

Para la mayoría de los ingredientes activos, la parte terminal de los perfiles de concentración plasmática será lineal cuando se dibuje en una gráfica semilogarítmica, que refleja que después de la absorción y distribución inicial, el fármaco se elimina del cuerpo a una tasa fraccional constante. La tasa (λ_z) es igual a menos la pendiente de la parte terminal de la gráfica. A partir de esta tasa, puede calcularse, además, una vida media plasmática, como $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$ (ver, por ejemplo, Johan Gabrielsson y Daniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications, 3ra Ed., Swedish Pharmaceutical Press, Estocolmo (2000)).

15 La concentración plasmática de los péptidos GLP-1 puede determinarse mediante el uso de cualquier método adecuado. La concentración plasmática de los péptidos GLP-1 para el método o el uso de la invención puede determinarse mediante el uso de cualquier método adecuado. Por ejemplo, puede usarse LC-MS (Espectroscopía de Masas acoplada a Cromatografía Líquida), o inmunoensayos tales como RIA (Radio Inmuno Ensayo), ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente ligado a Enzimas) y LOCI (Inmunoensayo de Canalización de Oxígeno de 20 Luminiscencia). Los protocolos generales para ensayos RIA y ELISA adecuados se encuentran en, por ejemplo, el documento WO2009/030738 en las páginas 116-118. La concentración plasmática de los péptidos GLP-1 puede determinarse mediante el uso del método LOCI descrito en la presente descripción en la sección experimental titulada "Análisis de Muestras de Plasma mediante el uso de LOCI". La concentración plasmática de los péptidos 25 GLP-1 puede determinarse mediante el uso del método LC-MS descrito en la presente descripción en la sección experimental titulada "Análisis de Muestras de Plasma mediante el uso de LC-MS".

Método para Determinar la Variabilidad en la Concentración Plasmática

30 Puede realizarse un estudio farmacocinético para determinar la vida media plasmática del péptido GLP-1 después de la administración *i.v.* y/o *p.o.* a humanos o animales (tales como, por ejemplo, los perros Beagle). En tales estudios, típicamente, a los sujetos se les administra, una o múltiples dosis *p.o.* del péptido GLP-1 en una formulación adecuada. Se extraen las muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos después de la dosificación, y las muestras se analizan para determinar la concentración del ingrediente activo con un ensayo cuantitativo adecuado. En base a estas mediciones, se representan los perfiles de concentración plasmática versus 35 tiempo y se realiza un análisis denominado farmacocinético no compartimental de los datos. La variabilidad de la concentración plasmática puede determinarse como el % de CV o % de RSD para cualquiera de $C_{\text{máx}}$ o C_{promedio} o AUC. Por ejemplo, la variabilidad de la concentración plasmática puede determinarse como el % de CV para cualquiera de $C_{\text{máx}}$ o C_{promedio} o AUC.

40 Péptido GLP-1

El método o el uso de la presente invención comprenden un péptido GLP-1 con una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas. Los términos "péptido GLP-1" y "péptido GLP-1 activo" como se usan en la 45 presente descripción se refieren a un péptido que es el GLP-1 humano o un análogo o un derivado de este con actividad de GLP-1.

El término "GLP-1 humano" o "GLP-1 natural" como se usa en la presente descripción se refiere a la hormona GLP-1 humana cuya estructura y propiedades son bien conocidas. El GLP-1 humano se denomina, además, GLP-1 (7-37), tiene 31 aminoácidos y es el resultado de la escisión selectiva de la molécula de proglucagón.

50 Los péptidos GLP-1 de la invención tienen actividad GLP-1. Este término se refiere a la capacidad de unirse al receptor de GLP-1 e iniciar una vía de transducción de señales que da como resultado la acción insulinotópica u otros efectos fisiológicos como se conoce en la técnica. Por ejemplo, los análogos y derivados de la invención pueden evaluarse para determinar la actividad de GLP-1 mediante el uso de un ensayo de actividad de GLP-1 estandar.

55 El término "análogo de GLP-1" como se usa en la presente descripción se refiere a un GLP-1 humano modificado en donde uno o más residuos de aminoácidos del GLP-1 humano se sustituyeron por otros residuos de aminoácidos y/o en donde uno o más residuos de aminoácidos se eliminaron del GLP-1 humano y/o en donde se adicionaron y/o insertaron uno o más residuos de aminoácidos en el GLP-1 humano.

60 En algunas modalidades el péptido GLP-1 tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, tal como al menos aproximadamente 70 horas, al menos 90 horas, al menos 100 horas, o tal como al menos 120 horas, al menos 140 horas o al menos 160 horas. En algunas modalidades el péptido GLP-1 tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, al menos 70 horas o al menos 90 horas. En algunas modalidades el péptido GLP-1 tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 100 horas, o tal como al menos 120 65 horas.

horas, al menos 140 horas o al menos 160 horas. En algunas modalidades el péptido GLP-1 tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 1 día, al menos 36 horas o al menos 2 días.

