

ADMINISTRACIÓN ORAL DE ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO GLP-1

Inventores: Sergei Pechenov, Puneet Tyagi, y Janardhanan
Anand Subramony

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS PRESENTADO POR VÍA ELECTRÓNICA

- 5 El contenido del listado de secuencias presentado electrónicamente en archivo de texto ASCII (nombre ORPEP-200-PSP_ST25_update.txt; tamaño: 12,389 bytes; y Fecha de creación: 21 de octubre de 2018) presentado con la solicitud se incorpora en la presente en su totalidad como referencia.

ANTECEDENTES

- 10 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a formulaciones para administración oral de análogos del péptido GLP-1 y métodos para administrar estos.

Antecedentes

- 15 Los péptidos terapéuticos se administran comúnmente por vías parenterales tales como inyección intravenosa o subcutánea. Sin embargo, la administración parenteral puede dar lugar a la falta de cumplimiento por parte del paciente debido, por ejemplo, a la fobia a las agujas. La administración oral, por el contrario, es un modo simple y conveniente de administración. Lamentablemente, la administración oral de péptidos es problemática, porque los péptidos son susceptibles a la degradación por parte de los ácidos del estómago y de las
- 20 proteasas. Las enzimas proteolíticas degradan los péptidos en el tracto gastrointestinal, y esta degradación puede conducir a la inactivación de los péptidos. La administración oral de péptidos también es problemática porque los péptidos no se absorben correctamente en el tracto gastrointestinal. Debido a su gran tamaño, los péptidos tienen dificultad para atravesar
- 25 la mucosa intestinal y cruzar la capa de células epiteliales de unión estrecha. Estos problemas llevan a una mala biodisponibilidad y alta variabilidad en los perfiles farmacocinéticos (pK) de los péptidos administrados por vía oral.

- Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) han demostrado eficacia en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, actualmente solo están disponibles
- 30 para administración por vía parenteral. Por lo tanto, existe una necesidad crítica de administración oral de péptidos GLP-1 con biodisponibilidad clínicamente significativa que sean eficaces y tengan variabilidad farmacocinética limitada.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

- 35 Los péptidos, tales como los análogos del péptido GLP-1, son moléculas anfífilas generalmente grandes que no ingresan en la circulación sistémica tras la administración oral. Para lograr la exposición sistémica, la presente invención dirige los péptidos hacia su sitio de absorción más óptimo y potencia la absorción mediante el uso de componentes de formulación que mejoran la solubilidad del péptido y excipientes que contienen una

combinación de los potenciadores de permeación quenodesoxicolato sódico y galato de propilo. La presente invención proporciona, además, una metodología para la administración oral de análogos del péptido GLP-1 a través de un abordaje que involucra comprender el sitio de absorción y mejorar la solubilidad del péptido usando excipientes, potenciadores de permeación y modificadores del pH para una mejor absorción.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y (ii) quenodesoxicolato sódico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y (ii) galato de propilo.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, quenodesoxicolato sódico. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 150:1 a 1:4. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 145:1. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 29:1. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 14:1. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 6.5:1. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 4:1. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 2:1. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 1:1. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 2:1 a 1:4. En ciertas formas de realización, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 1:2.

En ciertas formas de realización, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 800 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 50 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, o aproximadamente 299 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 100 mg. En ciertas formas de realización, el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 15% a aproximadamente 25% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 20% a aproximadamente 21% de la

composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 15% a aproximadamente 65% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 30% a aproximadamente 65% de la composición farmacéutica en peso.

5 En ciertas formas de realización, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1600 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 2 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, 10 aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 200 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, 15 aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, o aproximadamente 1600 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 200 mg. En ciertas formas de realización, el galato de propilo es aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de 20 realización, el galato de propilo es aproximadamente 40% a aproximadamente 41% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica no comprende galato de propilo. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la 25 presente comprende, además, un modificador del pH.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, una base Tris. En ciertas formas de realización, la cantidad de base Tris es hasta 300 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de base Tris es aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg. En ciertas formas de realización, la 30 cantidad de base Tris es aproximadamente 36 mg a aproximadamente 37 mg. En ciertas formas de realización, la base Tris es aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, la base Tris es aproximadamente 7% a aproximadamente 8% de la composición farmacéutica en peso.

35 En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente no comprende un modificador del pH.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente no comprende una base Tris.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la

presente comprende un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento entérico que se disuelve a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.5, un revestimiento entérico que se disuelve a un pH de aproximadamente 5.5 o superior, o un revestimiento entérico que se disuelve a un pH de aproximadamente 7.0 o superior.

5 En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, un bioadhesivo.

 En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, polímeros poliacrílicos reticulados. En ciertas formas de realización, los polímeros poliacrílicos reticulados están en una forma de polvo o una forma
10 granulada.

 En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, Carbopol®.

 En ciertas formas de realización, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En ciertas
15 formas de realización, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es
20 aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 48 mg a aproximadamente 49 mg. En ciertas formas de realización, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 0.3% a
25 aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 0.3% a aproximadamente 3% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso.
30 En ciertas formas de realización, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 0.3%, aproximadamente 1%, aproximadamente 3%, o aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es
35 aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.9%, o aproximadamente 1.2% de la composición farmacéutica en peso.

 En ciertas formas de realización, el Carbopol® es Carbopol® 71G. En ciertas formas de realización, la cantidad de Carbopol® 71G es aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de Carbopol® 71G es aproximadamente 48

mg a aproximadamente 49 mg. En ciertas formas de realización, el Carbopol® 71G es aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, el Carbopol® es Carbopol® 971P. En ciertas formas de realización, la cantidad de Carbopol® 971P es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de Carbopol® 971P es aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg. En ciertas formas de realización, el Carbopol® 971P es aproximadamente 0.3% a aproximadamente 3% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente no comprende un bioadhesivo.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente no comprende polímeros poliacrílicos reticulados.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, un revestimiento entérico. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, copolímeros de ácido metacrílico. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, Eudragit®. En ciertas formas de realización, la cantidad de revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 10 mg a aproximadamente 65 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 61 mg a aproximadamente 62 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 10 mg a aproximadamente 53 mg. En ciertas formas de realización, el revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, el revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® se disuelve a pH 5.5 o superior.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, una carga. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, un diluyente. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, manitol. En ciertas formas de realización, la cantidad de la carga, diluyente o manitol es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de la carga, diluyente o manitol es aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de la carga, diluyente o manitol es aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg. En ciertas formas de realización, la carga, diluyente o manitol es aproximadamente 5% a aproximadamente 30% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, la carga, diluyente o

manitol es aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, la carga, diluyente o manitol es aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, la carga, diluyente o manitol es aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, un disgregante. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, crospovidona. En ciertas formas de realización, la cantidad de disgregante o crospovidona es aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de disgregante o crospovidona es aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg. En ciertas formas de realización, el disgregante o crospovidona es aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En ciertas formas de realización, el disgregante o crospovidona es aproximadamente 5% a aproximadamente 6% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, un deslizante. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, sílice pirogénica. En ciertas formas de realización, la cantidad de deslizante o sílice pirogénica es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de deslizante o sílice pirogénica es aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg. En ciertas formas de realización, el deslizante o sílice pirogénica es aproximadamente 1% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, un lubricante. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, estearil fumarato sódico. En ciertas formas de realización, la cantidad de lubricante o estearil fumarato sódico es aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg. En ciertas formas de realización, la cantidad de lubricante o estearil fumarato sódico es aproximadamente 24 mg a aproximadamente 25 mg. En ciertas formas de realización, el lubricante o estearil fumarato sódico es aproximadamente 5% de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende, además, caprato sódico. En ciertas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 300 mg a aproximadamente 2400 mg de caprato sódico. En ciertas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 300 mg de caprato sódico. En ciertas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 600 mg de caprato sódico. En ciertas formas de realización, la composición

comprende aproximadamente 900 mg de caprato sódico. En ciertas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 1200 mg de caprato sódico. En ciertas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 2400 mg de caprato sódico.

5 En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino) caprilato sódico (SNAC).

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y caprato sódico.

10 En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.0625 mg a aproximadamente 36 mg. En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es
15 aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 36 mg. En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.125 mg, aproximadamente 4.5 mg, o aproximadamente 36 mg. En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente el análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.2% a aproximadamente 10%
20 de la composición farmacéutica en peso.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg de
25 quenodesoxicolato sódico, (iii) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg de galato de propilo, y (iv) 0 a aproximadamente 300 mg de base Tris. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, una carga, disgregante, deslizante, lubricante, bioadhesivo y/o revestimiento entérico. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, manitol, crospovidona, sílice pirogénica,
30 estearil fumarato sódico, polímeros reticulados de ácido poliacrílico, y/o copolímeros de ácido metacrílico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende i) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de quenodesoxicolato
35 sódico, y (iii) aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de galato de propilo.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 15% a aproximadamente 25% de quenodesoxicolato

sódico, y (iii) aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de galato de propilo.

