(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 793 423**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 17204363 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3326620**

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

(30) Prioridad:

16.12.2010 EP 10195285
20.12.2010 US 201061425087 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BJERREGAARD, SIMON;
SAUERBERG, PER y
SEIER, NIELSEN, FLEMMING

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 793 423 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

El GLP-1 humano y sus análogos tienen una baja biodisponibilidad oral. La exposición y biodisponibilidad del GLP-1 humano y sus análogos es muy baja después de la administración oral. El GLP-1 humano y sus análogos solo pueden detectarse en plasma después de la administración oral si se formulan con ciertos potenciadores de la absorción en una cantidad específica. Steinert y otros. (Am J Clin Nutr, octubre de 2010; 92: 810 - 817) y Beglinger y otros, (Clinical Pharmacology and therapeutics, Vol 84, no. 4, oct 2008, p. 468-474) describe la administración oral de un comprimido que comprende GLP-1(7-36)amida y 150 y 200 mg de N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (SNAC), respectivamente. El documento WO 2010/020978 describe una composición farmacéutica oral que comprende una proteína y N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato (SNAC). El documento US2005/0148497 describe composiciones farmacéuticas orales que comprenden un compuesto de GLP-1 y un agente de suministro diferente. El documento WO 2010/092163 describe una composición oral que comprende un inhibidor de DPP-4 y opcionalmente un agente antidiabético adicional.

Todavía existe la necesidad de una composición farmacéutica optimizada para la administración oral de un agonista del GLP-1 tal como un agonista del GLP-1 que comprende un sustituyente.

Breve descripción de la invención

La invención se refiere a una composición sólida para administración oral que comprende un agonista del GLP-1 y una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, en donde dicha composición comprende al menos 60 % de dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico y en donde dicho agonista del GLP-1 es semaglutida. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición como se define en la presente descripción para su uso en medicina.

Descripción de la invención

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

Generalmente, el término "biodisponibilidad" como se usa en la presente descripción se refiere a la fracción de una dosis administrada de un ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) tal como un agonista del GLP-1 como se define en la presente descripción, que alcanza la circulación sistémica sin cambios. Por definición, cuando un API se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100 %. Sin embargo, cuando se administra a través de otras vías (tales como por vía oral), su biodisponibilidad disminuye (debido a la ingesta incompleta y al metabolismo de primer paso). El conocimiento sobre la biodisponibilidad es importante cuando se calculan las dosificaciones para vías de administración no intravenosas.

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

Agonista del GLP-1

El término "agonista del GLP-1" como se usa en la presente descripción se refiere a un compuesto, que activa total o parcialmente el receptor del GLP-1 humano. El "agonista del GLP-1" puede unirse a un receptor de GLP-1, por ejemplo, con una constante de afinidad ((K_D) o activar el receptor con una potencia (EC_{50}) de menos de 1 μM, por ejemplo, por debajo de 100 nM medido por métodos conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, el documento WO 98/08871) y exhibir actividad insulinotrópica, donde la actividad insulinotrópica puede medirse mediante ensayos *in vivo* o *in vitro* conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el agonista del 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), y 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 medir la concentración de insulina en plasma a lo largo del tiempo.

Un agonista del GLP-1 puede ser un análogo del 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. Se usa una nomenclatura simple para describir el agonista del GLP-1, por ejemplo, [Aib8] GLP-1(7-37) designa un análogo del GLP-1(7-37) en donde la Ala de origen natural en la posición 8 se ha sustituido con Aib. El agonista del GLP-1 puede comprender 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).El análogo puede comprender 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.

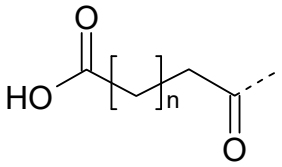
El término "análogo GLP-1" o "análogo del GLP-1" como se usa en la presente descripción se refiere a un péptido, o un compuesto, que es una variante del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1(7-37)). El GLP-1(7-37) tiene la secuencia HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (sec. con núm. de ident.: 1). El término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

El agonista del GLP-1 puede exhibir 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.

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

El agonista del GLP-1 puede ser GLP-1(7-37) o GLP-1(7-36)amida. El agonista del GLP-1 puede ser exendina-4, cuya secuencia es HGEGTFITSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (sec. con núm. de ident.: 2).

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



(X),

en donde n es al menos 13, tal como n es 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), en donde n se encuentra en el intervalo de 13 a 19, tal como en el intervalo de 13 a 17. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), en donde n es 13, 15 o 17. El sustituyente comprende la fórmula (X), en donde n es 13. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), en donde n es 15. El sustituyente puede comprender la fórmula (X), en donde n es 17. El sustituyente puede comprender uno o más ácidos 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG), tal como dos OEG.

