

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 708**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/50</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/26</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2016 PCT/EP2016/051795**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16120378**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2016 E 16701684 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024 EP 3250191**

54 Título: **Comprimidos que comprenden agonista del GLP-1 y recubrimiento entérico**

30 Prioridad:

29.01.2015 EP 15153000  
 07.04.2015 EP 15162589  
 07.04.2015 WO PCT/EP2015/057442  
 07.10.2015 EP 15188737

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.07.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NISSEN, BIRGITTE;**  
**NIELSEN, FLEMMING SEIER y**  
**GARIBAY, PATRICK WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

Observaciones:

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

ES 2 975 708 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**

Comprimidos que comprenden agonista del GLP-1 y recubrimiento entérico

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden un agonista del GLP-1 y un recubrimiento entérico, así como también a usos de estas.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Muchos estados patológicos provocados por deficiencias o un fallo completo en la producción de determinadas macromoléculas (por ejemplo, proteínas y péptidos) se tratan con una administración parenteral invasiva e inconveniente de macromoléculas terapéuticas. Un ejemplo de esto es la administración del GLP-1 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Knudsen, Lotte y otros (2000) describen derivados potentes del péptido similar al glucagón-1 adecuado para la administración una vez al día.

- 15 La vía oral es conveniente para la administración debido a su naturaleza no invasiva y tiene un gran potencial para disminuir la incomodidad del paciente relacionado con la administración de una sustancia farmacológica y para aumentar el cumplimiento del paciente con la administración de una sustancia farmacológica. Sin embargo, existen varios problemas; tales como la degradación enzimática en el tracto gastrointestinal y la permeabilidad limitada en la membrana gastrointestinal que conduce a una absorción insuficiente y variable.

- 20 Los documentos WO 2009/118722 y WO 2014/191545 se refieren al uso de inhibidores de proteasas en composiciones orales, y los documentos WO 2014/191545 describen además cápsulas duras, que comprenden un inhibidor de Bowman-Birk (BBI) y un agente solubilizante del BBI.

- 25 El documento US 2011/142889 (y el documento WO 2011/084618) se refieren al uso de una capa bioadhesiva y describen el uso de una capa entérica (EUDRAGIT® L30D-5) que se disuelve a pH 5,5.

- 30 El documento WO 2014/060472 describe composiciones de un péptido GLP-1, SNEDDS y un aminoácido acilado con ácido graso.

Hasta la actualidad no se han comercializado productos para el suministro oral de agonistas del GLP-1.

- 35 Es conveniente proporcionar una forma de dosificación oral sólida que facilitaría la administración oral del GLP-1. Las ventajas de las formas de dosificación oral sólidas sobre otras formas de dosificación incluyen la facilidad de fabricación, almacenamiento y administración. También puede haber ventajas relacionadas con la conveniencia de la administración, lo que aumenta el cumplimiento del paciente.

- 40 Sin embargo, la administración oral de los agonistas del GLP-1 se enfrenta a una baja biodisponibilidad de los agonistas del GLP-1. Por tanto, se desean nuevas composiciones que proporcionen una biodisponibilidad oral mejorada de los agonistas del GLP-1.

**Resumen de la invención**

- 45 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende i) un núcleo que comprende una sal de un ácido graso de cadena media y un agonista del GLP-1; y ii) un primer recubrimiento que se disuelve a pH 6,0 o superior, tal como a pH 6,5 o superior, o pH 7,0 o superior.

- 50 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende i) un núcleo que comprende una sal de un ácido graso de cadena media y un agonista del GLP-1; y ii) un primer recubrimiento que consiste de un recubrimiento de copolímero aniónico, en donde dicho recubrimiento de copolímero aniónico comprende un copolímero de metacrilato, y en donde dicho copolímero de metacrilato comprende a) 10-30 % p/p de metacrilato de metilo, b) 50-70 % p/p de acrilato de metilo, y c) 5-15 % p/p de ácido metacrílico.

- 55 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a un método para producir una composición farmacéutica sólida como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho método comprende las etapas de preparar un núcleo del comprimido y aplicar un recubrimiento que rodee completamente dicho núcleo del comprimido, en donde dicho recubrimiento es un recubrimiento de copolímero aniónico obtenido de una dispersión que comprende entre 25-35 % p/p, tal como 30 % p/p, de copolímero de metacrilato como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

- 60 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores, para su uso como un medicamento, tal como para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo 2 o la obesidad.

- 65

## Descripción

5 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida, tal como comprimidos, para la administración oral que comprende GLP-1, caprato de sodio y un recubrimiento entérico, así como también los usos de esta. Las formas de dosificación sólidas con recubrimiento entérico pasan a través del estómago y liberan la sustancia farmacológica cuando se alcanza el pH/sitio objetivo en el intestino.

10 Los presentes inventores encontraron sorprendentemente que los comprimidos que comprenden GLP-1 y un recubrimiento de copolímero aniónico, tal como el recubrimiento entérico que comprende FS30D como se describe en la presente descripción, proporcionan una biodisponibilidad oral mejorada del GLP-1. FS30D se disuelve a pH 7 o superior de acuerdo con la información del fabricante (EUDRAGIT® FS 30 D vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014; véase <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/enteric-formulations/fs-30-d/pages/default.aspx>); por tanto, se elude la liberación del núcleo del comprimido en el estómago.

15 Sorprendentemente, una composición farmacéutica de la presente invención en forma de comprimido con un recubrimiento que comprende FS30D proporcionó una biodisponibilidad oral mejorada de un agonista del GLP-1 del 2,7 % cuando se sometió a prueba en perros (véase el Ejemplo 1 en la presente descripción). En comparación, los comprimidos que comprenden el mismo agonista del GLP-1 y recubiertos con el recubrimiento entérico Acryl-EZE 93A se sometieron a prueba en perros y dieron como resultado una menor biodisponibilidad oral del agonista del GLP-1 del 0,4 % (véase el Ejemplo 4 en la presente descripción). También se encontró que esta formulación proporcionaba una baja biodisponibilidad en humanos.

20 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende i) un núcleo que comprende una sal de un ácido graso de cadena media y un agonista del GLP-1; y ii) un primer recubrimiento que se disuelve a pH 6,0 o superior, tal como a pH 6,5 o superior, o pH 7,0 o superior.

25 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende i) un núcleo que comprende una sal de un ácido graso de cadena media y un agonista del GLP-1; y ii) un primer recubrimiento que consiste de un recubrimiento de copolímero aniónico, en donde dicho recubrimiento de copolímero aniónico comprende un copolímero de metacrilato, y en donde dicho copolímero de metacrilato comprende a) 10-30 % p/p de metacrilato de metilo, b) 50-70 % p/p de acrilato de metilo, y c) 5-15 % p/p de ácido metacrílico.

30 Potenciador de la absorción

35 La composición farmacéutica sólida comprende un potenciador de la absorción. El potenciador de la absorción puede comprender una sal de un ácido graso de cadena media. Como se usa en la presente, el término ácido graso de cadena media se refiere a un ácido graso saturado que consiste de 6-14 átomos de carbono, tal como 8-12 átomos de carbono. El potenciador de la absorción puede ser una sal del ácido cáprico. El ácido cáprico también puede denominarse ácido decanoico ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ ). La sal del ácido cáprico puede ser caprato de sodio (es decir  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COONa}$ ). La composición farmacéutica sólida puede comprender una sal del ácido cáprico.

40 En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende al menos 40 % p/p, tal como al menos 50 % p/p o al menos 60 % p/p, del potenciador de la absorción. En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende al menos 50-90 % p/p, tal como 55-85 % p/p o 60-80 % p/p, del potenciador de la absorción.

45 Recubrimiento

50 La composición farmacéutica sólida de la invención comprende un núcleo (por ejemplo, un núcleo del comprimido o una cápsula) y al menos un recubrimiento (también denominado en la presente descripción como un primer recubrimiento). En una modalidad particular, la composición farmacéutica sólida comprende más de un núcleo (por ejemplo, minicomprimidos, comprendidos opcionalmente en una unidad más grande, tal como un comprimido o una cápsula) y al menos un recubrimiento (por ejemplo, localizado en la superficie de cada núcleo y/o en la superficie de la unidad más grande). La composición farmacéutica sólida puede comprender un subrecubrimiento adicional (también denominado en la presente descripción como un segundo recubrimiento) y/o un recubrimiento exterior (también denominado en la presente descripción como un tercer recubrimiento). El término "recubrimiento", como se usa en la presente, se refiere a una capa sustancialmente continua que rodea el núcleo de la composición farmacéutica sólida. El recubrimiento puede ser una capa continua que rodea el núcleo de la composición farmacéutica sólida. En algunas modalidades, la composición sólida recubierta de la invención comprende menos del 10 % p/p de agua. Los recubrimientos, tales como los recubrimientos entéricos o los recubrimientos de liberación inmediata, pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. En algunas modalidades, la cantidad de recubrimiento a aplicar se calcula basado en el peso de la unidad existente sobre la cual se aplicará el recubrimiento, por ejemplo, el núcleo; por ejemplo, si se va a aplicar a un núcleo de 500 mg un 5 % de un

recubrimiento, entonces la cantidad de recubrimiento a aplicar se calcula como 5 %\*500 mg que es 25 mg en peso en seco del recubrimiento.

5 En algunas modalidades, el término "comprender" cuando se usa en relación con un ingrediente en un recubrimiento, se refiere al recubrimiento que comprende al menos 30 % p/p, tal como al menos 30 % p/p, al menos 40 % p/p o al menos 50 % p/p, o tal como al menos 55 % p/p, al menos 60 % p/p o al menos 65 % p/p, de dicho ingrediente.

10 Primer recubrimiento

La composición farmacéutica sólida de la invención comprende un primer recubrimiento. El primer recubrimiento es una capa continua que rodea el núcleo de la composición farmacéutica sólida.

15 En algunas modalidades, el primer recubrimiento se disuelve a pH 6,0 o superior, tal como a pH 6,5 o superior, pH 7,0 o superior, o pH 7,2 o superior. Por tanto, el primer recubrimiento puede ser resistente a la disolución por debajo de pH 5,5, tal como por debajo de pH 6,0, por debajo de pH 6,5, o por debajo de pH 7,0.

20 En algunas modalidades, el primer recubrimiento es un recubrimiento entérico. Un recubrimiento entérico controla la liberación de la parte de la composición farmacéutica sólida rodeada por el recubrimiento entérico (por ejemplo, el núcleo del comprimido) al entorno circundante; específicamente, el recubrimiento entérico asegura que no haya contacto entre dicha parte y el entorno circundante hasta que se alcance un pH determinado en el entorno circundante. El sitio de liberación de la parte de la composición farmacéutica sólida rodeada por el recubrimiento entérico puede personalizarse en dependencia de la capacidad del recubrimiento entérico de resistir la disolución en un intervalo de pH específico. En algunas modalidades, el término "recubrimiento entérico", como se usa en la presente, se refiere a un recubrimiento que i) no se disuelve en el fluido gástrico en seres humanos o ii) se disuelve a pH 6,0 o superior, tal como a pH 6,5 o superior, o pH 7,0 o superior. En algunas modalidades, el primer recubrimiento se disuelve a pH 6,0 o superior, tal como a pH 6,5 o superior, o a pH 7,0 o superior.

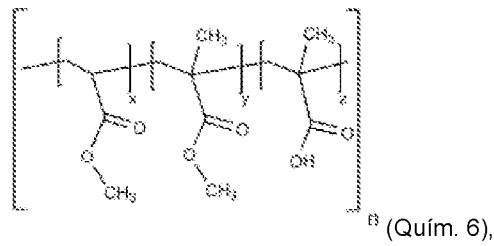
30 En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende un recubrimiento de copolímero aniónico. El recubrimiento de copolímero aniónico puede comprender al menos 60 % p/p, tal como i) al menos 70 % p/p, al menos 80 % p/p, o al menos 90 % p/p, o ii) aproximadamente 99 % p/p, de copolímero aniónico. El primer recubrimiento puede comprender al menos 40 % p/p, tal como al menos 50 % p/p, al menos 60 % p/p, o al menos 70 % p/p, de recubrimiento de copolímero aniónico. En algunas modalidades, el primer recubrimiento es un recubrimiento de copolímero aniónico.

35 La composición farmacéutica sólida puede comprender al menos 2 % p/p, tal como 3-10 % p/p, de dicho primer recubrimiento.

40 La concentración de un ingrediente en un recubrimiento (por ejemplo, dado como % p/p), a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a la concentración del ingrediente en la forma sólida final del recubrimiento. En algunas modalidades, las relaciones entre los diferentes monómeros en un polímero referido en la presente descripción se dan como relaciones molares. El primer recubrimiento puede tener una masa molar promedio en peso de al menos 100 000 g/mol, tal como al menos 150 000 g/mol, o al menos 250 000 g/mol.

45 El primer recubrimiento puede comprender copolímero de metacrilato. El primer recubrimiento puede comprender un copolímero derivado de los monómeros a) metacrilato de metilo, b) acrilato de metilo, y c) ácido metacrílico. El primer recubrimiento puede comprender un copolímero derivado de los monómeros a) 10-40 % de metacrilato de metilo, b) 50-80 % de acrilato de metilo, y c) 5-15 % de ácido metacrílico. El copolímero de metacrilato puede derivarse de los monómeros a) 10-40 % de metacrilato de metilo, b) 50-80 % de acrilato de metilo, y c) 5-15 % de ácido metacrílico. El primer recubrimiento puede comprender un copolímero derivado de los monómeros a) 20-35 % de metacrilato de metilo, b) 60-75 % de acrilato de metilo, y c) 5-15 % de ácido metacrílico. El primer recubrimiento puede comprender un copolímero derivado de los monómeros a) 30 % de metacrilato de metilo, b) 70 % de acrilato de metilo, y c) 10 % de ácido metacrílico. El primer recubrimiento puede comprender un total de al menos 70 % p/p, tal como al menos 75 % p/p o al menos 80 % p/p, de un copolímero derivado de los monómeros a) metacrilato de metilo, b) acrilato de metilo, y c) ácido metacrílico.

55 El primer recubrimiento puede comprender un copolímero derivado de los monómeros acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, tal como derivado de al menos 50 % de acrilato de metilo, al menos 20 % de metacrilato de metilo, y al menos 5 % de ácido metacrílico. En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende el siguiente copolímero:

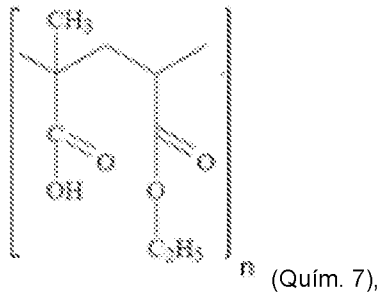


en donde  $x=7$ ,  $y=3$ ,  $z=1$  y  $n$  tiene un promedio de aproximadamente 1000, tal como 1080. En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1. En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende al menos 40 % p/p de poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1.

Un recubrimiento que comprende poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 puede prepararse mediante el uso de Eudragit® FS 30 D (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014). En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende FS30D. Como se usa en la presente, el término "FS30D" se refiere a una composición de recubrimiento sólida preparada mediante la mezcla de al menos 75 % p/p, tal como al menos 80 % p/p o tal como 87 % p/p, de Eudragit® FS 30 D (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014) y al menos 10 % p/p, tal como 13 % p/p, de PlasAcryl™ T20 (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014). En algunas modalidades, el término "FS30D" se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 3a en la presente descripción. El primer recubrimiento puede comprender al menos 50 % p/p, o al menos 60 % p/p, de FS30D. El primer recubrimiento puede comprender al menos 70 % p/p, o al menos 80 % p/p, de FS30D.

