

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 308**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/EP2013/055363**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13139695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13709232 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2827845**

54 Título: **Composiciones que comprenden un agente de suministro y su preparación**

30 Prioridad:

22.03.2012 EP 12160742

04.01.2013 US 201361748844 P

31.01.2013 EP 13153422

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

03.06.2019

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

Novo Allé

2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

VILHELMOSEN, THOMAS

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 715 308 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden un agente de suministro y su preparación

- 5 La presente invención se dirige a composiciones que comprenden un agente de suministro así como también a procedimientos para su preparación y su uso en medicina.

Antecedentes de la invención

- 10 Las formulaciones farmacéuticas que comprenden proteínas y péptidos pueden producirse a partir de, por ejemplo, gránulos, que se comprimen en tabletas, o a partir de mezclas de gránulos y excipiente(s), que se comprimen en tabletas.

- 15 El documento US 2009/124639 describe una formulación farmacéutica oral que comprende valacyclovir y uno o más agentes de suministro y ejemplos de formulaciones que comprenden granulados de valacyclovir y el agente de suministro.

- 20 El proceso de granulación puede llevarse a cabo como un proceso de granulación por vía seca donde los gránulos se forman a partir de mezclas que contienen excipientes o a partir de mezclas que comprenden el ingrediente farmacéutico activo y uno o más excipientes. La granulación por vía seca puede llevarse a cabo mediante compactación de la mezcla en cintas en un compactador de rodillo seguido por molienda de las cintas. Un proceso de granulación por vía seca también puede llevarse a cabo mediante compresión de la mezcla en tabletas seguido por la molienda de las tabletas, es decir doble compresión.

- 25 En los procesos de granulación por vía seca, la adherencia del material a los rodillos del compactador de rodillos que se utiliza para la granulación por vía seca o al troquel y los punzones de la prensa de tabletas que se utilizan para formar gránulos/tabletas puede impedir un procesamiento adecuado, lo que resulta en una calidad inaceptable del producto, es decir una calidad de los gránulos o calidad de las tabletas, o en un rendimiento del proceso inaceptablemente bajo, o en ninguna procesabilidad. Para prevenir tal adherencia, frecuentemente se añade(n)
- 30 lubricante(s) a la mezcla. Los lubricantes pueden comprender estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, etcétera. Es bien conocido que la lubricación de la mezcla utilizada para la granulación por vía seca es una causa principal de disminución de la resistencia mecánica y de prolongación del tiempo de desintegración de las tabletas finales. De manera similar se conoce bien que la lubricación de la mezcla para la compresión de tabletas reduce la resistencia mecánica de las tabletas, prolonga el tiempo de desintegración de las tabletas, prolonga la liberación del
- 35 ingrediente farmacéutico activo de la tableta y aumenta la friabilidad de las tabletas. Este fenómeno se conoce como sobrelubricación.

- 40 La sobrelubricación es provocada por una alta concentración de lubricante(s) o por un tiempo de mezclado largo del (de los) lubricante(s) con los restantes ingredientes de la mezcla que se usaron para la granulación por vía seca o la compresión de las tabletas. La sobrelubricación puede estar provocada por la formación de una capa hidrofóbica alrededor de los polvos y/o gránulos usados para producir la tableta, lo que conduce, por ejemplo, a una disolución más lenta y/o propiedades de humectación y/o unión reducidas. Por lo tanto, el tiempo de mezclado del (de los) lubricante(s) debe controlarse cuidadosamente y mantenerse a un mínimo, a la vez que se mantiene la concentración del (de los) lubricante(s) tan baja como sea posible para prevenir los efectos indeseables de la
- 45 sobrelubricación.

Breve descripción de la invención

- 50 En algunas modalidades la invención se refiere a un gránulo producido mediante granulación por vía seca que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, en donde la composición se obtiene mezclando dicha sal de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos antes de la granulación por vía seca.

- 55 En algunas modalidades la invención se refiere a un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende gránulos que comprenden una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, tal como estearato de magnesio, en donde dicho proceso comprende las etapas de: a) mezclar dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos; y b) opcionalmente compactar con los rodillos la mezcla de la etapa a.

- 60 En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica obtenida mediante el proceso como se define en la presente descripción. En algunas modalidades la invención se refiere a un gránulo obtenido mediante el proceso como se define en la presente descripción.

- 65 En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición o gránulo como se define en la presente descripción para su uso en medicina, tal como para el tratamiento de la diabetes u obesidad.

Descripción

En algunas modalidades la presente invención se refiere a partir de una mezcla de gránulos y excipientes. En algunas modalidades el término "gránulo" se refiere a partículas congregadas en partículas más grandes. En algunas modalidades un "gránulo" se forma reuniendo pequeñas partículas en una gran masa. En algunas modalidades el término "granulado" se refiere a varios gránulos, tal como dos o más gránulos. Los gránulos, que comprenden una sustancia que promueve la absorción de fármacos, se prepararon mediante compactación por rodillos con el uso de una concentración alta del lubricante estearato de magnesio, es decir 2 a 5 % (p/p). Los presentes inventores sorprendentemente encontraron que el tiempo de mezclado de la mezcla de lubricante/excipiente para los gránulos, que se usó para el proceso de granulación por vía seca, no tuvo un efecto desventajoso en términos de la reducción de la resistencia mecánica de las tabletas, prolongación del tiempo de desintegración de las tabletas o aumento de la friabilidad de las tabletas. Contrario al conocimiento general común no se observó un impacto, o incluso se observó un impacto beneficioso, del tiempo de mezclado de la mezcla de lubricante/excipiente para los gránulos en las propiedades técnicas farmacéuticas de las tabletas, es decir se obtuvo una resistencia a la pulverización mayor o sin cambios, y una friabilidad menor o sin cambios de las tabletas finales.

De manera similar, el tamaño de los gránulos y el grado de granulación sorprendentemente no se afectaron por los cambios en el tiempo de mezclado de la mezcla de lubricante/excipiente para los gránulos.

En consecuencia, en algunas modalidades la presente invención proporciona una ventana de tiempo más grande en la que pueden realizarse la etapa de mezclado de la mezcla de lubricante/excipiente para los gránulos en la producción de tabletas sin efectos perjudiciales sobre las propiedades de las tabletas, tales como resistencia mecánica y/o friabilidad.

Composiciones farmacéuticas

En algunas modalidades la invención se refiere a un gránulo producido mediante granulación por vía seca que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, en donde la composición se obtiene mezclando dicha sal de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos antes de la granulación por vía seca. En algunas modalidades la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, en donde la composición se obtiene mezclando dicha sal de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos.

En algunas modalidades la duración de dicho mezclado es al menos 6 minutos, tal como al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos. En algunas modalidades la duración de dicho mezclado es al menos 30 minutos o al menos 40 minutos, tal como al menos 50 minutos. En algunas modalidades la duración de dicho mezclado no es mayor que 12 horas, tal como no mayor que 10, 8, 6, 4 o 2 horas.

En algunas modalidades la cantidad de lubricante es al menos 0,25 % (p/p) o al menos 0,5 % (p/p), tal como al menos 1 % (p/p) o al menos 2 % (p/p), de dicha composición. En algunas modalidades la cantidad de lubricante no es mayor que el 10 % (p/p), tal como no mayor que el 8, 7, o 6 % (p/p), de dicha composición. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas modalidades, la composición comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades la composición comprende un relleno, tal como celulosa microcristalina. En algunas modalidades la composición comprende un aglutinante, tal como povidona. Como se usa en la presente el término "composición" se refiere a una composición farmacéutica.

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 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 o gránulo comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente" como se usa en la presente descripción se refiere en general a cualquier componente distinto del(de los) ingrediente(s) terapéutico(s) activo(s). El excipiente puede ser una sustancia inerte, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico per se. El excipiente puede servir para varios propósitos, por ejemplo, como un agente de suministro, mejorador de la absorción, vehículo, relleno (también conocido como diluyentes), aglutinante, lubricante, deslizante, desintegrante, retardantes de la cristalización, agente acidificante, agente alcalinizante, conservante, antioxidante, agente tamponante, agente quelante, agentes acomplejantes, agente tensioactivo, agentes emulsionantes y/o

solubilizantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes, agente estabilizante, agente colorante, agente saborizante, y/o para mejorar la administración y/o la absorción de la sustancia activa. Un experto en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes 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, 6ta Edición, Rowe y otros, Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); y Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21 Edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

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®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-FloC®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), otros derivados de celulosa, sacarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, dextranos, maltodextrinas, dextrosa, fructosa, 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.

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®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-FloC®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), hipromelosa (HPMC) (por ejemplo, Metocel E, F y K, Metolosa SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, por ejemplo, los grados de 4,000 cps de Metocel E y Metolosa 60 SH, los grados de 4,000 cps de Metocel E y Metolosa 65 SH, los grados de 4,000, 15,000 y 100,000 cps de Metocel K; y los grados 4,000, 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.

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® y Explotab®).

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

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.

En algunas modalidades, la composición comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades la composición comprende un relleno y/o un aglutinante. En algunas modalidades el relleno es celulosa microcristalina. En algunas modalidades el aglutinante es povidona. En algunas modalidades la composición comprende un lubricante. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas modalidades la composición comprende al menos 60 % (p/p) de agente de suministro, menos de 10 % (p/p) de aglutinante, 5-40 % (p/p) de relleno, y menos de 10 % (p/p) de lubricante.

En algunas modalidades la composición comprende al menos 60 % (p/p), tal como 65-75 % (p/p), 60-80 % (p/p) o 50-90 % (p/p) de agente de suministro. En algunas modalidades la composición comprende al menos 70 % (p/p), tal como 70-80 % (p/p) de agente de suministro.

En algunas modalidades la composición comprende 0,1-10 % (p/p), tal como 0,2-4 % (p/p) o 0,5-3 % (p/p) de aglutinante. En algunas modalidades la composición comprende 1,5-2,5 % (p/p), tal como 1,7-2,3 % (p/p), 1,8-2,2 % (p/p) o 1,9-2,1 % (p/p) de aglutinante. En algunas modalidades la composición comprende 1 % (p/p) o 2 % (p/p) de aglutinante.

En algunas modalidades la composición comprende 5-40 % (p/p), tal como 10-30 % (p/p) o 5-25 % (p/p) de relleno. En algunas modalidades la composición comprende 10-25 % (p/p), tal como 17-23 % (p/p), 18-22 % (p/p) o 19-21 % (p/p) de relleno. En algunas modalidades, la composición comprende 10,9 % (p/p) o 18 % (p/p) de relleno, o comprende un 19,5 % (p/p) o 20,5 % (p/p) de relleno.

5 En algunas modalidades, la composición comprende 0,1-10 % (p/p) o 0,5-5 % (p/p), tal como 1-3,5 % (p/p) o 1 % (p/p) de lubricante. En algunas modalidades, la composición comprende 1,5-3 % (p/p), tal como 2,1-2,7 % (p/p), 2,2-2,6 % (p/p) o 2,3-2,5 % (p/p) de lubricante.

10 Aún más, la composición o gránulo de la invención puede formularse como se conoce en la técnica de formulaciones orales de compuestos insulínótropicos.

En algunas modalidades la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un primer y un segundo tipo de gránulos. En algunas modalidades la composición farmacéutica comprende, además, un lubricante extragranular tal como estearato de magnesio.

15 En algunas modalidades la invención se refiere a un primer gránulo que comprende al menos 75 % (p/p) de agente de suministro, menos de 10 % (p/p) de lubricante y opcionalmente menos de 20 % de relleno y ningún péptido GLP-1. En algunas modalidades la invención se refiere a un primer gránulo que comprende al menos 80 % (p/p) de agente de suministro, menos de 10 % (p/p) de lubricante y opcionalmente menos de 20 % de relleno y ningún péptido GLP-1. En algunas modalidades el primer gránulo comprende 75-90 % (p/p), tal como 78-88 % (p/p), 80-86 % (p/p) o 82-84 % (p/p) de agente de suministro. En algunas modalidades el primer gránulo comprende menos del 10 % (p/p), tal como 1-3 % (p/p), 1,5-2,5 % (p/p) o 1,9-2,3 % (p/p) de lubricante. En algunas modalidades el primer gránulo comprende menos del 20 %, tal como 10-20 % (p/p), 12-18 % (p/p) o 14-17 % (p/p) de relleno. En algunas modalidades el primer gránulo no comprende péptido GLP-1. En algunas modalidades el gránulo comprende al menos 80 % (p/p) de agente de suministro, menos de 10 % (p/p) de lubricante y opcionalmente menos de 20% de relleno.

20 En algunas modalidades la invención se refiere a un segundo gránulo que comprende un péptido GLP-1, al menos 15 % (p/p) de relleno y menos de 40 % (p/p) de aglutinante y ninguna sal de ácido NAC. En algunas modalidades el segundo gránulo comprende al menos 1 %, tal como 1-70 % (p/p), 2-40 % (p/p) o 4-30 % (p/p) de péptido GLP-1. En algunas modalidades el segundo gránulo comprende al menos 20 %, tal como 40-80 % (p/p) o 50-75 % (p/p) de relleno. En algunas modalidades el segundo gránulo comprende menos del 30 %, tal como 5-30 % (p/p), 10-28 % (p/p) o 15-25 % (p/p) de aglutinante. En algunas modalidades el segundo gránulo no comprende sal de NAC. En algunas modalidades el gránulo comprende un péptido GLP-1, al menos 15 % (p/p) de relleno y menos de 40 % (p/p) de aglutinante. En algunas modalidades el gránulo comprende al menos 60 % (p/p) de relleno y menos del 40 % (p/p) de aglutinante. La composición o gránulo puede administrarse en numerosas formas de dosificación, por ejemplo como una tableta; una cápsula tal como cápsulas duras, bolsitas o un polvo. La composición o gránulo puede combinarse adicionalmente en un vehículo o sistema de suministro de fármacos, por ejemplo, para mejorar la estabilidad y/o la solubilidad o mejorar aún más la biodisponibilidad. En algunas modalidades la composición tiene forma de una dosificación sólida. En algunas modalidades la forma de dosificación sólida es una tableta. En algunas modalidades la composición tiene forma de una cápsula. En algunas modalidades la composición tiene forma de una bolsita.