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

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

En la invención el agonista del 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.

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

La dosis de GLP-1 puede estar en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg. La composición puede comprender una cantidad de un agonista del GLP-1 en el intervalo de 0,1 a 40 mg o 1 a 20 mg. La composición puede comprender una cantidad de un agonista del GLP-1 en el intervalo de 5 a 20 mg, tal como en el intervalo de 5 a 15 mg, tal como 5 mg, tal como 10 mg, tal como 15 mg, tal como 20 mg.

La composición puede comprender una cantidad de un agonista del GLP-1 en el intervalo de 0,05 a 25 µmol, tal como en el intervalo de 0,5 a 20 µmol.

Más agonistas del GLP-1 se mencionan 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.

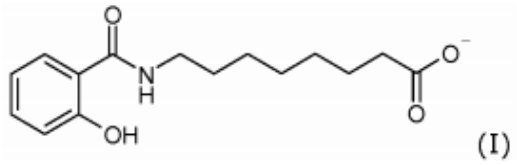
Otros agonistas del GLP-1 son N-epsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carboxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino}propionilamino)etoxi]etoxi}acetilamino)etoxi]etoxi}acetil [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)amida; N-epsilon26{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carboxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino} propionilamino)etoxi]etoxi}acetilamino)etoxi] etoxi}acetil [desaminoHis7, Arg34] GLP-1-(7-37); N-epsilon37{2-[2-(2-{2-[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-[2-(2-((R)-3-[1-(17-carboxiheptadecanoil)piperidin-4-ilcarbonilamino]3-carboxipropionilamino)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-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino) metil]ciclohexanocarbonil} amino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(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,Arg34]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(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-{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-{2-[(S)-4-carboxi-4-({4-[(trans-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-{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); N-epsilon26[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({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-[2-(2-((S)-2-[trans-4-((9-carboxinonadecanoilamino] metil) ciclohexilcarbonilamino]-4-carboxibutanoilamino)etoxi)etoxi]acetilamino) etoxi]etoxi)acetil][Aib8, Lys26] GLP-1 (7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino)metil]ciclohexano-carbonil} amino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][DesaminoHis7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[2-(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,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)-hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]-butirilamino}butirilamino) butirilamino] etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]hexanoilamino} butirilamino)butirilamino]etoxi}etoxi) acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino] butirilamino}butirilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]-dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino] etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil) butirilamino]hexanoilamino}butirilamino) butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino} butirilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]hexanoilamino} butirilamino)butirilamino] etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino] hexanoilamino}butirilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-

36)amida; N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil) butirilamino]hexanoilamino}butirilamino) butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butiril-amino)butirilamino]etoxi} etoxi)acetil][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino] dodecanoilamino}butirilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)amida; N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil) butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino]etoxi}etoxi) acetilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Lys26,Arg34]GLP-1-(7-36)amida; N-epsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino] dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino] etoxi}etoxi)acetil][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carboxi-3-{[1-(19-carboxi-nonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino}propionilamino)etoxi]etoxi} acetilamino)etoxi] etoxi}acetil [desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)amida; N-epsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-carboxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil) 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-[2-(2-((R)-3-[1-(17-carboxihepta-decanoil)piperidin-4-ilcarbonilamino]3-carboxi-propionilamino) etoxi)etoxi] acetilamino) etoxi] etoxi)acetil] [DesaminoHis7, Glu22,Arg26, Arg34,Phe(m-CF3)28] GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(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-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino)metil]ciclohexano-carbonil} 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-{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); N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxi-nonadecanoilamino) metil]ciclohexano-carbonil}amino)butirilamino]etoxi}etoxi) acetilamino] etoxi}etoxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil) butirilamino]dodecanoilamino} butirilamino) butirilamino] etoxi}etoxi)acetil] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil) butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino) butirilamino] etoxi}etoxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-(3-((2-(2-(2-(2-(2-Hexadeciloxietoxi)etoxi)etoxi) etoxi) etoxi)) propionil)[DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-amida; N-epsilon37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(hexadecanoilamino)-4-carboxibutiril-amino)etoxi) etoxi] acetil)etoxi)etoxi)acetil)}-[desaminoHis7,Glu22,Arg26, Glu30,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(hexadecanoilamino)-4-carboxi-butiril-amino) etoxi)etoxi]acetil)etoxi)etoxi) acetil)}-[desaminoHis7,Glu22, Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(octadecanoil-amino)etoxi)etoxi) acetilamino)etoxi) etoxi)acetilamino) etoxi)etoxi) acetil)[desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1 (7-37)amida; N-epsilon37-[4-(16-(1H-Tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil) butiril] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino) butirilamino] etoxi}etoxi) acetilamino]etoxi} etoxi)acetil] [DesaminoHis7,Glu22,Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-(2-{2-[2-((S)-4-carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butirilamino]butirilamino} 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-terc-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-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil] [Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-alfa37-[2-(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)peptide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil] [desaminoHis7, Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37); péptidoN-epsilon36-[2-(2-{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; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({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]-[Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[(S)-4-carboxi-4-(2-{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-(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-{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] butirila-mino}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-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-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi)etoxi] acetilamino)etoxi]etoxi)acetil][3-(4-Imidazolil)propionil7,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[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-(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-(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)-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-(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-{[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-epsilon2626-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxi-butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi)acetil][Aib8, Glu22, Arg34] GLP-1-(7-37); N-epsilon26{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-dicarboxipropil) carbamoil)pentadecanoilamino)-(S)-4-carboxibutirilamino] etoxi)etoxi] etoxi}etoxi)etoxi]etoxi}etoxi)etoxi]propionil} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-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) 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-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-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-carboxiuneicosanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino] etoxi)etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37).