- 5 En algunas modalidades un análogo del GLP-1 comprende 10 modificaciones de aminoácidos (sustituciones, delecciones, adiciones (que incluye las inserciones) y cualquiera de sus combinaciones) o menos con respecto al GLP-1 humano, alternativamente 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 modificaciones o menos, aun alternativamente 1 modificación con respecto al GLP-1 humano. En algunas modalidades un análogo de GLP-1 comprende 5 modificaciones de aminoácidos (sustituciones, delecciones, adiciones (que incluyen las inserciones) y cualquiera de sus combinaciones) o menos con respecto al GLP-1 humano.
- 10 Las modificaciones en la molécula de GLP-1 se indican a través de la posición, y el código de una o tres letras para el residuo de aminoácido que sustituye el residuo de aminoácido natural.
- 15 Cuando se usa un listado de secuencias, el primer residuo de aminoácido de una secuencia se le asigna el núm. 1. Sin embargo, en lo que sigue - de acuerdo con la práctica establecida en la técnica para los péptidos GLP-1, este primer residuo se denomina como núm. 7, y los residuos de aminoácidos posteriores se enumeran en consecuencia, terminando con el núm. 37. Por lo tanto, generalmente, cualquier referencia en la presente descripción al número del residuo de aminoácido o un número de 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. Mediante el uso de los códigos de una letra para los aminoácidos, los términos similares a 34E, 34Q o 34R indican que el aminoácido en la posición 34 es E, Q y R, respectivamente. Mediante el uso de los códigos de tres letras para los aminoácidos, las expresiones correspondientes son 34Glu, 34Gln y 34Arg, respectivamente.
- 20
- 25 Por "des7" o "(o Des⁷)" se entiende un GLP-1 natural que carece del aminoácido N-terminal, histidina. Por lo tanto, por ejemplo, des7GLP-1(7-37) es un análogo del GLP-1 humano donde se elimina el aminoácido en la posición 7. Este análogo puede, además, designarse como GLP-1(8-37). De manera similar, (des7+des8); (des7, des8); (des7-8); o (Des⁷, Des⁸) en relación con un análogo de GLP-1(7-37), donde puede estar implícita la referencia a GLP-1(7-37), se refieren a un análogo en el que los aminoácidos correspondientes a los dos aminoácidos del extremo N terminal del GLP-1 natural, histidina y alanina, se delecionaron. Este análogo puede, además, designarse como GLP-1(9-37).
- 30
- 35 Un ejemplo de un análogo de la invención es [Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1(7-37), que designa un análogo de GLP-1(7-37), en el que la alanina en la posición 8 se sustituye con α-ácido aminoisobutírico (Aib) y la lisina en la posición 34 se sustituye con arginina. Este análogo puede, además, designarse como (8Aib, R34) GLP-1(7-37).
- 40 El término "derivado de GLP-1" como se usa en la presente descripción se refiere a un GLP-1(7-37) original modificado químicamente o un análogo de este, en donde la(s) modificación(es) son en la forma de unión de amidas, carbohidratos, grupos alquilo, grupos acilo, ésteres, PEGilaciones, sus combinaciones, y similares.
- 45
- 50 En algunas modalidades de la invención, la(s) modificación(es) incluyen la unión de una cadena lateral a GLP-1(7-37) o un análogo de este. En un aspecto particular, la cadena lateral es capaz de formar agregados no covalentes con albúmina, lo que promueve de esta manera la circulación del derivado con el torrente sanguíneo, y que tiene, además, 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 se desintegra sólo lentamente para liberar el ingrediente del péptido activo. Por lo tanto, el sustituyente, o la cadena lateral como un todo es, preferentemente, referido como una porción de unión a albúmina. En aspectos particulares, la cadena lateral tiene al menos 10 átomos de carbono, o al menos 12, 14, 16, 18, 20, 22, o al menos 24 átomos de carbono. En aspectos particulares adicionales, la cadena lateral puede incluir, además, 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 algunas modalidades, el péptido GLP-1 es un péptido GLP-1 acilado.
- 55
- 60 En algunas modalidades la porción de unión a albúmina comprende una porción que es particularmente adecuada para la unión a albúmina y de esta manera a la prolongación, cuya porción en consecuencia puede referirse como una porción de prolongación. La porción de prolongación puede estar en, o cerca, del extremo opuesto de la porción de unión a albúmina, en relación con su punto de unión al péptido.
- En algunas modalidades la porción de unión a albúmina comprende una porción entre la porción de prolongación y el punto de unión al péptido, cuya porción puede referirse como un "enlazador", una "porción enlazadora", un "espaciador", o similares. El enlazador puede ser opcional y, por lo tanto, en ese caso la porción de unión a albúmina puede ser idéntica a la porción de prolongación.
- En algunas modalidades la porción de unión a albúmina y/o la porción de prolongación es lipófila, y/o cargada negativamente a pH fisiológico (7,4).
- 65 La porción de unión a albúmina, la porción de prolongación, o el enlazador pueden, por ejemplo, unirse covalentemente a un residuo de lisina del péptido GLP-1 mediante acilación. En un aspecto preferido, un éster activo

de la porción de unión a albúmina, preferentemente, que comprende una porción de prolongación y un enlazador, se une covalentemente a un grupo amino de un residuo de lisina, preferentemente, el grupo épsilon amino de este, bajo la formación de un enlace amida (este proceso es referido como acilación).

- 5 A menos que se establezca de cualquier otra manera, cuando se hace referencia a una acilación de un residuo de lisina, se entiende que se trata del grupo épsilon amino del mismo.

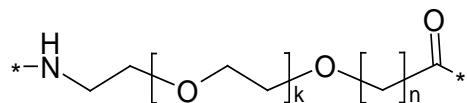
Para los propósitos presentes, los términos "porción de unión a albúmina", "porción de prolongación" y "enlazador" pueden incluir las formas sin reaccionar, así como también las formas que reaccionaron de estas moléculas. Si se quiere decir o no una forma u otra es claro a partir del contexto en el que se usa el término.

10 Para la unión al péptido GLP-1, el grupo ácido del ácido graso, o uno de los grupos ácidos del diácido graso, forman un enlace amida con el grupo épsilon amino de un residuo de lisina en el péptido GLP-1, preferentemente, a través de un enlazador.

- 15 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.

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

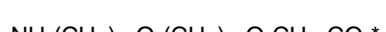
Químico I:



- 25 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.

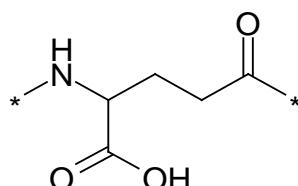
En un aspecto particular, cuando k=1 y n=1, este elemento enlazador puede designarse como OEG, o un dirradical del ácido 8-amino-3,6-dioxaoctánico, y/o puede representarse por la siguiente fórmula:

30 Químico II:

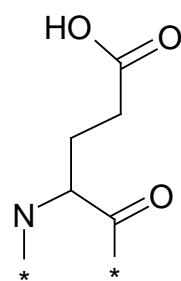


- 35 En otro aspecto particular, cada enlazador del derivado de la invención puede comprender, además, independientemente, un segundo elemento enlazador, preferentemente, un dirradical Glu, tal como el Químico III y/o el Químico IV:

Químico III:



Químico IV:



en donde el dirradical Glu puede incluirse p veces, donde p es un número entero en el intervalo de 1-3.

El Químico III puede ser referido, además, como un gamma-Glu, o brevemente γGlu, 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 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 de la porción 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.

10 El Químico IV puede ser referido, además, como un alfa-Glu, o brevemente αGlu, o simplemente Glu, debido al hecho de que este es el grupo alfa carboxilo del aminoácido ácido glutámico que se usa aquí para la conexión a otro elemento enlazador, o al grupo épsilon amino de lisina.