45 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 350-450 mg.

Métodos de preparación de composiciones farmacéuticas

50 La composición de la invención puede prepararse como se conoce en la técnica. En algunas modalidades la composición o el gránulo pueden prepararse como se describe en los ejemplos en la presente descripción. 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 intragranulares y una parte extragranular, en donde las partes intragranulares se granularon, y en donde la parte extragranular se adiciona después de la granulación. Una primera parte intragranular puede comprender el péptido GLP-1 y uno o más excipientes, y una segunda parte intragranular puede comprender el agente de suministro y uno o más excipientes opcionalmente. Una primera parte intragranular puede comprender el péptido GLP-1, relleno y/o un aglutinante y una segunda parte intragranular puede comprender el agente de suministro, lubricante y/o relleno. En algunas modalidades la primera parte intragranular comprende el agonista de GLP-1 (es decir, el péptido GLP-1), celulosa microcristalina y/o povidona y la segunda parte intragranular comprende el agente de suministro, estearato de magnesio y/o celulosa microcristalina. La parte extragranular puede comprender un lubricante. En algunas modalidades la parte extragranular comprende estearato de magnesio. En algunas modalidades el relleno y/o un aglutinante es un relleno o y relleno y un aglutinante.

65

Para preparar una mezcla seca de material de formación de tabletas, 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.

5 Si van a usarse gránulos en el material para tabletas, los gránulos pueden producirse de una manera conocida por un experto en la técnica, por ejemplo mediante técnicas de granulación por vía seca en las que el agente farmacéuticamente activo y/o los agentes de suministro se compactan con los excipientes para formar piezas moldeadas relativamente grandes, por ejemplo trozos o cintas, que se trituran mediante trituración, y el material triturado sirve como el material para tabletas para comprimirse después en tabletas. El equipo adecuado para la granulación en seco incluye el equipo de compactación con rodillos de Gerteis, tal como Gerteis MINIPACTOR.

15 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 20 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).

25 En algunas modalidades el método de preparación de la tableta comprende i) granulación por vía seca de una mezcla que comprende el agonista de GLP-1 (es decir, el péptido GLP-1), relleno y un aglutinante; ii) granulación por vía seca de una mezcla que comprende el agente de suministro, lubricante y/o relleno; iii) mezcla de los gránulos con un lubricante; y después iv) compresión de la mezcla en tabletas.

30 En algunas modalidades la invención se refiere a un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende gránulos que comprenden una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, tal como estearato de magnesio, en donde dicho proceso comprende las etapas de: a) mezclar dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos; y b) opcionalmente compactar en rodillos la mezcla de la etapa a. En algunas modalidades la invención se refiere a un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, tal como estearato de magnesio, en donde dicho proceso comprende las etapas de: a) mezclar dicha sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos; y b) opcionalmente compactar en rodillos la mezcla de la etapa a. En algunas modalidades el mezclado en la etapa a es al menos 6 minutos, tal como al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos. En algunas modalidades el mezclado en la etapa a es al menos 10 minutos o al menos 20 minutos. En algunas modalidades el mezclado en la etapa a es al menos 30 minutos o al menos 40 minutos, tal como al menos 50 minutos. En algunas modalidades el mezclado en la etapa a está en el intervalo de 6 minutos a 12 horas, tal como de 10 minutos a 10 horas o de 15 minutos a 8 horas. En algunas modalidades la duración de dicho mezclado en la etapa a no es mayor que 12 horas, tal como no mayor que 10, 8, 6, 4 o 2 horas. En algunas modalidades la cantidad de lubricante es al menos 0,25 % (p/p) o al menos 0,5 % (p/p), tal como al menos 1 % (p/p) o al menos 2 % (p/p), de dicha composición. En algunas modalidades la cantidad de lubricante no es mayor que el 10 % (p/p), tal como no mayor que el 8, 7 o 6 % (p/p), de dicha composición.

45 En algunas modalidades la invención se refiere a una composición o un gránulo obtenido mediante el proceso como se define en la presente descripción.

50 En algunas modalidades la granulación por vía seca se lleva a cabo mediante compactación por rodillos.

55 En algunas modalidades el término "resistencia a la trituración de las tabletas" tiene el significado definido en la sección 2.9.8 en la Farmacopea Europea 7.5, 7ma edición de 2012; la resistencia a la trituración puede medirse, entre otros, en Newton (N) o kilopondio (kP) mediante el uso de una velocidad de mandíbula de 20 N/s (1 kP es igual a 9,807 N).

60 En algunas modalidades el término "friabilidad" tiene el significado definido en la sección 2.9.7 en la Farmacopea europea 7.5, 7ma edición 2012.

65 En algunas modalidades el término "tamaño de partícula" se refiere a la distribución en volumen de los diámetros esféricos equivalentes según se determina mediante difracción de láser a una presión dispersiva de 3 bar y en un oscurecimiento en el intervalo de 0,05-8 % en un Mastersizer Malvern 2000 Scirocco 2000 (modo seco) mediante el uso de sensibilidad incrementada de propósito general (aproximación de Mie) y un índice de refracción de 1,65.

En algunas modalidades el término "tiempo de desintegración" tiene el significado definido en la sección 2.9.1 en la Farmacopea europea 7.5, 7ma edición 2012 y el medio líquido usado para la prueba de desintegración es agua-R como se define en la Farmacopea europea 7.5, 7ma edición 2012.

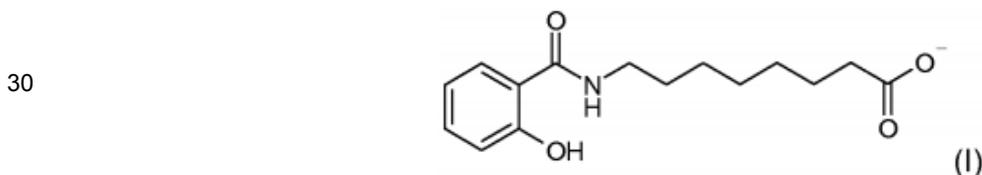
5 En algunas modalidades el término "fuerza de compresión" se refiere a la fuerza ejercida entre los perforadores superior e inferior cuando se comprimen materiales en una tableta según se determina mediante un transductor de celda de carga que convierte la fuerza en una señal eléctrica mediante el uso de un medidor de tensión; la fuerza de compresión puede medirse, entre otros, en Newton (N) o kilopondio (kP) (1 kP es igual a 9,807 N).

10 En algunas modalidades el término "fuerza de compactación por rodillo" significa la fuerza ejercida entre los rodillos del compactador por rodillo cuando los materiales se compactan en una tira continua de material comprimido, como se determinó mediante un transductor de presión que convierte la presión hidráulica en señal eléctrica; la fuerza de compactación por rodillo puede medirse en kiloNewton (kN) o en kiloNewton por ancho del rodillo (kN/cm).

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

El agente de suministro usado en la presente invención es una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico. En algunas modalidades el agente de suministro es un mejorador de la absorción. La fórmula estructural de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato se muestra en la fórmula (I).

20 En algunas modalidades la sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico está en la forma de ácido caprílico y/o en la forma de caprilato. En algunas modalidades la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico comprende un catión monovalente, dos cationes monovalentes o un catión divalente. En algunas modalidades la sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico se selecciona del grupo que consiste en sal de sodio, sal de potasio y sal de calcio del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.



35 Las sales de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato pueden prepararse mediante el uso del método descrito en por ejemplo el documento núm. WO96/030036, WO00/046182, WO01/092206 o WO2008/028859.

40 La sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede ser cristalina y/o amorfa. En algunas modalidades el agente de suministro comprende el anhidrato, monohidrato, dihidrato, 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 agente de suministro es una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico como se describe en el documento WO2007/121318. La sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede ser cualquiera de sus polimorfos.

45 En algunas modalidades el agente de suministro es N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (denominado como "SNAC" en la presente descripción), conocido también como sodio 8-(salicililamino)octanoato.

50 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 de al menos 0,6 mmol, tal como se selecciona del grupo de al menos 0,8 mmol o al menos 0,9 mmol. En algunas modalidades la cantidad de la sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición es de hasta 2,5 mmol. En algunas modalidades la cantidad de la sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición es de 0,6-2,0 mmol. En algunas modalidades la cantidad de la sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es de 1 mmol, tal como 1,08 mmol.

55 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 en la composición es de al menos 150 mg o al menos 250 mg. En algunas modalidades la cantidad de SNAC en la composición es de hasta 800 mg, tal como hasta 700 mg o hasta 600 mg. En algunas modalidades la cantidad de SNAC en la composición es de 300 mg.

60 En algunas modalidades la relación molar entre el agonista de GLP-1 (es decir, el péptido GLP-1) y el agente de suministro en la composición es de menos de 10, tal como menos de 5 o menos de 1. En algunas modalidades la relación molar entre el agonista de GLP-1 (es decir, el péptido GLP-1) y el agente de suministro en la composición es de menos de 1/10, tal como menos de 1/100 o menos de 5/1000.

65 Agentes farmacéuticamente activos

En algunas modalidades la composición de la invención comprende un agente farmacéuticamente activo, tal como un péptido o una proteína. En algunas modalidades dicho agente farmacéuticamente activo es un péptido GLP-1. En algunas modalidades el péptido GLP-1 se denomina como un agonista de GLP-1.

5 El término "péptido GLP-1" como se usa en la presente descripción se refiere a un compuesto, que activa total o parcialmente el receptor de GLP-1 humano. En algunas modalidades el "péptido GLP-1" se une a un receptor de GLP-1, por ejemplo, con una constante de afinidad (K_D) o activa el receptor con una potencia (CE_{50}) de menos de 1 μ M, por ejemplo más abajo de 100 nM según se midió por métodos conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, el documento WO 98/08871) y exhibe actividad insulínica, donde la actividad insulínica puede medirse mediante ensayos *in vivo* o *in vitro* conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el péptido GLP-1 puede administrarse a un animal con glucosa en sangre aumentada (por ejemplo, obtenida mediante el uso de una Prueba de Tolerancia a la Glucosa Intravenosa (IVGTT, por sus siglas en inglés), un experto en la técnica podrá determinar una dosificación adecuada de glucosa y un régimen de muestreo de sangre adecuado, por ejemplo, en dependencia de la especie del animal, para la IVGTT) y la concentración de insulina en plasma medirse a lo largo del tiempo.

15 En algunas modalidades el péptido GLP-1 es un análogo de GLP-1, que comprende opcionalmente un sustituyente. El término "análogo" como se usa en la presente descripción en referencia a un péptido del GLP-1 (en lo sucesivo "péptido") significa un péptido en donde al menos un residuo de aminoácido del péptido se ha sustituido con otro residuo de aminoácido y/o en donde al menos un residuo de aminoácido se ha eliminado del péptido y/o en donde al menos se ha añadido un residuo de aminoácido al péptido y/o en donde al menos se ha modificado un residuo de aminoácido del péptido. Dicha adición o deleción de residuos de aminoácido puede tener lugar en el N-terminal del péptido y/o en el C-terminal del péptido. En algunas modalidades se usa una nomenclatura simple para describir el péptido GLP-1, por ejemplo, [Aib8] GLP-1(7-37) designa un análogo de GLP-1(7-37) en donde la Ala de origen natural en la posición 8 se ha sustituido con Aib. En algunas modalidades el péptido GLP-1 comprende un máximo de doce, tal como un máximo de 10, 8 o 6 aminoácidos que se han alterado, por ejemplo, mediante sustitución, deleción, inserción y/o modificación, en comparación con, por ejemplo, GLP-1(7-37). En algunas modalidades el análogo comprende hasta 10 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, tales como hasta 9 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, hasta 8 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, hasta 7 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, hasta 6 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, hasta 5 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, hasta 4 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones o hasta 3 sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones, en comparación con, por ejemplo, el GLP-1(7-37). A menos que se indique de cualquier otra manera, el GLP-1 comprende solo L-aminoácidos.

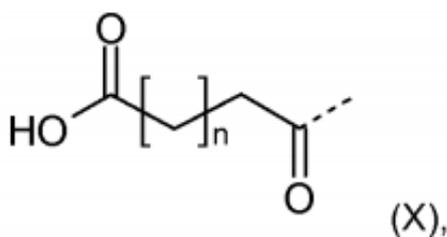
35 En algunas modalidades el término "análogo GLP-1" o "análogo del GLP-1" como se usa en la presente descripción se refiere a un péptido, o un compuesto, que es una variante del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1(7-37)). El GLP-1(7-37) tiene la secuencia HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLKGRG (sec. de ident.: 1). En algunas modalidades el término "variante" se refiere a un compuesto que comprende una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos.