En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, (iv) aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de manitol, (v) 0 a aproximadamente 10% de base Tris; (vi) aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de crospovidona, (vii) aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% de sílice pirogénica, y/o (viii) aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de estearil fumarato sódico. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 3% a aproximadamente 10% de crospovidona. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de sílice pirogénica.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.256% a aproximadamente 7.364% de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 20.5% de quenodesoxicolato sódico, (iii) aproximadamente 40.9% de galato de propilo, (iv) aproximadamente 6.833% a aproximadamente 18.903% de manitol, (v) 0 a aproximadamente 7.815% de base Tris; (vi) aproximadamente 5.81% de crospovidona, (vii) aproximadamente 1% de sílice pirogénica, y (viii) aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de estearil fumarato sódico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.256% a aproximadamente 7.364% de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 20.5% de quenodesoxicolato sódico, (iii) aproximadamente 40.9% de galato de propilo, (iv) aproximadamente 6.833% a aproximadamente 18.903% de manitol, (v) 0 a aproximadamente 7.815% de base Tris; (vi) aproximadamente 5.81% de crospovidona, (vii) aproximadamente 0.3% a aproximadamente 10% de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, (viii) aproximadamente 1% de sílice pirogénica, y (ix) aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de estearil fumarato sódico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 40 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg de quenodesoxicolato sódico, y (iii) aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg de galato de propilo.

En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, (iv) aproximadamente 40 mg a aproximadamente 125 mg de manitol, (v) 0 a aproximadamente 45 mg de base Tris, (vi) aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg de crospovidona, (vii) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica, y (viii) aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de estearil fumarato sódico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 1.25 mg, aproximadamente 4.5 mg, o aproximadamente 36 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 100 mg de

quenodesoxicolato sódico, (iii) aproximadamente 200 mg de galato de propilo, (iv) aproximadamente 94.7 mg, aproximadamente 89.6 mg, o aproximadamente 51.8 mg de manitol, (v) 0 a aproximadamente 36.2 mg de base Tris, (vi) aproximadamente 28.4 mg de crospovidona, (vii) aproximadamente 4.9 mg de sílice pirogénica, y (viii) aproximadamente 24.4 mg de estearil fumarato sódico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de quenodesoxicolato sódico, y (iii) aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de galato de propilo. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, (iv) aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de manitol, (v) 0 a aproximadamente 50 mg de base Tris, (vi) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 45 mg de crospovidona, (vii) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica, y (viii) aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de estearil fumarato sódico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 4.5 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 100 mg de quenodesoxicolato sódico, (iii) aproximadamente 200 mg de galato de propilo, (iv) aproximadamente 101.8 mg a aproximadamente 138 mg, aproximadamente 88.1 mg a aproximadamente 124.3 mg, o aproximadamente 75 mg o 11.2 mg de manitol, (v) 0 a aproximadamente 36.2 mg de base Tris, (vi) 0 mg, aproximadamente 1.5 mg, o aproximadamente 14.6 mg de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, (vii) aproximadamente 28.4 mg de crospovidona, (viii) aproximadamente 4.9 mg de sílice pirogénica, y (ix) aproximadamente 12.2 mg o 24.4 mg de estearil fumarato sódico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de quenodesoxicolato sódico, y (iii) aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1600 mg de galato de propilo. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg de quenodesoxicolato sódico y aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg de galato de propilo. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, manitol, Tris, sílice pirogénica, y/o estearil fumarato sódico. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de manitol, 0 a aproximadamente 50 mg de base Tris, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 45 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica, y/o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de estearil

fumarato sódico. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende, además, polímeros reticulados de ácido poliacrílico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende un revestimiento entérico. En ciertas formas de realización, el
5 revestimiento entérico comprende copolímeros de ácido metacrílico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo de aproximadamente 1:2.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la
10 presente comprende una base Tris. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente no comprende una base Tris.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende un análogo del péptido GLP-1 que comprende una cualquiera de los SEQ ID NOs: 2-10 o 12-15 o una sal de estos (p. ej., una sal acetato de amonio). En ciertas
15 formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende SEQ ID NO:2 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En ciertas formas de realización, el péptido GLP-1 comprende SEQ ID NO:2 y una sal acetato de amonio de este. En ciertas formas de realización, el péptido GLP-1 comprende una sal acetato de amonio de SEQ ID NO:2.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la
20 presente es una forma farmacéutica sólida.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente está en la forma de una tableta, una cápsula dura, o una cápsula blanda.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la
25 presente es una composición de liberación inmediata, entéricamente revestida, de liberación sostenida, o de liberación retardada.

En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente el análogo del péptido GLP-1 se absorbe en el colon proximal. En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente el análogo del
30 péptido GLP-1 se absorbe en la región proximal del intestino delgado. En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente el análogo del péptido GLP-1 se absorbe en el colon proximal y la región proximal del intestino delgado.

En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la
35 presente, la administración de la composición farmacéutica a un humano da lugar a una biodisponibilidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 35%.

En ciertas formas de realización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente, la administración de la composición farmacéutica da lugar a una variabilidad pK que no excede de 100% o superior, 50% o superior, 25% o superior y que disminuye tras la

dosificación diaria repetida.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 100 minutos en la prueba de disgregación.

5 En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente tiene un tiempo de disolución de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 500 minutos en la prueba de disolución.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente es menor de 2 gramos, menor de 1.5 gramos, menor de 1.0 gramos, o menor de 0.5
10 gramos. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica es aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg.

En ciertas formas de realización, un método para mejorar el control glucémico comprende administrar la composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

15 En ciertas formas de realización, un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección causada o caracterizada por hiperglucemia o alteración en la liberación de insulina comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

En ciertas formas de realización, un método para tratar o prevenir la diabetes
20 comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este. En ciertas formas de realización, la diabetes es diabetes de tipo 2.

En ciertas formas de realización, un método para reducir el peso corporal comprende
25 administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

En ciertas formas de realización, un método para reducir la grasa corporal comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

30 En ciertas formas de realización, un método para tratar la obesidad comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

En ciertas formas de realización, un método para tratar o prevenir una enfermedad o
35 afección causada o caracterizada por exceso de peso corporal comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

En ciertas formas de realización, un método para tratar el peso comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

En ciertas formas de realización, un método para tratar la oxidación de lípidos

comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de este.

En ciertas formas de realización de los métodos proporcionados en la presente, el sujeto tiene diabetes. En ciertas formas de realización, la diabetes es diabetes mellitus de tipo 2.

En ciertas formas de realización de los métodos proporcionados en la presente, el apetito del sujeto se reduce.

En ciertas formas de realización de los métodos proporcionados en la presente, la composición farmacéutica se administra una vez por día.

En ciertas formas de realización de los métodos proporcionados en la presente, el sujeto es humano.

En ciertas formas de realización, un método para preparar una composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende combinar el análogo del péptido GLP-1, el quenodesoxicolato sódico, y el galato de propilo en una composición farmacéutica oral.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1A muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:3.

La Figura 1B muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:4.

La Figura 1C muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:5.

La Figura 1D muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:6.

La Figura 1E muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:7.

La Figura 1F muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:8.

La Figura 1G muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:9.

La Figura 1H muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:2 (MEDI7219).

La Figura 1I muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:10.

La Figura 1J muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de semaglutida (SEQ ID NO:11).

La Figura 1K muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:12.

La Figura 1L muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:13.

La Figura 1M muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:14.

5 La Figura 1N muestra la estructura química, fórmula química y peso molecular de SEQ ID NO:15.

La Figura 2 muestra (A) la estabilidad in vitro de análogos del péptido GLP-1 y semaglutida en presencia de fluido intestinal simulado con pancreatina y (B) el perfil in vivo de concentración frente a tiempo de SEQ ID NO:2 (MEDI7219), SEQ ID NO:6 y semaglutida (SEQ ID NO:11). (Véase el ejemplo 6.)

La Figura 3 muestra la solubilidad de galato de propilo, quenodesoxicolato sódico y SEQ ID NO:2 (MEDI7219) a diversos pH. (Véase el ejemplo 9.)

La Figura 4 muestra un organigrama ilustrativo de métodos de preparación de tabletas probados para el desarrollo de la formulación oral de análogos del péptido GLP-1. (Véase el ejemplo 26.)