15 Las estructuras anteriores del Químico III y el Químico IV cubren la forma L, así como también la forma D del Glu. En aspectos particulares, el Químico III y/o el Químico IV está/están, independientemente, a) en la forma L, o b) en la forma D.

Aún en aspectos particulares adicionales el enlazador tiene a) de 5 a 41 átomos de C; y/o b) de 4 a 28 heteroátomos.

20 La concentración plasmática de los derivados de GLP-1 de la invención puede determinarse mediante el uso de cualquier método adecuado. Por ejemplo, puede usarse LC-MS (Espectroscopía de Masas acoplada a Cromatografía Líquida), o inmunoensayos tales como RIA (Radio Inmuno Ensayo), ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente ligado a Enzimas) y LOCI (Inmunoensayo de Canalización de Oxígeno de Luminiscencia). Los protocolos generales para ensayos RIA y ELISA adecuados se encuentran en, por ejemplo, el documento WO09/030738 en las páginas 116-118.

25 La conjugación del análogo de GLP-1 y la cadena lateral activada se realiza mediante el uso de cualquier método convencional, por ejemplo, como se describe en las siguientes referencias (que describen, además, los métodos adecuados para la activación de moléculas de polímero): R. F. Taylor, (1991), "Protein immobilisation. Fundamental and applications", Marcel Dekker, N.Y.; S. S. Wong, (1992), "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking", CRC Press, Boca Raton; G. T. Hermanson y otros, (1993), "Immobilized Affinity Ligand Techniques", Academic Press, N.Y.). El experto estará al tanto de que el método de activación y/o la química de conjugación para usarse depende del grupo(s) de unión del polipéptido (ejemplos de los cuales se proporcionaron adicionalmente anteriormente), así como también de los grupos funcionales del polímero (por ejemplo, que sean amina, hidroxilo, carboxilo, aldehído, sulfhidrilo, succinimidilo, maleimida, vinilsulfona o haloacetato).

30 En algunas modalidades de la invención, el péptido GLP-1 es N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi]acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37) (denominado alternativamente como $N^{\delta,26}\{18-[N-(17-carboxiheptadecanoil)-L-\gamma\text{-glutamyl}-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaoctadecanoil]-[8-(ácido 2-amino-2-propanoico),34-L-arginina]$ péptido similar al glucagón humano 1(7-37) o $N^{\varepsilon,26}\{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]acetil\}$, $N^{\varepsilon,37}\{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]acetil\}$ -[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.

35 45 En algunas modalidades de la invención, el péptido GLP-1 es N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi]acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37).

50 En algunas modalidades de la invención, el péptido GLP-1 es $N^{\varepsilon,26}\{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]acetil\}$, $N^{\varepsilon,37}\{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]acetil\}$ -[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.

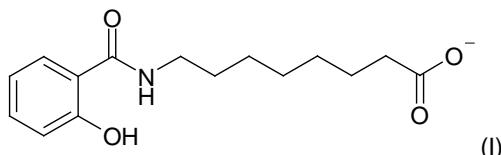
55 Potenciador
55 El método o el uso de la presente invención pueden comprender un potenciador. En algunas modalidades, el potenciador es soluble en agua. En algunas modalidades, el término "potenciador" se refiere a un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del péptido GLP-1 de la composición después 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.

60 65 El potenciador puede ser 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 absorción. La fórmula estructural de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato se muestra en la fórmula (I).

10



En algunas modalidades la sal de ácido de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico está en forma de ácido caprílico y/o en forma de caprilato. En algunas modalidades la sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico comprende un cation monovalente, dos cationes monovalentes o un cation divalente. En algunas modalidades la sal de 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 de 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 de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede ser cristalina y/o amorfía. 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 de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico así como también sus combinaciones. En algunas modalidades el potenciador es una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico como se describe 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 octanoato de sodio de 8-(saliciloilamino). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de la sal de 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 de 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 de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición está en el intervalo de 0,6-3,5 mmol. En algunas modalidades la cantidad de la sal de 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 100-1000 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.

Composición

El método o el uso de la invención comprenden una composición que comprende un péptido GLP-1 y opcionalmente un potenciador. En algunas modalidades la composición tiene forma de una dosificación sólida. En algunas modalidades la composición tiene forma de una tableta. 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 fabricaron mediante granulación en seco. En algunas modalidades la composición comprende gránulos que se fabricaron mediante compactación con rodillo. En algunas modalidades las piezas moldeadas del proceso de compactación con rodillo se trituran en 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 descripción se refiere a una unidad de dosificación.

En algunas modalidades, la composición o gránulo comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente" como se usa en la presente descripción, en sentido amplio se refiere, a cualquier componente aparte del ingrediente(s) terapéutico activo. El excipiente puede ser una sustancia inerte, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico per se. 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 neutralizante, agente quelante, agentes complejantes, agente surfactante, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes, agente estabilizante, agente colorante, agente aromatizante, 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 rutinaria 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 orales se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*,

5 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, 21 Edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

10 En algunas modalidades, la composición o el gránulo comprenden un relleno, tal como lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose \circledR , diversos grados de Pharmatose \circledR , Microtose \circledR o Fast-FloC \circledR), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel \circledR , Elcema \circledR , Vivacel \circledR , Ming Tai \circledR o Solka-Floc \circledR), otros derivados de celulosa, sacarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, dextrosa, fructosa, kaolin, manitol, sorbitol, sacarosa, azúcar, almidón o almidones modificados (que incluyen el almidón de patatas, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico, hidrogenofosfato de calcio, hidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio o alginato de sodio. En algunas modalidades el relleno es celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 101.

15 En algunas modalidades la composición o el gránulo comprenden un aglutinante, tal como lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose \circledR , diversos grados de Pharmatose \circledR , Microtose \circledR o Fast-FloC \circledR), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel \circledR , Elcema \circledR , Vivacel \circledR , Ming Tai \circledR o Solka-Floc \circledR),

20 hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), hipromelosa (HPMC) (por ejemplo, Metocel E, F y K, Metolosa SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, por ejemplo, los grados de 4000 cps de Metocel E y Metolosa 60 SH, los grados de 4000 cps de Metocel E y Metolosa 65 SH, los grados de 4000, 15 000 y 100 000 cps de Metocel K; y los grados 4000, 15 000, 39 000 y 100 000 cps de Metolosa 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tal como, por ejemplo, Metocel A, Metocel A4C, Metocel A15C, Metocel A4M), hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, otros derivados de celulosa, sacarosa, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (que incluyen almidón de patata, almidón de maíz, y almidón de arroz), lactato de calcio, carbonato de calcio, acacia, alginato de sodio, agar, carragenina, gelatina, goma guar, pectina, PEG, o povidona. En algunas modalidades, el aglutinante es povidona, tal como la povidona K90.