40 En algunas modalidades el péptido GLP-1 exhibe al menos 60 %, 65 %, 70 %, 80 % o 90 % de identidad de secuencia con GLP-1(7-37) en toda la longitud de GLP-1(7-37). Como un ejemplo de un método para la determinación de la identidad de secuencia entre dos análogos, los dos péptidos [Aib8]GLP-1(7-37) y GLP-1(7-37) se alinean. La identidad de secuencia de [Aib8]GLP-1(7-37) con relación a GLP-1(7-37) se da por el número de residuos idénticos alineados menos el número de residuos diferentes dividido por el número total de residuos en GLP-1(7-37). En consecuencia, en dicho ejemplo la identidad de secuencia es (31-1)/31.

En algunas modalidades el extremo C-terminal del péptido GLP-1 es una amida.

50 En algunas modalidades el péptido GLP-1 es GLP-1(7-37) o GLP-1(7-36)amida. En algunas modalidades el péptido GLP-1 es exendina-4, cuya secuencia es HEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (sec. con núm. de ident.: 2).

55 En algunas modalidades el péptido GLP-1 comprende un sustituyente que se une covalentemente al péptido. En algunas modalidades el sustituyente comprende un ácido graso o un diácido graso. En algunas modalidades el sustituyente comprende un ácido graso C16, C18 o C20. En algunas modalidades el sustituyente comprende un diácido graso C16, C18 o C20. En algunas modalidades el sustituyente comprende la fórmula (X)



- en donde n es al menos 13, tal como n es 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19. En algunas modalidades el sustituyente comprende la fórmula (X), en donde n se encuentra en el intervalo de 13 a 19, tal como en el intervalo de 13 a 17. En algunas modalidades el sustituyente comprende la fórmula (X), en donde n es 13, 15 o 17. En algunas modalidades el sustituyente comprende la fórmula (X), en donde n es 13. En algunas modalidades el sustituyente comprende la fórmula (X), en donde n es 17. En algunas modalidades el sustituyente comprende uno o más ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG), tal como dos OEG.
- En algunas modalidades el sustituyente es [2-(2-[2-(2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil].
- En algunas modalidades el sustituyente es [2-(2-[2-(2-(2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil}amino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil*.
- En algunas modalidades el péptido GLP-1 es semaglutida, también conocida como N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37), que puede prepararse como se describe en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4.
- En algunas modalidades la composición comprende el péptido GLP-1 o su sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades la composición comprende el péptido GLP-1, uno o más contraiones farmacéuticamente aceptables.
- En algunas modalidades la dosificación del péptido GLP-1 se encuentra en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg. En algunas modalidades la composición comprende una cantidad de un péptido GLP-1 que está en el intervalo de 1 a 80 mg o 5 a 60 mg. En algunas modalidades la composición comprende una cantidad de un péptido GLP-1 de 5 mg, tal como 10 mg o 60 mg.
- En algunas modalidades la composición comprende una cantidad de un péptido GLP-1 en el intervalo de 0,05 a 25 µmol, tal como en el intervalo de 0,5 a 20 µmol.
- En algunas modalidades el péptido GLP-1 se selecciona de uno o más de los péptidos GLP-1 mencionados en los documentos WO93/19175, WO96/29342, WO98/08871, WO99/43707, WO99/43706, WO99/43341, WO99/43708, WO2005/027978, WO2005/058954, WO2005/058958, WO2006/005667, WO2006/037810, WO2006/037811, WO2006/097537, WO2006/097538, WO2008/023050, WO2009/030738, WO2009/030771 y WO2009/030774.
- En algunas modalidades el péptido del GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en N-epsilon37{2-[2-(2-[2-((R)-3-carboxi-3-[[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino]propionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil [desaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)amida; N-epsilon26{2-[2-(2-[2-((R)-3-carboxi-3-[[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino] propionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi] etoxi]acetil [desaminoHis7, Arg34] GLP-1-(7-37); N-epsilon37{2-[2-(2-[2-((S)-3-carboxi-3-[[1-(19-carboxi-nonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino]propionilamino)etoxi] etoxi] acetilamino)etoxi] etoxi]acetil[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-carboxiheptadecanoil)piperidina-4-ilcarbonilamino]3-carboxi)propionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi] etoxi]acetil[[DesaminoHis7, Glu22 Arg26, Arg 34, Phe(m-CF3)28]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon26-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil] ciclohexanocarbonil}amino)butiril] [Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[4-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino) metil]ciclohexanocarbonil} amino)butirilamino]butiril][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-((S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil} amino)butirilamino]etoxi]etoxi)acetil][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-((S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil}amino) butirilamino]etoxi]etoxi)acetilamino]etoxi]etoxi]acetil][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-((S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil}amino) butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil][DesaminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-((S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil}amino) butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil][DesaminoHis7, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-((S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil}amino) butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil][Aib8, Lys 26]GLP-1 (7-37)amida; N-epsilon26 [2-(2-[2-(2-((S)-2-[trans-4-((9-carboxinonadecanoilamino) metil]ciclohexilcarbonilamino]-4-carboxi)butanoilamino)etoxi]etoxi]acetilamino) etoxi]etoxi]acetil][Aib8, Lys26] GLP-1 (7-

5 butirilamino)etoxi]etoxi] acetil][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[2-[2-(2-((S)-4-
 [(S)-4-(12-[4-[16-(2-tert-Butil-2H-tetrazol-5-il)-hexadecanoilsulfamoil] butirilamino)dodecanoilamino)-4-
 carboxibutirilamino]-4-carboxibutirilamino) etoxi]etoxi]acetil][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1 (7-37);
 N-epsilon37-[2-(2-[2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-
 10 acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetil] [Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-alfa37-[2-(2-[2-[2-(2-[(S)-4-
 carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetil]
 [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,epsilon-Lys37]GLP-1-(7-37)péptido; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-
 15 carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetil] [desaminoHis7,
 Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37); N-epsilon36-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-
 pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetil] [desaminoHis7,
 Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys36] GLP-1-(7-37)-Glu-Lys péptido; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-
 20 ((trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil)amino)butiril-
 amino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[2-(2-[2-[2-
 2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetil]-
 25 [Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[(S)-4-carboxi-4-(2-[2-[2-(2-[2-(17-
 carboxiheptadecanoilamino) etoxi] etoxi] acetilamino) etoxi] etoxi] acetilamino) butiril] [Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37]
 GLP-1 (7-37); N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-(4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutiri-
 lamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil] [ImPr7,Glu22, Arg26,34,Lys37], GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-
 30 {2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi) decanoilamino]butirilamino]etoxi]etoxi] acetilamino)etoxi] etoxi]acetil],
 N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxi-fenoxi) decanoilamino] butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi] etoxi]acetil]-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH; N-epsilon26 (17-
 carboxihepta-decanoil)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-péptido; N-epsilon26-(19-carboxinonadecanoil)-[Aib8,Arg34]GLP-
 1-(7-37); N-epsilon26-(4-[[N-(2-carboxietil)-N-(15-carboxipenta-decanoil)amino]metil]benzoil[Arg34]GLP-1-(7-37); N-
 35 epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi] acetilamino)
 etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-carboxinonadecanoilamino)-4(S)-
 carboxibutirilamino]etoxi]etoxi] acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-
 40 [4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi] acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][3-(4-
 Imidazolyl)Propionyl7,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-
 (carboximetil-amino)acetilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-
 30 (2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-3(S)-
 Sulfopropionilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-
 4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Gly8,Arg34]
 GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-
 35 carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-amida; N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-
 [2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil]
 [Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-37)amida; Aib8,Lys26(N-epsilon26-[2-(2-(2-(2-(2-(4-(pentadecanoilamino)-4-
 carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetil]etoxi] etoxi]acetil))), Arg34]GLP-1 H(7-37)-OH; N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-
 45 [[N-(2-carboxietil)-N-(17-carboxiheptadecanoil)amino]metil]benzoil)amino]etoxi)
 etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-alfa7-formil, N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-
 carboxiheptadecanoil-amino)-4(S)-carboxi-butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil] [Arg34]GLP-1-(7-37);
 N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxi-
 40 butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8, Glu22, Arg34] GLP-1-(7-37); N-epsilon26{3-[2-(2-[2-(2-
 [2-(2-[2-[4-(15-(N-((S)-1,3-dicarboxipropil) carbamoil]pentadecanoilamino)-(S)-4-carboxibutirilamino) etoxi]etoxi]
 etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propionil} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-[[N-(2-
 45 carboxietil)-N-(17-carboxi-heptadecanoil)amino]metil]benzoil)amino](4(S)-carboxibutiril-amino)etoxi)
 etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34] GLP-1(7-37); N-epsilon26-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-
 carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butirilamino)butirilamino) butirilamino)
 [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-4-(17-carboxiheptadecanoil-amino)-4(S)-carboxibutiril-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-
 37); N-epsilon26-{3-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-
 50 carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]etoxi] etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propionil}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-
 (2-(2-[2-(2-(2-(4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4-carboxibutirilamino) etoxi]etoxi]acetil]etoxi]etoxi]acetil)]-
 [Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37, Lys26] GLP-1 (7-37)amida; N-epsilon26-[2-(2-[2-[4-(21-carboxiuneicosanoilamino)-
 4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); y N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-
 55 carboxiuneicosanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino] etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-
 37).

En una modalidad los péptidos GLP-1 pueden producirse por derivatización apropiada de una cadena principal
 peptídica apropiada que se ha producido mediante tecnología de ADN recombinante o mediante síntesis peptídica
 60 (por ejemplo, síntesis en fase sólida de tipo Merrifield) como se conoce en la técnica de síntesis de péptidos y
 química de péptidos.

En una modalidad la producción de péptidos como GLP-1(7-37) y análogos de GLP-1 se conoce bien en la técnica.
 La porción GLP-1 del péptido GLP-1 de la invención (o sus fragmentos) puede producirse, por ejemplo, mediante
 síntesis peptídica clásica, por ejemplo, síntesis peptídica en fase sólida mediante el uso de química t-Boc o Fmoc u
 65 otras técnicas bien establecidas, ver, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John

Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, y "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", editado por W.C. Chan y P.D. White, Oxford University Press, 2000.

5 En una modalidad los péptidos GLP-1 pueden producirse por métodos recombinantes, a saber, mediante el cultivo de una célula huésped que contiene una secuencia de ADN que codifica el péptido GLP-1 y capaz de expresar el péptido en un medio nutriente adecuado en condiciones que permitan la expresión del péptido. Los ejemplos no limitantes de células huésped adecuadas para la expresión de estos péptidos son: *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, así como también, líneas celulares BHK o CHO de mamíferos.

10 En una modalidad los péptidos GLP-1 de la invención que incluyen aminoácidos no naturales y/o un mimético monopéptido o dipéptido unido covalentemente en el extremo N-terminal pueden, por ejemplo, producirse como se describe en la parte experimental. O ver, por ejemplo, Hodgson y otros: "The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids", *Chemical Society Reviews*, vol. 33, núm. 7 (2004), p. 422-430; y el documento WO 2009/083549 A1 titulado "Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues".

15 Indicaciones farmacéuticas

La presente invención se refiere también a una composición de la invención para su uso como un medicamento.

20 En modalidades particulares, la composición de la invención puede usarse para los tratamientos médicos siguientes, todos relacionados preferentemente de una manera o de otra con la diabetes:

25 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;

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

(iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;

35 (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos;

40 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante disminución de la ingesta de alimentos, mediante reducción del peso corporal, mediante supresión del apetito, por inducción de saciedad; tratar o evitar el trastorno por atracón, la bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; y/o retardar el vaciamiento gástrico;

(vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; o retinopatía;

45 (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; disminución de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL; disminución de triglicéridos; reducir colesterol; aumentar HDL; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;

50 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad coronaria; accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, tal como la hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad de la arteria coronaria; hipertensión esencial; emergencia hipertensiva aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; tolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca crónica; arritmia; disritmia cardíaca; síncope, aterosclerosis; insuficiencia cardíaca crónica leve; angina de pecho; reoclusión de derivación cardíaca; claudicación intermitente (aterosclerosis ocluyente); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica;

55 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome inflamatorio del intestino; síndrome del intestino delgado o enfermedad de Crohn; dispepsia; y/o úlceras gástricas;

60 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención de enfermedades críticas o desarrollo de CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) en un paciente; y/o para la prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización;

65 y/o

(xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

En una modalidad particular, la indicación se selecciona del grupo que consiste en (i)-(iii) y (v)-(iix), tal como las indicaciones (i), (ii) y/o (iii); o indicación (v), indicación (vi), indicación (vii), y/o indicación (iix).

En otra modalidad particular, la indicación es (i). En una modalidad particular adicional, la indicación es (v). En todavía una modalidad particular, la indicación es (iix).

Las siguientes indicaciones son preferidas particularmente: Diabetes tipo 2 y/u obesidad.

Modalidades particulares

1. Un gránulo que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, en donde el gránulo se obtiene mezclando dicha sal de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos, tal como al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos.

2. Un gránulo de acuerdo con la modalidad 1, en donde la duración de dicho mezclado es al menos 6 minutos, tal como al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos, tal como al menos 10, 20, 30, 40 o 50 minutos.

3. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la cantidad de dicho lubricante es al menos 0,25 % (p/p) o al menos 0,5 % (p/p), tal como al menos 1 % (p/p) o al menos 2 % (p/p), de dicho gránulo.

4. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la cantidad de dicho lubricante no es mayor del 10 % (p/p), tal como no mayor del 8, 7 o 6 % (p/p), de dicho gránulo.

5. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es SNAC.

6. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.

7. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho gránulo comprende gránulos que se han fabricado mediante granulación por vía seca, tal como mediante compactación por rodillos.

8. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la duración de dicho mezclado es al menos 10, 20, 30, 40 o 50 minutos, tal como al menos 30 minutos o al menos 40 minutos, tal como al menos 50 minutos.

9. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la duración de dicho mezclado no es mayor que 12 horas, tal como no mayor que 10, 8, 6, 4 o 2 horas.

10. Una composición que comprende dicho gránulo según se definió en cualquiera de las modalidades anteriores,

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende, además, un ingrediente farmacéuticamente activo.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende, además un péptido GLP-1.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 4, en donde dicho péptido GLP-1 comprende una porción de unión a albúmina.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 4, en donde dicho péptido GLP-1 es N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-]4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37).

15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende además uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un relleno, tal como celulosa microcristalina, y un aglutinante, tal como povidona.

ES 2 715 308 T3

17. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha comprende además un lubricante extragranular, tal como estearato de magnesio.
- 5 18. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende gránulos que se han fabricado mediante granulación por vía seca.
19. Una composición de acuerdo con la modalidad 13, en donde dicha composición comprende gránulos que se han fabricado mediante compactación por rodillos.
- 10 20. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una forma de dosificación sólida.
21. Una composición de acuerdo con la modalidad 20, en donde dicha forma de dosificación sólida es una tableta.
- 15 22. Una composición de acuerdo con la modalidad 20, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una cápsula.
23. Una composición de acuerdo con la modalidad 20, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una bolsita.
- 20 24. Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende gránulos que comprenden una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, tal como estearato de magnesio, en donde dicho proceso comprende las etapas de:
- 25 a) mezclar dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos; y
- b) opcionalmente, compactar por rodillos la mezcla de la etapa a.
- 30 25. Un proceso de acuerdo con la modalidad 24, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a es al menos 6 minutos, tal como al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos.
- 35 26. Un proceso de acuerdo con la modalidad 24 o 25, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a es al menos 20 minutos, tal como al menos 30 minutos, al menos 40 minutos o al menos 50 minutos.
- 40 27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-26, en donde la cantidad de dicho lubricante es al menos 0,25 % (p/p) o al menos 0,5 % (p/p), tal como al menos 1 % (p/p) o al menos 2 % (p/p), de dicha composición.
- 45 28. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-27, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a es al menos 10, 20, 30, 40 o 50 minutos, tal como 30 minutos o al menos 40 minutos, tal como al menos 50 minutos.
- 50 29. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-28, en donde la cantidad de dicho lubricante es al menos 1 % (p/p), tal como al menos 2 % (p/p), de dicha composición.
- 55 30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-29, en donde la cantidad de dicho lubricante no es más del 10 % (p/p), tal como no más del 8, 7 o 6 % (p/p), de dicha composición.
- 60 31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-30, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.
32. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-31, en donde dicha sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es SNAC.
33. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-32, en donde dicha composición comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
34. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-33, en donde dicha composición comprende, además, un relleno tal como celulosa microcristalina.
35. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-34, en donde dicha composición comprende, además, un aglutinante tal como povidona.
- 65 36. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-35, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una forma de dosificación sólida.

37. Un proceso de acuerdo con la modalidad 36, en donde dicha composición es una tableta.
38. Un proceso de acuerdo con la modalidad 36, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una cápsula.
- 5 39. Un proceso de acuerdo con la modalidad 36, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una bolsita.
- 10 40. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24-39, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a no es más de 12 horas, tal como no más de 10, 8, 6, 4 o 2 horas.
41. Un gránulo obtenido mediante el proceso según se definió en cualquiera de las modalidades 24-40.
- 15 42. Una composición farmacéutica obtenida por el proceso según se definió en cualquiera de las modalidades 24-40.
43. Un gránulo según se definió en cualquiera de las modalidades 1-9 o 41 o una composición según se definió en cualquiera de las modalidades 10-23 o 42 para su uso en medicina.
- 20 44. Un gránulo según se definió en cualquiera de las modalidades 1-9 o 41 o una composición según se definió en cualquiera de las modalidades 10-23 o 42 para el tratamiento de diabetes u obesidad.
- 25 45. Un gránulo o una composición de acuerdo con la modalidad 43 o 44, en donde dicha composición o dicho gránulo se administran por vía oral.
- 30 46. Un gránulo según se definió en cualquiera de las modalidades 1-9 o 41 o una composición según se definió en cualquiera de las modalidades 10-23 o 42 para usar en medicina, tal como para el tratamiento de la diabetes o la obesidad, en donde dicha composición o dicho gránulo se administran opcionalmente por vía oral.
- 30 Modalidades particulares adicionales
- Las siguientes son modalidades particulares adicionales de la invención:
- 35 1. Una composición farmacéutica que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, en donde la composición se obtiene mezclando dicha sal de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos.
- 40 2. Una composición de acuerdo con la modalidad 1, en donde la duración de dicho mezclado es al menos 6 minutos, tal como al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos, tal como al menos 10, 20, 30, 40 o 50 minutos.
- 45 3. Una composición de acuerdo con la modalidad 1 o 2, en donde la cantidad de dicho lubricante es al menos 0,25 % (p/p) o al menos 0,5 % (p/p), tal como al menos 1 % (p/p) o al menos 2 % (p/p), de dicha composición.
- 50 4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la cantidad de dicho lubricante no es mayor del 10 % (p/p), tal como no mayor del 8, 7, o 6 % (p/p), de dicha composición.
5. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es SNAC.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende, además un péptido GLP-1.
- 55 8. Una de acuerdo con la modalidad 7, en donde dicho péptido GLP-1 comprende una porción de unión a la albúmina.
- 60 9. Una composición de acuerdo con la modalidad 7 u 8, en donde el péptido GLP-1 es N-épsilon²⁶-[2-(2-{2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-]4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1(7-37).
- 65 10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.

ES 2 715 308 T3

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende además uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un relleno, tal como celulosa microcristalina, y un aglutinante, tal como povidona.
- 5 12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición comprende gránulos que se han fabricado mediante granulación por vía seca.
- 10 14. Una composición de acuerdo con la modalidad 13, en donde dicha composición comprende gránulos que se han fabricado mediante compactación por rodillos.
- 15 15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una forma de dosificación sólida.
16. Una composición de acuerdo con la modalidad 15, en donde dicha forma de dosificación sólida es una tableta.
- 20 17. Una composición de acuerdo con la modalidad 15, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una cápsula.
18. Una composición de acuerdo con la modalidad 15, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una bolsita.
- 25 19. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-18, en donde la duración de dicho mezclado es al menos 10, 20, 30, 40 o 50 minutos, tal como al menos 30 minutos o al menos 40 minutos, tal como al menos 50 minutos.
- 30 20. Una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-19, en donde la duración de dicho mezclado no es mayor que 12 horas, tal como no mayor que 10, 8, 6, 4 o 2 horas.
21. Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, tal como un estearato de magnesio en donde dicho proceso comprende las etapas de:
- 35 a mezclar dicha sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos; y
- b opcionalmente, compactar por rodillos la mezcla de la etapa a.
- 40 22. Un proceso de acuerdo con la modalidad 21, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a es al menos 6 minutos, tal como al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos.
- 45 23. Un proceso de acuerdo con la modalidad 21 o 22, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a es al menos 10, 20, 30, 40 o 50 minutos, tal como 30 minutos o al menos 40 minutos, tal como al menos 50 minutos.
24. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-23, en donde la cantidad de dicho lubricante es al menos 1 % (p/p), tal como al menos 2 % (p/p), de dicha composición.
- 50 25. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-24, en donde la cantidad de dicho lubricante no es más del 10 % (p/p), tal como no más del 8, 7 o 6 % (p/p), de dicha composición.
26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-25, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.
- 55 27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-26, en donde dicha sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es SNAC.
28. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-27, en donde dicha composición comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 29. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-28, en donde dicha composición comprende, además, un relleno tal como celulosa microcristalina.
- 65 30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-29, en donde dicha composición comprende, además, un aglutinante tal como povidona.

31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-30, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una forma de dosificación sólida.
- 5 32. Un proceso de acuerdo con la modalidad 31, en donde dicha composición es una tableta.
33. Un proceso de acuerdo con la modalidad 31, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una cápsula.
- 10 34. Un proceso de acuerdo con la modalidad 31, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una bolsita.
35. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21-34, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a no es más de 12 horas, tal como no más de 10, 8, 6, 4 o 2 horas.
- 15 36. Una composición obtenida por el proceso según se definió en cualquiera de las modalidades 21-35.
37. Un gránulo obtenido mediante el proceso según se definió en cualquiera de las modalidades 21-35.
- 20 38. Una composición según se definió en cualquiera de las modalidades 1-20 o 36 o un gránulo según se definió en la modalidad 37 para su uso en medicina.
39. Una composición según se definió en cualquiera de las modalidades 1-20 o 36 o un gránulo según se definió en la modalidad 37 para el tratamiento de diabetes u obesidad.
- 25 40. Una composición de acuerdo con la modalidad 38 o 39, en donde dicha composición o dicho gránulo se administra por vía oral.

EJEMPLOS

30 Materiales y Métodos

Métodos generales de preparación

Granulación por vía seca

35 La granulación por vía seca se llevó a cabo mediante compactación por rodillos en un Gerteis MINI-PACTOR mediante el uso de rodillos lisos, una malla de alambre de 0,63 mm y una velocidad del granulador de 60 rpm. La velocidad del rodillo se ajustó a 1,5 o 3,0 rpm y se aplicaron fuerzas de compactación de los rodillos de alrededor de 1 a 13 kN/cm a una abertura de 1,0 mm. Después de la granulación por vía seca, se llevó a cabo la trituración de las

40 piezas moldeadas en gránulos.

Preparación de tabletas

45 Las tabletas se produjeron en un Korsch PH106 o un Fette 102i montado con un alimentador por gravedad y uno o cuatro perforadores, respectivamente, que dan como resultado tabletas convexas de forma oval de 13 mm x 7,5 mm sin estrías. La velocidad de la prensa del Korsch PH106 se estableció alrededor de 25 rpm y la contrapresión se ajustó a 40 kN. La velocidad de la prensa del Fette 102i se estableció de 20 rpm. El volumen de llenado se ajustó para obtener tabletas con los pesos objetivo de 404 a 414 mg y se aplicaron fuerzas de compresión de alrededor de 2 a 17 kN.

50 Métodos generales de detección y caracterización

Resistencia a la trituración de las tabletas

55 La resistencia a la trituración de las tabletas se determinó de acuerdo con la sección 2.9.8 en la Farmacopea Europea 7.5, 7ma edición de 2012 y con una velocidad de mandíbula de 20 N/s.

Friabilidad

60 La friabilidad se determinó de acuerdo con la sección 2.9.7 en la Farmacopea europea 7.5, 7ma edición 2012.

Tamaño de partículas

65 El tamaño de partículas, es decir la distribución en volumen de diámetros esféricos equivalentes, se determinó mediante difracción de láser a una presión dispersiva de 3 bar y en un oscurecimiento en el intervalo de 0,05-8 % en

un Mastersizer Malvern 2000 Scirocco 2000 (modo seco) mediante el uso de sensibilidad incrementada de propósito general (aproximación de Mie) y un índice de refracción de 1,65.

Tiempo de desintegración

5 El tiempo de desintegración se determinó de acuerdo con la sección 2.9.1 en la Farmacopea europea 7.5, 7ma edición 2012 y el medio líquido usado para la prueba de desintegración fue agua-R según se definió en la Farmacopea europea 7.5, 7ma edición 2012.

10 Fuerza de compresión

La fuerza de compresión, es decir la fuerza ejercida entre el perforador superior e inferior cuando se comprimen materiales en una tableta, se determinó mediante un transductor de celda de carga que convierte la fuerza en una señal eléctrica mediante el uso de un medidor de tensión.

15 Fuerza de compactación de los rodillos

La fuerza de compactación por rodillo, es decir, la fuerza ejercida entre los rodillos del compactador por rodillos al compactar materiales en una tira continua de material comprimido, se determinó mediante un transductor de presión que convierte la presión hidráulica en señal eléctrica; la fuerza de compactación del rodillo puede medirse en kiloNewton (kN) o en kiloNewton por ancho del rodillo (kN/cm).

Ejemplo 1: Preparación y caracterización de composiciones que comprenden diferentes cantidades de lubricante

25 Tres composiciones de gránulos cada una de las cuales contiene 2, 2,5, o 5 % (p/p) de estearato de magnesio, respectivamente, se fabricaron para tres composiciones diferentes de tabletas; sus composiciones se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Composición de las tabletas

Componente	Fracción de gránulos/ Extragranular	Tipo de composición		
		A	B	C
SNAC	Primera fracción de gránulos	300 mg/tableta	300 mg/tableta	300 mg/tableta
Estearato de magnesio	Primera fracción de gránulos	2 % (p/p) 6 mg/tableta	2,5 % (p/p) 8 mg/tableta	5 % (p/p) 16 mg/tableta
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	Segunda fracción de gránulos	90 mg/tableta	90 mg/tableta	90 mg/tableta
Povidona K 90 (Kollidon 90F)	Extragranular	8 mg/tableta	8 mg/tableta	8 mg/tableta
Peso de la tableta		404 mg	406 mg	414 mg

Las composiciones de tabletas se prepararon mezclando el agente de suministro SNAC y estearato de magnesio a 25 rpm antes de la granulación por vía seca; el tiempo de mezclado del potenciador y el lubricante antes de la granulación para cada experimento se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Preparación de tabletas

	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
Tipo de composición	A	C	A	C	B
Cantidad de estearato de magnesio (% (p/p))	2,0	5,0	2,0	5,0	2,5
Tiempo de mezclado de la primera fracción de gránulos (es decir el agente de suministro y el lubricante) (min)	40	40	4	4	20

La granulación por vía seca se llevó a cabo como se describe en la sección de Métodos generales de Preparación. Las partículas <180 µm se retiraron de ambas fracciones de gránulos antes de pesar y mezclar para el proceso de formación de tabletas. El mezclado antes del proceso de formación de tabletas se realizó durante 5 min a 32 rpm. La formación de tabletas se llevó a cabo como se describe en la sección de Métodos generales de Preparación.