La Figura 5 muestra (A) valores de dureza logrados y su relación con el espesor de las tabletas, (B) tiempo de disgregación logrado y su relación con el espesor de las tabletas, y (C) un perfil de disolución típico de tabletas no revestidas. (Véase el ejemplo 26.)

La Figura 6 muestra el perfil de concentración frente al tiempo de dos formulaciones de tabletas que contienen 10 mg del ingrediente farmacéutico activo (API): tabletas en cápsulas orales IntelliCap® y tabletas orales en cápsulas resistentes a ácidos (véase el ejemplo 12).

La Figura 7 muestra el perfil de concentración frente al tiempo de formulaciones de tabletas que contienen 5 mg y 10 mg del ingrediente farmacéutico activo (API). (Véase el ejemplo 12.)

La Figura 8 muestra el perfil de concentración frente al tiempo de formulaciones de tabletas de los grupos 3 (intestino delgado) y 4 (colon) del segundo estudio canino. (Véase el ejemplo 12.)

La Figura 9 muestra el diseño de dosis repetida para tabletas del grupo 2 en la Tabla 7. (Véase el ejemplo 14.)

La Figura 10 muestra la concentración de SEQ ID NO:2 (MEDI7219) para dosis repetida de tabletas hasta el día 5. (Véase el ejemplo 14.)

La Figura 11 muestra los perfiles de disolución de composiciones de tabletas ilustrativas. (Véase el ejemplo 25.)

La Figura 12 muestra el espacio y los rangos de diseño de la formulación clínica para tabletas entéricamente revestidas que contienen quenodesoxicolato sódico y galato de propilo. (Véase el ejemplo 24.)

La Figura 13 muestra el espacio y los rangos de diseño de la formulación clínica para

tabletas entéricamente revestidas adicionales que contienen quenosodisoxicolato sódico y galato de propilo. (Véase el ejemplo 24.)

La Figura 14 muestra el espacio y los rangos de diseño de la formulación clínica para tabletas entéricamente revestidas que contienen caprato sódico. (Véase el ejemplo 28.)

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se podrá apreciar que las implementaciones particulares que se muestran y describen en la presente son ejemplos y no se pretende que limiten el alcance de la solicitud en modo alguno.

Las patentes publicadas, solicitudes de patente, páginas web, nombres de compañías y bibliografía científica que se mencionan en la presente se incorporan por referencia a la presente en su totalidad del mismo modo que si se indicara específica e individualmente que cada una de ellas se incorpora por referencia. Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en la presente y el contenido específico de esta memoria descriptiva deberá resolverse a favor de esta última. Del mismo modo, cualquier conflicto entre una definición de un término o expresión según se interpreta en el arte y una definición del término o expresión según se indica específicamente en esta memoria descriptiva deberá resolverse a favor de esta última.

15

I. Definiciones

Las formas del singular "un", "uno/a" y "el/la", tal como se utilizan en esta memoria descriptiva, también engloban específicamente las formas en plural de los términos a los cuales hacen referencia, a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Como tales, los términos "un", "uno" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden utilizarse indistintamente en la presente.

20

El término "aproximadamente" se utiliza en la presente para referirse a de forma aproximada, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza conjuntamente con un intervalo numérico, este modifica al intervalo extendiendo sus límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza de 20%.

30

Además, cuando se utilice "y/o" en la presente se debe interpretar como una descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por tanto, el término "y/o" tal como se usa en un frase tal como "A y/o B" en la presente incluye "A y B", "A o B", "A" (solo), y "B" (solo). De modo similar, el término "y/o", según se utiliza en una frase tal como "A, B y/o C", incluye cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

35

Se entiende que siempre que se describan aspectos en la presente con el lenguaje

"que comprende", también se proporcionan aspectos por lo demás análogos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en". Un péptido "que comprende" una secuencia de aminoácidos particular se refiere a un péptido que contiene la secuencia de aminoácidos, en la que el péptido puede contener o no aminoácidos adicionales u otras modificaciones en la secuencia de aminoácidos. Un péptido "que consiste en" una secuencia de aminoácidos particular se refiere a un péptido que contiene únicamente la secuencia de aminoácidos y ningún aminoácido adicional u otras modificaciones respecto de la secuencia de aminoácidos. Un péptido "que comprende" una secuencia de aminoácidos "que consiste en" una secuencia de aminoácidos particular se refiere a un péptido que contiene la secuencia de aminoácidos y ningún aminoácido adicional; sin embargo, el péptido puede comprender otras modificaciones en la secuencia de aminoácidos (por ejemplo, un resto de acilo o un resto de palmitoílo).

Los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el significado conocido habitualmente por un especialista en el arte al cual pertenece la presente solicitud, a menos que se defina de otro modo. En la presente se hace referencia a varias metodologías y materiales conocidos por los expertos en el arte. Las obras de referencia convencionales que exponen los principios generales de la síntesis peptídica incluyen W. C. Chan y P. D. White., "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford University Press, Oxford (2004). Además, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2.^a ed., 2002, CRC Press; el Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3.^a ed., 1999, Academic Press; y el Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, revisado, 2000, Oxford University Press, proporcionan al experto un diccionario general de muchos de los términos utilizados en esta divulgación.

Las unidades, los prefijos y los símbolos se indican con su forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. A menos que se indique lo contrario, las secuencias de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha en la orientación de amino a carboxilo. Los encabezados que se proporcionan en la presente no son limitaciones de los diversos aspectos de la divulgación, que pueden considerarse por referencia a la memoria descriptiva en su totalidad. Por consiguiente, los términos definidos inmediatamente a continuación se definen más detalladamente por referencia a la memoria descriptiva en su totalidad.

Los términos "péptido", "polipéptido", "proteína", y "fragmento de proteína" se utilizan indistintamente en la presente para hacer referencia a un polímero de dos o más residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros aminoacídicos en los que uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido natural correspondiente, así como a polímeros aminoacídicos que se producen de forma natural y polímeros aminoacídicos que no se producen de forma natural. El término "péptido" incluye,

además, polipéptidos sometidos a modificaciones postraduccionales o postsíntesis, por ejemplo, glicosilación, acetilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/bloqueantes conocidos, escisión proteolítica, o modificación mediante aminoácidos de origen no natural. Un "péptido" puede ser parte de un péptido de fusión que comprende componentes adicionales tal como un dominio Fc o un dominio de albúmina, para aumentar la semivida. Un péptido descrito en la presente también puede derivatizarse en una serie de maneras diferentes.

El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos naturales y sintéticos, así como a análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de forma similar a los aminoácidos naturales. Aminoácidos que se producen de forma natural son aquellos codificados por el código genético, así como aquellos aminoácidos que se modifican posteriormente, por ejemplo, hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato y O-fosfoserina. Los análogos de aminoácidos hacen referencia a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido que se produce de forma natural, por ejemplo, un carbono alfa que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxílico, un grupo amino y un grupo R, por ejemplo, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metilsulfonio de metionina. Tales análogos pueden tener grupos R modificados (por ejemplo, norleucina) o estructuras principales peptídicas modificadas, pero conservan la misma estructura química básica que un aminoácido que se produce de forma natural. Los miméticos de aminoácidos se refieren a compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan de forma similar a un aminoácido que se produce de forma natural. Los términos "aminoácido" y "residuo de aminoácido" se usan de forma intercambiable a lo largo de todo el documento.

El término "aislado" se refiere al estado en el que generalmente se encontrarán los péptidos o ácidos nucleicos de acuerdo con la presente divulgación. Los péptidos aislados y los ácidos nucleicos aislados estarán libres o sustancialmente libres de material con el que se asocian de manera natural, tales como otros péptidos o ácidos nucleicos con los que se encuentran en su ambiente natural o el ambiente en el que se preparan (por ejemplo, cultivo celular) cuando dicha preparación es mediante tecnología de ADN recombinante puesta en práctica in vitro o in vivo. Los péptidos y ácidos nucleicos pueden formularse con diluyentes o adyuvantes y además aislarse por motivos prácticos - por ejemplo, los péptidos normalmente se mezclarán con gelatina u otros vehículos en caso de que se usen para recubrir placas de microtitulación para su uso en inmunoensayos o se mezclarán con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables cuando se usan en diagnóstico o terapia.

Un péptido "recombinante" se refiere a un péptido producido mediante tecnología de ADN recombinante. Los péptidos producidos de manera recombinante expresados en células huésped se consideran aislados para los fines de la presente divulgación, al igual que lo son

los polipéptidos nativos o recombinantes que se han separado, fraccionado o purificado parcial o sustancialmente mediante cualquier técnica adecuada.