25 30 En algunas modalidades la composición o el gránulo comprenden un disgregante, 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 \circledR y Explotab \circledR).

35 40 En algunas modalidades, la composición o el gránulo comprenden un lubricante, tal como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras, gliceridos, aceite mineral ligero, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, alquilsulfatos o benzoato de sodio. En algunas modalidades, la composición o el gránulo comprenden un lubricante, tal como silicato de magnesio, talco o sílice coloidal. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio.

45 50 En algunas modalidades, la composición o el gránulo comprenden 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.

55 60 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 de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y la composición comprende un primer gránulo que comprende el péptido GLP-1 y no una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un segundo gránulo que comprende una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y no el péptido GLP-1.

65 En algunas modalidades el peso de la tableta 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 65 La composición puede comprender uno o más recubrimientos, que pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Métodos de Preparación de las Composiciones

60 65 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 tabletas. En algunas modalidades los gránulos de la invención 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 intragranaulares y una parte extragranaular, en donde las partes intragranaulares se granularon, y en donde la parte extragranaular se adiciona después de la granulación. Una primera

parte intragrangular puede comprender el péptido GLP-1 y uno o más excipientes, y una segunda parte intragrangular puede comprender el potenciador y, opcionalmente, uno o más excipientes. Una primera parte intragrangular puede comprender el péptido GLP-1, el relleno y/o un aglutinante y una segunda parte intragrangular puede comprender el potenciador, el lubricante y/o el relleno. En algunas modalidades la primera parte intragrangular comprende el péptido

5 GLP-1, celulosa microcristalina y/o povidona y la segunda parte intragrangular comprende el potenciador, estearato de magnesio y/o celulosa microcristalina. La parte extragrangular puede comprender un lubricante. En algunas modalidades la parte extragrangular comprende estearato de magnesio.

10 Para preparar una mezcla seca de material de formación de comprimidos, los diversos componentes se pesan, opcionalmente, se diluyen y después se combinan. La mezcla de los componentes puede realizarse hasta que se obtiene una mezcla homogénea.

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 activo farmacéuticamente y/o los potenciadores se compactan con los excipientes para formar piezas moldeadas relativamente grandes, por ejemplo, bolitas o cintas, que se trituran mediante moledura, y el material triturado sirve como material de formación de comprimidos para comprimirse posteriormente en tabletas. El equipo adecuado para la granulación en seco incluye el equipo de compactación con rodillos de Gerteis, tal como Gerteis MINI-PACTOR. En algunas modalidades el granulado se prepara por 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 activo farmacéuticamente disuelto en agua con una mezcla seca de los potenciadores y, opcionalmente, uno o más excipientes, seguido por el secado del granulado.

25 Para comprimir el material de formación de tabletas en una forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, una tableta, puede usarse una prensa de formación de tabletas. En una prensa de formación de tabletas, con el material de formación de tabletas se rellena (por ejemplo, se alimenta a presión o se alimenta por gravedad) una cavidad de troquel. Después, el material de formación de tabletas se comprime mediante un golpe con presión. Subsecuentemente, el comprimido o tableta resultante se expulsa de la prensa de formación de tabletas. El proceso de compresión mencionado anteriormente se denomina subsecuentemente en la presente descripción como el "proceso de compresión". Las prensas de formación de tabletas adecuadas incluyen las prensas de tabletas rotativas y las prensas de tabletas excéntricas. Los ejemplos de prensas de formación de tabletas incluyen la Fette 102i (Fette GmbH), la Korsch XL100, la prensa de tableta rotativa Korsch PH 106 (Korsch AG, Alemania), la prensa de tabletas excéntrica Korsch EK-O (Korsch AG, Alemania) y la Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., Reino Unido). En algunas modalidades la tableta se prepara mediante una fuerza de compresión que se ejerce en el intervalo de 5-25 kN.

Indicaciones

40 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 diabetes y/u obesidad.

45 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 "regímen 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, "Usar en medicina" incluye una "composición para usar en medicina". En algunas modalidades, el término "método" como se usa en la presente descripción incluye un método de administración, por ejemplo, un método de administración oral.

55 El método de administración de la invención comprende la terapia oral. En algunas modalidades, el método comprende el tratamiento o la prevención de diabetes y/u obesidad.

60 En algunas modalidades el método o el uso comprenden (por ejemplo, el péptido GLP-1 de la invención puede usarse para los siguientes tratamientos médicos):

(i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglicemia, diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional, y/o para la disminución de la HbA1c;

5 (ii) retardar o evitar la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión de diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a la diabetes tipo 2 que requiere insulina, y/o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina;

10 (iii) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, disminución 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.

15 En algunas modalidades la indicación es (i). En algunas modalidades la indicación es (ii). Aún en un aspecto particular adicional la indicación es (iii). En algunas modalidades la indicación es diabetes tipo 2 y/u obesidad.

20 En algunas modalidades el método o el uso comprenden la prevención, el tratamiento, la disminución y/o la inducción en una o más enfermedades o afecciones definidas en la presente descripción. En algunas modalidades la indicación es (i) y (iii). En algunas modalidades la indicación es (ii) y (iii). En algunas modalidades el método comprende la prevención, el tratamiento, la disminución y/o la inducción en una o más enfermedades o afecciones seleccionadas a partir de a) y b), a) y c), b) y c), o a), b) y c) como se define en la reivindicación 1.

25 En algunas modalidades la invención comprende la administración de una cantidad con eficacia de un péptido GLP-1. En algunas modalidades la invención se refiere a la administración de una cantidad con eficacia de un péptido GLP-1.

En algunas modalidades, como se usa en la presente descripción, los valores específicos dados en relación con números o intervalos pueden entenderse como el valor específico o como aproximadamente el valor específico.

30 Modalidades descritas

1. Una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador para usar como un medicamento mediante la administración oral, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática en días, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde

35 a) dicha composición se administra cada dos días o más frecuente; o

b) dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.

40 2. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene forma de una tableta.

3. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra dos veces al día, una vez al día, o cada dos días.

45 4. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos cada dos días.

50 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos una vez al día.

55 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos dos veces al día.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1.