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

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



(I)

La sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede comprender un catión monovalente, dos cationes monovalentes o un catión divalente. La sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede seleccionarse del grupo que consiste en sal de sodio, sal de potasio y sal de calcio del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

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

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

El agente de suministro puede ser N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (denominado como “SNAC” en la presente descripción), conocido también como 8-(saliciloilamino)octanoato de sodio.

La cantidad de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino) caprílico en la composición puede ser de al menos 0,6 mmol, tal como se selecciona del grupo que consiste en al menos 0,65 mmol, al menos 0,7 mmol, al menos 0,75 mmol, al menos 0,8 mmol, al menos 0,8 mmol, al menos 0,9 mmol, al menos 0,95 mmol y al menos 1 mmol. La cantidad de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición puede estár en el intervalo de 0,6-2,1 mmol o 0,6-1,9 mmol. En algunas modalidades la cantidad de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico en la composición está en el intervalo de 0,7-1,7 mmol o 0,8-1,3 mmol. La cantidad de

la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino) caprílico en la composición puede ser de hasta 2,1 mmol, tal como se selecciona del grupo que consiste en hasta 2,1 mmol, hasta 2 mmol, hasta 1,9 mmol, hasta 1,8 mmol, hasta 1,7 mmol, hasta 1,6 mmol, hasta 1,5 mmol, hasta 1,4 mmol, hasta 1,3 mmol, hasta 1,2 mmol y hasta 1,1 mmol. La cantidad de la sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico puede ser de 1 mmol, tal como 1,08 mmol.

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

La relación molar entre el agonista del GLP-1 y el agente de suministro en la composiciónpuede ser de menos de 10, tal como menos de 5 o menos de 1.

Composición

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

La composición puede comprender al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término **"excipiente"** 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, una sustancia inactiva, y/o una sustancia no activa medicinalmente. El excipiente puede servir para diversos fines, por ejemplo, como portador, vehículo, relleno, aglutinante, lubricante, deslizante, desintegrante, agentes de control de flujo, retardadores de cristalización, solubilizantes, estabilizador, agente colorante, agente aromatizante, tensioactivo, emulsionante y/o para mejorar la administración y/o absorción del principio activo. 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 oral 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). Los excipientes pueden seleccionarse de aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona (povidona), etc.; **rellenos** tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, derivados de celulosa como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de calcio dibásico, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, etc.; **lubricantes** y/o **deslizantes** tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, tribehenato de glicerol, etc.; **agentes de control de flujo** tales como sílice coloidal, talco, etc.; **retardadores de cristalización** tales como povidona, etc.; **solubilizantes** como Pluronic, Povidona, etc.; **agentes colorantes**, incluidos tintes y pigmentos tales como óxido de hierro rojo o amarillo, dióxido de titanio, talco, etc.; **agentes de control de pH** tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, citrato de sodio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio dibásico, etc.; **tensioactivos** y **emulsionantes** tales como Pluronic, polietilenglicoles, carboximetilcelulosa de sodio, aceite de ricino polietoxilado e hidrogenado, etc.; y mezclas de dos o más de estos excipientes y/o adyuvantes.

La composición puede comprender al menos 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 o deslizante.