Los términos "fragmento", "análogo", "derivado", o "variante", cuando se refieren a un péptido proporcionado en la presente, incluyen cualquier péptido que tenga al menos cierta actividad de un péptido nativo correspondiente, p. ej., GLP-1. Como se utiliza en la presente, el término "análogo del péptido GLP-1" se refiere a un péptido que tiene al menos cierta actividad de GLP-1, p. ej., uniéndose al receptor GLP-1. Un péptido "análogo", "derivado" o "variante" pueden contener modificaciones químicas, p. ej., modificaciones químicas destinadas a mejorar la estabilidad metabólica, incluidas las que involucran la manipulación química adicional después de sintetizar la cadena peptídica principal. Los ejemplos de manipulaciones incluyen lactamización, cierre de puentes disulfuro, lipidación y/o PEGilación.

Los términos "aminoácido modificado con lípido" y "aminoácido lipidado" se usan indistintamente en la presente, y se refieren a un aminoácido, típicamente una lisina o cisteína, que está unido a una unidad de lípidos. Los términos "polipéptido lipidado", "lipoproteína" y semejantes se refieren a un péptido o polipéptido que incluye uno o más aminoácidos modificados por lípidos. En la patente WO 2016/198555 (véase, por ej. la Figura 1 de esta) se proporcionan ejemplos representativos de lípidos, porciones de lípidos, y enlazadores.

Como se usa en la presente, la "degradación proteolítica" significa la degradación de péptidos para dar péptidos más pequeños o incluso aminoácidos, generalmente causada por la hidrólisis de un enlace peptídico mediante enzimas. Los términos "composición" o "composición farmacéutica" se refieren a composiciones que contienen un péptido o polipéptido provisto en la presente junto con, p. ej., portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para su administración a un sujeto que necesita del tratamiento.

Los péptidos lipidados que son "sustancialmente resistentes" a una degradación proteolítica pueden permanecer, por ejemplo, al menos aproximadamente 50% intactos después de la exposición a una enzima en las condiciones donde dicha enzima generalmente es activa p. ej., condiciones de pH, temperatura y otras condiciones ambientales adecuadas) por un período de tiempo definido. Los péptidos sintéticos proporcionados en la presente son sustancialmente resistentes a la degradación proteolítica durante un periodo de al menos 4 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 48 horas, al menos 72 horas, al menos 96 horas, al menos 120 horas, al menos 144 horas, al menos 168 horas, al menos 192 horas, al menos 216 horas, al menos 240 horas, o entre aproximadamente 36 horas y aproximadamente 240 horas, entre aproximadamente 48 horas y 240 horas, entre aproximadamente 72 horas y aproximadamente 240 horas, entre aproximadamente 96 horas y aproximadamente 240 horas, entre aproximadamente 120 horas y aproximadamente 240 horas, entre aproximadamente 144 horas y aproximadamente 240

horas, entre aproximadamente 168 horas y aproximadamente 240 horas, entre aproximadamente 192 horas y aproximadamente 240 horas o entre aproximadamente 216 horas y aproximadamente 240 horas. En ciertas modalidades, al menos aproximadamente 60% del péptido lipidado permanece intacto tras la exposición a una enzima en condiciones en las que la enzima es generalmente activa durante un período de tiempo definido, por ejemplo, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99.1%, al menos aproximadamente 99.2%, al menos aproximadamente 99.3%, al menos aproximadamente 99.4%, al menos aproximadamente 99.5%, al menos aproximadamente 99.6%, al menos aproximadamente 99.7%, al menos aproximadamente 99.8%, al menos aproximadamente 99.9%, o al menos aproximadamente 100% del péptido lipidado permanece intacto tras la exposición a una enzima en condiciones en las que la enzima es generalmente activa durante un período de tiempo definido

El término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que contiene un péptido agonista del GLP-1 proporcionado en la presente, junto con p. ej., portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento, p. ej., un sujeto humano.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a composiciones que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para entrar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin una toxicidad excesiva u otras complicaciones, proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a uno o más materiales no tóxicos que no interfieren con la eficacia de la actividad biológica de los péptidos lipidados.

Una "cantidad eficaz" es la cantidad de un péptido o formulación proporcionada en la presente, la administración de esta a un sujeto, en una sola dosis o como parte de una serie, que es eficaz para el tratamiento, es decir, para reducir la gravedad de una enfermedad o trastorno (o uno o más síntomas de estos), mejorar uno o más síntomas de tal enfermedad o trastorno, prevenir el progreso de tal enfermedad o trastorno, causar la regresión de tal enfermedad o trastorno, o intensificar o mejorar el o los efectos terapéuticos de otra terapia.

El término "sujeto" se refiere a cualquier sujeto, en particular un sujeto mamífero, en necesidad de tratamiento con un péptido proporcionado en la presente. Los sujetos mamíferos incluyen, pero en un sentido no taxativo, seres humanos, perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado, osos, vacas, simios, monos, orangutanes y chimpancés y así sucesivamente. En una forma de realización, el sujeto es un sujeto humano.

Como se utiliza en la presente, un "sujeto en necesidad de este" se refiere a un

individuo a quien se desea tratar, p. ej., un sujeto con una afección causada o caracterizada por hiperglucemia o liberación disminuida de insulina, un sujeto con diabetes (p. ej., diabetes del tipo 2), un sujeto obeso o un sujeto propenso a la obesidad a quien se desea facilitar la pérdida de peso o grasa corporal, el mantenimiento del peso o grasa corporal, o prevenir o

5

minimizar el aumento de peso durante un periodo de tiempo específico.

Los términos tales como "tratar" o "tratamiento" o "para tratar" se refieren a medidas terapéuticas que curan y/o detienen la progresión de una patología o trastorno diagnosticado. Los términos tales como "prevenir" se refieren a medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o frenan el desarrollo de una patología o trastorno diana. Por lo tanto, aquellos

que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tengan la enfermedad o afección. Aquellos

que necesitan prevención incluyen aquellos propensos a tener la enfermedad o afección y aquellos en los que se vaya a prevenir la enfermedad o afección. Por ejemplo, la expresión

"tratar a un paciente" que tiene una enfermedad o afección causada por o caracterizada por un exceso de peso corporal se refiere a reducir la gravedad de la enfermedad o afección en

un grado en el que el sujeto ya no padezca malestar y/o una función alterada debido al mismo. La expresión "prevenir" una enfermedad o afección causada o caracterizada por un exceso de

peso corporal se refiere a reducir el potencial de la enfermedad o afección y/o reducir la aparición de la enfermedad o afección (por ejemplo, una reducción relativa en la aparición en comparación con pacientes no tratados).

10

15

20

25

Las expresiones tales como "reducir la gravedad" se refieren a medidas terapéuticas que frenan o alivian los síntomas de una patología o trastorno diagnosticado. Por ejemplo, la frase "disminuir la gravedad" de la diabetes se refiere a reducir la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, una reducción de los síntomas cuando se compara con pacientes no tratados o un aumento del control de la glucosa).

II. Análogos del péptido GLP-1

En la presente se proporcionan análogos del péptido GLP-1 que pueden administrarse por vía oral. Un análogo del péptido GLP-1 es un péptido que tiene al menos cierta actividad de GLP-1, p. ej., unirse al receptor del GLP-1. La secuencia nativa de aminoácidos del GLP-1

(7-36) es HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR (SEQ ID NO:1).

30

En las patentes WO 2015/086686 y WO 2016/198544, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente como referencia, se proporcionan análogos ilustrativos del péptido GLP-1 para administración oral.

35

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 es un análogo bislipidado del péptido GLP-1. En la Tabla 1 se proporcionan análogos bislipidados ilustrativos del péptido GLP-1.