El tamaño de partícula de la primera fracción de gránulos en las composiciones de tabletas se caracterizó mediante difracción de láser como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

ES 2 715 308 T3

Tabla 3. Tamaños de partícula de los gránulos determinados mediante difracción de láser.

	Tamaño (μm)	Volumen %(v/v)				
		Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
5	0,011	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,013	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,015	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,017	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,020	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,023	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,026	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,030	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,035	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,040	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,046	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,052	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,060	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,069	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,079	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,091	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,105	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,120	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,138	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,158	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25	0,182	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,209	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,240	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,275	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,316	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,363	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,417	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,479	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,550	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,631	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00
35	0,724	0,05	0,05	0,10	0,05	0,04
	0,832	0,13	0,12	0,17	0,12	0,10
	0,955	0,23	0,22	0,29	0,22	0,19
	1,096	0,35	0,32	0,41	0,32	0,28
	1,259	0,49	0,45	0,56	0,45	0,40
40	1,445	0,66	0,59	0,75	0,60	0,54
	1,660	0,86	0,74	0,97	0,76	0,70
	1,905	1,10	0,91	1,23	0,94	0,87
	2,188	1,35	1,09	1,52	1,13	1,05
	2,512	1,62	1,27	1,83	1,32	1,23
45	2,884	1,90	1,44	2,16	1,50	1,40
	3,311	2,16	1,59	2,47	1,67	1,55
	3,802	2,40	1,71	2,74	1,80	1,68
	4,365	2,58	1,79	2,96	1,90	1,77
	5,012	2,70	1,84	3,10	1,95	1,81
50	5,754	2,73	1,83	3,13	1,95	1,80
	6,607	2,68	1,77	3,05	1,89	1,74
	7,586	2,53	1,66	2,87	1,77	1,63
	8,710	2,30	1,51	2,59	1,62	1,47
	10,000	2,00	1,34	2,24	1,43	1,29
55	11,482	1,67	1,16	1,85	1,23	1,09
	13,183	1,34	0,98	1,46	1,03	0,90
	15,136	1,03	0,82	1,10	0,86	0,73
	17,378	0,78	0,70	0,80	0,72	0,59
	19,953	0,59	0,63	0,58	0,62	0,51
60	22,909	0,48	0,60	0,44	0,57	0,47
	26,303	0,44	0,62	0,38	0,57	0,48
	30,200	0,46	0,67	0,38	0,60	0,52
	34,674	0,52	0,74	0,41	0,67	0,59
	39,811	0,60	0,82	0,47	0,75	0,68

ES 2 715 308 T3

	45,709	0,70	0,92	0,55	0,85	0,78
	52,481	0,80	1,03	0,65	0,97	0,89
	60,256	0,92	1,15	0,75	1,10	1,03
5	69,183	1,06	1,30	0,88	1,26	1,18
	79,433	1,22	1,48	1,03	1,44	1,36
	91,201	1,40	1,69	1,21	1,64	1,56
	104,713	1,61	1,93	1,41	1,87	1,80
	120,226	1,86	2,20	1,64	2,12	2,07
10	138,038	2,13	2,51	1,89	2,40	2,37
	158,489	2,45	2,86	2,17	2,71	2,73
	181,970	2,80	3,25	2,46	3,05	3,14
	208,930	3,19	3,69	2,79	3,44	3,62
	239,883	3,59	4,16	3,12	3,86	4,15
15	275,423	4,01	4,65	3,46	4,32	4,71
	316,228	4,39	5,10	3,79	4,75	5,24
	363,078	4,69	5,45	4,06	5,12	5,67
	416,869	4,85	5,62	4,24	5,34	5,91
	478,630	4,81	5,52	4,28	5,34	5,87
20	549,541	4,51	5,10	4,13	5,05	5,48
	630,957	3,94	4,34	3,77	4,46	4,74
	724,436	3,10	3,27	3,20	3,59	3,70
	831,764	2,14	2,07	2,49	2,53	2,50
	954,993	0,98	0,73	1,71	1,40	1,24
25	1096,478	0,12	0,00	0,94	0,38	0,17
	1258,925	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00
	1445,440	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00
	1659,570	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	1905,461	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	2187,762	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2511,886	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2884,032	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	3311,311	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	3801,894	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
35	4365,158	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5011,872	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5754,399	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	6606,934	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	7585,776	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	8709,636	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	10000,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

La resistencia a la pulverización y la fuerza de compresión de las tabletas se determinaron como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resistencia de las tabletas a la pulverización como una función de la fuerza de compresión para los experimentos.

	Exp. 1		Exp. 2		Exp. 3		Exp. 4		Exp. 5	
	CF ¹ (kN)	TRC ² (N)	CF (kN)	TRC (N)						
	3,4	48,6	2,3	25,4	3,4	53,1	2,3	24,5	2,6	31,1
	4,8	85,4	3,6	47,2	5,5	94,6	3,5	43,3	3,6	49,8
55	8,2	139,0	5,9	81,8	8,5	142,7	5,9	78,5	5,7	87,2
	11,3	180,6	9,2	122,6	9,6	164,1	9,6	123,6	7,7	116,9
	14,8	208,8	14,3	153,6	12,4	185,6	13,9	148,3	10,5	160,2
	17,1	226,8	16,6	168,3	15,1	210,6	16,6	161,2	12,6	180,9
60	-	-	-	-	-	-	-	-	15,3	189,4
	-	-	-	-	-	-	-	-	17,0	195,3

1) CF: Fuerza de compresión. 2) TRC: Resistencia de las tabletas a la pulverización.

El tiempo de desintegración y la fuerza de compresión de las tabletas se determinaron como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Tiempo de desintegración de las tabletas como una función de la fuerza de compresión para los experimentos.

	Exp. 1		Exp. 2		Exp. 3		Exp. 4		Exp. 5	
	CF ¹ (kN)	TDT ² (min)	CF (kN)	TDT (min)						
5	3,4	4,8	2,3	5,1	3,4	5,7	2,3	3,9	2,6	3,5
	4,8	6,7	3,6	7,4	5,5	7,2	3,5	5,9	3,6	5,1
	8,2	8,1	5,9	9,4	8,5	8,1	5,9	7,9	5,7	6,6
10	11,3	7,8	9,2	9,2	9,6	7,4	9,6	8,7	7,7	7,4
	14,8	8,1	14,3	10,2	12,4	8,8	13,9	10,2	10,5	8,6
	17,1	8,7	16,6	10,8	15,1	8,0	16,6	11,4	12,6	8,7
	-	-	-	-	-	-	-	-	15,3	8,8
15	-	-	-	-	-	-	-	-	17,0	8,0

1) CF: Fuerza de compresión. 2) TDT: Tiempo de desintegración de las tabletas.

La friabilidad de las tabletas se determinó como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. La friabilidad de las tabletas del experimento 1-5 se encontró que es <0,2 % (p/p).

Estos resultados muestran que para cada una de las tres composiciones A, B y C, el tiempo usado para mezclar la mezcla de estearato de magnesio y SNAC (4, 20, o 40 minutos) antes de la granulación no influyó sobre el tamaño de los gránulos (véase la tabla 3) mientras que el grado de granulación se incrementó con el aumento del tiempo de mezclado. Además, la resistencia a la pulverización (véase la tabla 4), el tiempo de desintegración (véase la tabla 5) y la friabilidad (<0,2 % (p/p)) de las tabletas del experimento 1-5 no fueron influenciados por el tiempo de mezclado usado para mezclar el estearato de magnesio y SNAC antes de la granulación.

Ejemplo 2: Preparación y caracterización de composiciones preparadas mediante el uso de diferentes métodos de granulación

Las composiciones de tabletas que contenían los componentes mostrados en la tabla 6 se prepararon mediante el uso de diferentes métodos de preparación.

Tabla 6. Composición de las tabletas

Componentes	Fracción de gránulos/ Extragranular	Tipo de composición D	Tipo de composición E
SNAC		300 mg/tableta	300 mg/tableta
Estearato de magnesio	Primera fracción de gránulos	7,7 mg/tableta	7,7 mg/tableta
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)		Ninguna	57 mg/tableta
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	Segunda fracción de gránulos	90 mg/tableta	33 mg/tableta
Povidona K 90 (Kollidon 90F)		8 mg/tableta	8 mg/tableta
Estearato de magnesio	Extragranular	2 mg/tableta	2 mg/tableta
Peso de la tableta		407,7 mg	407,7 mg

Las tabletas con el tipo de composición E se obtuvieron mediante la preparación de dos fracciones de gránulos mediante granulación por vía seca; la primera fracción de gránulos contenía el agente de suministro SNAC, celulosa microcristalina y estearato de magnesio al 2,1 % y la segunda fracción de gránulos contenía celulosa microcristalina y povidona. Un procedimiento de mezclado en dos etapas se realizó para la primera fracción de gránulos, es decir que contenían SNAC, antes del proceso de granulación por vía seca: En la primera etapa de mezclado se mezclaron SNAC y estearato de magnesio durante 50 minutos a 25 rpm y en la segunda etapa de mezclado se añadió celulosa microcristalina a la mezcla de SNAC/estearato de magnesio y se mezcló durante otros 5, 20, o 25 min a 25 rpm; por lo tanto, el proceso de lubricación se realizó para un total de 55, 70, o 75 minutos, respectivamente, a 25 rpm antes de la granulación por vía seca. Para la segunda fracción de gránulos, es decir que contenían celulosa microcristalina y povidona el mezclado se realizó durante 40 min a 25 rpm, antes de la granulación por vía seca. La granulación por vía seca se llevó a cabo como se describe en la sección de Métodos generales de Preparación. Las partículas <90 µm se retiraron de la primera fracción de gránulos antes de pesar y mezclar con la segunda fracción de gránulos y estearato de magnesio extragranular. Las dos fracciones de gránulos se mezclaron durante 10 min a 25 rpm antes de mezclar el estearato de magnesio extragranular con las dos fracciones de gránulos durante 2 minutos adicionales a 25 rpm antes del proceso de formación de tabletas. Las tabletas se prepararon como se describe en la sección de Métodos generales de Preparación.

Las tabletas con el Tipo de composición D se produjeron mediante la preparación de dos fracciones de gránulos mediante granulación por vía seca; la primera fracción de gránulos contenía el agente de suministro SNAC y estearato de magnesio al 2,5 % y la segunda fracción de gránulos contenía celulosa microcristalina y povidona. SNAC y estearato de magnesio se mezclaron durante 20, 50, o 75 min, respectivamente, a 25 rpm antes de la granulación por vía seca. Para la segunda fracción de gránulos, es decir que contenía celulosa microcristalina y povidona, el mezclado se realizó durante 20 min a 25 rpm, antes de la granulación por vía seca. La granulación por vía seca se llevó a cabo como se describe en la sección de Métodos generales de Preparación. Las partículas <90 µm se retiraron de la primera fracción de gránulos antes de pesar y mezclar con la segunda fracción de gránulos y estearato de magnesio extragranular. Las dos fracciones de gránulos se mezclaron durante 10 min a 25 rpm antes de mezclar el estearato de magnesio extragranular con las dos fracciones de gránulos durante 2 minutos adicionales a 25 rpm antes del proceso de formación de tabletas. Las tabletas se prepararon como se describe en la sección de Métodos generales de Preparación.

El tiempo de mezclado antes de la granulación de la primera fracción de gránulos para cada experimento se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Preparación de la primera fracción de gránulos

	Exp. V	Exp. VI	Exp. VII	Exp. VIII	Exp. IX	Exp. X
Tipo de composición	D	D	D	E	E	E
Primer tiempo de mezclado ¹ (min)	75	20	50	50	50	50
Segundo tiempo de mezclado ² (min)				25	5	20
Tiempo total de mezclado del lubricante intragranular (min)	75	20	50	75	55	70
1) El primer tiempo de mezclado es el tiempo de mezclado del potenciador y el lubricante solamente. 2) El segundo tiempo de mezclado es el tiempo de mezclado de la mezcla del potenciador/lubricante y celulosa microcristalina.						

Las primeras fracciones de gránulos se caracterizaron mediante difracción de láser como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. Los resultados se muestran en las Tablas 8-13 como una función de la fuerza de compactación de los rodillos que se usó para preparar la primera fracción de gránulos.

Tabla 8. Tamaños de partícula de la primera fracción de gránulos para el experimento V (tiempo de mezclado de 75 min antes de la granulación) determinados mediante difracción de láser y mostrados como una función de la fuerza de compactación de los rodillos.