60 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1 acilado.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi)etoxi]acetil-amino]etoxi)etoxi]acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37) o N_{<26}[2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)-decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]acetil]etoxi]acetil], N_{<37}[2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]acetil]etoxi]acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-{2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil-amino]etoxi}etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1(7-37).
- 5 11. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N_•26[2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi]acetil], N_•37[2-[2-[2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi]acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.
- 10 12. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una composición que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene forma de una tableta o una cápsula.
- 15 14. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-1000 nM.
- 20 15. Un GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-300 nM.
- 25 16. Un GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 10-100 nM.
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho tratamiento comprende la prevención y/o el tratamiento de diabetes tipo 2 u obesidad.
- 30 18. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho potenciador es una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tal como SNAC.
- 35 19. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el porcentaje en peso de una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tal como SNAC, es al menos 50 % (p/p) de dicha composición.
20. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la cantidad de SNAC es 100-500 mg de SNAC, tal como 200-400 mg o 300 mg de SNAC.
- 40 21. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho potenciador es una sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio.
- 45 22. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la cantidad de dicha sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio, es al menos 300 mg.
23. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el porcentaje en peso de dicha sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio, es al menos 50 % (p/p) de dicha composición.
- 50 24. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende un recubrimiento.
25. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 70 horas.
- 55 26. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad de 0,01-100 mg, tal como 2-60 mg, o tal como al menos 5 mg o al menos 10 mg.
27. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-100 mg.
- 60 28. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-50 mg.
29. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-25 mg.

30. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 1-25 mg.
- 5 31. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 5-50 mg.
32. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-10 mg.
- 10 33. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-5 mg.
34. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg del péptido GLP-1 y 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC
- 15 35. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es semaglutida.
36. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg de semaglutida y 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC.
- 20 37. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 2-40 mg de semaglutida y 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC.
- 25 38. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido está comprendido en una composición farmacéutica que comprende, además, uno o más excipientes farmacológicamente aceptables.
- 30 39. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende el péptido GLP-1, SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 40 40. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg del péptido GLP-1, 100-500 mg de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 35 41. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg de péptido GLP-1, SNAC al 50-90 % (p/p), celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 40 44. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-100 mg de péptido GLP-1, 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 45 45. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-100 mg del péptido GLP-1, 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 50 46. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-100 mg del péptido GLP-1, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 55 47. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-100 mg de semaglutida, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 60 48. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 2-60 mg de semaglutida, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 65 49. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 5-40 mg de semaglutida, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
50. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra al menos 5 veces, tal como al menos 7 veces o al menos 10 veces.

51. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra al menos 14 veces o al menos 21 veces.
- 5 52. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra durante al menos 2 semanas, durante al menos 3 semanas, o durante al menos 4 semanas.
- 10 53. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 3:1.
- 15 54. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 4:1.
55. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 5:1.
- 20 56. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 6:1.
- 25 57. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 7:1.
58. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 14:1.
- 30 59. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración i.v.
60. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración p.o.
- 35 61. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es para usar en el tratamiento o prevención de diabetes y/u obesidad.
62. La composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es para usar en los siguientes tratamientos médicos:
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglicemia, diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional, y/o para la disminución de la HbA1c;
- (ii) retardar o evitar la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión de diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a la diabetes tipo 2 que requiere insulina, y/o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina; y/o
- (iii) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, disminución 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.
- 50 63. Un método para la administración oral de un péptido GLP-1 farmacéuticamente activo a un sujeto, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, y en donde dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente en una cantidad con eficacia terapéutica.
64. Un método para la administración oral de una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador a un sujeto que lo necesita, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática en días, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde a) dicha composición se administra cada dos días o más frecuente; o b) dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.
65. Un método para la administración oral de una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador a un sujeto que lo necesita, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al

menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde dicha composición se administra cada dos días o más frecuente.

- 5 66. Un método para la administración oral de una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador a un sujeto que lo necesita, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.
- 10 67. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene forma de una tableta.
- 15 68. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra dos veces al día, una vez al día o cada dos días.
- 20 69. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos cada dos días.
- 25 70. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos una vez al día.
- 30 71. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos dos veces al día.
- 35 72. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1.
- 40 73. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1 acilado.
- 45 74. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi})acetil-
amino]etoxi]etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37) o N_ε26[2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)-
decanoilamino]butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil], N_ε37[2-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-carboxi-4-[10-(4-
carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi]acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.
- 50 75. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi})acetil-
amino]etoxi]etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37).
- 55 11. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es
N_ε26[2-[2-(2-{2-[2-[(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-
etoxi]acetil], N_ε37[2-[2-(2-{2-[2-[(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino]etoxi)etoxi]acetil-
amino]etoxi]acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.
- 60 76. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una composición que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 65 77. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición tiene forma de una tableta o una cápsula.
- 70 78. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-1000 nM.
- 75 79. Un GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-300 nM.
- 80 80. Un GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 10-100 nM.
- 85 81. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho tratamiento comprende la prevención y/o el tratamiento de diabetes tipo 2 u obesidad.

82. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho potenciador es una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tal como SNAC.
- 5 83. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el porcentaje en peso de una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tal como SNAC, es al menos 50 % (p/p) de dicha composición.
84. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la cantidad de SNAC es 100-500 mg de SNAC, tal como 200-400 mg o 300 mg de SNAC.
- 10 85. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho potenciador es una sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio.
86. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la cantidad de dicha sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio, es al menos 300 mg.
- 15 87. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el porcentaje en peso de dicha sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio, es al menos 50 % (p/p) de dicha composición.
88. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende un recubrimiento.
- 20 89. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 70 horas.
90. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad de 0,01-100 mg, tal como 2-60 mg, o tal como al menos 5 mg o al menos 10 mg.
- 25 91. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-100 mg.
92. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-50 mg.
- 30 93. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-25 mg.
94. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 1-25 mg.
- 35 95. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 5-50 mg.
96. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-10 mg.
- 40 97. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-5 mg.
98. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg del péptido GLP-1 y 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC.
- 50 99. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es semaglutida.
100. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg de semaglutida y 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC.
- 55 101. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 2-40 mg de semaglutida y 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC.
102. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido está comprendido en una composición farmacéutica que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 103. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende el péptido GLP-1, SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 65 104. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg del péptido GLP-1, 100-500 mg de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.

105. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg del péptido GLP-1, SNAC al 50-90 % (p/p), celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
- 5 106. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-
100 mg del péptido GLP-1, 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de
magnesio.
- 10 107. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-
100 mg del péptido GLP-1, 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de
magnesio.
- 15 108. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-
100 mg del péptido GLP-1, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina,
povidona, y estearato de magnesio.
- 20 109. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 1-
100 mg de semaglutida, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina,
povidona, y estearato de magnesio.
- 25 110. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 2-
60 mg de semaglutida, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona,
y estearato de magnesio.
- 30 111. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición contiene 5-
40 mg de semaglutida, 200-400 mg (tal como 300 mg) o 50-90 % (p/p) de SNAC, celulosa microcristalina, povidona,
y estearato de magnesio.
- 35 112. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra
al menos 5 veces, tal como al menos 7 veces o al menos 10 veces.
- 30 113. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra
al menos 14 veces, o al menos 21 veces.
- 35 114. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se administra
durante al menos 2 semanas, durante al menos 3 semanas o durante al menos 4 semanas.
- 40 115. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media
plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de
3:1.
- 45 116. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media
plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de
4:1.
- 50 117. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media
plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de
5:1.
- 55 118. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media
plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de
6:1.
- 60 119. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media
plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de
7:1.
- 65 120. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media
plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de
14:1.
- 60 121. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se
determina después de la administración i.v.
- 65 122. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se
determina después de la administración p.o.

123. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es para usar en el tratamiento o la prevención de diabetes y/u obesidad.

5 124. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición es para usar en los siguientes tratamientos médicos:

(i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglicemia, diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional, y/o para la disminución de la HbA1c;

10 (ii) retardar o evitar la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión de diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a la diabetes tipo 2 que requiere insulina, y/o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina; y/o

(iii) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, disminución 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.

15 125. El uso de un péptido GLP-1 en la fabricación de un medicamento para administración oral en el tratamiento de una enfermedad o afección, tal como diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y a) dicha composición se administra cada dos días o más frecuente; o b) dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.

20 126. El uso de una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador en la fabricación de un medicamento para administración oral en el tratamiento de una enfermedad o afección, tal como diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde dicha composición se administra cada dos días o más frecuente.

25 127. El uso de una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador en la fabricación de un medicamento para administración oral en el tratamiento de una enfermedad o afección, tal como diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, en donde dicha composición se administra al menos 3 veces, y en donde dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.

30 35 128. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 125-127, en donde dicho péptido GLP-1 y/o dicha composición es como se define en cualquier combinación de las modalidades anteriores.

Modalidades Descritas Adicionales

40 1. Un péptido GLP-1 para usar como un producto farmacéutico oral cada dos días o más frecuente en tratamiento médico, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas.

45 2. Un péptido GLP-1 que es un péptido GLP-1 de aclaramiento bajo para usar como un producto farmacéutico oral en tratamiento médico, en donde el régimen de dosificación es de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 2:1.

50 3. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 3:1.

55 4. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 4:1.

5. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 5:1.

60 6. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 6:1.

65 7. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 7:1.

8. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 14:1.
- 5 9. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración i.v.
- 10 10. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración p.o.
- 15 11. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 1 día.
- 16 12. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 36 horas.
- 17 13. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 2 días.
- 20 14. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas.
- 25 15. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos cada dos días.
- 26 16. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos una vez al día.
- 30 17. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos dos veces al día.
- 35 18. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-100 mg.
- 36 19. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-50 mg.
- 40 20. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-25 mg.
- 41 21. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 1-25 mg.
- 45 22. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 5-50 mg.
- 46 23. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-10 mg.
- 50 24. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-5 mg.
- 51 25. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1.
- 52 26. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1 acilado.
- 53 27. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi)etoxi]acetil-amino]etoxi)etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37) o N^ε26[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)-decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetil)acetil], N^ε37[2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)-decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetil)acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.

28. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetil-amino]etoxi}etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1(7-37).
29. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N_⊙26[2-{2-[2-{2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}etoxi}etoxi]acetilamino}etoxi)-etoxi]acetil], N_⊙37{2-[2-{2-[2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}etoxi}etoxi]acetil-amino]etoxi}etoxi]acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.
30. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una composición que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
31. Un péptido GLP-1 de acuerdo con la modalidad 22, en donde dicha composición tiene forma de una dosificación sólida, tal como una tableta o una cápsula.
32. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-1000 nM.
33. Un GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-300 nM.
34. Un GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 10-100 nM.
35. Un péptido GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho tratamiento comprende la prevención y/o el tratamiento de diabetes tipo 2 u obesidad.
36. Un método para la administración oral de un péptido GLP-1 farmacéuticamente activo a un sujeto, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, y en donde dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente en una cantidad con eficacia terapéutica.
37. Un método de administración oral de un péptido GLP-1 de aclaramiento bajo en una dosis con eficacia terapéutica a un sujeto, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es mayor de 2:1.
38. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es mayor de 3:1.
39. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es mayor de 4:1.
40. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es mayor de 5:1.
41. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es mayor de 6:1.
42. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es mayor de 7:1.
43. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es mayor de 14:1.
44. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración i.v.

45. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración p.o.
- 5 46. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 1 día.
- 10 47. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 36 horas.
- 15 48. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 2 días.
- 20 49. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas.
- 25 50. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos cada dos días.
- 30 51. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos una vez al día.
- 35 52. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos dos veces al día.
- 40 53. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-100 mg.
- 45 54. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-50 mg.
- 50 55. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-25 mg.
- 55 56. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 1-25 mg.
- 60 57. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 5-50 mg.
- 65 58. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-10 mg.
- 70 59. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-5 mg.
- 75 60. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1.
- 80 61. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1 acilado.
- 85 62. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxiheptadecanoilamino})butirilamino]etoxi)etoxi]acetil-amino]etoxi)etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37) o N_ε26[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)-decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)etoxi]acetil], N_ε37{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)-decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi)etoxi]acetil}-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.
- 90 63. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino})butirilamino]etoxi)etoxi)acetil-amino]etoxi)etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37).
- 95 64. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N_ε26[2-(2-(2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi)etoxi]acetil], N_ε37{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi)etoxi]acetil}-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.

65. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una composición que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 66. Un método de acuerdo con la modalidad 22, en donde dicha composición tiene forma de una dosificación sólida, tal como una tableta o una cápsula.
- 10 67. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-1000 nM.
- 15 68. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-300 nM.
- 20 69. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 10-100 nM
- 25 70. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho método comprende la prevención y/o el tratamiento de diabetes tipo 2 u obesidad.
- 30 71. El uso de un péptido GLP-1 en la fabricación de un medicamento para la administración oral en el tratamiento de diabetes, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas, y en donde dicho método comprende la etapa de administrar dicho péptido cada dos días o más frecuente en una cantidad con eficacia terapéutica.
- 35 72. El uso de un péptido GLP-1 de aclaramiento bajo en la fabricación de un medicamento para la administración oral en el tratamiento de la diabetes, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 2:1.
- 40 73. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 3:1.
- 45 74. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 4:1.
- 50 75. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 5:1.
- 55 76. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 6:1.
- 60 77. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 7:1.
- 65 78. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicho péptido es más de 14:1.
79. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración i.v.
80. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la vida media plasmática se mide después de la administración p.o.
81. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática de al menos 1 día.
82. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática de al menos 36 horas.

83. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática de al menos 2 días.
- 5 84. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática de al menos 60 horas.
85. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos cada dos días.
- 10 86. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos una vez al día.
87. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra al menos dos veces al día.
- 15 88. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-100 mg.
- 20 89. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-50 mg.
90. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-25 mg.
- 25 91. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 1-25 mg.
92. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 5-50 mg.
- 30 93. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-10 mg.
94. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad en el intervalo de 0,5-5 mg.
- 35 95. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1.
96. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es un péptido GLP-1 acilado.
- 40 97. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxiheptadecanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetil-amino]etoxi]etoxi)[Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37) o N_ε26[2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)-decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]etoxi]acetil], N_ε37[2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)-decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.
- 45 98. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)})butirilamino}etoxi)etoxi]acetil-amino]etoxi]etoxi)[Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37).
- 50 99. Un método de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido es N_ε26[2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)-decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]etoxi]acetil], N_ε37[2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)-decanoilamino})butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi]acetil]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-OH.
- 55 100. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una composición que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 101. El uso de acuerdo con la modalidad 22, en donde dicha composición tiene forma de una dosificación sólida, tal como una tableta o cápsula.
- 65 102. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-1000 nM.

103. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 1-300 nM.

- 5 104. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido se administra en una dosificación que proporciona una concentración plasmática promedio en estado estable de dicho péptido de 10-100 nM
- 10 105. El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho método comprende la prevención y/o el tratamiento de diabetes tipo 2 u obesidad.

EJEMPLOS

15 Preparación de los péptidos GLP-1:

Los péptidos GLP-1 se prepararon de acuerdo con métodos conocidos por expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 4 del documento WO 2006/097537 y en el ejemplo 2 del documento WO 2011/080103.

- 20 25 En general los péptidos GLP-1 pueden prepararse mediante expresión recombinante, por ejemplo, en *E. coli* o *S. cerevisiae* (ver, por ejemplo, el documento WO 2008/034881). Alternativamente, los péptidos GLP-1 pueden prepararse mediante la síntesis de péptidos clásica, por ejemplo, la síntesis de péptidos en fase sólida mediante el uso de la química t-Boc o Fmoc u otras técnicas bien establecidas, ver, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999 o la síntesis en fase líquida. Incluso, alternativamente, para la producción de péptidos GLP-1 puede usarse una combinación de expresión recombinante y síntesis química (como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2009/083549). La modificación química para péptidos GLP-1 puede realizarse mediante tecnología de acilación estándar como, por ejemplo, se describe en el documento WO 2010/029159.

30 Preparación de composiciones de Tabletas que comprenden GLP-1 y SNAC:

Las composiciones de tabletas que comprenden péptido GLP-1 y SNAC (*N*-(8-(2-hidroxibenzoil) amino)caprilato de sodio) se prepararon de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la técnica mediante la mezcla del péptido GLP-1, SNAC, celulosa microcristalina (Avicel PH 101), povidona K 90 (Kollidon 90F), y estearato de magnesio, y compactación con rodillos como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2008/028859 (preparación de SNAC) y WO 2003/72195, solicitud PCT PCT/EP2013/055362 y solicitud PCT PCT/EP2013/055363 (métodos para preparación de composiciones de péptido GLP-1/SNAC).

40 Análisis de Muestras de Plasma mediante el uso de LOCI:

45 El plasma se analizó para determinar el ingrediente peptídico activo mediante el uso de un Inmunoensayo de Canalización de Oxígeno de Luminiscencia (LOCI). El ensayo LOCI emplea perlas donantes recubiertas con estreptavidina y perlas aceptoras conjugadas con un anticuerpo monoclonal que se une a una región de medio molecular del ingrediente peptídico activo. El otro anticuerpo monoclonal, específico para un epítopo N-terminal, se biotiniló. En el ensayo, los tres reactivos se combinaron con el ingrediente peptídico activo que forma un inmunocomplejo de dos sitios. La iluminación del complejo liberó átomos de oxígeno singlete de las perlas donantes que se canalizaron en las perlas aceptoras y desencadenaron la quimioluminiscencia que se midió en un lector de placas Envision. La cantidad de luz fue proporcional a la concentración del ingrediente peptídico activo y el límite inferior de cuantificación (LLOQ) en plasma fue de 100 pM.

50 Análisis Alternativo de las Muestras de Plasma mediante el uso de LC-MS:

55 El plasma se analizó para determinar el ingrediente peptídico activo mediante el uso de LC-MS (Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas) como conocen los expertos en la técnica. El sistema LC-MS consiste en el sistema Waters Acquity UPLC (Waters) que consta de un inyector automático (Modelo Acq-SM), una bomba (Modelo Acq-BSM), un horno de columna (Modelo Acq-SM), un detector (Modelo Acq-TUV) y LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher). La separación por RP-HPLC se logró mediante el uso de un gradiente lineal de acetonitrilo en ácido fórmico al 0,1 % mediante el uso de una columna CSH C18 (Waters, 1x150 mm) con un caudal de 0,1 ml/min a 45 °C.