Tabla 1: Análogos bislipidados ilustrativos del péptido GLP-1

SEQ ID NO.	Análogo bislipidado del péptido GLP-1
2	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-LEGEAA-[αMeLys]-E-[αMePhe]-IAK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-VVEGG-amida libre (Figura 1H)
3	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEAAK[(PEG) ₂ -γE-Estearato]-E-[αMePhe]-IA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-amida libre (Figura 1A)
4	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEAAK[(PEG) ₂ -γE-Estearato]-EFIA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-amida libre (Figura 1B)
5	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDVSK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-YLEGEAA-[αMeLys]-EFIAK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-VVEGG-amida libre (Figura 1C)
6	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-LEGEAA-[αMeLys]-EFIAK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-VVEGG-amida libre (Figura 1D)
7	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDVSK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-YLEGEAA-[αMeLys]-EFIWK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-VEGG-amida libre (Figura 1E)
8	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-SSYLEGEAA-[αMeLys]-EFIK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-WVVEGG-amida libre (Figura 1F)
9	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SYK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-EGEAA-[αMeLys]-EFIAK[(PEG) ₂ -γE-Lauroil]-VVEGG-amida libre (Figura 1G)
10	H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG) ₂ -γE-Palmitoil]-LEGEAA-[αMeLys]-E-[αMePhe]-IAK[(PEG) ₂ -γE-Palmitoil]-VVEGG-amida libre (Figura 1I)
12	H-(Aib) ₂ -EG-(S) ₅ -(α-MeF) ₆ -TSDV ₁₀ -(α-MeS) ₁₁ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-Lauroil) ₁₃ -LE ₁₅ -G-(E) ₁₇ -AA-(α-MeK) ₂₀ -E-(Tyr(OMe)) ₂₂ -IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-Lauroil) ₂₅ -(V) ₂₆ -V-(E) ₂₈ -G-(G) ₃₀ -amida libre (Figura 1K)
13	H-(Aib) ₂ -EG-(S) ₅ -(α-MeF) ₆ -TSDV ₁₀ -(α-MeS) ₁₁ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-Lauroil) ₁₃ -LE ₁₅ -G-(E) ₁₇ -AA-(α-MeK) ₂₀ -E-(Nle) ₂₂ -IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-Lauroil) ₂₅ -(V) ₂₆ -V-(E) ₂₈ -G-(G) ₃₀ -amida libre (Figura 1L)
14	H-(Aib) ₂ -EG-(S) ₅ -(α-MeF) ₆ -TSDV ₁₀ -(α-MeS) ₁₁ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-MMiristoil) ₁₃ -LE ₁₅ -G-(E) ₁₇ -AA-(α-MeK) ₂₀ -E-(α-MeF) ₂₂ -IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-MMiristoil) ₂₅ -(V) ₂₆ -V-(E) ₂₈ -G-(G) ₃₀ -amida libre (Figura 1M)
15	H-(Aib) ₂ -EG-(S) ₅ -(α-MeF) ₆ -TSDV ₁₀ -(α-MeS) ₁₁ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-Estearoil) ₁₃ -LE ₁₅ -G-(E) ₁₇ -AA-(α-MeK) ₂₀ -E-(α-MeF) ₂₂ -IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-Estearoil) ₂₅ -(V) ₂₆ -V-(E) ₂₈ -G-(G) ₃₀ -amida libre (Figura 1N)

35

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:3 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:3 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:4 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:4 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

5 En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:5 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:5 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido
10 lipidado de SEQ ID NO:6 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas
formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID
NO:6 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:7 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:7 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido
lipidado de SEQ ID NO:8 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas
formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID
20 NO:8 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido
lipidado de SEQ ID NO:9 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas
formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID
25 NO:9 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:2 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:2 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219).

35 En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido
lipidado de SEQ ID NO:10 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas
formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID
NO:10 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido

lipidado de SEQ ID NO:12 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:12 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

5 En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:13 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:13 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

10 En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 comprende el péptido lipidado de SEQ ID NO:14 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio). En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 consiste en el péptido lipidado de SEQ ID NO:15 o una sal de este (p. ej., una sal acetato de amonio).

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 es un péptido sintético.

15 En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) es lipidado. En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) es bislipidado. En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) contiene dos lisinas lipidadas. Los métodos para producir péptidos lipidados se describen en más detalles
20 en la presente.

En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) es sustancialmente resistente a la degradación proteolítica. Por ejemplo, en ciertas formas de realización el análogo del péptido
25 GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)) es sustancialmente resistente a la degradación por DPP-IV, neprilisina, α -quimotripsina, plasmina, trombina, calicreína, tripsina, elastasa, y/o pepsina.

En algunas formas de realización el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) al menos mantiene sustancialmente la misma
30 potencia del receptor en comparación con un péptido no lipidado correspondiente. En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)) al menos mantiene sustancialmente la misma selectividad del receptor en comparación con el péptido no lipidado correspondiente. En algunas formas de
35 realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) al menos mantiene sustancialmente la misma potencia y selectividad del receptor en comparación con el péptido no lipidado correspondiente.

La actividad biológica de un análogo del péptido GLP-1 puede evaluarse, por ejemplo, mediante la evaluación de la capacidad del péptido para activar un receptor (p. ej., un receptor

del GLP-1). La activación mediante péptidos de tales receptores da lugar a una acumulación corriente abajo del segundo mensajero AMPc que puede medirse en un ensayo de actividad funcional. De por sí, en ciertas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)) exhibe una potencia in vitro en el receptor del GLP-1 tal como muestra una EC50 en un ensayo de AMPc de menos de 200 pM, menos de 100 pM, menos de 50 pM, menos de 25 pM, menos de 20 pM, menos de 15 pM, menos de 10 pM, menos de 5 pM, o menos de 4 pM. En ciertas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) exhibe una potencia in vitro en el receptor del GLP-1 tal como muestra una EC50 en un ensayo de AMPc de aproximadamente 3.9 pM, por ejemplo, mediante un ensayo primario descrito en la patente WO 2016/198544, que se incorpora en su totalidad en la presente como referencia. En ciertas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) exhibe una potencia in vitro en el receptor del GLP-1 tal como muestra una EC50 en un ensayo de AMPc de aproximadamente 116 pM, por ejemplo, mediante un ensayo INS1e descrito en la patente WO 2016/198544, que se incorpora en su totalidad en la presente como referencia.

III. Métodos de preparación de péptidos lipidados

Si bien se conocen varios métodos para unir lípidos y unidades de lípidos a péptidos, en la presente se provee por lo menos un método representativo para preparar péptidos lipidados.

En determinadas formas de realización, los péptidos lipidados se pueden preparar como carboxamidas C-terminales, tal como sobre una resina NovaSyn® TGR. En determinadas formas de realización, se pueden acoplar aminoácidos (tanto naturales como no naturales) a temperatura ambiente, tal como usando HCTU/DIPEA en NMP, protección de una funcionalidad residual con una solución de anhídrido acético y piridina. En tales métodos, se puede desbloquear el grupo N-Fmoc usando piperidina en DMF (20% v/v) a temperatura ambiente y el residuo C-terminal se incorpora como la forma protegida N-Boc, por ejemplo, Boc-His(Trt)-OH o Boc-Tyr(tBu)-OH o equivalente. Se puede incorporar Fmoc-Lys(Mmt)-OH en una o más posiciones de lipidación de la cadena polipeptídica principal durante en ensamblaje automático y una vez completado se pueden eliminar los grupos protectores Mmt de manera manual y selectiva mediante tratamiento de la resina de síntesis con 1% de TFA, 2% de TIPS, DCM (10 x 1 minuto, 20.0 mL/g). La resina ácida se puede neutralizar, tal como con 5% de DIPEA/NMP, y las funciones amino expuestas de la lisina se pueden acilar, PEGilar o lipidar, según necesidad, antes del clivaje del péptido.

Los péptidos crudos se pueden clivar del soporte de resina mediante tratamiento con un cóctel de clivaje adecuado. En determinadas formas de realización, el cóctel consiste en TFA (95% v/v), TIPS (2.5% v/v) y agua (2.5% v/v) con agitación (3 x 1 hora a temperatura

ambiente). Las alícuotas de clivaje se pueden combinar, concentrar mediante evaporación rotatoria y precipitar por adición de éter dietílico frío, con aislamiento de los sólidos mediante centrifugación. Los péptidos crudos se pueden secar bajo flujo de nitrógeno seco, reconstituir en una solución amortiguadora acuosa adecuada y filtrar antes de la purificación cromatográfica.

Se pueden disolver los péptidos monolipidados crudos en una solución de ácido acético/acetonitrilo/agua (1:5:50 v/v) y luego se pueden filtrar. Los filtrados crudos se pueden cromatografiar, tal como sobre una fase estacionaria Agilent Polaris C8-A (21.2 x 250 mm, 5 micrones), eluída con un gradiente lineal de solventes de 10-70%, 15-80% o 20-90% de MeCN (0.1% de TFA v/v) en agua (0.1% de TFA v/v) durante 30 minutos usando un sistema de bombas binario Varian SD-1 PrepStar, con monitoreo por absorción UV a 210 nm. Después, las fracciones que contienen péptidos se pueden agrupar, congelar (hielo seco/acetona) y liofilizar.