El primer recubrimiento puede, además de FS30D, comprender un copolímero derivado de los monómeros ácido metacrílico y acrilato de etilo, tal como derivado de al menos 40 % de ácido metacrílico y al menos 40 % de acrilato de etilo (denominado en la presente descripción poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo)). El poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) puede derivarse de 40-60 % de monómeros de ácido metacrílico y 40-60 % de monómeros de acrilato de etilo. En algunas modalidades, el primer recubrimiento, además de FS30D, comprende poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1.

En algunas modalidades, el primer recubrimiento, además de FS30D, comprende el siguiente copolímero:



en donde  $n$  es un promedio de aproximadamente 2000, tal como 1900 o 1860. En algunas modalidades, el primer recubrimiento, además de FS30D, comprende L30D-55. Un recubrimiento que comprende L30D-55 puede prepararse mediante el uso de Eudragit® L 30 D-55 (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014).

En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende i) poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 y ii) poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 en una relación entre i) y ii) de aproximadamente 80:20 (p/p). En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende FS30D:L30D-55 80:20. Como se usa en la presente, el término "FS30D:L30D-55 80:20" se refiere a una composición de recubrimiento sólida preparada mediante la mezcla de i) al menos 50 % p/p, tal como al menos 60 % p/p o tal como 69 % p/p, de Eudragit® FS 30 D (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014), ii) al menos 10 % p/p, tal como al menos 12 % p/p o tal como 17 % p/p, de Eudragit® L 30 D-55 (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014), iii) al menos 3 % p/p, tal como al menos 8 % p/p o tal como 13 % p/p, de PlasAcryl™ T20 (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014), y iv) 0,1-8 % p/p, tal como 0,5-3 % p/p o 1,3 % p/p, de citrato de trietilo, en donde la relación entre Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55 es 80:20 (p/p). En algunas modalidades, el término "FS30D:L30D-55 80:20" se refiere a un recubrimiento obtenido mediante el método 3b en la presente descripción, en donde la relación entre Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55 es 80:20 (p/p).

En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende i) poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 y ii) poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 en una relación entre i) y ii) de

aproximadamente 50:50 (p/p). En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende FS30D:L30D-55 50:50. Como se usa en la presente, el término "FS30D:L30D-55 50:50" se refiere a una composición de recubrimiento sólida preparada mediante la mezcla de i) al menos 35 % p/p, tal como al menos 40 % p/p o tal como 43 % p/p, de Eudragit® FS 30 D (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014), ii) al menos 35 % p/p, tal como al menos 40 % p/p o tal como 43 % p/p, de Eudragit® L 30 D-55 (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014), iii) al menos 5 % p/p, tal como al menos 10 % p/p o tal como 13 % p/p, de PlasAcryl™ T20 (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014), y iv) 0,1-8 % p/p, tal como 0,5-3 % p/p o 1,3 % p/p, de citrato de trietilo, en donde la relación entre Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55 es 50:50 (p/p). En algunas modalidades, el término "FS30D:L30D-55 50:50" se refiere a un recubrimiento obtenido mediante el método 3b en la presente descripción, en donde la relación entre Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55 es 50:50 (p/p).

El primer recubrimiento puede comprender 50 % p/p o menos, tal como 25 % p/p o menos, o 20 % p/p o menos, de L30D-55. El primer recubrimiento puede comprender al menos 50 % p/p de FS30D y 50 % p/p o menos de L30D-55. El primer recubrimiento puede comprender FS30D y L30D-55 en una relación de aproximadamente 50:50 o aproximadamente 80:20.

El primer recubrimiento puede comprender S100. Como se usa en la presente, el término "S100" se refiere a una composición que comprende poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento que comprende S100 puede obtenerse de Evonik industries, Essen, Alemania, en la forma del producto vendido como Eudragit® S 100 en 2014. En algunas modalidades, el término "S100" se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 3c en la presente descripción.

El primer recubrimiento puede comprender L100. Como se usa en la presente, el término "L100" se refiere a una composición que comprende poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento que comprende L100 puede obtenerse de Evonik industries, Essen, Alemania, en la forma del producto vendido como Eudragit® L 100 en 2014.

Como se usa en la presente, el término "Acryl-EZE 93A" se refiere a una composición que comprende al menos 50 % p/p de poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento que comprende Acryl-EZE 93A puede obtenerse de Colorcon, PA, EE. UU., en la forma del producto vendido como código de producto 93A18597 en 2014. Como se usa en la presente, el término "Acryl-EZE 93O" se refiere a un recubrimiento sólido que comprende poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, tal como al menos 50 % p/p de poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento de Acryl-EZE 93O puede obtenerse de Colorcon, PA, EE. UU., en la forma del producto vendido como código de producto 93O18509 en 2014. En algunas modalidades, el término "Acryl-EZE", "Acryl-EZE 93A" o "Acryl-EZE 93O" se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 3d en la presente descripción.

A las composiciones de los recubrimientos descritos en la presente descripción, tales como el primer recubrimiento, puede añadirse agua adicional antes de aplicarse como un recubrimiento sobre el núcleo de la composición farmacéutica sólida.

Segundo recubrimiento opcional: Subrecubrimiento

La composición farmacéutica sólida puede comprender un segundo recubrimiento localizado entre el núcleo y el primer recubrimiento. El segundo recubrimiento puede ser una capa sustancialmente continua que rodea el núcleo de la composición farmacéutica sólida. El segundo recubrimiento puede ser un recubrimiento de liberación inmediata. Como se usa en la presente, el término "recubrimiento de liberación inmediata" se refiere a un recubrimiento delgado que se disuelve independientemente del pH del entorno.

Específicamente, el segundo recubrimiento puede comprender Opadry transparente. Como se usa en la presente, el término "Opadry transparente" se refiere a una composición preparada mediante el uso de Opadry® transparente 03K19229 (vendido por Colorcon, PA, EE. UU., en 2014). En algunas modalidades, el término "Opadry transparente" se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 2a en la presente descripción.

Alternativamente, el segundo recubrimiento puede comprender Opadry II amarillo. Como se usa en la presente, el término "Opadry II amarillo" se refiere a una composición que comprende alcohol polivinílico. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento que comprende Opadry II amarillo puede obtenerse de Colorcon, PA, EE. UU., en la forma del producto vendido como código de producto 85F32410 en 2014. En algunas modalidades, el término "Opadry II amarillo", cuando se usa en relación con un segundo recubrimiento, se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 2b en la presente descripción.

Alternativamente, el segundo recubrimiento puede comprender Pharmacoat. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento que comprende Pharmacoat puede obtenerse de Shin-Etsu, Tokio, Japón, en la forma del producto vendido como Pharmacoat® 603 en 2014. En algunas modalidades, el término "Pharmacoat" se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 2c en la presente descripción.

Alternativamente, el segundo recubrimiento puede comprender Kollicoat. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento que comprende Kollicoat puede obtenerse de BASF, Ludwigshafen, Alemania, en la forma del producto vendido como Kollicoat® IR en 2014. En algunas modalidades, el término "Kollicoat" se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 2d en la presente descripción.

5 El segundo recubrimiento puede comprender Opadry transparente, Opadry II amarillo, Pharmacoat o Kollicoat. El segundo recubrimiento puede consistir en Opadry transparente, Opadry II amarillo, Pharmacoat o Kollicoat.

10 La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición farmacéutica sólida comprende al menos 0,5 % p/p, tal como 0,1-5 % p/p, de dicho segundo recubrimiento.

Tercer recubrimiento opcional: Recubrimiento exterior

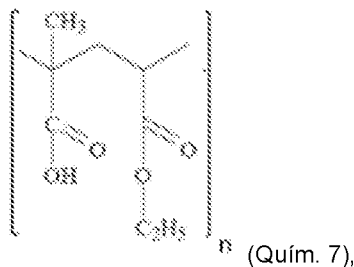
15 La composición farmacéutica sólida puede comprender un tercer recubrimiento que, si está presente, es el recubrimiento externo de la composición farmacéutica sólida. En algunas modalidades, el tercer recubrimiento rodea al menos dicho núcleo y dicho primer recubrimiento. El tercer recubrimiento puede ser una capa sustancialmente continua que rodea al menos el núcleo y el primer recubrimiento de la composición farmacéutica sólida. El tercer recubrimiento puede ser un revestimiento de película.

20 El tercer recubrimiento puede ser un recubrimiento de liberación inmediata.

25 Específicamente, el tercer recubrimiento puede ser Opadry blanco. Como se usa en la presente, el término "Opadry blanco" se refiere a una composición preparada mediante el uso de Opadry® blanco obtenido de Colorcon, PA, EE. UU., en la forma del producto vendido como código de producto 03F180011 en 2014. En algunas modalidades, el término "Opadry blanco" se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 4a en la presente descripción.

30 Alternativamente, el tercer recubrimiento puede comprender Opadry II amarillo. Como se usa en la presente, el término "Opadry II amarillo" se refiere a una composición que comprende alcohol polivinílico. Un producto adecuado para preparar un recubrimiento que comprende Opadry® II amarillo puede obtenerse de Colorcon, PA, EE. UU., en la forma del producto vendido como código de producto 85F32410 en 2014. En algunas modalidades, el término "Opadry II amarillo", cuando se usa en relación con un tercer recubrimiento, se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 4b en la presente descripción.

35 Alternativamente, el tercer recubrimiento puede comprender un copolímero basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo, tal como un copolímero basado en al menos 40 % de ácido metacrílico y al menos 40 % de acrilato de etilo. En algunas modalidades, el tercer recubrimiento comprende poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1. En algunas modalidades, el tercer recubrimiento comprende el compuesto Quím. 7, en donde n es un promedio de aproximadamente 2000, tal como 1900 o 1860. En algunas modalidades, el primer recubrimiento puede comprender poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1. En algunas modalidades, el primer recubrimiento comprende el siguiente compuesto:



45 en donde n es un promedio de aproximadamente 2000, tal como 1900 o 1860. Como se usa en la presente, el término "L30D-55" se refiere a una composición que comprende al menos 60 % p/p, tal como al menos 80 % p/p, de poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1. Un recubrimiento que comprende L30D-55 puede prepararse mediante el uso de Eudragit® L 30 D-55 (vendido por Evonik, Essen, Alemania, en 2014). En algunas modalidades, un recubrimiento que comprende L30D-55 se prepara mediante la mezcla de al menos 75 % p/p, tal como 80 % p/p, de Eudragit® L 30 D-55 (vendido por Evonik, Essen, Alemania, en 2014) y al menos 15 % p/p, tal como 20 % p/p, de PlasAcryl™ HTP20 (vendido por Evonik Industries, Essen, Alemania, en 2014). En algunas modalidades, el término "L30D-55", cuando se usa en relación con un tercer recubrimiento, se refiere a un recubrimiento sólido obtenido mediante el método 4c en la presente descripción.

55 El tercer recubrimiento puede comprender Opadry blanco, Opadry II amarillo o L30D-55. El tercer recubrimiento puede consistir en Opadry blanco, Opadry II amarillo o L30D-55.

La composición farmacéutica sólida puede comprender al menos 0,1 % p/p, tal como 0,5-8 % p/p o 1-5 % p/p, de dicho tercer recubrimiento.

- 5 En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende un primer recubrimiento obtenido de una dispersión que comprende entre 25-35 % p/p, tal como 30 % p/p, de copolímero de metacrilato, en donde dicho copolímero de metacrilato es como se define en la presente descripción.

10 La composición farmacéutica sólida puede comprender dicho primer recubrimiento, dicho segundo recubrimiento y dicho tercer recubrimiento. La composición farmacéutica sólida puede comprender dicho primer recubrimiento y dicho segundo recubrimiento y no dicho tercer recubrimiento. La composición farmacéutica sólida puede comprender dicho primer recubrimiento y dicho tercer recubrimiento y no dicho segundo recubrimiento. La composición farmacéutica sólida puede comprender dicho primer recubrimiento y ni dicho segundo recubrimiento ni dicho tercer recubrimiento.

15 Composición de comprimido

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que puede ser para la administración oral. En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida tiene forma de un comprimido, una cápsula, minicomprimidos. La composición farmacéutica sólida puede estar en la forma de un comprimido.

20 La composición farmacéutica sólida puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un relleno y/o un lubricante. El relleno puede ser sorbitol. En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende menos de 35 % p/p de sorbitol, tal como 10-30 % p/p de sorbitol. El lubricante puede ser ácido esteárico. En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende menos de 10 % p/p, tal como 0,1-5 % p/p, de lubricante.

25 El peso total de la composición farmacéutica sólida, tal como el comprimido, puede estar en el intervalo de 100 mg a 1500 mg. El peso total de la composición farmacéutica sólida puede estar en el intervalo de 100-1200 mg, tal como 200-1000 mg, 400-800 mg o 600-900 mg. Un comprimido puede tener un peso total de al menos 100 mg, tal como 100-1200 mg, 400-800 mg o 600-900 mg. Un minicomprimido puede tener un peso total de 2-50 mg, tal como 3-20 mg. En algunas modalidades, el término "peso total", como se usa en la presente, se refiere al peso del comprimido, lo que incluye el núcleo y el(los) recubrimiento(s).

30 La composición farmacéutica sólida puede comprender gránulos, por ejemplo, de caprato de sodio, que se han fabricado mediante granulación. El término "granulado" puede referirse a uno o más gránulos. El término "gránulo" puede referirse a partículas congregadas en partículas más grandes.

35 En algunas modalidades, la composición de la invención no comprende un inhibidor de proteasas. En algunas modalidades, la composición de la invención no comprende un inhibidor de Bowman-Birk.

40 Fabricación de los comprimidos

La composición farmacéutica sólida, tal como comprimidos, de la invención, puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. La composición farmacéutica sólida puede prepararse como se describe en los ejemplos en la presente descripción. En algunas modalidades, al menos parte de los ingredientes para el núcleo de la composición farmacéutica sólida, tal como el núcleo del comprimido, pueden granularse antes de comprimirse en comprimidos.

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

50 Para comprimir el material de formación de comprimidos en una forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, un comprimido, puede usarse una prensa de comprimidos. En una prensa de comprimidos, el material de formación de comprimidos se rellena (por ejemplo, se alimenta a presión o se alimenta por gravedad) dentro de una cavidad de troquel. Después, el material de formación de comprimidos se comprime mediante un punzón con presión. Subsecuentemente, el compactado o comprimido resultante se expulsa de la prensa de formación de comprimidos. El proceso de compresión mencionado anteriormente se denomina subsecuentemente en la presente descripción como el "proceso de compresión". Las prensas de comprimidos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, prensas de comprimidos rotativas y prensas de comprimidos excéntricas. Un ejemplo de prensa de comprimidos es, pero no se limita a, la Fette 102i (Fette GmbH). En algunas modalidades, el comprimido se prepara al ejercer una fuerza de compresión en el intervalo de 5-25 kN.

55 En algunas modalidades, la invención se refiere a un método para producir una composición farmacéutica sólida



como se define en la presente descripción, en donde dicho método comprende las etapas de preparar un núcleo del comprimido y aplicar un recubrimiento que rodee completamente dicho núcleo del comprimido, en donde dicho recubrimiento es un recubrimiento de copolímero aniónico obtenido de una dispersión que comprende entre 25-35 % p/p, tal como 30 % p/p, de copolímero de metacrilato como se define en la presente descripción.