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

La composición puede comprender 0,1-10 % (p/p), tal como 0,2-4 % (p/p) o 0,5-3 % (p/p) de aglutinante. La composición puede comprender 1 % (p/p) o 2 % (p/p) de aglutinante. La composición puede comprender un **aglutinante**, tal como povidona; almidones; celulosas y derivados de las mismas, tales como celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropilcelulosa, hidroxiletilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El **aglutinante** puede seleccionarse del grupo que consiste en aglutinantes secos y/o aglutinantes de granulación en húmedo. Los aglutinantes secos adecuados son, por ejemplo, polvo de celulosa y celulosa microcristalina, tales como Avicel PH 102 y Avicel PH 200. La composición puede comprender Avicel, tal como Avicel PH 102. Los aglutinantes adecuados para la granulación en húmedo o la granulación en seco son almidón de maíz, polivinilpirrolidona (povidon), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona) y derivados de celulosa como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxil-propilmetilcelulosa. La composición puede comprender povidona.
La composición puede comprender 5-40 % (p/p), tal como 10-30 % (p/p) o 5-25 % (p/p) de relleno. La composición puede comprender 10,9 % (p/p) o 18 % (p/p) de relleno, o comprender 19,5 % (p/p) o 20,5 (p/p) de relleno. El **relleno** puede seleccionarse de lactosa, manitol, eritritol, sacarosa, sorbitol, fosfato de calcio, tal como hidrógeno fosfa-

to de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, azúcar glas, azúcar compresible, dextratos, dextrina y dextrosa. La composición puede comprender celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 102 o Avicel PH 200.

La composición puede comprender 0,1-10 % (p/p) o 0,5-5 % (p/p), tal como 1-3,5 % (p/p) o 1 % (p/p) de lubricante y/o un deslizante. La composición puede comprender un **lubricante** y/o un **deslizante**, como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, polímeros de óxido de polietileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, dióxido de silicio y/o polietilenglicol. La composición puede comprender estearato de magnesio.

La composición puede comprender un desintegrante, tal como almidón glicolato sódico, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, crospovidona, croscarmelosa, carboximetilcelulosa de sodio o almidón de maíz seco.

La composición puede comprender uno o más tensioactivos, por ejemplo un tensioactivo, al menos un tensioactivo o dos tensioactivos diferentes. El término “tensioactivo” se refiere a cualesquiera moléculas o iones que se comprenden de una parte soluble en agua (hidrófila) y una parte soluble en grasa (lipófila). El tensioactivo puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y/o tensioactivos zwitteriónicos.

Aún más, la composición puede formularse como se conoce en la técnica de las formulaciones orales de compuestos insulinotrópicos, por ejemplo, mediante el uso de una o más de las formulaciones descritas en el documento WO 2008/145728.

También puede usarse una composición en sistemas de suministro de fármacos de liberación lenta, controlada, sostenida, extendida, prolongada, demorada, pulsátil, retardada y/o o de sitio específico.

La composición de la invención puede prepararse como se conoce en la técnica.

La composición puede administrarse en varias formas de dosificación, por ejemplo como un comprimido; un comprimido recubierto; una goma de mascar; una cápsula tal como cápsulas de gelatina duras o blandas, o un polvo. La composición puede combinarse adicionalmente en un portador de fármacos o sistema de suministro de fármacos, por ejemplo, para mejorar la estabilidad y/o la solubilidad o mejorar aún más la biodisponibilidad. La composición puede ser una composición liofilizada o secada por pulverización.

La composición puede estar en forma de un comprimido El peso del comprimido puede estar en el intervalo de 175 mg a 1000 mg, tal como en el intervalo de 175-250 mg, 300-500 mg o 500-900 mg, o tal como aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 700 mg. El peso del comprimido puede estar en el intervalo de 200 mg a 1000 mg, tal como en el intervalo de 500-700 mg o 600-1000 mg, o tal como aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 800 mg.

La composición puede granularse antes de ser compactada. La composición puede comprender una parte intragranular y una parte extragranular, en donde la parte intragranular se granula y la parte extragranular se adiciona después de la granulación. La parte intragranular puede comprender el agonista del GLP-1, el agente de suministro y un aglutinante. La parte intragranular puede comprender povidona. La parte extragranular puede comprender un relleno, un lubricante y/o un deslizante. La parte extragranular puede comprender celulosa microcristalina, tal como avicel, por ejemplo Avicel PH120 o Avicel PH200. La parte extragranular puede comprender estearato de magnesio.