Tamaño (µm)	Volumen en % (v/v)			
	Exp. V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0,011	0,00	0,00	0,00	0,00
0,013	0,00	0,00	0,00	0,00
0,015	0,00	0,00	0,00	0,00
0,017	0,00	0,00	0,00	0,00
0,020	0,00	0,00	0,00	0,00
0,023	0,00	0,00	0,00	0,00
0,026	0,00	0,00	0,00	0,00
0,030	0,00	0,00	0,00	0,00
0,035	0,00	0,00	0,00	0,00
0,040	0,00	0,00	0,00	0,00
0,046	0,00	0,00	0,00	0,00
0,052	0,00	0,00	0,00	0,00
0,060	0,00	0,00	0,00	0,00
0,069	0,00	0,00	0,00	0,00
0,079	0,00	0,00	0,00	0,00
0,091	0,00	0,00	0,00	0,00
0,105	0,00	0,00	0,00	0,00
0,120	0,00	0,00	0,00	0,00
0,138	0,00	0,00	0,00	0,00
0,158	0,00	0,00	0,00	0,00
0,182	0,00	0,00	0,00	0,00
0,209	0,00	0,00	0,00	0,00
0,240	0,00	0,00	0,00	0,00
0,275	0,00	0,00	0,00	0,00
0,316	0,00	0,00	0,00	0,00
0,363	0,00	0,00	0,00	0,00
0,417	0,00	0,00	0,00	0,00

ES 2 715 308 T3

	0,479	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,550	0,02	0,00	0,00	0,00
5	0,631	0,09	0,05	0,00	0,05
	0,724	0,15	0,12	0,02	0,13
	0,832	0,24	0,23	0,07	0,23
	0,955	0,34	0,33	0,11	0,33
	1,096	0,47	0,46	0,16	0,45
10	1,259	0,63	0,60	0,19	0,59
	1,445	0,81	0,76	0,25	0,73
	1,660	1,03	0,93	0,41	0,90
	1,905	1,27	1,11	0,54	1,07
	2,188	1,53	1,30	0,66	1,24
15	2,512	1,80	1,47	0,76	1,40
	2,884	2,07	1,63	0,84	1,55
	3,311	2,31	1,76	0,89	1,68
	3,802	2,51	1,86	0,92	1,77
	4,365	2,65	1,91	0,93	1,83
20	5,012	2,71	1,91	0,92	1,84
	5,754	2,67	1,86	0,89	1,80
	6,607	2,56	1,77	0,84	1,72
	7,586	2,35	1,63	0,79	1,60
	8,710	2,09	1,46	0,74	1,45
25	10,000	1,78	1,27	0,68	1,28
	11,482	1,47	1,08	0,63	1,11
	13,183	1,16	0,90	0,59	0,95
	15,136	0,89	0,76	0,57	0,82
	17,378	0,68	0,66	0,56	0,73
30	19,953	0,55	0,61	0,57	0,68
	22,909	0,48	0,61	0,61	0,69
	26,303	0,47	0,65	0,68	0,73
	30,200	0,50	0,73	0,76	0,80
	34,674	0,55	0,82	0,85	0,89
35	39,811	0,62	0,93	0,96	0,98
	45,709	0,69	1,05	1,08	1,06
	52,481	0,76	1,18	1,20	1,15
	60,256	0,84	1,33	1,35	1,24
	69,183	0,94	1,49	1,52	1,34
40	79,433	1,06	1,68	1,71	1,48
	91,201	1,23	1,91	1,95	1,66
	104,713	1,44	2,18	2,24	1,87
	120,226	1,69	2,48	2,57	2,12
	138,038	1,99	2,84	2,97	2,39
45	158,489	2,31	3,24	3,42	2,67
	181,970	2,63	3,69	3,92	2,96
	208,930	2,92	4,16	4,44	3,23
	239,883	3,15	4,63	4,95	3,50
50	275,423	3,30	5,03	5,37	3,74
	316,228	3,36	5,31	5,67	3,93
	363,078	3,32	5,37	5,75	4,05
	416,869	3,20	5,16	5,60	4,06
	478,630	3,04	4,63	5,21	3,96
55	549,541	2,90	3,80	4,62	3,75
	630,957	2,81	2,76	3,92	3,45
	724,436	2,80	1,63	3,21	3,11
	831,764	2,83	0,80	2,57	2,75
	954,993	2,84	0,60	2,04	2,39
60	1096,478	2,74	0,40	1,61	2,02
	1258,925	2,44	0,25	1,24	1,73
	1445,440	1,94	0,14	0,88	1,39
	1659,570	1,14	0,07	0,49	0,82
	1905,461	0,28	0,01	0,12	0,20
65	2187,762	0,00	0,00	0,00	0,00
	2511,886	0,00	0,00	0,00	0,00

ES 2 715 308 T3

5	2884,032	0,00	0,00	0,00	0,00
	3311,311	0,00	0,00	0,00	0,00
	3801,894	0,00	0,00	0,00	0,00
	4365,158	0,00	0,00	0,00	0,00
	5011,872	0,00	0,00	0,00	0,00
	5754,399	0,00	0,00	0,00	0,00
	6606,934	0,00	0,00	0,00	0,00
	7585,776	0,00	0,00	0,00	0,00
10	8709,636	0,00	0,00	0,00	0,00
	10000,000	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 9. Tamaños de partícula de la primera fracción de gránulos para el experimento VI (tiempo de mezclado de 20 min antes de la granulación) determinados mediante difracción de láser y mostrados como una función de la fuerza de compactación de los rodillos.

Tamaño (µm)	Volumen en % (v/v)			
	Exp. VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
20	0,011	0,00	0,00	0,00
	0,013	0,00	0,00	0,00
	0,015	0,00	0,00	0,00
	0,017	0,00	0,00	0,00
	0,020	0,00	0,00	0,00
25	0,023	0,00	0,00	0,00
	0,026	0,00	0,00	0,00
	0,030	0,00	0,00	0,00
	0,035	0,00	0,00	0,00
	0,040	0,00	0,00	0,00
30	0,046	0,00	0,00	0,00
	0,052	0,00	0,00	0,00
	0,060	0,00	0,00	0,00
	0,069	0,00	0,00	0,00
35	0,079	0,00	0,00	0,00
	0,091	0,00	0,00	0,00
	0,105	0,00	0,00	0,00
	0,120	0,00	0,00	0,00
	0,138	0,00	0,00	0,00
40	0,158	0,00	0,00	0,00
	0,182	0,00	0,00	0,00
	0,209	0,00	0,00	0,00
	0,240	0,00	0,00	0,00
	0,275	0,00	0,00	0,00
45	0,316	0,00	0,00	0,00
	0,363	0,00	0,00	0,00
	0,417	0,00	0,00	0,00
	0,479	0,00	0,00	0,00
	0,550	0,00	0,00	0,00
50	0,631	0,07	0,05	0,00
	0,724	0,17	0,12	0,02
	0,832	0,30	0,22	0,07
	0,955	0,43	0,30	0,10
	1,096	0,59	0,39	0,15
55	1,259	0,77	0,49	0,18
	1,445	0,97	0,59	0,23
	1,660	1,19	0,69	0,37
	1,905	1,43	0,80	0,50
	2,188	1,67	0,90	0,61
60	2,512	1,92	1,00	0,70
	2,884	2,14	1,08	0,77
	3,311	2,33	1,15	0,82
	3,802	2,48	1,20	0,85
	4,365	2,55	1,23	0,85
65	5,012	2,55	1,23	0,84

ES 2 715 308 T3

	5,754	2,47	1,20	0,82	0,76
	6,607	2,32	1,15	0,79	0,74
	7,586	2,10	1,07	0,75	0,71
	8,710	1,84	0,98	0,70	0,68
5	10,000	1,55	0,87	0,67	0,65
	11,482	1,27	0,77	0,63	0,62
	13,183	1,01	0,67	0,61	0,61
	15,136	0,80	0,60	0,60	0,60
	17,378	0,66	0,56	0,61	0,62
10	19,953	0,58	0,55	0,64	0,65
	22,909	0,56	0,58	0,69	0,70
	26,303	0,59	0,63	0,76	0,78
	30,200	0,65	0,71	0,85	0,87
	34,674	0,73	0,81	0,95	0,98
15	39,811	0,82	0,92	1,07	1,10
	45,709	0,92	1,03	1,21	1,24
	52,481	1,03	1,16	1,36	1,39
	60,256	1,15	1,30	1,54	1,55
	69,183	1,30	1,46	1,73	1,74
20	79,433	1,49	1,65	1,96	1,95
	91,201	1,71	1,88	2,21	2,18
	104,713	1,98	2,17	2,51	2,46
	120,226	2,30	2,51	2,86	2,77
	138,038	2,65	2,93	3,26	3,13
25	158,489	3,03	3,42	3,70	3,54
	181,970	3,42	3,96	4,22	4,01
	208,930	3,80	4,52	4,76	4,50
	239,883	4,14	5,06	5,32	5,01
	275,423	4,38	5,51	5,82	5,47
30	316,228	4,49	5,80	6,20	5,81
	363,078	4,43	5,85	6,35	5,95
	416,869	4,16	5,63	6,21	5,83
	478,630	3,70	5,14	5,74	5,43
	549,541	3,09	4,42	4,96	4,78
35	630,957	2,40	3,57	3,96	3,96
	724,436	1,70	2,70	2,86	3,10
	831,764	1,08	1,91	1,81	2,31
	954,993	0,66	1,28	0,92	1,66
40	1096,478	0,54	0,80	0,26	1,16
	1258,925	0,42	0,47	0,08	0,79
	1445,440	0,31	0,24	0,01	0,52
	1659,570	0,16	0,11	0,00	0,27
	1905,461	0,04	0,03	0,00	0,06
45	2187,762	0,00	0,00	0,00	0,00
	2511,886	0,00	0,00	0,00	0,00
	2884,032	0,00	0,00	0,00	0,00
	3311,311	0,00	0,00	0,00	0,00
	3801,894	0,00	0,00	0,00	0,00
50	4365,158	0,00	0,00	0,00	0,00
	5011,872	0,00	0,00	0,00	0,00
	5754,399	0,00	0,00	0,00	0,00
	6606,934	0,00	0,00	0,00	0,00
	7585,776	0,00	0,00	0,00	0,00
55	8709,636	0,00	0,00	0,00	0,00
	10000,000	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 10. Tamaños de partículas de la primera fracción de gránulos para el experimento VII (tiempo de mezclado de 50 min antes de la granulación) determinados mediante difracción de láser y mostrados como una función de la fuerza de compactación de los rodillos.

Tamaño (µm)	Volumen en % (v/v)		
	Exp. VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0,011	0,00	0,00	0,00
0,013	0,00	0,00	0,00
0,015	0,00	0,00	0,00

ES 2 715 308 T3

	0,017	0,00	0,00	0,00
	0,020	0,00	0,00	0,00
	0,023	0,00	0,00	0,00
5	0,026	0,00	0,00	0,00
	0,030	0,00	0,00	0,00
	0,035	0,00	0,00	0,00
	0,040	0,00	0,00	0,00
	0,046	0,00	0,00	0,00
10	0,052	0,00	0,00	0,00
	0,060	0,00	0,00	0,00
	0,069	0,00	0,00	0,00
	0,079	0,00	0,00	0,00
	0,091	0,00	0,00	0,00
15	0,105	0,00	0,00	0,00
	0,120	0,00	0,00	0,00
	0,138	0,00	0,00	0,00
	0,158	0,00	0,00	0,00
20	0,182	0,00	0,00	0,00
	0,209	0,00	0,00	0,00
	0,240	0,00	0,00	0,00
	0,275	0,00	0,00	0,00
	0,316	0,00	0,00	0,00
25	0,363	0,00	0,00	0,00
	0,417	0,00	0,00	0,00
	0,479	0,00	0,00	0,00
	0,550	0,00	0,00	0,00
	0,631	0,07	0,03	0,00
30	0,724	0,17	0,10	0,02
	0,832	0,30	0,22	0,07
	0,955	0,43	0,32	0,10
	1,096	0,59	0,43	0,15
	1,259	0,76	0,54	0,18
35	1,445	0,95	0,66	0,23
	1,660	1,16	0,78	0,38
	1,905	1,39	0,89	0,51
	2,188	1,63	1,00	0,63
	2,512	1,86	1,10	0,72
40	2,884	2,07	1,19	0,79
	3,311	2,25	1,26	0,84
	3,802	2,39	1,30	0,87
	4,365	2,46	1,32	0,88
	5,012	2,46	1,32	0,87
45	5,754	2,38	1,28	0,84
	6,607	2,24	1,22	0,81
	7,586	2,02	1,14	0,77
	8,710	1,77	1,05	0,74
	10,000	1,49	0,95	0,70
50	11,482	1,22	0,85	0,67
	13,183	0,96	0,76	0,65
	15,136	0,76	0,70	0,64
	17,378	0,62	0,66	0,65
55	19,953	0,54	0,66	0,69
	22,909	0,52	0,69	0,74
	26,303	0,55	0,75	0,82
	30,200	0,62	0,84	0,92
	34,674	0,70	0,95	1,03
60	39,811	0,79	1,07	1,16
	45,709	0,88	1,21	1,30
	52,481	0,99	1,36	1,46
	60,256	1,10	1,53	1,64
	69,183	1,24	1,72	1,84
65	79,433	1,41	1,94	2,08
	91,201	1,63	2,20	2,36

ES 2 715 308 T3

	104,713	1,90	2,51	2,69
	120,226	2,21	2,86	3,07
	138,038	2,57	3,26	3,50
5	158,489	2,94	3,71	3,97
	181,970	3,33	4,21	4,46
	208,930	3,69	4,71	4,95
	239,883	3,98	5,20	5,39
	275,423	4,17	5,60	5,73
10	316,228	4,22	5,84	5,90
	363,078	4,10	5,85	5,85
	416,869	3,82	5,56	5,55
	478,630	3,40	4,95	5,00
	549,541	2,91	4,06	4,25
15	630,957	2,41	2,98	3,39
	724,436	1,98	1,86	2,51
	831,764	1,64	0,75	1,72
	954,993	1,39	0,10	1,07
	1096,478	1,23	0,00	0,59
20	1258,925	1,12	0,00	0,32
	1445,440	0,91	0,00	0,20
	1659,570	0,54	0,00	0,10
	1905,461	0,13	0,00	0,03
	2187,762	0,00	0,00	0,00
25	2511,886	0,00	0,00	0,00
	2884,032	0,00	0,00	0,00
	3311,311	0,00	0,00	0,00
	3801,894	0,00	0,00	0,00
	4365,158	0,00	0,00	0,00
30	5011,872	0,00	0,00	0,00
	5754,399	0,00	0,00	0,00
	6606,934	0,00	0,00	0,00
	7585,776	0,00	0,00	0,00
35	8709,636	0,00	0,00	0,00
	10000,000	0,00	0,00	0,00

Tabla 11. Tamaños de partículas de la primera fracción de gránulos para el experimento VIII (tiempo de mezclado de 75 min antes de la granulación) determinados mediante difracción de láser y mostrados como una función de la fuerza de compactación de los rodillos.