5 Características funcionales  
 Biodisponibilidad oral

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

20 Estabilidad del rendimiento en la biodisponibilidad oral del GLP-1 después del almacenamiento

Los comprimidos recubiertos de acuerdo con la presente invención se fabricaron en un lote de comprimidos y se almacenaron a 5 °C. La biodisponibilidad oral de los agonistas del GLP-1 en perros se determinó a partir de una fracción de los comprimidos 2 semanas después del final de la fabricación del lote de comprimidos; la determinación de la biodisponibilidad oral se repite para el mismo lote de comprimidos, por ejemplo, i) después de algunas semanas de almacenamiento continuo a 5 °C y ii) después de algunas semanas adicionales de almacenamiento continuo a 5 °C. La biodisponibilidad oral puede determinarse de acuerdo con el método 8 descrito en la presente descripción.

30 Agonista del GLP-1

La composición farmacéutica sólida de la invención comprende un agonista del GLP-1. El agonista del GLP-1 puede ser un péptido GLP-1 o un análogo o derivado de este. El agonista del GLP-1 puede ser un derivado de un análogo del GLP-1. El agonista del GLP-1 puede ser GLP-1 humano, exendina-4 o un análogo o derivado de este. El agonista del GLP-1 puede estar acilado. El agonista del GLP-1 puede comprender un péptido que comprende no más de 10 sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos con relación al GLP-1 humano o exendina-4. En particular, el agonista del GLP-1 puede comprender un péptido que comprende no más de 8, tal como no más de 6, no más de 5, o no más de 4, sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos con relación al GLP-1 humano o exendina-4. El agonista del GLP-1 puede comprender un péptido que comprende no más de 8 sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos con relación al GLP-1 humano.

45 Un agonista del receptor puede definirse como un análogo que se une a un receptor y provoca una respuesta típica del ligando natural. Un agonista completo puede definirse como uno que provoca una respuesta de la misma magnitud que el ligando natural (véase, por ejemplo, "Principles of Biochemistry ", AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, Segunda edición, Worth Publishers, 1993, página 763).

50 Por tanto, por ejemplo, un "agonista del receptor del GLP-1" (también denominado en la presente descripción un "agonista del GLP-1") puede definirse como un compuesto que es capaz de unirse al receptor del GLP-1 y es capaz de activarlo. Y un agonista "completo" del receptor del GLP-1 puede definirse como un agonista del receptor de GLP-1 que es capaz de provocar una magnitud de respuesta del receptor del GLP-1 que es similar al GLP-1 humano.

55 Péptidos y análogos del GLP-1

El término "péptido GLP-1", como se usa en la presente, se refiere al péptido similar al glucagón-1 humano (GLP-1(7-37)), cuya secuencia se incluye en el listado de secuencias como SEQ ID NO: 1, o un análogo de este. El péptido que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1 también puede denominarse "GLP-1 humano".

60 El término "análogo GLP-1" o "análogo del GLP-1", como se usa en la presente, se refiere a un péptido, o un compuesto, que es una variante del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

65 En el listado de secuencias, al primer residuo de aminoácido de la SEQ ID NO: 1 (histidina) se le asigna el núm. 1. Sin embargo, en lo siguiente, de acuerdo con la práctica establecida en la técnica, este residuo de histidina se refiere como núm. 7, y los residuos de aminoácido subsiguientes se enumeran en consecuencia, terminando con la

glicina núm. 37. Por lo tanto, generalmente, cualquier referencia en la presente descripción a un número del residuo de aminoácido o a un número de la posición de la secuencia de GLP-1(7-37) es a la secuencia que comienza con His en la posición 7 y termina con Gly en la posición 37.

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

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

Los siguientes son ejemplos no limitantes de nomenclatura de análogos adecuada.

15 Los análogos "que comprenden" determinados cambios especificados pueden comprender otros cambios, cuando se comparan con la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el análogo "tiene" los cambios especificados.

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

25 Las expresiones "una posición correspondiente a" o "posición correspondiente" pueden usarse para caracterizar el sitio de cambio en una variante de secuencia de GLP-1(7-37) por referencia al GLP-1(7-37) humano (SEQ ID NO: 1). Las posiciones equivalentes o correspondientes, así como también la cantidad de cambios, se deducen fácilmente, por ejemplo, mediante simple escritura e inspección visual; y/o puede usarse un programa estándar de alineamiento de proteínas o péptidos, tal como "el alineamiento" que se basa en un algoritmo de Needleman-Wunsch. Este algoritmo se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453, y el programa de alineamiento por Myers y W. Miller en "Optimal Alignments in Linear Space" CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11-17. Para el alineamiento, puede usarse la matriz de puntuación predeterminada BLOSUM62 y la matriz de identidad predeterminada, y la penalización para el primer residuo en una brecha puede fijarse a -12 o preferentemente a -10 y las penalizaciones para residuos adicionales en una brecha a -2, o preferentemente a -0,5.

35 Los agonistas del GLP-1 seleccionados son:

	7	10	20	30	37
GLP-1(7-37):	HAE	GTFTSDVSSY	LEGQAAKEFI	AWLVKGRG	
Exendina-4(1-39):	HGE	GTFTSDLKQ	MEEEAVRLFI	EWLKNGGPSSGAPPPS	
40 Exendina-3(1-39):	HSD	GTFTSDLKQ	MEEEAVRLFI	EWLKNGGPSSGAPPPS	
	1	4	14	24	39

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

El término "péptido", como se usa, por ejemplo, en el contexto de los análogos del GLP-1 de los derivados de la invención, se refiere a un compuesto que comprende una serie de aminoácidos interconectados mediante enlaces amida (o peptídicos).

50 Los péptidos de la invención comprenden al menos cinco aminoácidos constituyentes conectados mediante enlaces peptídicos. En modalidades particulares, el péptido comprende al menos 10, preferentemente al menos 15, con mayor preferencia al menos 20, aún con mayor preferencia al menos 25, o con la máxima preferencia al menos 28 aminoácidos.

55 En modalidades particulares, el péptido está compuesto de al menos cinco aminoácidos constituyentes, preferentemente compuesto por al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o con la máxima preferencia compuesto de al menos 28 aminoácidos.

60 En modalidades particulares adicionales, el péptido a) se compone de, o b) consiste de 29-33 aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste de 29, 30 o 31 aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste de 32, 33 o 34 aminoácidos.

En aún otra modalidad particular, el péptido consiste de aminoácidos interconectados mediante enlaces peptídicos.

65 Los aminoácidos son moléculas que contienen un grupo amino y un grupo ácido carboxílico y, opcionalmente, uno o

más grupos adicionales, que se refieren frecuentemente como una cadena lateral.

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

Los derivados del GLP-1 y los análogos de la invención tienen actividad GLP-1. Este término se refiere a la capacidad de unirse al receptor del GLP-1 e iniciar una trayectoria de transducción de señales que resulta en la acción insulínica u otros efectos fisiológicos como se conoce en la técnica.

En algunas modalidades, el análogo del GLP-1 comprende la Fórmula I:

Fórmula I: Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Xaa12-Thr-Ser-Asp-Xaa16-Ser-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Glu-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Lys-Phe-Ile-Xaa30-Xaa31-Leu-Val-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39, en donde

Xaa7 es L-histidina, imidazopropionilo,  $\alpha$ -hidroxi-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina,  $\beta$ -hidroxi-histidina, homohistidina, N $\alpha$ -acetil-histidina, N $\alpha$ -formil-histidina,  $\alpha$ -fluorometil-histidina,  $\alpha$ -metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina;

Xaa8 es Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Thr, Ser, Lys, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico, ácido (1-aminociclobutil) carboxílico, ácido (1-aminociclopentil) carboxílico, ácido (1-aminociclohexil) carboxílico, ácido (1-aminocicloheptil) carboxílico o ácido (1-aminociclooctil) carboxílico;

Xaa12 es Lys o Phe;

Xaa16 es Val o Leu;

Xaa18 es Ser, Arg, Asn, Gln o Glu;

Xaa19 es Tyr o Gln;

Xaa20 es Leu, Lys o Met;

Xaa22 es Gly, Glu, Lys o Aib;

Xaa23 es Gln, Glu o Arg;

Xaa24 es Ala o Lys;

Xaa25 es Ala o Val;

Xaa26 es Val, His, Lys o Arg;

Xaa30 es Ala, Glu o Arg;

Xaa31 es Trp o His;

Xaa34 es Glu, Asn, Gly, Gln o Arg;

Xaa35 es Gly, Aib o está ausente;

Xaa36 es Arg, Gly, Lys o está ausente;

Xaa37 es Gly, Ala, Glu, Pro, Lys, Arg o está ausente;

Xaa38 es Ser, Gly, Ala, Glu, Gln, Pro, Arg o está ausente; y

Xaa39 es Gly o está ausente.

En algunas modalidades, el análogo del GLP-1 es un análogo del GLP-1 de Fórmula I. En algunas modalidades, el análogo del GLP-1, el péptido de Fórmula I, es un análogo del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). Si Xaa38 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa39 de Fórmula I también puede estar ausente. Si Xaa37 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa38 y Xaa39 de Fórmula I también pueden estar ausentes. Si Xaa36 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa37, Xaa38 y Xaa39 de Fórmula I también pueden estar ausentes. Si Xaa35 de Fórmula I está ausente, entonces Xaa36, Xaa37, Xaa38 y Xaa39 de Fórmula I también pueden estar ausentes.

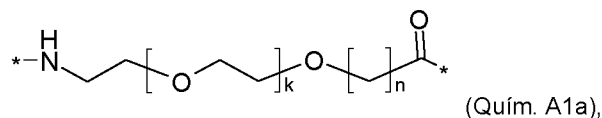
En algunas modalidades, el análogo del GLP-1 es un análogo del GLP-1 de Fórmula I, en donde Xaa7 es His; Xaa8 es Ala o Aib; Xaa12 es Lys o Phe; Xaa16 es Val; Xaa18 es Ser; Xaa19 es Tyr; Xaa20 es Leu o Lys; Xaa22 es Glu, Gly o Lys; Xaa23 es Glu o Gln; Xaa24 es Ala o Lys; Xaa25 es Ala o Val; Xaa26 es Lys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

En algunas modalidades, el análogo del GLP-1 es un análogo del GLP-1 de Fórmula I, en donde Xaa7 es His; Xaa8 es Aib; Xaa12 es Phe; Xaa16 es Val; Xaa18 es Ser; Xaa19 es Tyr; Xaa20 es Leu; Xaa22 es Glu o Gly; Xaa23 es Gln; Xaa24 es Ala; Xaa25 es Ala; Xaa26 es Lys o Arg; Xaa30 es Ala o Glu; Xaa31 es Trp; Xaa34 es Arg; Xaa35 es

Gly; Xaa36 es Arg o Lys; Xaa37 es Gly o Lys; Xaa38 es Glu o está ausente; y Xaa39 es Gly o está ausente.

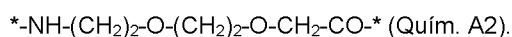
Derivados del GLP-1

- 5 El término "derivado", como se usa en la presente en el contexto de un agonista del GLP-1 (por ejemplo, péptido GLP-1), significa un agonista del GLP-1 modificado químicamente, en el que uno o más sustituyentes se han unido covalentemente al péptido constituyente (también denominado en la presente descripción como un "derivado del GLP-1"). El sustituyente puede también referirse a una cadena lateral. Por tanto, el término "derivado", como se usa
- 10 en la presente en el contexto de un análogo del GLP-1, significa un análogo del GLP-1 modificado químicamente, en el que uno o más sustituyentes se han unido covalentemente al péptido. El derivado del GLP-1 puede comprender un agonista del GLP-1 (por ejemplo, péptido GLP-1) unido covalentemente mediante acilación a un sustituyente, en donde dicho sustituyente comprende un resto lipofílico y opcionalmente un grupo aromático distal (por ejemplo, 4-carboxifenoxi).
- 15 En algunas modalidades, la cadena lateral es capaz de formar agregados no covalentes con la albúmina, lo que promueve de esta manera la circulación del derivado en el torrente sanguíneo, y además tiene el efecto de prolongar el tiempo de acción del derivado, debido al hecho de que el agregado del derivado del GLP-1 y la albúmina solo se desintegra lentamente para liberar la sustancia farmacológica. Así, el sustituyente, o la cadena lateral como un todo, se refiere preferentemente como un resto de unión a albúmina.
- 20 En modalidades particulares, la cadena lateral tiene al menos 10 átomos de carbono, o al menos 15, 20, 25, 30, 35 o al menos 40 átomos de carbono. En otras modalidades particulares, la cadena lateral puede además incluir al menos 5 heteroátomos, en particular O y N, por ejemplo, al menos 7, 9, 10, 12, 15, 17, o al menos 20 heteroátomos, tales como al menos 1, 2, o 3 átomos de N, y/o al menos 3, 6, 9, 12, o 15 átomos de O.
- 25 En otra modalidad particular, el resto de unión a albúmina comprende una porción que es particularmente relevante para la unión a albúmina y de esta manera la prolongación, cuya porción en consecuencia puede referirse como un resto de prolongación. El resto de prolongación puede estar cerca del, preferentemente en el extremo terminal (o distal, o libre) del resto de unión a albúmina, con relación a su punto de unión al péptido.
- 30 En aún otra modalidad particular, el resto de unión a albúmina comprende una porción entre el resto de prolongación y el punto de unión al péptido, cuya porción puede denominarse como un enlazador, resto enlazador, espaciador o similares. El enlazador puede ser opcional y, por lo tanto, en ese caso el resto de unión a albúmina puede ser idéntico al resto de prolongación.
- 35 En modalidades particulares, el resto de unión a albúmina y/o el resto de prolongación es lipofílico, y/o cargado negativamente a pH fisiológico (7,4).
- 40 El resto de unión a albúmina, el resto de prolongación o el enlazador pueden unirse covalentemente a un residuo de lisina del péptido constituyente (por ejemplo, péptido GLP-1) mediante acilación, es decir, a través de un enlace amida formado entre un grupo ácido carboxílico de este (del resto de unión a albúmina, el resto de prolongación o el enlazador) y un grupo amino del residuo de lisina. La conjugación química adicional o alternativa incluye la alquilación, formación de éster, o formación de amida, o acoplamiento a un residuo de cisteína, tal como mediante acoplamiento de maleimida o haloacetamida (tal como bromo-/fluoro-/yodo-).
- 45 En algunas modalidades, un éster activo del resto de unión a albúmina, que comprende, preferentemente, un resto de prolongación y un enlazador, se une covalentemente a un grupo amino de un residuo de lisina, preferentemente, el grupo épsilon amino de este, bajo la formación de un enlace de amida, como se explicó anteriormente.
- 50 A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando se hace referencia a una acilación de un residuo de lisina, se entiende que se trata del grupo épsilon amino de esta.
- 55 El término "ácido graso" se refiere a ácidos monocarboxílicos alifáticos que tienen de 4 a 28 átomos de carbono, es preferentemente no ramificado, y puede ser saturado o insaturado.
- El término "diácido graso" se refiere a ácidos grasos como se definió anteriormente, pero con un grupo ácido carboxílico adicional en la posición omega. Por tanto, los diácidos grasos son ácidos dicarboxílicos. El diácido graso puede comprender 14-22 átomos de carbono.
- 60 Cada uno de los dos enlazadores del derivado de la invención puede comprender el siguiente primer elemento enlazador:

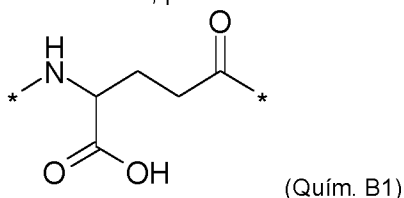


en donde k es un número entero en el intervalo de 1-5, y n es un número entero en el intervalo de 1-5.