Los péptidos bilipidados crudos se pueden disolver, tal como en solución de bicarbonato de amonio 0.1 M (1:5 acetonitrilo/agua v/v, pH 8.0) y filtrar. Los filtrados crudos se pueden someter a cromatografía, tal como sobre una fase estacionaria Waters X-Bridge C18 (19.0 x 250 mm, 5 micrones), eluída con un gradiente de solvente lineal de 20-90% de B contra A durante 30 minutos usando un sistema de bombas binario Varian SD-1 PrepStar, con monitoreo por absorción UV a 210 nm. (A = bicarbonato de amonio 0.1 M en agua, B = bicarbonato de amonio 0.1 M en agua/acetonitrilo 1:2). Después, las fracciones que contienen péptidos se pueden agrupar, congelar (hielo seco/acetona) y liofilizar.

La secuencia peptídica puede ser una secuencia análoga del GLP-1 tal como la que se proporciona en SEQ ID NO:2. El lípido o la unidad de lípido puede ser cualquiera de los que se divulgan en la presente, inclusive, pero en un sentido no taxativo: K(ε-(PEG)2-(PEG)2-γE-estearato); K(ε-γE-palmitoílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-γE-estearato); K(γE-palmitoílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-(PEG)2-estearoílo); K(ε-γE-lauroílo); K(ε-γE-γE-lauroílo); K(ε-γE-γE-γE-lauroílo); K(ε-Ahx-lauroílo); K(ε-Ahx-Ahx-lauroílo); K(ε-Ahx-Ahx-Ahx-lauroílo); K(ε-(PEG)2-lauroílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-lauroílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-(PEG)2-lauroílo); K(ε-γE-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-γE-γE-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-γE-γE-γE-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-Ahx-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-Ahx-Ahx-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-(PEG)2-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-(PEG)2-12-(4-carboxifenoxi)dodecanoílo); K(ε-γE-estearoílo); K(ε-γE-γE-estearoílo); K(ε-γE-γE-γE-estearoílo); K(ε-Ahx-estearoílo); K(ε-Ahx-Ahx-estearoílo); K(ε-Ahx-Ahx-Ahx-estearoílo); K(ε-(PEG)2-estearoílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-estearoílo); K(ε-(PEG)2-(PEG)2-(PEG)2-estearoílo); K(ε-γE-estearato); K(ε-γE-γE-estearato); K(ε-γE-γE-γE-estearato); K(ε-Ahx-estearato); K(ε-Ahx-Ahx-estearato); K(ε-Ahx-Ahx-Ahx-estearato); K(ε-

(PEG)₂-estearato); K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-estearato); K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-estearato) y cualquier combinación de los mismos.

IV. Métodos de preparación de péptidos sintéticos

También se proveen métodos para preparar péptidos sintéticos.

5 En algunas formas de realización, los métodos preferiblemente comprenden identificar por lo menos un residuo de aminoácido nativo en el péptido para la sustitución. En otras formas de realización, los métodos comprenden de manera adecuada identificar al menos dos
10 residuos de aminoácidos nativos en el péptido para sustitución. Luego se pueden sustituir residuos de aminoácidos nativos identificados por los aminoácidos funcionalizados con alfa-metilo.

Según se describe en toda la presente, los péptidos sintéticos preparados mediante los métodos provistos en la presente preferiblemente conservan sustancialmente la misma potencia, o mayor, del receptor y en algunos casos la selectividad que un péptido correspondiente sintético que no comprende las sustituciones. Además, los péptidos
15 sintéticos preparados según los métodos descritos en la presente también pueden ser sustancialmente resistentes a la degradación proteolítica.

Preferiblemente, en los métodos proporcionados en la presente, los aminoácidos sustituidos funcionalizados con alfa-metilo corresponden a los residuos de aminoácidos nativos sustituidos y en formas de realización adicionales, los aminoácidos sustituidos
20 funcionalizados con alfa-metilo corresponden a la misma clase que los residuos de aminoácidos nativos sustituidos.

En otras formas de realización, los aminoácidos sustituidos funcionalizados con alfa-metilo pueden ser fenilalanina alfa-metilo. En formas de realización ilustrativas, se sustituyen
25 aminoácidos nativos correspondientes por alfa-metil-fenilalanina, aunque en formas de realización adicionales de los métodos, no es necesario que la alfa-metil-fenilalanina corresponda a los mismos aminoácidos nativos para los que se produce la sustitución.

En determinadas formas de realización, los péptidos sintéticos preparados de acuerdo con los métodos que se describen en la presente pueden ser sustancialmente resistentes a
30 una degradación con uno o más de DPP-IV, neprilisina, α-quimotripsina, plasmina, trombina, calicreína, tripsina, elastasa y pepsina.

En las formas de realización, los péptidos sintéticos se pueden preparar como carboxamidas C-terminales sobre una resina NOVASYN® TGR. Los aminoácidos (tanto
35 naturales como no naturales) preferiblemente se pueden acoplar a temperatura ambiente usando HCTU/DIPEA en NMP, con protección de la funcionalidad residual con una solución de anhídrido acético y piridina. Se desbloquea Fmoc de manera adecuada utilizando piperidina en DMF a temperatura ambiente.

Según se describe en la presente, la identificación de al menos un residuo de

aminoácido nativo en el péptido para la sustitución comprende preferiblemente aminoácidos en sitios susceptibles de clivaje enzimático. En el arte se conocen bien métodos a modo de ejemplo de identificación de aminoácidos en sitios susceptibles de escisión enzimática. En determinadas formas de realización, los métodos de identificación de aminoácidos en sitios susceptibles al clivaje enzimático preferiblemente comprenden exponer un péptido natural (por ejemplo, un péptido de tipo salvaje) a una enzima individual en condiciones en las que la enzima es activa (por ejemplo, pH adecuado, condiciones de la solución amortiguadora, temperatura, etc.) por un tiempo predeterminado y medir los productos de degradación enzimática del péptido. Los métodos a modo de ejemplo para medir los productos de degradación enzimática incluyen, por ejemplo, cromatografía líquida de fase inversa - espectrometría de masas.

Las soluciones de péptidos se pueden agregar a soluciones de una proteasa. El péptido y la enzima se pueden coincubar, con preferencia a aproximadamente 37 °C. Se pueden retirar alícuotas de la mezcla incubada de péptido-enzima periódicamente, neutralizar para detener la actividad proteolítica y analizar mediante cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC/MS). Los analitos se pueden detectar tanto mediante absorción UV (por ejemplo, a 210 nm) como mediante ionización usando un detector de masas (modo ESI+). Las especies peptídicas (fragmentos) que derivan del clivaje enzimático de los péptidos se pueden analizar después del proceso, y sus masas moleculares se pueden utilizar para identificar la posición precisa del clivaje (en cada caso resaltando el enlace sésil).

En formas de realización, los métodos se pueden usar para preparar análogos sintéticos del péptido GLP-1.

En otras formas de realización, se proveen métodos para preparar un péptido proteolíticamente estable. Preferiblemente, tales métodos comprenden exponer un péptido a una o más proteasas, identificar al menos dos residuos de aminoácidos nativos que son sitios susceptibles de escisión proteolítica y sustituir los residuos de aminoácidos identificados por aminoácidos funcionalizados con alfa-metilo.

Según se describe en toda la presente, preferiblemente dichos métodos proveen un péptido sintético que conserva sustancialmente la misma potencia o presenta una mayor potencia del receptor y en algunos casos también la selectividad que un péptido sintético correspondiente que no comprende una o más sustituciones. En formas de realización adicionales, los métodos también proporcionan un péptido sintético que es sustancialmente resistente a la degradación proteolítica.

Preferiblemente, en los métodos proporcionados en la presente, los aminoácidos sustituidos funcionalizados con alfa-metilo corresponden a los residuos de aminoácidos nativos sustituidos y en formas de realización adicionales, los aminoácidos sustituidos funcionalizados con alfa-metilo corresponden a la misma clase que los residuos de

aminoácidos nativos sustituidos.

En aún otras formas de realización, los aminoácidos sustituidos funcionalizados con alfa-metilo se pueden seleccionar entre histidina funcionalizada con alfa-metilo, alanina funcionalizada con alfa-metilo, isoleucina funcionalizada con alfa-metilo, arginina funcionalizada con alfa-metilo, leucina funcionalizada con alfa-metilo, asparagina funcionalizada con alfa-metilo, lisina funcionalizada con alfa-metilo, ácido aspártico funcionalizado con alfa-metilo, metionina funcionalizada con alfa-metilo, cisteína funcionalizada con alfa-metilo, fenilalanina funcionalizada con alfa-metilo, ácido glutámico funcionalizado con alfa-metilo, treonina funcionalizada con alfa-metilo, glutamina funcionalizada con alfa-metilo, triptofano funcionalizado con alfa-metilo, glicina funcionalizada con alfa-metilo, valina funcionalizada con alfa-metilo, ornitina funcionalizada con alfa-metilo, prolina funcionalizada con alfa-metilo, selenocisteína funcionalizada con alfa-metilo, serina funcionalizada con alfa-metilo y tirosina funcionalizada con alfa-metilo.