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

Si los gránulos deben usarse en el material de formación de comprimidos, los gránulos pueden producirse de una manera conocida por una persona experta en la técnica, por ejemplo, usando métodos de **granulación en húmedo** conocidos para la producción de gránulos "completos" o gránulos "descompuestos". Los métodos para la formación de **gránulos completos** pueden operar continuamente y comprenden, por ejemplo, pulverizar simultáneamente la masa de granulación con solución de granulación y secar, por ejemplo, en un granulador de tambor, en granuladores de bandeja, en granuladores de disco, en un lecho fluidizado, mediante secado por pulverización o solidificación por pulverización, u operar discontinuamente, por ejemplo en un lecho fluidizado, en un lecho fluido rotativo, en un mezclador discontinuo, tal como un mezclador de alto cizallamiento o un mezclador de bajo cizallamiento, o en un tambor de secado por pulverización. Los métodos para la producción de **gránulos descompuestos**, pueden llevarse a cabo de forma discontinua y en los que la masa de granulación forma primero un agregado húmedo con la solución de granulación, que posteriormente se tritura o se forma por otros medios en gránulos del tamaño deseado y luego los gránulos pueden secarse. Los equipos adecuados para la etapa de granulación son mezcladores planetarios, mezcladores de bajo cizallamiento, mezcladores de alto cizallamiento, extrusoras y esferonizadores, tal como un aparato de las compañías Loedige, Glatt, Diosna, Fielder, Collette, Aeschbach, Alexanderwerk, Ytron, Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva y Gabler. Los gránuloas pueden formarse además mediante técnicas de granulación en seco en las que el agente farmacéuticamente activo se comprime con los excipientes

para formar piezas moldeadas relativamente grandes, por ejemplo, bolitas o cintas, que se trituran por molienda y el material triturado sirve como material de formación de comprimidos para compactarse posteriormente. El equipo adecuado para la granulación en seco es el equipo de compactación con rodillos de Gerteis, tal como Gerteis MINI-PACTOR.

Para **compactar** el material de formación de comprimidos en una forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, un comprimido, puede usarse una prensa de formación de comprimidos. En una prensa de formación de comprimidos, el material de formación de comprimidos se rellena (por ejemplo, se alimenta a presión o se alimenta por gravedad) en una cavidad de troquel. Después, el material de formación de comprimidos se compacta mediante un punzón con presión. Posteriormente, el compactado o comprimido resultante se expulsa de la prensa de formación de comprimidos. El proceso de compactación mencionado anteriormente se denomina posteriormente en la presente descripción como el "proceso de compactación". Las **prensas de formación de comprimidos** adecuadas incluyen, pero no se limitan a, prensas de formación de comprimidos rotativas y prensas de formación de comprimidos excéntricas. Los ejemplos de prensas de formación de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, la Fette 102i (Fette GmbH), la Korsch XL100, la prensa de formación de comprimidos rotativa Korsch PH 106 (Korsch AG, Alemania), la prensa de formación de comprimidos excéntrica Korsch EK-O (Korsch AG, Alemania) y la Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., Reino Unido).

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

Tiempo de desintegración: El tiempo de desintegración del comprimido puede estar en el intervalo de 7 minutos a 15 minutos, tal como en el intervalo de 8 minutos a 13 minutos. El tiempo de desintegración se puede determinar mediante el uso de un aparato de prueba de desintegración Pharma Test PTZ AUTO. El aparato de desintegración consiste en una cesta portatubos que contiene 2 x 6 tubos de plástico, abiertos en la parte superior e inferior, la parte inferior del tubo está cubierta por un tamiz. Los comprimidos se colocan en los tubos y en la parte superior de los comprimidos se colocan discos para la detección de desintegración automática. La cesta se sumerge en 800 ml de agua purificada mantenida a 37 °C, en un vaso de precipitados de 1 litro. Se mide el tiempo para la desintegración completa. Además, los comprimidos pueden observarse visualmente para determinar el comportamiento de erosión de la superficie durante la prueba de desintegración.

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

Prueba de disolución: Otra prueba para la liberación simultánea del agonista del GLP-1 y el agente de suministro es la prueba de disolución. Aquí, se mide la tasa de aparición (en porcentaje) del agonista del GLP-1 y el agente de suministro. La prueba de disolución se puede llevar a cabo como se describe a continuación: La disolución se realiza en un Varian 705 DS. El análisis se basa en el método de la farmacopea Ph Eur 2.9.3, Aparato 2 (aparato de paleta). Se utiliza un mini recipiente de 100 ml con mini paletas, y la velocidad de las paletas es de 75 rpm. Después de 120 minutos, la velocidad de las paletas se cambia a 250 rpm. El medio de disolución utilizado para el ensayo de disolución es 100 ml de KH2PO4 200 mM (que contiene Tween 80 al 0,07 % para evitar que el agonista del GLP-1 se adhiera a la pared del baño y a la paleta), con pH 6,8. Las muestras se toman después de 5, 15, 30, 45, 60, 120 y 135 minutos. El volumen de la muestra es de 2 ml, y la muestra se toma con una jeringa desechable. Después de tomar cada muestra, se añade al baño el mismo volumen (2 ml) del medio de disolución, para mantener constante el volumen total de 100 ml. La muestra se presiona a través de un filtro Millex®-GV de 0.22 µm. Finalmente, las muestras se analizan para determinar la concentración del agonista del GLP-1 y la concentración del agente de suministro mediante UPLC.