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



10 En algunas modalidades, cada enlazador del derivado de la invención puede comprender, además, independientemente, un segundo elemento enlazador, preferentemente un dirradical de Glu, tal como el Quím. B1:



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

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

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

En algunas modalidades, los dos restos de prolongación son similares, preferentemente sustancialmente idénticos, o, con la máxima preferencia, idénticos.

30 En algunas modalidades, los dos enlazadores son similares, preferentemente sustancialmente idénticos, o con la máxima preferencia, idénticos.

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

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

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

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

En modalidades particulares, los dos restos de prolongación, los dos enlazadores, y/o las dos cadenas laterales completas se representan como a) huellas ECFP\_6; b) huellas UNITY; y/o c) huellas MDL.

55 El coeficiente de Tanimoto se usa preferentemente para calcular la similitud de las dos huellas, ya sea que se use a), b) o c).

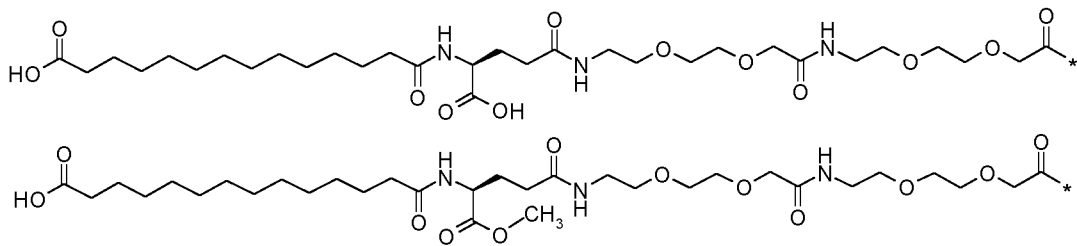
En modalidades particulares, ya sea que se use a), b) o c), los dos restos de prolongación, los dos enlazadores, y/o las dos cadenas laterales completas, respectivamente, tienen una similitud de al menos 0,5 (50 %); preferentemente al menos 0,6 (60 %); con mayor preferencia al menos 0,7 (70 %), o al menos 0,8 (80 %); aún con mayor preferencia

al menos 0,9 (90 %); o con la máxima preferencia al menos 0,99 (99 %), tal como una similitud de 1,0 (100 %).

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

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

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



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

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

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

En algunas modalidades, el derivado del GLP-1 comprende un análogo del GLP-1, en donde el análogo del GLP-1 comprende un primer residuo de K y un segundo residuo de K seleccionados del grupo que consiste en i) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 26 del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición 37 del GLP-1(7-37); y ii) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 27 del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición T del GLP-1(7-37), donde T es un número entero en el intervalo de 7-37 excepto 18 y 27; en donde el primer residuo de K se denomina K<sup>F</sup>, y el segundo residuo de K se denomina K<sup>T</sup>;

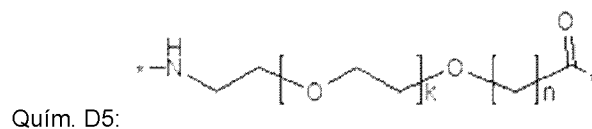
en donde el análogo del GLP-1 comprende un máximo de diez cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37);

en donde el derivado del GLP-1 comprende un primer y un segundo resto de prolongación unidos a K<sup>F</sup> y K<sup>T</sup>, respectivamente, a través de un primer y un segundo enlazador, respectivamente, en donde

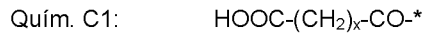
el primer y el segundo resto de prolongación se seleccionan del Quím. C1 y el Quím. C2:



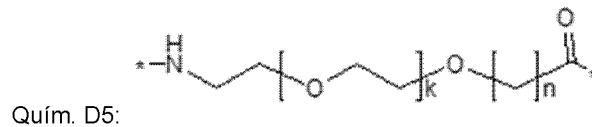
en el que x es un número entero en el intervalo de 6-16, y es un número entero en el intervalo de 3-17; y el primer y el segundo enlazador comprenden el Quím. D5:



en donde k es un número entero en el intervalo de 1-5, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el derivado del GLP-1 comprende un análogo del GLP-1, en donde el análogo del GLP-1 comprende un primer residuo de K y un segundo residuo de K seleccionados del grupo que consiste en i) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 26 del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición 37 del GLP-1(7-37); y ii) un primer residuo de K en una posición correspondiente a la posición 27 del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) y un segundo residuo de K en una posición correspondiente a la posición T del GLP-1(7-37), donde T es un número entero en el intervalo de 7-37 excepto 18 y 27; en donde el primer residuo de K se denomina K<sup>F</sup>, y el segundo residuo de K se denomina K<sup>T</sup>; en donde el análogo del GLP-1 comprende un máximo de diez cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37); en donde el derivado del GLP-1 comprende un primer y un segundo resto de prolongación unidos a K<sup>F</sup> y K<sup>T</sup>, respectivamente, a través de un primer y un segundo enlazador, respectivamente, en donde el primer y el segundo resto de prolongación se seleccionan del Quím. 1 y el Quím. 2:



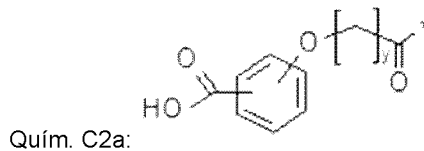
en el que x es un número entero en el intervalo de 6-16, y y es un número entero en el intervalo de 3-17; y el primer y el segundo enlazador comprenden el Quím. D5:



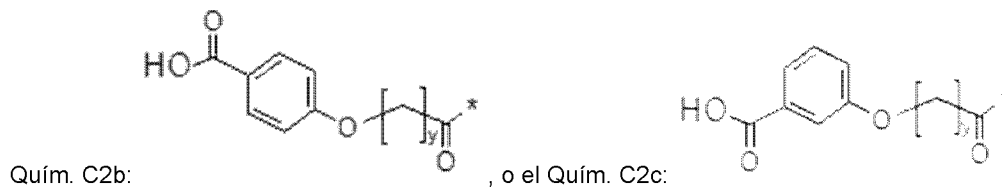
en donde k es un número entero en el intervalo de 1-5, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, (K<sup>F</sup>, K<sup>T</sup>) están en posiciones correspondientes a las posiciones (26,37) del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). En algunas modalidades, (K<sup>F</sup>, K<sup>T</sup>) están en posiciones correspondientes a las posiciones (27,36) del GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

En algunas modalidades, el derivado del GLP-1 comprende el resto de prolongación Quím. C2. En algunas modalidades, el Quím. C2 se representa por el Quím. C2a:

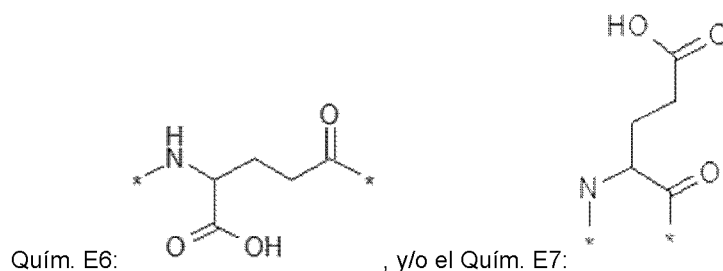


En algunas modalidades, y del Quím. C2 o el Quím. C2a es un número impar. En algunas modalidades, y del Quím. C2 o el Quím. C2a es un número entero en el intervalo de 9-11, tal como 9, 10 u 11. En algunas modalidades, el Quím. C2 se representa por el Quím. C2b o el Quím. C2c:



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

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

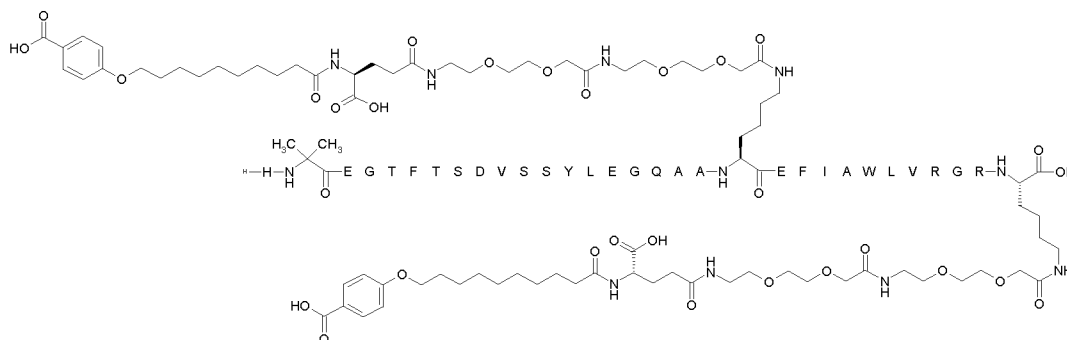


En algunas modalidades, el segundo elemento enlazador es el Quím. E6. En algunas modalidades, el dirradical de Glu se incluye p veces, en donde p es un número entero en el intervalo de 1-2, tal como 1 o 2. En algunas modalidades, el segundo elemento enlazador comprende el dirradical de Glu, que es un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

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

El agonista del GLP-1 puede ser semaglutida. La semaglutida puede prepararse como se describe en el documento WO2006/097537, por ejemplo, en el Ejemplo 4. La semaglutida puede denominarse como N<sup>ε26</sup>-{18-[N-(17-carboxiheptadecanoil)-L-γ-glutamil]-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaoctadecanoil}-[8-(ácido 2-amino-2-propanoico),34-L-arginina]péptido similar al glucagón 1 humano (7-37), (WHO Drug Information Vol. 24, Núm. 1, 2010).

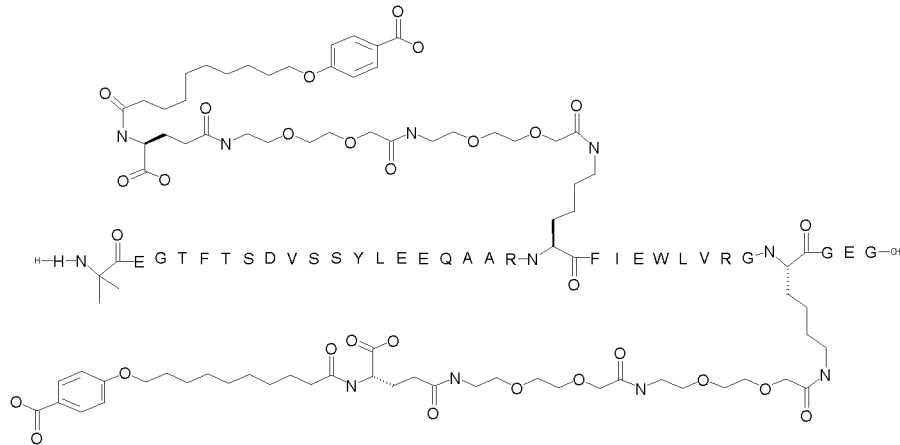
El agonista del GLP-1 puede ser el Compuesto A, que es N<sup>ε26</sup>-{2-[2-(2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi)etoxi]acetil}, N<sup>ε37</sup>-{2-[2-(2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi)etoxi]acetil}-[Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>37</sup>]GLP-1(7-37)-péptido y tiene la siguiente estructura:



El Compuesto A puede prepararse como se describe en el documento WO2011/080103, por ejemplo, en el Ejemplo 2.

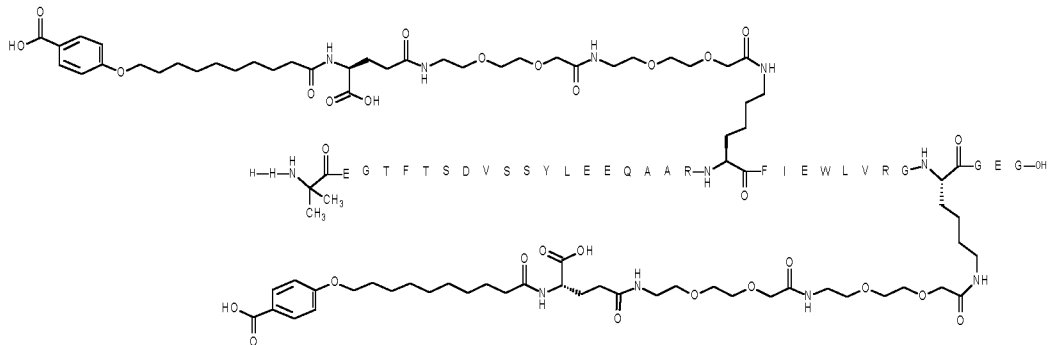
El agonista del GLP-1 puede ser el Compuesto B, que es N<sup>ε27</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil], N<sup>ε36</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib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





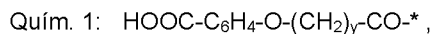
El Compuesto B puede prepararse como se describe en el documento WO2012/140117, por ejemplo, en el Ejemplo 31. El Compuesto B también puede ilustrarse de la siguiente manera

5



En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 es un derivado del GLP-1 (por ejemplo, un derivado de un análogo del GLP-1) acilado con una cadena lateral en el grupo épsilon-amino de una lisina en cada una de las posiciones 36 y 37; en donde cada cadena lateral comprende individualmente un prolongador de fórmula:

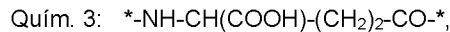
10



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

15

i) gGlu de la fórmula:

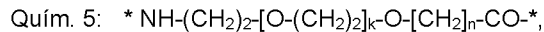


20

y

ii) un resto de la fórmula:

25



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

En algunas modalidades, en el derivado del GLP-1 de la invención, el enlazador, el prolongador y el péptido se conectan a través de enlaces amida en \*. En algunas modalidades, gGlu del enlazador se conecta al prolongador a través de enlaces amida en \*. En algunas modalidades, gGlu del enlazador se conecta al resto del Quím. 5 a través de enlaces amida en \*. En algunas modalidades, el resto del Quím. 5 del enlazador se conecta al péptido a través de enlaces amida en \*. En algunas modalidades, el resto de la fórmula definida por el Quím. 5 es "OEG", es decir, n = k = 1. En algunas modalidades, el enlazador es "\*-gGlu-OEG-OEG-\*" conectado al prolongador en \* y conectado al péptido en \*\*. En algunas modalidades, el prolongador tiene y=10 y está en configuración para. En algunas modalidades, el prolongador tiene y=9 y está en configuración para. En algunas modalidades, el prolongador tiene

30

35

y=9 o y=10 y está en configuración meta.