En otras formas de realización, los aminoácidos sustituidos funcionalizados con alfa-metilo pueden ser fenilalanina alfa-metilo y/o lisina alfa-metilo. En ejemplos de formas de realización, los aminoácidos nativos correspondientes se sustituyen por alfa-metil-fenilalanina y/o alfa-metil-lisina, aunque en formas de realización adicionales de los métodos, no es necesario que la alfa-metil-fenilalanina y/o alfa-metil-lisina correspondan a los mismos aminoácidos nativos donde se produce la sustitución.

En determinadas formas de realización, los péptidos sintéticos preparados de acuerdo con los métodos que se describen en la presente pueden ser sustancialmente resistentes a una degradación con uno o más de DPP-IV, neprilisina, α -quimotripsina, plasmina, trombina, calicreína, tripsina, elastasa y pepsina.

V. Formulaciones que comprenden análogos del péptido GLP-1

En la presente se proporcionan formulaciones para administración oral de análogos del péptido GLP-1. Convenientemente, tales formulaciones comprenden un péptido lipidado descrito en la presente (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)) y un portador, p. ej., un portador farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones orales descritas en la presente pueden formularse para una forma farmacéutica particular. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima. Puede ser útil formular las composiciones en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y lograr una mayor uniformidad de dosificación. Las formas de dosificación unitarias utilizadas en la presente se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un péptido lipidado calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Por ejemplo, la formulación oral puede comprender una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente

100 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)).

La formulación oral puede comprender aproximadamente 0.0625 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 0.25 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 0.5 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 1 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 3 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 6 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 9 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 18 a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). El análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede ser aproximadamente 0.0128% a aproximadamente 7.36% de la formulación oral. El análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede ser aproximadamente 0.0256% a aproximadamente 7.36% de la formulación oral.

La formulación oral puede comprender aproximadamente 0.25 a aproximadamente 18 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 0.5 a aproximadamente 18 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 1 a aproximadamente 18 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 3 a aproximadamente 18 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 6 a aproximadamente 18 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 9 a aproximadamente 18 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este

5

15

25

30

35

aproximadamente 18 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)). La formulación oral puede comprender aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)).

5 En una forma de realización, la cantidad de ingrediente farmacéutico activo (API) puede calcularse ajustando para el contenido de péptido puro, que puede calcularse como un ensayo, abarcando el contenido de amonio, acetato y humedad, y multiplicado por la pureza HPLC.

10 Para lograr la exposición sistémica, la presente invención proporciona formulaciones orales que contienen potenciadores de permeación. El potenciador de permeación puede ser, por ejemplo, una sal biliar, quenodesoxicolato sódico, ácido quenodesoxicólico, un derivado de galato, galato de propilo, galato de etilo, o una combinación de estos.

El potenciador de permeación también puede ser, por ejemplo, caprato sódico.

15 En un caso, la formulación oral comprende quenodesoxicolato sódico. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 50 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 65 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg. Por ejemplo, la cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 100 mg.

20 La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 120 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 130 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 140 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 150 mg. La cantidad de

25 quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 200 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 260 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 280 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 290 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 299 mg. La cantidad de

30 quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 300 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 400 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 500 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 600 mg. La cantidad de

35 quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 700 mg. La cantidad de quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 800 mg. El quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 15% a aproximadamente 25% de la formulación oral en peso. El quenodesoxicolato sódico puede ser aproximadamente 20 a aproximadamente 21%, p. ej., aproximadamente 20.5% de la formulación oral en peso.

En un caso, la formulación oral comprende galato de propilo. La cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 2 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 10 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 20 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 30 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 40 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 50 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 100 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 150 mg. La cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1600 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 200 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 300 mg. La cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 400 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 600 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 700 mg. La cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 800 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 900 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1000 mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1100 el mg. La cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1200 el mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1300 el mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1400 el mg. Por ejemplo, la cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1500 el mg. La cantidad de galato de propilo puede ser aproximadamente 1600 el mg. El galato de propilo puede ser aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de la formulación oral en peso. El galato de propilo puede ser aproximadamente 40 a aproximadamente 42%, p. ej., aproximadamente 40.9% de la formulación oral en peso.

En un caso, la formulación oral comprende quenodesoxicolato sódico y galato de propilo. La relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo puede ser aproximadamente 150:1 a aproximadamente 1:4. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 149.5:1. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 145:1. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 29:1. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 14:1. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 6.5:1. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 4:1. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato

de propilo es aproximadamente 2:1. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 1:1. La relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo puede ser aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:4. La relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo puede ser aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4. La relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo puede ser aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En un caso, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es aproximadamente 1:2.

En un caso, la formulación oral comprende una cantidad combinada de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1800 mg. Por lo tanto, la cantidad combinada de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo puede ser, por ejemplo, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1800 mg o aproximadamente 2400 mg. En un caso, la cantidad combinada de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo es aproximadamente 300 mg. En un caso, la formulación oral comprende una cantidad combinada de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg. En un caso, la cantidad combinada de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo es aproximadamente 75 mg. En un caso, la cantidad combinada de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo es aproximadamente 150 mg.

Las formulaciones orales proporcionadas en la presente también pueden comprender un modificador del pH o excipiente estabilizante del pH. El modificador del pH o excipiente estabilizante del pH pueden mantener, por ejemplo, la solubilidad máxima del análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal del acetato de amonio de este (MEDI7219)) y/o los potenciadores de permeación (p. ej., quenodesoxicolato sódico y galato de propilo) en la formulación oral. El modificador del pH o agente estabilizante del pH pueden permitir, por ejemplo, un pH ligeramente alcalino en un ambiente de pH intestinal que de otra manera sería variable tras la disgregación y disolución de la tableta. El pH ligeramente alcalino puede ser beneficioso para la solubilidad del péptido y del quenodesoxicolato sódico, lo que a su vez aumenta la biodisponibilidad sistémica de los análogos del péptido GLP-1. El modificador del pH o el excipiente estabilizante del pH pueden ser, por ejemplo, fosfato, glicinato, citrato o base Tris.

El modificador del pH o el excipiente estabilizante del pH pueden ser, por ejemplo, base Tris. La cantidad de modificador del pH (p. ej., base Tris) puede ser 0 a 300 mg. La cantidad de modificador del pH (p. ej., base Tris) puede ser aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg o aproximadamente 36 a aproximadamente 37 mg, por ejemplo, aproximadamente 36.2 mg. La base Tris puede ser aproximadamente 5% a aproximadamente 10% o aproximadamente 7% a aproximadamente 8%, p. ej., aproximadamente 7.41% o aproximadamente 7.815% de la

formulación oral en peso. Conforme a los ejemplos siguientes, los modificadores del pH pueden aumentar la biodisponibilidad oral de los péptidos de las formulaciones orales de tabletas. Este aumento de la biodisponibilidad puede lograrse por medio de un efecto sinérgico de (i) un modificador del pH que aumenta el pH del ambiente del tracto GI a valores de pH que son favorables para la disolución del péptido y (ii) excipientes del potenciador de permeación presentes en dichas formulaciones.

En los ejemplos siguientes, el sitio de absorción del péptido en el tracto gastrointestinal puede aumentar considerablemente la biodisponibilidad oral absoluta del péptido. En la presente se muestra que la administración de formulaciones orales de péptidos al colon proximal y al intestino delgado proximal da lugar a una biodisponibilidad oral absoluta considerablemente mayor en comparación con la administración al estómago. La concordancia entre el sitio de absorción y el ajuste óptimo de la formulación para la solubilidad deseada en ese sitio es una forma de realización de esta invención.