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

El tratamiento con una composición de acuerdo con la presente invención puede combinarse además con una más sustancias farmacológicamente activas adicionales, por ejemplo, seleccionadas de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones resultantes de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados con la obesidad. Los ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son: Insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de

glucagón, DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo lipídico tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores HMG CoA (estatinas), polipéptidos inhibidores gástricos (análogos GIP), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las βcélulas; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida; βbloqueadores beta tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril y ramipril, bloqueadores de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo y αbloqueadores α tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de PYY, agonistas del receptor de Y2, agonistas del receptor de Y4, agonistas mixtos del receptor de Y2/Y4, agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas del TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas del CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas del CRF BP (proteína de unión al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, βagonistas 3, oxintomodulina y análogos, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos de liberación de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteínas desacopladoras 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor retinoide X), agonistas βTR; antagonistas de histamina H3, agonistas o antagonistas del polipéptido inhibidor gástrico (análogos de GIP), gastrina y análogos de gastrina.

Indicaciones Farmacéuticas

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

(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 por reducción de HbA1C;

(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;

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

(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; tratamiento o prevención de los trastornos por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; y/o retardo del vaciamiento gástrico;

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

(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;

(iix) 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 obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica;

(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;

(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; y/o

(xi) prevención y/o tratamiento del síndrome del 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). Aún en otra modalidad particular, la indicación es (iix). Las indicaciones pueden ser diabetes tipo 2 y/u obesidad.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

El objetivo del presente estudio fue evaluar la biodisponibilidad oral en perros beagle de una serie de composiciones que comprenden semaglutida y SNAC.

Método

Animales, dosificación y muestreo de sangre

En el estudio se incluyeron veinticuatro perros beagle machos y 24 perros beagle hembras, con un peso de 6-11 kg, durante el período de estudio. Los perros se dosificaron en ayunas. Las composiciones se administraron mediante una dosis oral única a los perros en grupos de 4 machos y 4 hembras. Se tomaron muestras de sangre en los siguientes puntos de tiempo: predosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 y 240 horas después de la dosificación.

La solución iv (20 nmol/ml en una solución de pH 7,4 que comprende 0,1 mg/ml de Tween 20, 5,5 mg/ml de fenol, 1,42 mg/ml de Na2HPO4 y 14 mg/ml de propilenglicol) se dosificó en un volumen de dosis de 0,1 ml/kg en la misma colonia de perros en un grupo de dosificación (n = 8). Se tomaron muestras de sangre en los siguientes puntos de tiempo: predosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 y 240 horas después de la dosificación.

Preparación del plasma

Todas las muestras de sangre se recolectaron en tubos de ensayo que contenían EDTA para la estabilización y se mantuvieron en hielo hasta la centrifugación. El plasma se separó de la sangre completa mediante centrifugación y el plasma se almacenó a -20 °C o menos hasta el análisis.

Análisis de muestras de plasma

El plasma se analizó para la semaglutida mediante el uso de un inmunoensayo luminiscente de canalización de oxígeno (LOCI, por sus siglas en inglés). El ensayo LOCI emplea perlas donadoras recubiertas con estreptavidina y perlas aceptoras conjugadas con un anticuerpo monoclonal que se une a una región molecular media de la semaglutida. El otro anticuerpo monoclonal, específico para un epítopo N-terminal, se biotiniló. En el ensayo, los tres reactivos se combinaron con la semaglutida lo que forma un inmunocomplejo con dos sitios. La iluminación del complejo liberó átomos de oxígeno singlete de las perlas donadoras que se canalizaron en las perlas aceptoras y desencadenaron la quimioluminiscencia que se midió en un lector de placas Envision. La cantidad de luz fue proporcional a la concentración de semaglutida y el límite inferior de cuantificación (LLOQ, por sus siglas en inglés) en plasma fue de 100 pM.

Análisis de las composiciones

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

Cálculos Farmacocinéticos

Los datos de concentración plasmática de la semaglutida se sometieron a análisis farmacocinético no compartimental mediante el uso del software basado en ordenador WinNonlin, versión 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA. 94041, Estados Unidos). Para cada perro individual, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y tiempo para la concentración plasmática máxima ($t_{máx}$) se leyeron a partir de las curvas de concentración plasmática - tiempo. Se estimaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: Área bajo la curva hasta el infinito (AUCinf.) y AUCinf./Dosis (AUCinf./D). La biodisponibilidad (F) se calculó como la fracción absorbida (en %) en función de la AUC normalizada por dosis (AUCinf./D) después de la administración oral e intravenosa. Las estadísticas resumidas de los resultados farmacocinéticos se presentaron como media aritmética con desviación estándar calculada, también para $T_{máx}$ y vida media plasmática.

Preparación de las composiciones.