En algunas modalidades, el derivado del GLP-1 comprende la Fórmula II (SEQ ID 7):

5 Fórmula II: Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa16-Ser-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Glu-Xaa22-Xaa23-Ala-Xaa25-Xaa26-Xaa27-Phe-Ile-Xaa30-Xaa31-Leu-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Lys36-Lys37, en donde

Xaa7 es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-Il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina (desH), N $\alpha$ -acetil-histidina o N $\alpha$ -formil-histidina;

10

Xaa8 es Ala, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico;

Xaa16 es Val o Leu;

Xaa18 es Ser o Arg;

Xaa19 es Tyr o Gln;

15

Xaa20 es Leu o Met;

Xaa22 es Gly o Glu;

Xaa23 es Gln, Glu o Arg;

Xaa25 es Ala o Val;

Xaa26 es Arg o Lys;

20

Xaa27 es Glu o Leu;

Xaa30 es Ala o Glu;

Xaa31 es Trp o His

Xaa33 es Val o Arg;

Xaa34 es Arg, Lys, His, Asn o Gln; y

25

Xaa35 es Gly o Aib.

En algunas modalidades, el derivado del GLP-1 es un derivado del GLP-1 de Fórmula II (SEQ ID 7), en donde Xaa7 es His; Xaa8 es Aib; Xaa16 es Val; Xaa18 es Ser; Xaa19 es Tyr; Xaa20 es Leu; Xaa22 es Gly o Glu; Xaa23 es Gln; Xaa25 es Ala; Xaa26 es Arg; Xaa27 es Glu; Xaa30 es Ala o Glu; Xaa31 es Trp; Xaa33 es Val; Xaa34 es Arg o Gln; y Xaa35 es Gly.

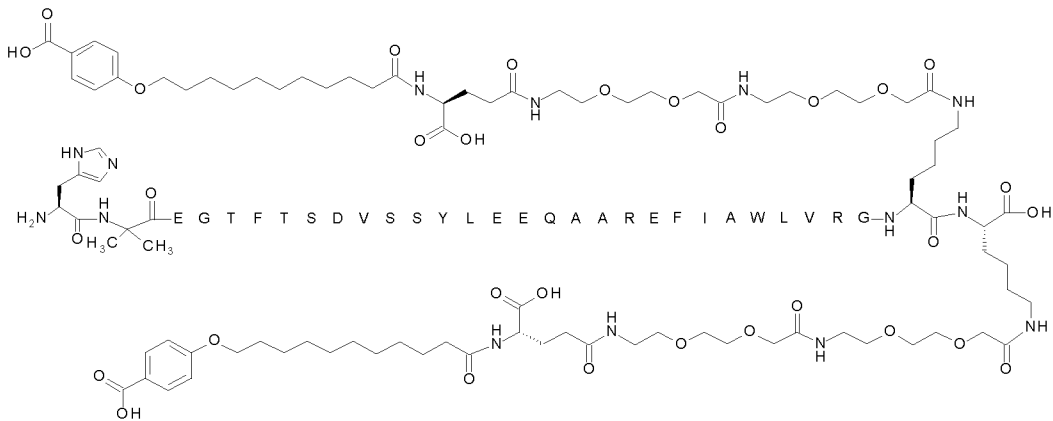
30

En algunas modalidades, el derivado del GLP-1 es un derivado del GLP-1 de Fórmula II (SEQ ID 7), en donde Xaa7 es His; Xaa8 es Aib; Xaa16 es Val; Xaa18 es Ser; Xaa19 es Tyr; Xaa20 es Leu; Xaa22 es Glu; Xaa23 es Gln; Xaa25 es Ala; Xaa26 es Arg; Xaa27 es Glu; Xaa30 es Ala; Xaa31 es Trp; Xaa33 es Val; Xaa34 es Arg; y Xaa35 es Gly.

35

El agonista del GLP-1 puede ser el Compuesto C, que es N{Épsilon-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil],N{Épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido y tiene la siguiente estructura:

40



El Compuesto C puede prepararse como se describe en el Ejemplo 1 del documento PCT/EP2015/057442.

45 El agonista del GLP-1 puede ser el Compuesto D, que es N{Épsilon-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil],N{Épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[11-(4-carboxifenoxi)undecanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido y tiene la siguiente estructura:



Una lista no limitante de ejemplos de agonistas del GLP-1 para su uso en la presente invención puede encontrarse en los documentos WO 2006/097537, WO 2011/080103, WO2012/140117 y/o PCT/EP2015/057442. Los métodos para la preparación de péptidos GLP-1 de la presente invención pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos WO2006/097537, WO2011/080103, WO2012/140117 o PCT/EP2015/057442. Los métodos para la preparación de dichos péptidos GLP-1 así como también los ensayos para caracterizar dichos péptidos GLP-1, tales como estabilidad física y química, así como también potencia y  $T_{1/2}$  se proporcionan en los documentos WO2006/097537, WO2011/080103, WO2012/140117 y PCT/EP2015/057442. El Compuesto E puede prepararse como se describe en, por ejemplo, el documento WO2012/140117 o el Ejemplo 2 del documento PCT/EP2015/057442.

Indicaciones

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

En modalidades particulares, la composición farmacéutica sólida de la invención puede usarse para los siguientes tratamientos médicos:

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

(ii) retardar o prevenir la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardar o prevenir la resistencia a la 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  $\beta$ , tal como disminuir la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentar la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$ , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;

(iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y/o la esclerosis múltiple;

(v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingestión de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno alimentario por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o la incontinencia urinaria;

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

(vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; reducción de LDL densa y pequeña; reducción de VLDL; reducción de triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;

(viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión por endoprótesis, claudicación intermitente (aterosclerosis ocluyente), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;

(ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;

(x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o cura del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia

y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;

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

(xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como la isquemia cerebral, la hemorragia cerebral y/o la lesión cerebral traumática;

(xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o

(xiv) prevención y/o tratamiento del abuso, tal como el abuso de alcohol y/o el abuso de drogas.

En algunas modalidades, la indicación se selecciona del grupo que consiste en (i)-(xiv), tal como las indicaciones (i)-(viii), (x)-(xiii), y/o (xiv), y se relaciona de una manera o la otra con la diabetes.

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

En algunas modalidades, la indicación es (i). En algunas modalidades, la indicación es (v). En algunas modalidades, la indicación es (viii).

Se prefieren particularmente las siguientes indicaciones: Diabetes tipo 2 y/u obesidad. En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida de la invención es para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo 2 y/o la obesidad.

## Ejemplos

### Materiales

Se usaron Eudragit® FS 30 D, Eudragit® L 30 D-55, Eudragit® S 100, Plasacryl™ T20 y Plasacryl™ HTP20 vendidos por Evonik Industries, Essen, Alemania en 2014. Se usaron Opadry® transparente 03K19229, Opadry® II amarillo 85F32410, Acryl-EZE® 93O18509, Acryl-EZE® 93A18597 y Opadry® blanco 03F180011 vendidos por Colorcon, PA, EE. UU., 2014. Se usó Pharmacoat® 603 vendido por Shin-Etsu Ltd., Tokio, Japón, en 2014. Se usó Kollicoat® IR vendido por BASF, Ludwigshafen, Alemania, en 2014. Los agonistas del GLP-1 pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la semaglutida puede prepararse como se describió en el Ejemplo 4 del documento WO2006/097537. El Compuesto A puede prepararse como se describió en el Ejemplo 2 del documento WO2011/080103. El Compuesto B puede prepararse como se describió en el Ejemplo 31 del documento WO2012/140117.

### Método 1: Núcleo del comprimido

La formulación de un material del núcleo del comprimido de acuerdo con la presente invención se realizó como se describe aquí, este ejemplo se refiere a formulaciones de la presente invención que comprenden:

- a) 1,41 % p/p de agonista del GLP-1,
- b) 77,46 % p/p de caprato de sodio,
- c) 20,63 % p/p de sorbitol, y
- d) 0,50 % p/p de ácido esteárico.

Cuando se fabricaron 100 g de material del núcleo del comprimido que comprende GLP-1, caprato de sodio, sorbitol y ácido esteárico de acuerdo con los ingredientes enumerados anteriormente y en las relaciones correspondientes, se usaron las siguientes etapas:

Se pesó la cantidad correcta de GLP-1. El polvo de sorbitol se tamizó mediante el uso de un tamaño de malla de 0,5 mm seguido del pesaje de la cantidad correcta de sorbitol.

El GLP-1 y el sorbitol se mezclaron en un contenedor pequeño. Una cantidad de sorbitol equivalente a la cantidad de GLP-1 se añadió al contenedor y se mezcló a mano. A continuación, se añadió el doble de la cantidad de sorbitol con relación a la adición anterior y se mezcló a mano hasta que el GLP-1 y todo el sorbitol se mezclaron bien. Esta etapa fue seguida de la mezcla mecánica en un mezclador Turbula para completar la mezcla para obtener una mezcla homogénea que consiste de GLP-1 y sorbitol.

Después, se añadió caprato de sodio (en la forma de granulado) a la mezcla que consiste de GLP-1 y sorbitol de acuerdo con el principio de volúmenes iguales. Un granulado de caprato de sodio puede prepararse mediante granulación. Esto se realizó en dos etapas y concluyó con una etapa de mezcla mecánica en un mezclador Turbula

## ES 2 975 708 T3

que dio como resultado una mezcla que consiste de GLP-1, sorbitol y caprato de sodio.

Finalmente, se tamizó el ácido esteárico mediante el uso de un tamaño de malla de 0,3 mm seguido del pesaje de la cantidad correcta de ácido esteárico, y la adición de este a la mezcla que consiste de GLP-1, sorbitol y caprato de sodio y se mezcló mecánicamente para dar como resultado el granulado final.

A continuación, el granulado final se comprimió en una prensa de comprimidos para formar comprimidos de una masa de 710 mg, a menos que se indique de cualquier otra manera en la presente descripción, a través de un proceso de formación de comprimidos estándar, por ejemplo, mediante el uso de una prensa de comprimidos Fette 1021. Los comprimidos se produjeron a un nivel técnico, lo que permite un procesamiento adicional tal como, por ejemplo, recubrimiento.

Método 2a: Subrecubrimiento (Opadry® transparente 03K19229)

Un núcleo del comprimido preparado mediante el método 1 se recubrió con un subrecubrimiento que comprende Opadry® transparente 03K19229. La suspensión de recubrimiento se preparó mediante a) adición de 6 g de material de recubrimiento Opadry® transparente 03K19229 (polvo de polímero) en 94 g de agua desmineralizada en una mezcla intensa mediante el uso de un agitador magnético estándar, seguido de b) agitación a baja intensidad durante 45 minutos, y finalmente c) tamizaje de la suspensión para eliminar los grumos. El recubrimiento de los núcleos de los comprimidos se realizó en una bandeja de recubrimiento con el tamaño de bandeja de 8,5", con una boquilla de pulverización Schlick de aire de patrón convencional con un orificio de 1,0 mm, una presión de aire de patrón y atomizado de 0,55 bar, una temperatura del aire de entrada de 40 °C y un flujo de aire de 100 kg/hora. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 1,5 % p/p de peso en seco del polvo de polímero) distribuida uniformemente en los núcleos de los comprimidos, la pulverización se detuvo y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

Método 2b: Subrecubrimiento (Opadry II amarillo 85F32410)

Un núcleo del comprimido preparado mediante el método 1 se recubrió con un subrecubrimiento que comprende Opadry® II amarillo 85F32410. La suspensión de recubrimiento se preparó mediante a) adición de 30 g de Opadry® II amarillo (polvo de polímero) en 120 g de agua desmineralizada en un mezclado intenso mediante el uso de un agitador magnético estándar, seguido de b) agitación a baja intensidad durante 45 minutos, y finalmente c) tamizaje para eliminar los grumos. El recubrimiento de los núcleos de los comprimidos se realizó mediante el método descrito en el método 2a mediante el uso de una temperatura del aire de entrada de 37 °C. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 5,5 % p/p de peso en seco del material de recubrimiento Opadry II amarillo) distribuida uniformemente sobre los comprimidos, se detuvo la pulverización y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

Método 2c: Subrecubrimiento (Pharmacoat® 603)

Un núcleo del comprimido preparado mediante el método 1 se recubrió con un subrecubrimiento que comprende Pharmacoat® 603. La suspensión de recubrimiento se preparó mediante a) humectación de 10 g de Pharmacoat® 603 con 90 g de agua en ebullición mientras se agitaba con una cuchara b) disolución de 2 g de triacetina en 112 g de agua desmineralizada y adición a la suspensión de hipromelosa, seguido de c) agitación a baja intensidad durante hasta 45 min. Después, d) adición de 0,9 g de talco a la suspensión, y finalmente e) homogenización de la suspensión durante al menos 15 min. El recubrimiento de los núcleos de los comprimidos se realizó de acuerdo con el método 2a. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 1,5 % p/p de peso en seco del material de recubrimiento hipromelosa) distribuida uniformemente sobre los comprimidos, la pulverización se detuvo y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

Método 2d: Subrecubrimiento (Kollicoat® IR)

Un núcleo del comprimido preparado mediante el método 1 se recubrió con un subrecubrimiento que comprende Kollicoat® IR. La suspensión de recubrimiento se preparó mediante a) adición de 15 g de Kollicoat® IR (polvo de polímero) en 85 g de agua desmineralizada en una mezcla intensa mediante el uso de un agitador magnético estándar, seguido de b) agitación a baja intensidad durante 45 minutos, y finalmente c) tamizaje de la suspensión para eliminar los grumos. El recubrimiento de los núcleos de los comprimidos se realizó mediante el método descrito en el método 2a mediante el uso de una temperatura del aire de entrada de 38 °C. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 1,5 % p/p de peso en seco del material de recubrimiento Kollicoat® IR) distribuida uniformemente sobre los comprimidos, se detuvo la pulverización y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

Método 3a: Comprimido recubierto con copolímero aniónico (Eudragit® FS 30 D)

Se aplicó un recubrimiento de copolímero aniónico sobre i) un núcleo del comprimido preparado de acuerdo con el

método 1 en la presente descripción, o ii) un núcleo del comprimido recubierto con un subrecubrimiento preparado de acuerdo con el método 1 y uno de los métodos 2a-d en la presente descripción, de acuerdo con el siguiente método:

5 se colocaron 121,2 g de una dispersión acuosa del material de recubrimiento Eudragit® FS 30 D en un vaso de precipitado sobre un aparato de agitación adecuado. Se mezclaron 18,2 g de PlasAcryl™ T20 y 60,6 g de agua desmineralizada durante 5 minutos y después se añadieron a la dispersión acuosa del material de recubrimiento FS30D mientras se agitaba. La mezcla se dejó mezclar durante 10 minutos antes de una filtración a través de un  
10 filtro de malla de 0,24 mm para eliminar los grumos, lo que dio como resultado la suspensión de recubrimiento. El recubrimiento con la suspensión de recubrimiento se realizó en una bandeja de recubrimiento con el tamaño de bandeja de 8,5", con una boquilla de pulverización Schlick de aire de patrón convencional con un orificio de 1,0 mm, una presión de aire de patrón y atomizado de 0,5-0,7 bar, una temperatura del aire de entrada de 36 °C y un flujo de aire de 100 kg/hora. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 6,4 % p/p de peso en seco del material de recubrimiento Eudragit® FS 30 D) distribuida uniformemente sobre los  
15 comprimidos, la pulverización se detuvo y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

Método 3b: Comprimido recubierto con copolímero aniónico (combinación de Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55)

20 Se aplicó un recubrimiento de copolímero aniónico sobre i) un núcleo del comprimido preparado de acuerdo con el método 1 en la presente descripción, o ii) un núcleo del comprimido recubierto con un subrecubrimiento preparado de acuerdo con el método 1 y uno de los métodos 2a-d en la presente descripción, de acuerdo con el siguiente método:

25 Se mezclaron 17,4 g de PlasAcryl™T20 con 20,0 g de agua desmineralizada durante 5 min mientras se agitaba. Se mezclaron 1,7 g de citrato de trietilo con 44,9 g de agua desmineralizada durante 5 min y después se añadieron a PlasAcryl™T20. Se colocaron 92,8 g de una dispersión acuosa del material de recubrimiento Eudragit® FS 30 D en un vaso de precipitado sobre un aparato de agitación adecuado. Se añadieron la suspensión de PlasAcryl™ T20 y 23,2 g del material de recubrimiento L30D-55 a la suspensión de FS30D mientras se agitaba durante al menos 10 min antes de la filtración a través de un filtro de malla de 0,24 mm para eliminar los grumos, lo que dio como resultado la suspensión de recubrimiento. Las cantidades de Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55 descritas aquí dan como resultado una relación de 80:20 entre Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55 y pueden ajustarse para permitir otras relaciones, tales como 50:50 para las cuales pueden pesarse 58 g de cada uno de los materiales de recubrimiento Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55. El recubrimiento se realizó de acuerdo con el método 3a con una temperatura del aire de entrada de 37 °C. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 6,4 % p/p de peso en seco de la combinación de los materiales de recubrimiento Eudragit® FS 30 D y Eudragit® L 30 D-55) distribuida uniformemente sobre los comprimidos, la pulverización se detuvo y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

40 Método 3c: Comprimido recubierto con copolímero aniónico (Eudragit® S 100)

45 Se aplicó un recubrimiento de copolímero aniónico sobre i) un núcleo del comprimido preparado de acuerdo con el método 1 en la presente descripción, o ii) un núcleo del comprimido recubierto con un subrecubrimiento preparado de acuerdo con el método 1 y uno de los métodos 2a-d en la presente descripción, de acuerdo con el siguiente método:

50 Se mezclaron 324 g de isopropanol con 36 g de agua desmineralizada. Se dispersaron 25 g de Eudragit® S 100 (polvo de polímero) en la mitad del diluyente de isopropanol: agua bajo mezcla intensa mediante el uso de un agitador magnético estándar. Después de la adición del polvo de polímero, la mezcla se agitó a baja intensidad durante hasta 60 minutos para formar una solución de recubrimiento. Se homogeneizaron 12,5 g de talco, 2,5 g de citrato de trietilo y el resto del diluyente de isopropanol: agua durante al menos 10 min. Esta suspensión se añadió lentamente a la solución de recubrimiento mientras se agitaba y después se tamizó para eliminar los grumos.

55 El recubrimiento se realizó de acuerdo con el método 3a con una temperatura del aire de entrada de 32 °C. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 4,5 % p/p de peso en seco del material de recubrimiento Eudragit® S 100) distribuida uniformemente sobre los comprimidos, se detuvo la pulverización y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

60 Método 3d: Comprimido recubierto con copolímero aniónico (Acryl-EZE® 93O18509/93A18597)

65 Se aplicó un recubrimiento de copolímero aniónico sobre i) un núcleo del comprimido preparado de acuerdo con el método 1 en la presente descripción, o ii) un núcleo del comprimido recubierto con un subrecubrimiento preparado de acuerdo con el método 1 y uno de los métodos 2a-d en la presente descripción, de acuerdo con el siguiente método:

Se dispersaron 4 g de citrato de trietilo en 156 g de agua desmineralizada bajo agitación durante 5 min. Se añadieron 40 g de Acryl-EZE® con el número de producto 93O18509 o 93A18597 (polvo de polímero) bajo mezcla intensa mediante el uso de un agitador magnético estándar. Después de la adición del polvo de polímero, la suspensión de recubrimiento se agitó a baja intensidad durante 45 minutos. La suspensión de recubrimiento se tamizó para eliminar los grumos. El recubrimiento se realizó de acuerdo con el método 3a con una temperatura del aire de entrada de 36 °C. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento, por ejemplo, 9,2 % p/p de peso en seco del recubrimiento Acryl-EZE® distribuido uniformemente sobre los comprimidos, se detuvo la pulverización y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

#### Método 4a: Recubrimiento exterior (Opadry® blanco 03F180011)

El recubrimiento con un recubrimiento exterior que consiste de Opadry blanco se aplicó a un comprimido recubierto obtenido de acuerdo con i) el método 1, uno de los métodos 2a-d, y uno de los métodos 3a-d (es decir, núcleo del comprimido con subrecubrimiento y recubrimiento posterior, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico), o ii) el método 1 y uno de los métodos 3a-d (es decir, núcleo del comprimido sin subrecubrimiento y con un único recubrimiento, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico). La suspensión de recubrimiento se preparó mediante a) adición de 15 g de material de recubrimiento Opadry® blanco 03F180011 en 135 g de agua desmineralizada bajo mezcla intensa mediante el uso de un agitador magnético estándar, seguido de b) agitación a baja intensidad durante 45 minutos, y finalmente c) tamizaje de la suspensión para eliminar los grumos. El recubrimiento de los núcleos de los comprimidos se realizó en una bandeja de recubrimiento. En una bandeja de recubrimiento con un tamaño de bandeja de 8,5", y con una boquilla de pulverización Schlick de aire de patrón convencional que tiene un orificio de 1,0 mm, una presión de aire de patrón y atomizado de 0,5-0,7 bar, una temperatura del aire de entrada de 36-37 °C y un flujo de aire de 100 kg/hora. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 2,4 % p/p de peso en seco del material de recubrimiento Opadry® blanco 03F180011) distribuida uniformemente sobre los comprimidos, la pulverización se detuvo y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

#### Método 4b: Recubrimiento exterior (Opadry® II amarillo 83F32410)

El recubrimiento con un recubrimiento exterior que consiste de Opadry II amarillo se realizó mediante el uso de un comprimido recubierto obtenido de acuerdo con i) el método 1, uno de los métodos 2a-d, y uno de los métodos 3a-d (es decir, núcleo del comprimido con subrecubrimiento y recubrimiento posterior, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico), o ii) el método 1 y uno de los métodos 3a-d (es decir, núcleo del comprimido sin subrecubrimiento y con un único recubrimiento, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico). La preparación de la suspensión de recubrimiento y el recubrimiento de los comprimidos se realizó de acuerdo con el método 2b. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento, por ejemplo, 2,5 % p/p de peso en seco de Opadry® II amarillo 83F32410 distribuida uniformemente sobre los comprimidos, la pulverización se detuvo y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

#### Método 4c: Recubrimiento exterior (Eudragit® L 30 D-55)

El recubrimiento con un recubrimiento exterior que consiste de L30D-55 se realizó mediante el uso de un comprimido recubierto obtenido de acuerdo con i) el método 1, uno de los métodos 2a-d, y uno de los métodos 3a-d (es decir, núcleo del comprimido con subrecubrimiento y recubrimiento posterior, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico), o ii) el método 1 y uno de los métodos 3a-d (es decir, núcleo del comprimido sin subrecubrimiento y con un único recubrimiento, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico).

La suspensión de recubrimiento se preparó mediante a) mezcla de 29,1 g de PlasAcryl™ HTP20 con 57 g de agua desmineralizada durante 5 min mientras se agitaba b) adición de 114 g de una dispersión acuosa de Eudragit® L 30 D-55 en la mezcla bajo agitación durante al menos 10 min, y finalmente c) tamizaje de la suspensión para eliminar los grumos.

La aplicación del recubrimiento se realizó de acuerdo con el método 4a. Después de la adición de la cantidad requerida de la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, 0,9 % p/p de peso en seco del material de recubrimiento Eudragit® L 30 D-55) distribuida uniformemente sobre los comprimidos, la pulverización se detuvo y los comprimidos se secaron durante hasta 30 minutos dentro de la bandeja.

#### Método 5: pH de solubilidad del recubrimiento

La solubilidad de los comprimidos recubiertos de acuerdo con la presente invención que comprenden un núcleo del comprimido recubierto con i) subrecubrimiento y recubrimiento posterior, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico), o con ii) un único recubrimiento, por ejemplo, recubrimiento de copolímero aniónico, se sometió a prueba a diversos valores de pH. Los comprimidos se colocaron en vasos de precipitado bajo las condiciones de pH especificadas en la presente descripción. Después del tratamiento se pesaron los comprimidos individuales. El peso



se registró como positivo si el comprimido aumentó de peso o negativo si el comprimido perdió peso con relación al peso inicial. Inicialmente, los comprimidos se sometieron a HCl 0,1 N ajustado a pH 1,2 durante dos períodos de 1 h cada uno. El pH se aumentó a pH 4,5 con mezclas de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1 M y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,5 M y los comprimidos se mantuvieron en este punto de ajuste del pH durante 30 minutos. Esto se repitió en los pH 5,5, 6,0, 6,5, 7 y 7,4 y se registró la pérdida de peso/ganancia de peso para todos los valores de pH.

#### Método 6: Velocidad de disolución in vitro

En un aparato de disolución apropiado, por ejemplo, un aparato de disolución USP 2, puede realizarse una prueba de disolución estándar de acuerdo con la farmacopea (Ph Eur 2.9.3) para medir la disolución in vitro. En la presente invención, la prueba se llevó a cabo a  $37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$ . Inicialmente, la disolución se realizó en 500 ml, HCl 0,1 N, pH 1,2 durante 120 minutos. Después, se añadieron 400 ml de solución de fosfato 0,12 M que contenía BRIJ 35 al 0,225 % para neutralizar el ácido y llevar el pH a 7,4. En lo sucesivo, la disolución se siguió adicionalmente durante 120 min. Las muestras se recolectaron en puntos temporales dados y se cuantificó para determinar el GLP-1 así como también el caprato de sodio mediante cromatografía HPLC.

#### Método 7: Estudios in vivo en perros beagle

El día antes del experimento, los perros Beagle se pesaron y alimentaron con su dieta normal a las 12 pm y se les dio un ayuno nocturno con acceso ad libitum al agua. El día del experimento, los perros se colocaron en una plataforma de prueba y se equiparon con un venflón 20G en la vena cefálica para permitir la obtención de muestras de sangre. Durante las primeras 2,5-4 h, se recolectaron las muestras de sangre del venflón, después de cuyo tiempo se retiró el venflón y los perros regresaron a sus jaulas. Para las obtenciones de muestras de sangre subsecuentes, los perros se llevaron a una sala de pruebas y se tomó una muestra de sangre de la vena yugular mediante el uso de una aguja estándar 21G y una jeringa. Este procedimiento también se empleó cuando no fue posible colocar un venflón en la vena cefálica. En un subconjunto de estudios, los perros permanecieron en sus jaulas también en las primeras 4 h y se llevaron a una sala de pruebas donde todas las muestras de sangre se tomaron de la vena yugular mediante el uso de una aguja estándar 21G y una jeringa. Los perros se alimentaron 4 h después de la administración.

a) Administración oral de comprimidos después de la inyección subcutánea de pentagastrina: Los perros se situaron en la plataforma de prueba y después de la colocación del venflón, el comprimido se administró de la siguiente manera: Se indujo la secreción de ácido antes de la administración del comprimido oral mediante la administración subcutánea en el cuello de pentagastrina a una dosis de  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal ( $120 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 20 minutos antes de la administración oral del comprimido. El comprimido se colocó en la parte posterior de la boca del perro para evitar la masticación. La boca se cerró y se dieron 10 ml de agua del grifo mediante una jeringa para facilitar la deglución del comprimido. En algunos estudios, los perros no estaban en plataformas, sino que se administraron cuando todavía estaban en las jaulas.

b) Administración intravenosa: Los perros se situaron en la plataforma de prueba y después de la colocación del venflón en la vena cefálica, el agonista del GLP-1 se administró por vía intravenosa en la vena cefálica de la otra pata delantera mediante el uso de una aguja mariposa 23G. Después que se administró el agonista del GLP-1, la mariposa se purgó mediante el uso de solución salina fisiológica que contenía 10 IU/ml de heparina. En algunos estudios, los perros no estaban en plataformas y equipados con un venflón, sino que permanecieron en sus jaulas y se administraron directamente en la vena cefálica.

Obtención de muestras de sangre: Lo siguiente se aplica a todos los tipos de estudios descritos en la presente invención. Antes de que se recolectara cada muestra de sangre, se dejaron que drenaran del venflón las primeras gotas para evitar la solución salina del venflón en la muestra. Para cada punto temporal, se recolectaron  $\sim 800 \mu\text{l}$  de sangre total en un tubo de 1,5 ml recubierto con EDTA, y el tubo se volteó suavemente para permitir la mezcla de la muestra y el anticoagulante. Las muestras se colocaron en hielo húmedo hasta la centrifugación a 4000 G ( $4 \text{ °C}$ ) durante 4 min, y después se pipetearon en hielo seco en tubos micronic para el análisis posterior del agonista del GLP-1. Todas las muestras se mantuvieron a  $-80 \text{ °C}$  hasta el análisis del plasma. Las muestras de sangre se recolectaron para cubrir adecuadamente el perfil completo de concentración plasmática-tiempo del agonista del GLP-1. Por ejemplo, las muestras de sangre se recolectaron en los  $t =$  predosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 288 h después de la dosis. Después de cada muestra de sangre, el venflón se purgó mediante el uso de 0,5 ml de solución salina que contenía heparina (10 IU/ml). Todas las muestras de plasma se analizaron mediante el uso de inmunoensayo sándwich (LOC1) o cromatografía líquida-espectrometría de masas.

#### Método 8: Biodisponibilidad oral en perros

El aumento de la biodisponibilidad oral de una sustancia farmacológica significa que una fracción más grande de la sustancia farmacológica administrada por vía oral alcanza la circulación sistémica desde donde puede distribuirse para exhibir el efecto farmacológico. Generalmente, el término biodisponibilidad se refiere a la fracción de una dosis

administrada de la sustancia farmacológica que alcanza la circulación sistémica sin cambios. Por definición, cuando una sustancia farmacológica se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100 %. Sin embargo, la sustancia farmacológica puede absorberse incompletamente después de la administración oral, o degradarse ya sea dentro del lumen intestinal o en el metabolismo hepático de primer paso.

Se realizó un gráfico de concentración plasmática-tiempo y, mediante el uso de NCA, se calculó el AUC corregido por la dosis después de la administración oral y la administración intravenosa a perros beagle se realizó como se describió en el método 7 en la presente descripción, se calculó específicamente la biodisponibilidad absoluta (F) como  $AUC/D_{po}$  dividido por  $AUC/D_{iv}$ .

#### Método 9: Interacción con los alimentos

La interacción con los alimentos se evaluó cuando el comprimido se administró por vía oral después de la alimentación. La presencia de alimentos dentro del estómago puede interferir con el rendimiento de un comprimido administrado por vía oral, lo que da como resultado posiblemente una disminución de la biodisponibilidad oral de una sustancia farmacológica. Este experimento se llevó a cabo como se describió en el método 7a en la presente descripción con las siguientes modificaciones: Los perros se sometieron a ayuno durante la noche y no se les proporcionó agua de 7-8 a. m. el día de la prueba. A las 8 a. m. se realizó una exploración por ultrasonido del estómago de los perros para garantizar un estómago vacío. A los perros se les administró una comida ligera de Hills I/D, una dieta enlatada fácilmente absorbible. 30 minutos después de la dieta se administró el comprimido, y se confirmó la posición de la dieta y el comprimido con ultrasonido. Después de la administración del comprimido, se realizó un régimen estándar de obtención de muestras de sangre de acuerdo con el protocolo descrito en el método 7 en la presente descripción.