Tamaño (µm)	Volumen en % (v/v)			
	Exp. VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
45	0,011	0,00	0,00	0,00
	0,013	0,00	0,00	0,00
	0,015	0,00	0,00	0,00
	0,017	0,00	0,00	0,00
	0,020	0,00	0,00	0,00
50	0,023	0,00	0,00	0,00
	0,026	0,00	0,00	0,00
	0,030	0,00	0,00	0,00
	0,035	0,00	0,00	0,00
	0,040	0,00	0,00	0,00
55	0,046	0,00	0,00	0,00
	0,052	0,00	0,00	0,00
	0,060	0,00	0,00	0,00
	0,069	0,00	0,00	0,00
	0,079	0,00	0,00	0,00
60	0,091	0,00	0,00	0,00
	0,105	0,00	0,00	0,00
	0,120	0,00	0,00	0,00
	0,138	0,00	0,00	0,00
	0,158	0,00	0,00	0,00
65	0,182	0,00	0,00	0,00
	0,209	0,00	0,00	0,00

ES 2 715 308 T3

	0,240	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,275	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,316	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,363	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,417	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,479	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,550	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,631	0,07	0,06	0,02	0,01
10	0,724	0,18	0,13	0,06	0,08
	0,832	0,31	0,23	0,09	0,14
	0,955	0,44	0,32	0,13	0,23
	1,096	0,59	0,43	0,16	0,30
	1,259	0,75	0,54	0,20	0,39
15	1,445	0,93	0,65	0,25	0,47
	1,660	1,13	0,77	0,40	0,56
	1,905	1,33	0,89	0,53	0,65
	2,188	1,54	1,01	0,65	0,73
	2,512	1,75	1,12	0,75	0,81
20	2,884	1,93	1,22	0,83	0,89
	3,311	2,09	1,30	0,89	0,95
	3,802	2,20	1,35	0,92	0,99
	4,365	2,26	1,38	0,93	1,02
	5,012	2,25	1,38	0,92	1,04
25	5,754	2,18	1,35	0,89	1,03
	6,607	2,06	1,30	0,86	1,00
	7,586	1,88	1,22	0,81	0,96
	8,710	1,67	1,13	0,77	0,90
	10,000	1,45	1,04	0,73	0,84
30	11,482	1,25	0,96	0,71	0,78
	13,183	1,07	0,89	0,69	0,74
	15,136	0,94	0,86	0,70	0,72
	17,378	0,88	0,87	0,73	0,74
	19,953	0,88	0,92	0,79	0,78
35	22,909	0,95	1,02	0,87	0,86
	26,303	1,08	1,15	0,97	0,97
	30,200	1,23	1,31	1,10	1,10
	34,674	1,41	1,47	1,24	1,23
40	39,811	1,57	1,63	1,38	1,36
	45,709	1,73	1,77	1,53	1,48
	52,481	1,86	1,90	1,67	1,59
	60,256	1,96	2,00	1,81	1,69
	69,183	2,04	2,10	1,93	1,78
45	79,433	2,10	2,18	2,05	1,87
	91,201	2,16	2,28	2,18	1,96
	104,713	2,23	2,39	2,31	2,06
	120,226	2,32	2,55	2,48	2,20
	138,038	2,45	2,75	2,70	2,39
50	158,489	2,62	3,02	3,00	2,65
	181,970	2,85	3,35	3,42	3,02
	208,930	3,11	3,74	3,94	3,50
	239,883	3,41	4,18	4,57	4,09
	275,423	3,69	4,60	5,22	4,73
55	316,228	3,91	4,95	5,82	5,34
	363,078	4,00	5,13	6,23	5,80
	416,869	3,91	5,07	6,33	6,00
	478,630	3,60	4,72	6,02	5,85
	549,541	3,09	4,08	5,28	5,33
60	630,957	2,43	3,21	4,20	4,50
	724,436	1,68	2,24	2,87	3,49
	831,764	0,98	1,28	1,60	2,45
	954,993	0,58	0,47	0,90	1,52
	1096,478	0,44	0,13	0,53	0,80
65	1258,925	0,31	0,00	0,28	0,35
	1445,440	0,21	0,00	0,11	0,19
	1659,570	0,10	0,00	0,01	0,08

ES 2 715 308 T3

5	1905,461	0,03	0,00	0,00	0,02
	2187,762	0,00	0,00	0,00	0,00
	2511,886	0,00	0,00	0,00	0,00
	2884,032	0,00	0,00	0,00	0,00
	3311,311	0,00	0,00	0,00	0,00
	3801,894	0,00	0,00	0,00	0,00
	4365,158	0,00	0,00	0,00	0,00
	5011,872	0,00	0,00	0,00	0,00
10	5754,399	0,00	0,00	0,00	0,00
	6606,934	0,00	0,00	0,00	0,00
	7585,776	0,00	0,00	0,00	0,00
	8709,636	0,00	0,00	0,00	0,00
15	10000,000	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 12. Tamaños de partículas de la primera fracción de gránulos para el experimento IX (tiempo de mezclado de 55 min antes de la granulación) determinados mediante difracción de láser y mostrados como una función de la fuerza de compactación de los rodillos.

Tamaño (µm)	Volumen en % (v/v)			
	Exp. IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0,011	0,00	0,00	0,00	0,00
0,013	0,00	0,00	0,00	0,00
25	0,015	0,00	0,00	0,00
	0,017	0,00	0,00	0,00
	0,020	0,00	0,00	0,00
	0,023	0,00	0,00	0,00
	0,026	0,00	0,00	0,00
30	0,030	0,00	0,00	0,00
	0,035	0,00	0,00	0,00
	0,040	0,00	0,00	0,00
	0,046	0,00	0,00	0,00
	0,052	0,00	0,00	0,00
35	0,060	0,00	0,00	0,00
	0,069	0,00	0,00	0,00
	0,079	0,00	0,00	0,00
	0,091	0,00	0,00	0,00
40	0,105	0,00	0,00	0,00
	0,120	0,00	0,00	0,00
	0,138	0,00	0,00	0,00
	0,158	0,00	0,00	0,00
	0,182	0,00	0,00	0,00
45	0,209	0,00	0,00	0,00
	0,240	0,00	0,00	0,00
	0,275	0,00	0,00	0,00
	0,316	0,00	0,00	0,00
	0,363	0,00	0,00	0,00
50	0,417	0,00	0,00	0,00
	0,479	0,00	0,00	0,00
	0,550	0,00	0,00	0,00
	0,631	0,06	0,05	0,00
	0,724	0,15	0,12	0,05
55	0,832	0,27	0,21	0,13
	0,955	0,38	0,29	0,23
	1,096	0,53	0,37	0,31
	1,259	0,69	0,47	0,40
	1,445	0,86	0,56	0,48
60	1,660	1,06	0,65	0,56
	1,905	1,26	0,75	0,63
	2,188	1,47	0,84	0,70
	2,512	1,67	0,93	0,76
	2,884	1,86	1,00	0,81
65	3,311	2,01	1,06	0,85
	3,802	2,12	1,10	0,89

ES 2 715 308 T3

	4,365	2,18	1,13	0,90	0,79
	5,012	2,18	1,13	0,91	0,79
	5,754	2,11	1,11	0,90	0,78
5	6,607	1,98	1,07	0,88	0,76
	7,586	1,81	1,02	0,85	0,73
	8,710	1,60	0,95	0,81	0,69
	10,000	1,38	0,89	0,77	0,66
	11,482	1,18	0,83	0,74	0,64
10	13,183	1,01	0,78	0,71	0,63
	15,136	0,89	0,76	0,71	0,63
	17,378	0,83	0,77	0,73	0,66
	19,953	0,84	0,82	0,78	0,70
	22,909	0,92	0,90	0,86	0,78
15	26,303	1,05	1,02	0,96	0,87
	30,200	1,21	1,16	1,09	0,98
	34,674	1,39	1,31	1,22	1,11
	39,811	1,56	1,47	1,36	1,25
	45,709	1,72	1,63	1,50	1,39
20	52,481	1,86	1,77	1,64	1,54
	60,256	1,98	1,91	1,77	1,69
	69,183	2,07	2,04	1,88	1,83
	79,433	2,15	2,16	2,00	1,98
	91,201	2,22	2,28	2,11	2,12
25	104,713	2,32	2,43	2,24	2,27
	120,226	2,44	2,60	2,39	2,44
	138,038	2,60	2,83	2,60	2,66
	158,489	2,80	3,13	2,90	2,94
30	181,970	3,05	3,52	3,31	3,33
	208,930	3,33	4,01	3,84	3,82
	239,883	3,62	4,58	4,48	4,44
	275,423	3,87	5,16	5,16	5,12
	316,228	4,03	5,67	5,80	5,78
35	363,078	4,05	5,98	6,24	6,29
	416,869	3,90	5,98	6,38	6,53
	478,630	3,56	5,57	6,11	6,39
	549,541	3,06	4,75	5,41	5,83
	630,957	2,44	3,56	4,38	4,90
40	724,436	1,79	2,19	3,13	3,74
	831,764	1,18	0,73	1,87	2,52
	954,993	0,66	0,00	0,75	1,42
	1096,478	0,33	0,00	0,12	0,56
	1258,925	0,22	0,00	0,00	0,19
45	1445,440	0,14	0,00	0,00	0,02
	1659,570	0,07	0,00	0,00	0,00
	1905,461	0,02	0,00	0,00	0,00
	2187,762	0,00	0,00	0,00	0,00
	2511,886	0,00	0,00	0,00	0,00
50	2884,032	0,00	0,00	0,00	0,00
	3311,311	0,00	0,00	0,00	0,00
	3801,894	0,00	0,00	0,00	0,00
	4365,158	0,00	0,00	0,00	0,00
	5011,872	0,00	0,00	0,00	0,00
55	5754,399	0,00	0,00	0,00	0,00
	6606,934	0,00	0,00	0,00	0,00
	7585,776	0,00	0,00	0,00	0,00
	8709,636	0,00	0,00	0,00	0,00
60	10000,000	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 13. Tamaños de partículas de la primera fracción de gránulos para el experimento X (tiempo de mezclado de 70 min antes de la granulación) determinados mediante difracción de láser y mostrados como una función de la fuerza de compactación de los rodillos.

65

ES 2 715 308 T3

	Tamaño (μm)	Volumen en % (v/v)		
		Exp. X		
		4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
5	0,011	0,00	0,00	0,00
	0,013	0,00	0,00	0,00
	0,015	0,00	0,00	0,00
	0,017	0,00	0,00	0,00
	0,020	0,00	0,00	0,00
10	0,023	0,00	0,00	0,00
	0,026	0,00	0,00	0,00
	0,030	0,00	0,00	0,00
	0,035	0,00	0,00	0,00
	0,040	0,00	0,00	0,00
15	0,046	0,00	0,00	0,00
	0,052	0,00	0,00	0,00
	0,060	0,00	0,00	0,00
	0,069	0,00	0,00	0,00
	0,079	0,00	0,00	0,00
20	0,091	0,00	0,00	0,00
	0,105	0,00	0,00	0,00
	0,120	0,00	0,00	0,00
	0,138	0,00	0,00	0,00
	0,158	0,00	0,00	0,00
25	0,182	0,00	0,00	0,00
	0,209	0,00	0,00	0,00
	0,240	0,00	0,00	0,00
	0,275	0,00	0,00	0,00
	0,316	0,00	0,00	0,00
30	0,363	0,00	0,00	0,00
	0,417	0,00	0,00	0,00
	0,479	0,00	0,00	0,00
	0,550	0,00	0,00	0,00
35	0,631	0,07	0,05	0,00
	0,724	0,16	0,11	0,00
	0,832	0,28	0,19	0,00
	0,955	0,40	0,26	0,00
	1,096	0,54	0,34	0,00
40	1,259	0,70	0,43	0,00
	1,445	0,88	0,52	0,01
	1,660	1,06	0,61	0,12
	1,905	1,26	0,69	0,30
	2,188	1,46	0,78	0,45
45	2,512	1,65	0,86	0,58
	2,884	1,82	0,94	0,67
	3,311	1,96	1,00	0,74
	3,802	2,06	1,04	0,77
	4,365	2,10	1,07	0,77
50	5,012	2,09	1,08	0,75
	5,754	2,02	1,06	0,71
	6,607	1,89	1,03	0,66
	7,586	1,73	0,99	0,62
	8,710	1,54	0,93	0,58
55	10,000	1,35	0,87	0,55
	11,482	1,18	0,81	0,54
	13,183	1,03	0,77	0,54
	15,136	0,93	0,74	0,56
	17,378	0,89	0,75	0,60
60	19,953	0,92	0,78	0,65
	22,909	1,00	0,85	0,71
	26,303	1,12	0,95	0,79
	30,200	1,28	1,08	0,89
	34,674	1,46	1,22	1,00
65	39,811	1,63	1,37	1,13
	45,709	1,78	1,52	1,26