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

Tabla 1. Composición del comprimido expresado como "por comprimido"

Composición		**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
Semaglutida (mg)		10	10	10	5	15	20
SNAC (mg)		150	300	600	300	300	300
Povidona (mg)		2	4	7	3,5	4	4
Extragranular	Avicel PH 102 (mg)	36	82	76	38	77	72
	Estearato de magnesio (mg)	2	4	7	3,5	4	4
Peso del comprimido (mg)		200	400	700	350	400	400

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

1) Los ingredientes se cribaron primero a través de una malla # 35;

2) la semaglutida y SNAC se mezclaron geométricamente en un mortero y una mano de mortero;

3) la povidona se disolvió en agua y la solución resultante se usó para granular la mezcla de semaglutida y SNAC;

4) los gránulos se secaron a una temperatura que no excede de 40°C a un nivel de humedad de ≤4 %; y

5) los gránulos secos resultantes se molieron a través de una malla # 35;

6) finalmente, los gránulos se mezclaron con los ingredientes extra granulares (ver Tabla 1) y la mezcla final se comprimió en comprimidos, en donde la compresión se realizó a una presión de aproximadamente 4,4 kN o superior.

La dureza del comprimido fue de más de 50 N determinado por la prueba Pharma Test (33AA02), que mide la fuerza requerida para romper el comprimido, y la prueba se basa en el método de la farmacopea Ph Eur 2.9.8.

Resultados

La Tabla 2 resume los parámetros farmacocinéticos para la semaglutida a partir de una dosis única de los comprimidos que se muestran en la Tabla 1.

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

Composición	**SNAC (mg)**	**$T_{máx}$ (h)**	**$C_{máx}$ (pM)**	**AUCinf./D**	**F (%)**
A	150	0,6	6222	0,62	0,17
B	300	0,8	21 871	2,335	0,63
C	600	1,1	9972	1,09	0,29

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

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

Perro n.º	Dosis (nmol/kg)	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1025	285	1,5	38 300	4,08	1,1
1026	548	n.a.	0	0	0
1027	278	0,2	228	0	0,00003
1028	338	2,0	3410	0,31	0,08
1029	246	n.a.	0	0	0
1030	244	0,2	2030	0,07	0,02
1031	223	n.a.	0	0	0
1032	254	0,5	5810	0,47	0,13
Media	302	0,6	6222	0,62	0,17
SD	105	0,5	13 130	1,41	0,38
n.a.) no analizado					

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

Perro n.º	Dosis (nmol/kg)	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1033	294	0,5	5540	0,35	0,09
1034	301	2,0	72 000	6,83	1,8
1035	276	n.a.	0	0	0
1036	258	1,5	21 100	2,52	0,68
1037	239	2,0	70 000	8,73	2,3
1038	261	0,7	4050	0,28	0,07
1039	223	0,5	2010	0,07	0,02
1040	249	0,2	271	0,00	0,0001
Media	263	0.8	21 871	2,35	0,63
SD	26,7	0,5	31 061	3,49	0,94
n.a.) no analizado					

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

Perro n.º	Dosis (nmol/kg)	Tmáx (h)	Cmáx (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1041	**262**	**n.a.**	**0**	**0**	**0**
1042	**278**	**0,5**	**1890**	**0,52**	**0,14**
1043	**265**	**3,0**	**261**	**0**	**0,0005**
1044	**265**	**0,7**	**1270**	**0,02**	**0,01**
1045	**251**	**1,5**	**48 400**	**5,2**	**1,4**
1046	**285**	**2,0**	**22 900**	**2,53**	**0,68**
1047	**226**	**0,7**	**4100**	**0,4**	**0,11**
1048	**248**	**0,7**	**953**	**0,01**	**0,004**
Media	**260**	**1,1**	**9972**	**1,09**	**0,29**
SD	**18**	**0,5**	**17 298**	**1,87**	**0,50**
n.a.) no analizado					

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

Perro n.º	Dosis (pmol/kg)	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)
1065	1980	0,5	31 400	310
1066	1980	0,2	17 400	227
1067	1980	0,2	28 300	385
1068	1980	4,0	12 900	384
1069	1980	0,2	28 300	398
1070	1980	0,2	27 400	383
1071	1980	0,2	31 000	472
1072	1980	0,2	25 700	418
Media	1980	0,8	25 300	372
SD	0	1,3	6638	73,8

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

Composición	SNAC (mg)	Semaglutida (mg)	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (pM)	AUCinf./D	F (%)
D	300	5	0,5	4446	1,22	0,33
B	300	10	0,8	21 871	2,33	0,63
E	300	15	1,0	42 612	4,61	1,2
F	300	20	1,3	9603	5,09	1,4