#### Ejemplo 1

En un primer estudio, los núcleos de comprimidos se prepararon mediante la mezcla de los ingredientes enumerados en la Tabla 1 de acuerdo con el método 1 y se recubrieron de acuerdo con los métodos 2a, 3a y 4a, lo que dio como resultado comprimidos que comprenden un núcleo del comprimido, un subrecubrimiento con Opadry transparente, un recubrimiento entérico con FS30D y un recubrimiento exterior con Opadry blanco. La cantidad de agonista del GLP-1 fue 10 mg.

La Tabla 1 muestra la composición del comprimido del Ejemplo 1. El comprimido comprendió un agonista del GLP-1 en el núcleo del comprimido que también comprendía caprato de sodio y el núcleo del comprimido se recubrió con Opadry transparente, FS30D y Opadry blanco. Específicamente, el núcleo del comprimido consistió en agonista del GLP-1, caprato de sodio, sorbitol y ácido esteárico. El peso del núcleo del comprimido fue de 710 mg, y el peso del comprimido con recubrimiento entérico con subrecubrimiento y recubrimiento exterior fue de 790,4 mg.

Tabla 1

Excipiente del comprimido	Cantidad por comprimido (mg)	Concentración en el núcleo del comprimido (% p/p)	Concentración en el comprimido recubierto final (% p/p)	Localización en el comprimido	Función
Compuesto A	10	1,4	1,3	Núcleo del comprimido	Agonista del GLP-1
Caprato de sodio	550	77,5	69,6	Núcleo del comprimido	Potenciador de la penetración
Parteck SI 150 (Sorbitol)	146,4	20,6	18,5	Núcleo del comprimido	Relleno
Ácido esteárico	3,6	0,5	0,5	Núcleo del comprimido	Lubricante
Opadry transparente	10,7	N/A	1,4	Segundo recubrimiento	Subrecubrimiento
FS30D	50,4	N/A	6,4	Primer recubrimiento	Recubrimiento entérico
Opadry blanco	19,3	N/A	2,4	Tercer recubrimiento	Recubrimiento exterior

#### Ejemplo 2

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los núcleos de comprimidos preparados de acuerdo con el método 1 se redujeron a 1/3; en donde los comprimidos se recubrieron

de acuerdo con el método 2a, 3a y 4a basado en el cálculo del área superficial para obtener el mismo grosor de recubrimiento que para los comprimidos en el Ejemplo 1; y en donde los comprimidos tenían las siguientes especificaciones:

- 5        Agonista del GLP-1: Compuesto A  
 Subrecubrimiento: 2,2 % p/p de Opadry transparente  
 Recubrimiento entérico: 10,2 % p/p de FS30D  
 Recubrimiento exterior: 3,7 % p/p de Opadry blanco

10      Ejemplo 3

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con la combinación de FS30D y L30D-55 en la relación 80:20; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2a, 3b y 4a; y con las siguientes especificaciones:

- 15        Agonista del GLP-1: Compuesto A  
 Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Opadry transparente  
 Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20  
 Recubrimiento exterior: 2,5 % p/p de Opadry blanco

20      Ejemplo 4 (Referencia)

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con un subrecubrimiento de PVA y copolímero de ácido metacrílico tipo C y sin recubrimiento exterior; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2b y 3d; y con las siguientes especificaciones:

- 25        Agonista del GLP-1: Compuesto A  
 Subrecubrimiento: 4,5 % p/p de Opadry II amarillo  
 Recubrimiento entérico: 11,6 % p/p de Acryl-EZE 93A

30      Ejemplo 5

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron sin subrecubrimiento, sin recubrimiento exterior y con la combinación de FS30D y L30D-55 en la relación de 50:50; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 3b; y con las siguientes especificaciones:

- 35        Agonista del GLP-1: Compuesto A  
 Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 50:50

40      Ejemplo 6

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron sin subrecubrimiento y con la combinación de FS30D y L30D-55 en la relación de 80:20; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 3b; y con las siguientes especificaciones:

- 45        Agonista del GLP-1: Compuesto A  
 Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

50      Ejemplo 7

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con el subrecubrimiento de Pharmacoat y con el recubrimiento entérico de S100; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3c; y con las siguientes especificaciones:

- 55        Agonista del GLP-1: Compuesto A  
 Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
 Recubrimiento entérico: 4,5 % p/p de S100

60      Ejemplo 8

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron sin subrecubrimiento; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 3a y 4a; y con las siguientes especificaciones:

65

Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D  
Recubrimiento exterior: 2,5 % p/p de Opadry blanco

5 Ejemplo 9

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con 3 % p/p de subrecubrimiento y la combinación de FS30D:L30D-55; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

10

Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 3 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

15 Ejemplo 10

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con 3 % p/p de subrecubrimiento y FS30D; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3a; y con las siguientes especificaciones:

20

Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 3 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D

25 Ejemplo 11

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con un subrecubrimiento de PVA-PEG; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2d y 3b; y con las siguientes especificaciones:

30

Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Kollicoat  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

35 Ejemplo 12

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con 6 % p/p del recubrimiento combinado FS30D:L30D-55 80:20; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

40

Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 6 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

45 Ejemplo 13

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con 8 % p/p del recubrimiento combinado FS30D:L30D-55 80:20; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

50

Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 8 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

55 Ejemplo 14

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con 10 % p/p del recubrimiento combinado FS30D:L30D-55 80:20; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

60

Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 10 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

65

Ejemplo 15

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con un recubrimiento exterior de PVA; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2a, 3a y 4b; y con las siguientes especificaciones:

- 5 Agonista del GLP-1: Compuesto A
- Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Opadry transparente
- Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D
- Recubrimiento exterior: 2,5 % p/p de Opadry II amarillo

10 Ejemplo 16

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron con un recubrimiento exterior de L30D-55; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2a, 3a y 4c; y con las siguientes especificaciones:

- 15 Agonista del GLP-1: Compuesto A
- Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Opadry transparente
- Recubrimiento entérico: 6 % p/p de FS30D
- Recubrimiento exterior: 1 % p/p de L30D-55

20 Ejemplo 17

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde la semaglutida se usó como agonista del GLP-1 y no se aplicó ningún subrecubrimiento o recubrimiento exterior; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 3a; y con las siguientes especificaciones:

- 25 GLP-1: Semaglutida
- Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D

30 Ejemplo 18

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde el Compuesto B se usó como agonista del GLP-1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2a, 3a y 4a; y con las siguientes especificaciones:

- 35 Agonista del GLP-1: Compuesto B
- Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Opadry transparente
- Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D
- Recubrimiento exterior: 2,5 % p/p de Opadry blanco

40 Ejemplo 19

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde no se aplicó ningún subrecubrimiento o recubrimiento exterior; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 3a; y con las siguientes especificaciones:

- 45 Agonista del GLP-1: 5 mg de Compuesto B
- Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D

50 Ejemplo 20

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde se aplicó el recubrimiento combinado de FS30D:L30D-55 80:20 y sin recubrimiento exterior; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

- 55 Agonista del GLP-1: 5 mg de Compuesto B
- Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat
- Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

60 Ejemplo 21

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2a, 3a y 4a; y con las siguientes especificaciones:

- 65 Agonista del GLP-1: Semaglutida

Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Opadry transparente  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D  
Recubrimiento exterior: 2,5 % p/p de Opadry blanco

5 Ejemplo 22 (Referencia)

En un estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2b y 3d; y con las siguientes especificaciones:

10 Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 5,6 % p/p de Opadry II amarillo  
Recubrimiento entérico: 9,2 % p/p de Acryl-EZE 930

15 Ejemplo 23

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3a; y con las siguientes especificaciones:

20 Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D

Ejemplo 24

25 En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

30 Agonista del GLP-1: Compuesto A  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

Ejemplo 25

35 En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos de semaglutida se recubrieron con FS30D y se sometieron a prueba in vivo después del almacenamiento a 5 °C durante 2, 8 y 15 semanas después de que finalizó la fabricación; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3a; y con las siguientes especificaciones:

40 Agonista del GLP-1: Semaglutida  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D

Ejemplo 26

45 En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

50 Agonista del GLP-1: Semaglutida  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

Ejemplo 27

55 En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2a, 3b y 4a; y con las siguientes especificaciones:

60 Agonista del GLP-1: Semaglutida  
Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Opadry transparente  
Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20  
Recubrimiento exterior: 2,5 % p/p de Opadry blanco

Ejemplo 28

65 En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2c y 3b; y con las siguientes especificaciones:

Agonista del GLP-1: Compuesto C  
 Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Pharmacoat  
 Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

5 Ejemplo 29

En otro estudio, los comprimidos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1; en donde los comprimidos se recubrieron de acuerdo con el método 2a y 3b; y con las siguientes especificaciones:

10 Agonista del GLP-1: Compuesto D  
 Subrecubrimiento: 1,5 % p/p de Opadry transparente  
 Recubrimiento entérico: 7 % p/p de FS30D:L30D-55 80:20

15 El peso del recubrimiento final aplicado en los Ejemplos 2-29 puede determinarse en relación con el peso de la unidad sobre la que se aplica el recubrimiento (por ejemplo, en el Ejemplo 2 la cantidad de subrecubrimiento aplicado puede ser 2,2 % p/p de la unidad del comprimido que consiste de un núcleo del comprimido; de manera similar, la cantidad de recubrimiento exterior aplicado puede ser 3,7 % p/p de la unidad del comprimido que consiste de un núcleo del comprimido, un subrecubrimiento y un recubrimiento entérico).

20 Ejemplo 30: Dependencia del pH del recubrimiento

25 Los comprimidos recubiertos de los Ejemplos 4, 6, 8, 22, 23 y 24 se sometieron a prueba de acuerdo con el método 5. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y se presentan como por ciento de ganancia de peso de los comprimidos con recubrimiento entérico expuestos a diferentes condiciones de pH. La ganancia de peso indica la hidratación del recubrimiento entérico dado en función del pH. Los resultados muestran que, a medida que aumenta el pH, se observó aumento de peso en todos los casos. Una vez que el recubrimiento alcanza su pH límite máximo para una protección entérica, los comprimidos comienzan a disolverse.

Tabla 2

Ejemplo	Ganancia de peso (% p/p)							
	pH1,2 (1 h)	pH1,2 (2 h)	pH4,5	pH5,5	pH6,0	pH6,5	pH7,0	pH7,4
8	0,8	1,6	1,9	2,3	3,0	3,9	15,0	Disuelto**
23	0,6	1,1	1,1	1,3	1,4	1,6	8,8	Disuelto
6	0,7	1,4	1,6	2,0	10,6	25,1	24,6	Disuelto
24	0,7	1,2	1,4	1,6	7,1	21,0	40,4	Disuelto
4*	-	2,8	3,5	Disuelto				
22*	1,7	3,1	Disuelto					

30 \*) Ejemplos de referencia que comprenden recubrimientos que no son parte de la presente invención.

\*\*\*) El término "Disuelto" se refiere a que el recubrimiento se disolvió al menos parcialmente y que el peso total del comprimido es menor que antes del inicio del experimento.

35 Los datos en la Tabla 2 muestran que el recubrimiento combinado de FS30D:L30D 80:20 podría absorber mucho más agua que el FS30D a pH 6,0, 6,5 y 7,0 debido a la solubilidad de L30D-55 a pH 5,5; sin embargo, ambos recubrimientos se disolvieron a pH 7,4. Por el contrario, el recubrimiento de Acryl-EZE 93A se disolvió ya a pH 5,5 y el recubrimiento de Acryl-EZE 93O se disolvió a pH 4,5. El recubrimiento combinado de FS30D:L30D-55 80:20 y el recubrimiento de FS30D puro proporciona una protección mucho mejor del núcleo si el pH del estómago aumenta a neutro en comparación con los recubrimientos de Acryl-EZE.

40 Ejemplo 31: Velocidad de disolución

45 La disolución se realizó de acuerdo con el método 6. La Tabla 3 muestra los resultados para los comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención, en donde la disolución se presenta como "GLP-1 en solución (%)" que se refiere a la cantidad de GLP-1 en solución después de 15 min, 30 min y 60 min con relación a la cantidad total de GLP-1 en el comprimido al inicio del experimento.

Tabla 3

Ejemplo	GLP-1 en solución (%)		
	15 min	30 min	60 min
1	11,2	38,0	99,1
2	4,1	10,9	86,1
3	2,2	16,7	82,0
4	7,7	52,8	94,0
5	8,1	56,8	92,4
6	6,7	41,9	95,0

## ES 2 975 708 T3

7	12,6	45,6	97,5
8	12,9	65,3	100,4
9	0,0	10,9	80,0
10	0,6	12,8	84,7
11	5,7	35,9	84,9
12	4,5	39,6	97,9
13	1,2	14,3	81,9
14	1,0	5,2	49,0
15	1,7	17,9	93,3
16	1,3	16,0	84,8
17	13,5	61,1	98,3
18	1,5	9,6	79,5
19	13,1	55,9	96,7
21	6,2	30,2	93,9
22	15	75	89
23	3,7	29,1	94,5
24	3,1	24,1	88,0
25	3,6	36,2	98,0
26	2,6	24,1	92,9
27	0,5	12,1	80,8

5 Los resultados en la Tabla 3 muestran: Todos los ejemplos de comprimidos mostraron un perfil de liberación prolongada. La liberación fue más rápida cuando no se aplicó ningún subrecubrimiento y más lenta cuando se aplicó más subrecubrimiento. La liberación más rápida se observó para los comprimidos recubiertos con Acryl-EZE. La cantidad de recubrimiento entérico afectó la liberación. Una capa menos entérica dio una liberación más rápida, y una capa más entérica dio una liberación más lenta. Los diferentes tipos de recubrimiento exterior dieron el mismo perfil de liberación y todos los agonistas del GLP-1 se liberaron de la misma manera.

10 En otro estudio, la disolución se realizó de acuerdo con el método 6 pero el tampón fosfato se cambió a pH 6,5 y 5,5. Estas pruebas se realizaron durante hasta 3 horas y los resultados se dan en la Tabla 4, en donde la disolución se presenta como "GLP-1 en solución (%)", que se refiere a la cantidad de GLP-1 en solución después de 30 min, 60 min, 120 min y 180 min con relación a la cantidad total de GLP-1 en el comprimido al inicio del experimento.

Tabla 4

Ejemplo	pH	GLP-1 en solución (%)			
		30 min	60 min	120 min	180 min
21	7,4	30,2	93,9	100,9	-
21	6,5	0	3,4	25,8	68,9
21	5,5	0,2	0,7	2,9	7,4
27	7,4	12,1	80,8	-	-
27	6,5	1,1	12,3	47,4	96,7
27	5,5	0,2	0,5	1,7	4,1

15 Los resultados en la Tabla 4 muestran: La liberación fue mucho más lenta cuando el pH se disminuyó por debajo del pH al cual el recubrimiento de FS30D es soluble. El recubrimiento combinado liberó más a pH 6,5 en comparación con el recubrimiento de FS30D puro debido a la solubilidad de L30D-55 por encima de pH 5,5. Ambas formulaciones liberaron muy poco a pH 5,5.