ES 2 715 308 T3

5	52,481	1,91	1,67	1,39
	60,256	2,02	1,80	1,52
	69,183	2,09	1,92	1,64
	79,433	2,15	2,03	1,76
	91,201	2,20	2,14	1,87
	104,713	2,27	2,26	2,01
	120,226	2,36	2,43	2,18
	138,038	2,49	2,65	2,42
10	158,489	2,66	2,96	2,74
	181,970	2,87	3,36	3,20
	208,930	3,10	3,84	3,77
	239,883	3,31	4,36	4,45
	275,423	3,47	4,86	5,18
15	316,228	3,54	5,24	5,87
	363,078	3,46	5,42	6,40
	416,869	3,25	5,34	6,66
	478,630	2,91	4,97	6,55
20	549,541	2,50	4,35	6,07
	630,957	2,10	3,58	5,27
	724,436	1,77	2,78	4,26
	831,764	1,54	2,07	3,19
	954,993	1,39	1,50	2,18
25	1096,478	1,39	1,08	1,32
	1258,925	1,26	0,78	0,68
	1445,440	1,01	0,54	0,33
	1659,570	0,60	0,29	0,13
	1905,461	0,14	0,07	0,03
30	2187,762	0,00	0,00	0,00
	2511,886	0,00	0,00	0,00
	2884,032	0,00	0,00	0,00
	3311,311	0,00	0,00	0,00
	3801,894	0,00	0,00	0,00
35	4365,158	0,00	0,00	0,00
	5011,872	0,00	0,00	0,00
	5754,399	0,00	0,00	0,00
	6606,934	0,00	0,00	0,00
	7585,776	0,00	0,00	0,00
40	8709,636	0,00	0,00	0,00
	10000,000	0,00	0,00	0,00

La resistencia de las tabletas a la pulverización se determinó como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. Los resultados se muestran en las Tablas 14-17 como una función de la fuerza de compresión que se usó para preparar las tabletas y como una función de la fuerza de compactación de los rodillos que se usó para preparar la primera fracción de gránulos.

Tabla 14. Resistencia de las tabletas a la pulverización como una función de la fuerza de compresión para el experimento V y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 75 minutos antes de la granulación, Tipo de composición D).

	Exp. V - 4 kN/cm		Exp. V - 7 kN/cm		Exp. V - 13 kN/cm	
	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)
55	2,7	32	2,5	27	2,3	18
	3,6	44	4,4	48	3,4	28
	5,5	72	6,1	68	5,2	45
	7,8	100	8,4	89	6,9	64
60	9,3	118	10,2	107	8,9	84
	10,2	128	11,7	120	10,7	94
	10,8	132	13,2	135	11,7	99
	11,8	143	-	-	13,6	108
65	12,9	149	-	-	-	-

Tabla 15. Resistencia de las tabletas a la pulverización como una función de la fuerza de compresión para el experimento VI y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 20 min antes de la granulación, Tipo de composición D).

Exp. VI - 4 kN/cm		Exp. VI - 7 kN/cm		Exp. VI - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)
3,0	41	2,8	27	3,0	16
4,2	56	3,4	36	4,3	25
5,3	72	4,7	54	5,9	34
6,6	90	5,8	63	8,2	49
8,2	106	7,1	83	9,8	57
10,6	134	9,1	102	11,6	64
12,0	146	10,3	113	12,8	70
13,3	152	11,5	125	13,5	72
-	-	13,4	134	-	-

Tabla 16. Resistencia de las tabletas a la pulverización como una función de la fuerza de compresión para el experimento VIII y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 75 min antes de la granulación, Tipo de composición E).

Exp. VIII - 4 kN/cm		Exp. VIII - 7 kN/cm		Exp. VIII - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)
2,9	43	2,4	26	2,7	21
3,8	54	3,4	37	3,9	32
4,6	70	4,4	51	5,2	47
5,5	83	5,8	67	7,5	67
7,0	105	7,9	94	10,2	86
8,2	123	10,4	117	12,2	96
10,2	145	12,2	124	13,4	103
11,8	158	12,9	132	-	-
13,4	165	14,0	138	-	-

Tabla 17. Resistencia de las tabletas a la pulverización como una función de la fuerza de compresión para el experimento IX y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 55 min antes de la granulación, Tipo de composición E).

Exp. IX - 4 kN/cm		Exp. IX - 7 kN/cm		Exp. IX - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)	Fuerza de compresión (kN)	Resistencia de las tabletas a la pulverización (N)
2,9	41	3,0	31	3,0	18
4,0	59	4,0	41	4,0	27
5,2	80	4,9	51	5,6	41
6,6	99	6,9	79	7,6	55
8,5	126	9,4	94	10,4	74
10,5	146	11,2	119	11,9	81
12,2	163	13,1	135	14,1	91
14,0	172	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

La friabilidad de las tabletas se determinó como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. Los resultados se muestran en las Tablas 18-21 como una función de la fuerza de compresión que se usó para preparar las tabletas y como una función de la fuerza de compactación de los rodillos que se usó para preparar la primera fracción de gránulos.

Tabla 18. Friabilidad de las tabletas como una función de la fuerza de compresión para el experimento V y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 75 min antes de la granulación, Tipo de composición D).

Exp. V - 4 kN/cm		Exp. V - 7 kN/cm		Exp. V - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))	Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))	Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))
2,7	0,82	2,5	1,73	2,3	100,0
3,6	0,39	3,4	0,56	3,4	1,67
5,5	0,14	4,4	0,32	5,2	0,30
7,8	0,18	6,1	0,16	6,9	0,23
-	-	-	-	8,9	0,14
-	-	-	-	11,7	0,15

Tabla 19. Friabilidad de las tabletas como una función de la fuerza de compresión para el experimento VI y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 20 min antes de la granulación, Tipo de composición D).

Exp. VI - 4 kN/cm		Exp. VI - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))	Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))
3,0	0,46	3,0	100,0
4,2	0,26	4,3	8,91
5,3	0,16	5,9	0,62
6,6	0,12	8,2	0,36
-	-	9,8	0,24
-	-	11,6	0,21

Tabla 20. Friabilidad de las tabletas como una función de la fuerza de compresión para el experimento VIII y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 75 minutos antes de la granulación, Tipo de composición E).

Exp. VIII - 4 kN/cm		Exp. VIII - 7 kN/cm		Exp. VIII - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))	Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))	Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))
2,9	0,23	2,4	1,25	2,7	3,10
3,8	0,17	3,4	0,45	3,9	0,54
4,6	0,11	4,4	0,25	5,2	0,11
5,5	-	5,8	0,17	7,5	0,05
7,0	-	7,9	-	10,2	-

Tabla 21. Friabilidad de las tabletas como una función de la fuerza de compresión para el experimento IX y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 55 minutos antes de la granulación, Tipo de composición E).

Exp. IX - 4 kN/cm		Exp. IX - 7 kN/cm		Exp. IX - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))	Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))	Fuerza de compresión (kN)	Friabilidad de las tabletas (% (p/p))
2,9	0,15	3,0	0,70	3,0	12,00
4,0	0,06	4,0	0,29	4,0	1,41
5,2	-	4,9	-	5,6	0,29
6,6	-	6,9	-	7,6	0,20
8,5	-	9,4	-	10,4	0,14

El tiempo de desintegración de las tabletas se determinó como se describe en la sección de Métodos generales de Detección y Caracterización. Los resultados se muestran en las Tablas 22-23 como una función de la fuerza de compresión que se usó para preparar las tabletas y como una función de la fuerza de compactación de los rodillos que se usó para preparar la primera fracción de gránulos.

Tabla 22. Tiempo de desintegración de las tabletas como una función de la fuerza de compresión para el experimento VIII y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 75 min antes de la granulación, Tipo de composición E).

Exp. VIII - 4 kN/cm		Exp. VIII - 7 kN/cm		Exp. VIII - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Tiempo de desintegración de las tabletas (min)	Fuerza de compresión (kN)	Tiempo de desintegración de las tabletas (min)	Fuerza de compresión (kN)	Tiempo de desintegración de las tabletas (min)
2,9	9,4	2,4	7,4	2,7	7,2
3,8	9,9	3,4	7,6	3,9	8,5
4,6	10,6	4,4	8,9	5,2	9,4
5,5	11,0	5,8	9,6	7,5	10,3
7,0	8,7	7,9	10,3	10,2	10,4
8,2	9,1	10,4	11,2	12,2	11,7
10,2	9,3	12,2	11,8	13,4	10,9
11,8	9,6	12,9	11,2	-	-
13,4	9,6	14,0	11,2	-	-

Tabla 23. Tiempo de desintegración de las tabletas como una función de la fuerza de compresión para el experimento IX y la fuerza de compactación aplicada por los rodillos para la primera fracción de gránulos (tiempo de mezclado de 55 min antes de la granulación, Tipo de composición E).

Exp. IX - 4 kN/cm		Exp. IX - 7 kN/cm		Exp. IX - 13 kN/cm	
Fuerza de compresión (kN)	Tiempo de desintegración de las tabletas (min)	Fuerza de compresión (kN)	Tiempo de desintegración de las tabletas (min)	Fuerza de compresión (kN)	Tiempo de desintegración de las tabletas (min)
2,9	6,9	3,0	8,9	3,0	10,0
4,0	8,7	4,0	10,9	4,0	9,4
5,2	8,6	6,9	9,3	5,6	10,0
6,6	10,0	9,4	12,6	7,6	10,7
8,5	9,9	11,2	13,2	10,4	11,1
10,5	9,4	13,1	9,0	11,9	11,6
12,2	9,2	-	-	14,1	11,6
14,0	8,5	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

Los resultados muestran que las propiedades técnicas farmacéuticas de las tabletas preparadas a partir del Tipo de composición D no tuvieron alteración o mejoraron cuando se usó un tiempo de mezclado más largo antes de la granulación para mezclar el estearato de magnesio y SNAC, es decir la resistencia a la pulverización de las tabletas se incrementó o no se alteró y la friabilidad de las tabletas no se alteró o se redujo. Además, el tiempo usado para mezclar la mezcla de estearato de magnesio y SNAC antes de la granulación no influyó sobre el tamaño o el grado de granulación.

Los resultados muestran que las propiedades técnicas farmacéuticas de las tabletas preparadas a partir del Tipo de composición E no tuvieron alteración o mejoraron cuando se usó un tiempo de mezclado más largo antes de la granulación para mezclar estearato de magnesio, SNAC y celulosa microcristalina, es decir la resistencia a la pulverización de las tabletas se incrementó o no se alteró, la friabilidad de las tabletas no tuvo alteración o se redujo, y el tiempo de desintegración de las tabletas no se alteró. Además, el tiempo usado para mezclar la mezcla de estearato de magnesio, SNAC, y celulosa microcristalina antes de la granulación no influyó sobre el tamaño o el grado de granulación.

Listado de secuencias

<110> Novo Nordisk A/S

<120> Composiciones que comprenden un agente de suministro y su preparación

<130> 8482.204-WO <160> 2

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 31

ES 2 715 308 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 1

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

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

<210> 2

20

<211> 40

<212> PRT

25 <213> Heloderma suspectum

<400> 2

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

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

40 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un gránulo producido mediante granulación por vía seca, que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, en donde dicho gránulo se obtiene mezclando dicha sal de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos, tal como al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 minutos, antes de la granulación por vía seca.
- 10 2. Un gránulo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de dicho lubricante es al menos 0,25 % (p/p) o al menos 0,5 % (p/p), tal como al menos 1 % (p/p) o al menos 2 % (p/p), de dicho gránulo.
- 15 3. Un gránulo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sal de ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (SNAC).
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende dicho gránulo según se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha composición comprende, además, un ingrediente farmacéuticamente activo, tal como un péptido GLP-1.
- 30 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho péptido GLP-1 comprende una porción de unión a albúmina.
- 35 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho péptido GLP-1 es N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-carboxi-]4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37).
- 40 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 4-7, en donde dicha composición comprende gránulos que se han fabricado mediante compactación por rodillos.
- 45 9. Un proceso para producir un gránulo que comprende una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y un lubricante, tal como estearato de magnesio, en donde dicho proceso comprende las etapas de:
 - 35 a) mezclar dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y dicho lubricante durante más de 5 minutos; y
 - 35 b) granular por vía seca de la mezcla de la etapa a.
- 50 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la duración de dicho mezclado en la etapa a) es al menos 20 minutos, tal como al menos 30 minutos, al menos 40 minutos o al menos 50 minutos.
- 55 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde la cantidad de dicho lubricante es al menos 0,25 % (p/p) o al menos 0,5 % (p/p), tal como al menos 1 % (p/p) o al menos 2 % (p/p), de dicho gránulo.
12. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde el gránulo se produce mediante compactación por rodillos de la mezcla de la etapa a.
13. Un gránulo obtenido mediante el proceso según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 9-12.
14. Una composición farmacéutica que comprende un gránulo obtenido mediante el proceso según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 9-12.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 4-8 y 14, en donde dicha composición se encuentra en la forma de una forma de dosificación sólida, tal como una tableta, cápsula o bolsita.
16. Una composición farmacéutica según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 4-8, 14 y 15 o un gránulo según se definió en la reivindicación 13, para su uso en medicina, tal como para el tratamiento de diabetes u obesidad, en donde dicha composición o dicho gránulo se administran opcionalmente por vía oral.