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

Perro n.º	Dosis (nmol/kg)	Tmáx (h)	Cmáx (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1049	123	1	4490	1,54	0,41
1050	153	0,7	4420	0,5	0,13
1051	114	1	17 200	4,27	1,1
1052	131	0,2	2390	0,52	0,14
1053	119	0,5	1860	0,31	0,08
1054	131	0,2	575	0,03	0,01
1055	113	0,7	3210	0,45	0,12
1056	107	0,5	1420	2,16	0,58
Media	124	0,5	4446	1,22	0,33
SD	15	0,5	5335	1,42	0,38

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

Perro n.º	Dosis (nmol/kg)	Tmáx (h)	Cmáx (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1067	318	1	56 500	5,18	1,4
1068	393	1,5	61 000	4,75	1,3
1069	322	1	15 100	1,23	0,3
1070	341	0,5	2090	0	0,01
1071	283	2,5	11 4000	16,00	4,3
1072	312	0,5	6980	0,47	0,1
Media	328	1,0	42 612	4,61	1,2
SD	37	0,8	43 118	6,00	1,6

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

Perro n.º	Dosis (nmol/kg)	Tmáx (h)	Cmáx (pM)	AUCinf./D (h*kg*pmol/l/pmol)	F (%)
1057	588	1	197 000	9,60	2,6
1058	619	1,5	144 000	7,11	1,9
1059	508	1,5	77 400	4,45	1,2
1060	519	1,5	91 900	5,18	1,4
1061	519	2	70 400	4,72	1,3
1062	519	1,5	155 000	9,09	2,4
1063	460	0,7	1620	0,01	0,004

1064	487	1,5	11 500	0,61	0,16
Media	527	1,3	93 603	5,09	1,4
SD	52	0,5	68 667	3,52	0,95

Conclusión

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

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Novo Nordisk A/S

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

<130> 8253EP01

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

<150> PCT/EP2011/073060
<151> 2011-12-16

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.3

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

<400> 1

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

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

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

<400> 2

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

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

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
        35                  40
```

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida para administración oral que comprende semaglutida y una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, en donde dicha composición comprende al menos 60 % (p/p) de dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)-amino)caprílico.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende al menos 70 % (p/p) o al menos 75 % (p/p) de dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)-amino)caprílico.

3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación molar entre la semaglutida y dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino)caprílico en la composición es menor que 10, tal como menor que 5 o menor que 1.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de semaglutida está en el intervalo de 1 a 20 mg, tal como en el intervalo de 5 a 20 mg, tal como en el intervalo de 5 a 15 mg, tal como 10 mg.

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de semaglutida está en el intervalo de 0,05 a 25 µmol, tal como en el intervalo de 0,5 a 2,5 µmol.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico se selecciona del grupo que consiste en la sal de sodio, sal de potasio y sal de calcio del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicha sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico es N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (SNAC).

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cantidad de SNAC es de hasta 575 mg, tal como una cantidad seleccionada del grupo que consiste en hasta 550 mg, hasta 525 mg, hasta 500 mg, hasta 475 mg, hasta 450 mg, hasta 425 mg, hasta 400 mg, hasta 375 mg, hasta 350 mg y hasta 325 mg.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde la cantidad de SNAC es al menos 175 mg, tal como una cantidad seleccionada del grupo que consiste en al menos 200 mg, al menos 210 mg, al menos 220 mg, al menos 230 mg, al menos 240 mg, al menos 250 mg, al menos 260 mg, al menos 270 mg y al menos 280 mg.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cantidad de SNAC en la composición está en el intervalo de 175-575 mg, tal como 200-500 mg o 250-400 mg.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cantidad de SNAC es de 300 mg.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está en forma de un comprimido y en donde el comprimido tiene un peso en el intervalo de 175 mg-1000 mg, tal como en el intervalo de 200-800 mg.

13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, en donde dicho excipiente se selecciona de uno o más de los grupos que consisten en aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes y/o deslizantes.

14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 0,1-10 % (p/p) de aglutinante.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho aglutinante es povidona.

16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 5-40 % (p/p) de relleno.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho relleno es celulosa microcristalina.

18. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 0,1-10 % (p/p) o 0,5-5 % (p/p) de lubricante y/o deslizante.

19. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende 1-3,5 % (p/p) o 1 % (p/p) de lubricante y/o deslizante.

20. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 18-19, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.

21. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende al menos 60 % (p/p) de una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, menos que 10 % (p/p) de aglutinante, 5-40 % (p/p) de relleno, y menos que 10 % (p/p) de lubricante y/o deslizante.

22. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición está en forma de un comprimido.

23. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende una parte intragranular y una parte extragranular.

24. La composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en medicina.

25. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de la obesidad o diabetes tipo II.