20 Ejemplo 32: Biodisponibilidad oral de agonistas del GLP-1

25 La biodisponibilidad oral de los agonistas del GLP-1 de los comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención se evaluó de acuerdo con el método 8 en la presente descripción. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	Biodisponibilidad oral (%)
1	2,7
2	1,3
3	2,8
4	0,4
5	1,6
6	2,9
7	2,9
8	2,9 (promedio de 3,2 y 2,5)



9	3,4
10	2,0
11	3,0
12	3,4
13	2,8
14	1,3
15	2,7
16	2,7
17	0,7
18	3,5
19	4,4
20	2,9
28	2,4
29	3,4

Los resultados en la Tabla 5 muestran:

5 Cuando los comprimidos recubiertos con Acryl-EZE se sometieron a prueba en perros tratados previamente con pentagastrina, para garantizar un pH ácido en el estómago, la biodisponibilidad oral fue bastante baja (0,4 %, Ejemplo 4) en comparación con los comprimidos recubiertos con FS30D (2,7 %, Ejemplo 1). Como se muestra en el Ejemplo 30, Acryl-EZE se disuelve a pH 5,5. Cuando se sometió a prueba el recubrimiento entérico con FS30D:L30D-55 50:50, la biodisponibilidad oral del agonista del GLP-1 no fue tan alta como para el recubrimiento entérico con FS30D:L30D-55 80:20, lo que indica que es beneficioso un límite de pH superior para la solubilidad del recubrimiento.

Los diferentes agonistas del GLP-1 mostraron una biodisponibilidad oral diferente.

15 La biodisponibilidad oral de los comprimidos recubiertos con FS30D fue similar a los comprimidos recubiertos con FS30D:L30D-55 80:20 y similar a los comprimidos recubiertos con S100 orgánico. No se observó diferencia en la biodisponibilidad oral al aplicar diferentes recubrimientos exteriores. Cuando la cantidad de recubrimiento entérico se aumentó hasta el 10 %, disminuyó la biodisponibilidad oral. Los comprimidos con y sin subrecubrimiento proporcionaron una biodisponibilidad oral similar.

20 Ejemplo 33: Interacción con los alimentos

La interacción de los alimentos con la captación de los agonistas del GLP-1 se sometió a prueba de acuerdo con el método 9 en la presente descripción. Los resultados se dan en la Tabla 6 y se presentan como la biodisponibilidad oral del agonista del GLP-1.

25

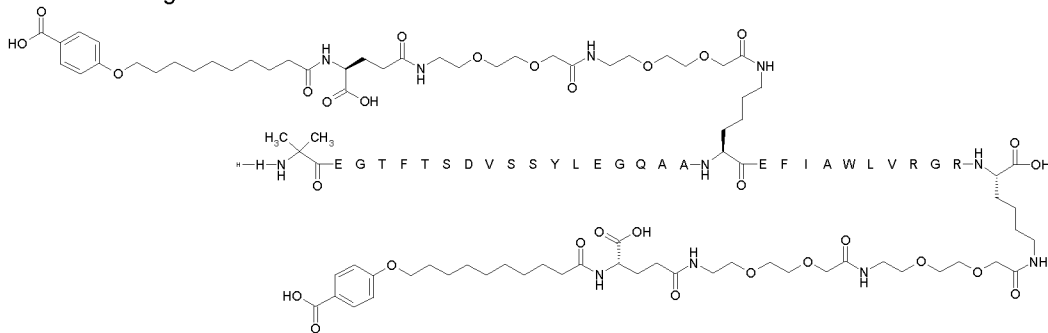
Tabla 6

Ejemplo	Biodisponibilidad oral (%)
21	0,3
3	0,95 0,5
1	0,5

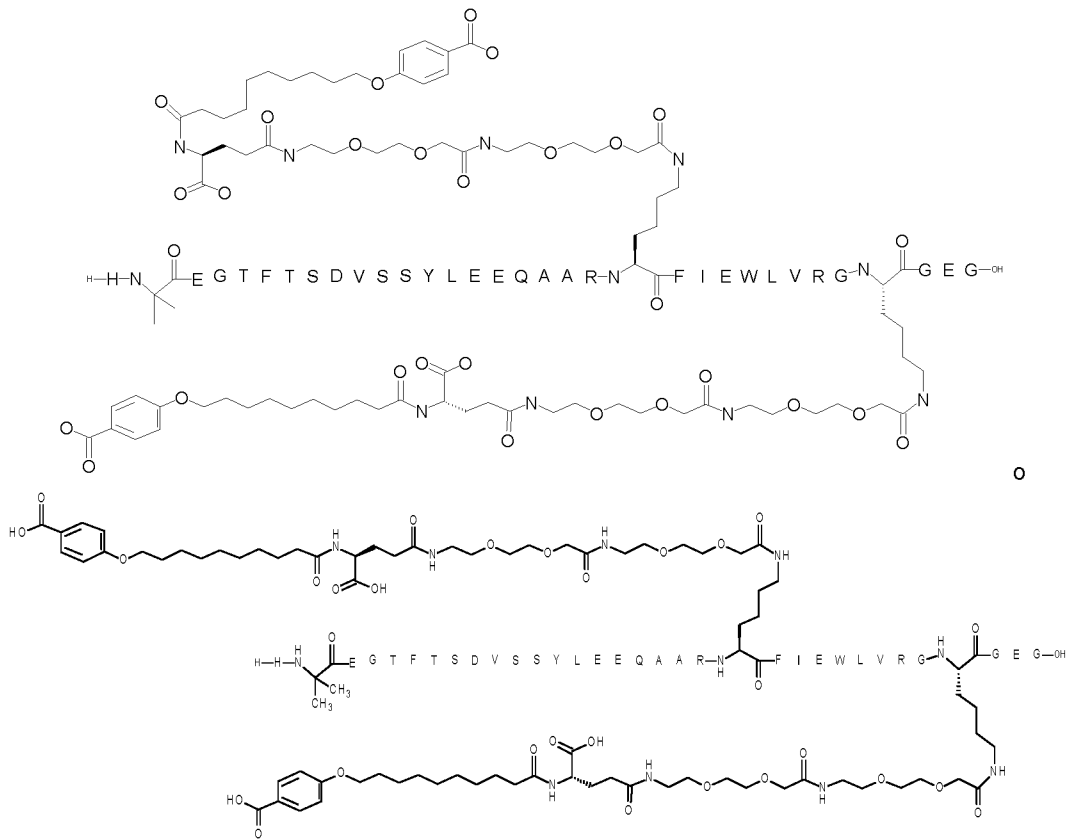
30 Los resultados muestran que para el Compuesto A, la biodisponibilidad oral disminuyó de 2,8 % sin alimentos (véase la Tabla 5, Ejemplo 3) a un promedio del 0,7 % cuando se proporcionó alimentos 30 min antes de la administración, mientras que cuando se proporcionó alimentos al mismo tiempo que el comprimido, entonces la biodisponibilidad oral disminuyó al 0,5 % (Ejemplo 1).

REIVINDICACIONES

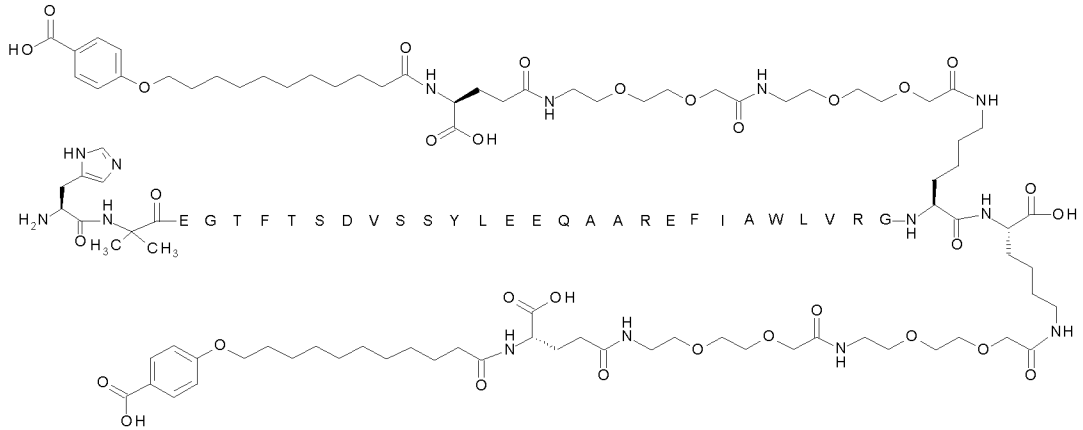
- 5 1. Una composición farmacéutica sólida que comprende i) un núcleo que comprende una sal de un ácido graso de cadena media y un agonista del GLP-1; y ii) un primer recubrimiento que se disuelve a pH 6,0 o superior, tal como a pH 6,5 o superior, o pH 7,0 o superior.
- 10 2. Una composición farmacéutica sólida que comprende i) un núcleo que comprende una sal de un ácido graso de cadena media y un agonista del GLP-1; y ii) un primer recubrimiento que consiste de un recubrimiento de copolímero aniónico, en donde dicho recubrimiento de copolímero aniónico comprende copolímero de metacrilato, y en donde dicho copolímero de metacrilato comprende a) 10-30 % p/p de metacrilato de metilo, b) 50-70 % p/p de acrilato de metilo, y c) 5-15 % p/p de ácido metacrílico.
- 15 3. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho primer recubrimiento es un recubrimiento entérico.
- 20 4. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición no comprende un inhibidor de proteasas.
- 25 5. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho primer recubrimiento es un recubrimiento de copolímero aniónico.
- 30 6. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho primer recubrimiento comprende copolímero de metacrilato.
- 35 7. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho primer recubrimiento se disuelve a pH 6,0 o superior, tal como a pH 6,5 o superior, o a pH 7,0 o superior.
8. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición farmacéutica sólida tiene forma de un comprimido.
9. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sal de un ácido graso de cadena media es una sal de un ácido graso saturado que consiste de 6-14 átomos de carbono, tal como una sal del ácido cáprico (por ejemplo, caprato de sodio).
10. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho agonista del GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en: semaglutida, Compuesto A, en donde el Compuesto A tiene la siguiente estructura:



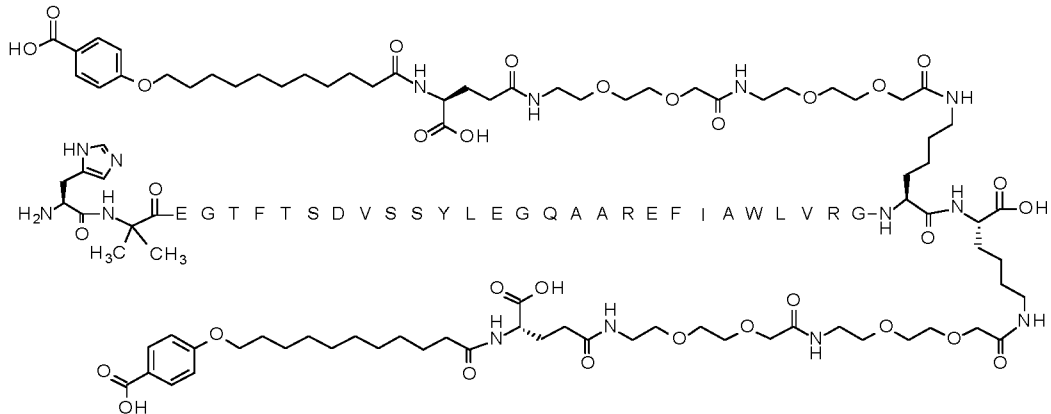
Compuesto B, en donde el Compuesto B tiene la siguiente estructura



Compuesto C, en donde el Compuesto C tiene la siguiente estructura

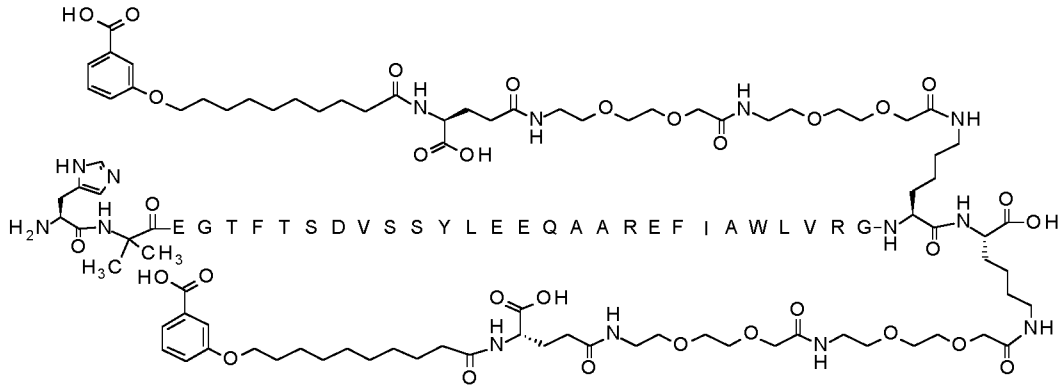


Compuesto D, en donde el Compuesto D tiene la siguiente estructura



y

Compuesto E, en donde el Compuesto E tiene la siguiente estructura



11. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-9, en donde dicho agonista del GLP-1 es un análogo del GLP-1 que comprende la Fórmula I:

Fórmula I: Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Xaa12-Thr-Ser-Asp-Xaa16-Ser-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Glu-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Lys-Phe-Ile-Xaa30-Xaa31-Leu-Val-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39, en donde

Xaa7 es L-histidina, imidazopropionilo, α-hidroxi-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, Nα-acetil-histidina, Nα-formil-histidina, α-fluorometil-histidina, α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina;

Xaa8 es Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Thr, Ser, Lys, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico, ácido (1-aminociclobutil) carboxílico, ácido (1-aminociclopentil) carboxílico, ácido (1-aminociclohexil) carboxílico, ácido (1-aminocicloheptil) carboxílico o ácido (1-aminociclooctil) carboxílico;

Xaa12 es Lys o Phe;

Xaa16 es Val o Leu;

Xaa18 es Ser, Arg, Asn, Gln o Glu;

Xaa19 es Tyr o Gln;

Xaa20 es Leu, Lys o Met;

Xaa22 es Gly, Glu, Lys o Aib;

Xaa23 es Gln, Glu o Arg;

Xaa24 es Ala o Lys;

Xaa25 es Ala o Val;

Xaa26 es Val, His, Lys o Arg;

Xaa30 es Ala, Glu o Arg;

Xaa31 es Trp o His;

Xaa34 es Glu, Asn, Gly, Gln o Arg;

Xaa35 es Gly, Aib o está ausente;

Xaa36 es Arg, Gly, Lys o está ausente;

Xaa37 es Gly, Ala, Glu, Pro, Lys, Arg o está ausente;

Xaa38 es Ser, Gly, Ala, Glu, Gln, Pro, Arg o está ausente; y

Xaa39 es Gly o está ausente.

12. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición farmacéutica sólida comprende

i) un segundo recubrimiento localizado entre dicho núcleo y dicho primer recubrimiento; y/o

ii) un tercer recubrimiento adicional que rodea y contiene dicho núcleo y dicho primer recubrimiento.

13. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho primer recubrimiento se obtiene de una dispersión que comprende entre 25-35 % p/p, tal como 30 % p/p, de copolímero de metacrilato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

14. Un método para producir una composición farmacéutica sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho método comprende las etapas de preparar un núcleo del comprimido y aplicar un recubrimiento que rodee completamente dicho núcleo del comprimido, en donde dicho recubrimiento es un recubrimiento de copolímero aniónico obtenido de una dispersión que comprende entre 25-35 % p/p, tal como 30 % p/p, de copolímero de metacrilato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15. Una composición farmacéutica sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para

su uso como un medicamento, tal como para su uso para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo 2 o la obesidad.