- 60 Ejemplo 1: N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[S]-4-Carboxi-4-(17-carboxihexadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)-acetilamino]etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37) (péptido GLP-1 1) en una formulación de SNAC

Se realizó un estudio farmacocinético para determinar la vida media plasmática de los péptidos GLP-1, en humanos, después de la administración *p.o.*

El péptido GLP-1 1 se administró a los sujetos *p.o.* en una formulación de SNAC. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos después de la dosificación, y las muestras se analizaron para determinar la concentración del péptido GLP-1. En base a estas mediciones, se representó el perfil de concentración plasmática con respecto al tiempo y se realizó un análisis farmacocinético no compartimental de los datos. La variabilidad de la concentración plasmática se determinó como % de CV para $C_{\text{máx}}$ y AUC. La cantidad de SNAC en la composición de la tableta fue de 300 mg. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Régimen de dosificación del péptido GLP-1 1	AUC	% de CV $C_{\text{máx}}$
10 mg/día durante 70 días*	73 % (Día 70)	74 % (Día 70)
20 mg/día durante 70 días*	67 % (Día 69)	62 % (Día 69)
40 mg/día durante 70 días*	78 % (Día 69)	80 % (Día 69)
40 mg/día durante 70 días**	55 % (Día 69)	54 % (Día 69)
10 mg, dosis única*	105 %	113 %

*) Los sujetos eran saludables. **) Los sujetos tenían diabetes tipo 2.

Estos resultados muestran que la variabilidad en la exposición plasmática del péptido GLP-1 disminuye significativamente cuando se administran 10, 20 o 40 mg del péptido GLP-1 1 diariamente durante 70 días en comparación con una dosis única de 10 mg del péptido GLP-1 1, a humanos.

Ejemplo 2: : N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxihexadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)-acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1(7-37) (péptido GLP-1 1) en una formulación de SNAC

Se realizó un estudio farmacocinético para determinar la vida media plasmática de los péptidos GLP-1, después de la administración *p.o.* a perros Beagle.

El péptido GLP-1 1 se administró a los perros *p.o.* en una formulación de SNAC. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos después de la dosificación, y las muestras se analizaron para determinar la concentración del péptido GLP-1. En base a estas mediciones, se representó el perfil de concentración plasmática con respecto al tiempo y se realizó un análisis farmacocinético no compartimental de los datos. La variabilidad de la concentración plasmática del péptido GLP-1 se determinó como % de CV para AUC. La cantidad de SNAC en la composición de la tableta fue de 300 mg. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

30

Tabla 2

Régimen de dosificación del péptido GLP-1 1	% de CV para AUC
5 mg/día durante 7 días	67 %
15 mg, dosis única	131-167 %

Estos resultados muestran que la variabilidad en la exposición plasmática del péptido GLP-1 disminuye significativamente cuando se administran 5 mg del péptido GLP-1 1 diariamente durante 7 días en comparación con una dosis única de 15 mg del péptido GLP-1 1.

Ejemplo 3: $N\epsilon 26[2-(2-(2-[2-(2-((S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi]acetil]$, $N\epsilon 37[2-(2-(2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi]acetil]-[Aib^8,Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH$ (péptido GLP-1 2) en una formulación de SNAC

Se realizó un estudio farmacocinético para determinar la vida media plasmática de los péptidos GLP-1, después de la administración *p.o.* a perros Beagle.

El péptido GLP-1 2 se administró a los perros *p.o.* en una formulación de SNAC. Se extrajeron muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos después de la dosificación, y las muestras se analizaron para determinar la concentración del péptido GLP-1. En base a estas mediciones, se representó el perfil de concentración plasmática con respecto al tiempo y se realizó un análisis farmacocinético no compartimental de los datos. La variabilidad de la concentración plasmática del péptido GLP-1 se determinó como % de CV para AUC. La cantidad de SNAC en la composición de la tableta fue de 300 mg. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

10

Tabla 3

Régimen de dosificación del péptido GLP-1 2	% de CV para AUC
10 mg/día durante 7 días	33 %
10 mg, dosis única	67 %

Estos resultados muestran que la variabilidad en la exposición plasmática del péptido GLP-1 disminuye significativamente cuando se administran 10 mg del péptido GLP-1 2 diariamente durante 7 días en comparación con una dosis única de 10 mg del péptido GLP-1 2.

15

Aunque determinadas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente descripción, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida que comprende un péptido GLP-1 y un potenciador para usar como un medicamento mediante la administración oral,
 en donde
 - a) dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 60 horas;
 - b) dicha composición se administra al menos, 3 veces; y
 - c) dicha composición se administra de manera que la relación entre la vida media plasmática en días de dicho péptido en humanos y el intervalo de dosificación en días de dicha composición es más de 2:1.
2. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha composición se administra cada dos días o más frecuente.
3. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 2, en donde dicha composición se administra dos veces al día, una vez al día, o cada dos días.
4. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición tiene forma de una tableta.
5. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición se administra al menos 5 veces, tal como al menos 7 veces o al menos 10 veces.
6. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho potenciador es una sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, tal como SNAC.
7. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 6, en donde la cantidad de SNAC es 100-500 mg, o en donde la cantidad de SNAC es 50-90 % (p/p) de dicha composición.
8. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 7, en donde la cantidad de SNAC es 200-400 mg, o en donde la cantidad de SNAC es 300 mg.
9. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho potenciador es una sal de ácido cáprico, tal como caprato de sodio.
10. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho péptido tiene una vida media plasmática, en humanos, de al menos 72 horas.
11. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho péptido se administra en una cantidad de 0,01-100 mg, tal como 2-60 mg, o tal como al menos 5 mg o al menos 10 mg.
12. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg del péptido GLP-1 y 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC.
13. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg del péptido GLP-1, 100-500 mg de SNAC, celulosa microcristalina, povidona, y estearato de magnesio.
14. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho péptido es semaglutida o $N\epsilon^{26}[2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butiril-amino)etoxi]etoxi]acetilamino}etoxi]etoxi]acetil]$, $N\epsilon^{37}[2-[2-(2-[2-(2-(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxy)decanoilamino]butirilamino)etoxi]etoxi]acetilamino}etoxi]etoxi]acetil]-[Aib^8,Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)-OH$.
15. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 14, en donde dicho péptido es semaglutida.
16. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 1-100 mg de semaglutida y 100-500 mg o 50-90 % (p/p) de SNAC, o en donde dicha composición comprende 2-60 mg de semaglutida y 200-400 mg de SNAC.
17. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 2-40 mg de semaglutida y 200-400 mg de SNAC, tal como 300 mg de SNAC.
18. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-18, en donde el peso de dicha tableta 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.
20. La composición como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición es para usar en el tratamiento o la prevención de diabetes y/u obesidad.
21. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 20, en donde dicho uso es el tratamiento o la prevención de diabetes tipo 2.

10