Como se proporciona en la presente, para aumentar la biodisponibilidad oral absoluta del péptido dado en la formulación oral, el sitio de administración de tales formulaciones dentro del tracto gastrointestinal puede controlarse por medio de un revestimiento entérico que se disuelve a un pH especificado. Por ejemplo, la formulación oral puede disolverse a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.5. Por lo tanto, el pH de la formulación oral puede ser aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6.0, aproximadamente 7.0, o aproximadamente 7.5. En un caso, el pH de la formulación oral es aproximadamente 5.5. En un caso, el pH de la formulación oral es aproximadamente 7.0. La disolución de las tabletas a valores específicos de pH puede controlarse con revestimientos entéricos de polímeros que son insolubles al pH bajo del estómago y son solubles a pH de 5.5 o superior. Para tener una absorción óptima del agonista del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)), el pH de la solución tras la estabilización de la formulación oral puede ser aproximadamente 7.0 a aproximadamente 9.0. Como se proporciona en la presente, los polímeros de revestimiento entérico pueden ser copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de éster metacrílico, o copolímeros de ácido metacrílico. Como se proporciona en la presente, los polímeros de revestimiento entérico pueden ser copolímeros de ácido metacrílico (p. ej., Eudragit®).

Las composiciones farmacéuticas para administración oral proporcionadas en la presente pueden comprender un mucoadhesivo, p. ej., polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., carbómeros, p. ej., Carbopol®). El componente mucoadhesivo puede permitir que el potenciador de permeación permanezca en las proximidades del agonista del péptido GLP-1 y/o de las paredes del tracto GI, aumentando de esta manera la biodisponibilidad.

Como se proporciona en la presente, la formulación oral puede ser una formulación de

liberación mantenida o retardada. En la formulación de liberación mantenida o retardada pueden usarse excipientes tales como polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., carbómeros, p. ej., Carbopol®) o copolímeros de ácido metacrílico (p. ej., Eudragit®). Un revestimiento entérico puede permitir, por ejemplo, que la tableta quede intacta en el ambiente hostil de pH bajo del estómago y se disuelva cuando la tableta alcanza el intestino proximal donde el pH es 5.5 o superior. Esto permite que los péptidos del agonista del GLP-1 queden intactos y rápidamente disponibles para la absorción sistémica tras la disolución.

Los polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 10% de la formulación oral en peso. Los polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 3% de la formulación oral en peso. Los polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de la formulación oral en peso. Los polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 1%, aproximadamente 3% o aproximadamente 10% de la formulación oral en peso. Los polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.9% o aproximadamente 1% de la formulación oral en peso.

La formulación oral puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®. La formulación oral puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, p. ej., aproximadamente 1.5 mg, de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®. La formulación oral puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg, p. ej., aproximadamente 4.9 mg, de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®. La formulación oral puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg, p. ej., aproximadamente 14.6 mg, de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®. La formulación oral puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 48 mg a aproximadamente 49 mg, p. ej., aproximadamente 48.8 mg, de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®.

Los polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, pueden ser, por ejemplo, Carbopol 71G. La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol® (p. ej., Carbopol 71G) puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% o aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de la formulación oral en peso. En un caso, la cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol® (p. ej., Carbopol 71G) es aproximadamente 1% de la formulación oral en peso. En un caso, la cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol® (p. ej., Carbopol 71G) es aproximadamente 2.5% de la formulación oral en peso. En un caso, la

cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol® (p. ej., Carbopol 71G) es aproximadamente 10% de la formulación oral en peso.

La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., ®, p. ej., Carbopol® 71G en la formulación oral puede ser aproximadamente 4.9 mg a aproximadamente 48.8 mg.

- 5 La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, p. ej., Carbopol® 71G en la formulación oral puede ser aproximadamente 4.9 mg. La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, p. ej., Carbopol® 71G en la formulación oral puede ser aproximadamente 48.8 mg.

- Además de Carbopol 71G, pueden usarse otras calidades de polímeros de Carbopol, tales como Carbopol 971P, para lograr la liberación controlada. La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol® (p. ej., Carbopol 971P) puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 3% de la formulación oral en peso. En un caso, la cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol® (p. ej., Carbopol 971P) es aproximadamente 0.63% de la formulación oral en peso. En un caso, la cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol® (p. ej., Carbopol 971P) es aproximadamente 3% de la formulación oral en peso.

- La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, p. ej., Carbopol®971P en la formulación oral puede ser hasta 120 mg. La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, p. ej., Carbopol® 971P, en la formulación oral puede ser aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 14.6 mg. La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., ®, p. ej., ® 971P, en la formulación oral puede ser aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, p. ej., aproximadamente 1.5 mg. La cantidad de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, p. ej., Carbopol®, p. ej., Carbopol® 971P, en la formulación oral puede ser aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg, p. ej., aproximadamente 14.6 mg.

- La composición farmacéutica puede comprender un revestimiento entérico. El revestimiento entérico puede comprender, por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico. Los copolímeros de ácido metacrílico (p. ej., Eudragit®) pueden ser, por ejemplo, Eudragit RSPO. La cantidad de copolímeros de ácido metacrílico, p. ej., Eudragit® puede ser, por ejemplo, aproximadamente 5% a aproximadamente 10% a aproximadamente 20% o aproximadamente 15% a aproximadamente 20% de la composición farmacéutica en peso. En un caso, la cantidad de Eudragit® (p. ej., Eudragit RSPO) es aproximadamente 18%. La cantidad de copolímeros de ácido metacrílico (p. ej., Eudragit®) en la formulación oral puede ser aproximadamente 60 a aproximadamente 65 mg, p. ej., aproximadamente 61.1 mg o aproximadamente 61.2 mg. La cantidad de copolímeros de ácido metacrílico (p. ej., Eudragit®) en la formulación oral puede ser aproximadamente 52 a aproximadamente 53 mg. En algunas formas de realización, Eudragit se añade en la cantidad que da lugar a aproximadamente

12%, p. ej., 12.5% de aumento de peso de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica también puede comprender una carga y/o diluyente, p. ej., para proporcionar propiedades adecuadas a una combinación farmacéutica en polvo tras la fabricación. En consecuencia, la composición farmacéutica puede comprender manitol.

5 Una composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 1% a aproximadamente 30% o aproximadamente 5% a aproximadamente 30% de manitol de la composición farmacéutica en peso. Una composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de manitol de la composición farmacéutica en peso. Una composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 15% a
10 aproximadamente 30% de manitol de la composición farmacéutica en peso. Una composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de manitol de la composición farmacéutica en peso. Una composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de manitol.

15 Por ejemplo, en algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene una base Tris, comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, p. ej., aproximadamente 1% a aproximadamente 9.35%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 9.76% a aproximadamente 18.39%, aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, aproximadamente 10.57% a
20 aproximadamente 19.30%, aproximadamente 10.57% a aproximadamente 19.4%, aproximadamente 1%, aproximadamente 9.35%, aproximadamente 9.76%, aproximadamente 18.3% o aproximadamente 18.39% de la composición farmacéutica en peso. La cantidad de manitol en una formulación farmacéutica, p. ej., una formulación farmacéutica que contiene
25 una base Tris, puede ser aproximadamente 4.9 mg, aproximadamente 45.7 mg, aproximadamente 46.82 mg, aproximadamente 51.8 mg, aproximadamente 65.1 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 84.7 mg, aproximadamente 88.1 mg, aproximadamente 89.6 mg, aproximadamente 94.7 mg, aproximadamente 94.8 mg, aproximadamente 101.8 mg.

30 En algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que no contiene una base Tris, comprende aproximadamente 17 a aproximadamente 30% de manitol, p. ej., aproximadamente 17.98% a aproximadamente 26.78% de la composición farmacéutica en peso. La cantidad de manitol en una formulación
35 farmacéutica, p. ej., una formulación farmacéutica que no contiene una base Tris, puede ser aproximadamente 87.9 mg, aproximadamente 125.3 mg, o aproximadamente 130.9 mg.

La composición farmacéutica también puede contener un disgregante, p. ej., que permita que la tableta se desintegre y haga contacto adecuadamente con el fluido gastrointestinal para solubilizarse y absorberse sistémicamente. En consecuencia, la

composición farmacéutica puede comprender crospovidona (p. ej., Kollidon CL). Por ejemplo, en algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene o carece de base Tris, comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 5% a aproximadamente 6%, o aproximadamente 5.81% de crospovidona (p. ej., Kollidon CL) de la composición farmacéutica en peso. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene o carece de una base Tris, comprende aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg, o aproximadamente 28.4 mg de crospovidona (p. ej., Kollidon CL).

La composición farmacéutica puede comprender un deslizante, p. ej., que asegure el flujo del polvo durante la fabricación de la tableta. En consecuencia, la composición farmacéutica puede comprender sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300). Por ejemplo, en algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene o carece de una base Tris, comprende aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% o aproximadamente 1% de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300) de la composición farmacéutica en peso. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene o carece de base Tris, comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg, p. ej., aproximadamente 4.9 mg de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300).

La composición farmacéutica puede comprender un lubricante, p. ej., que impida que la combinación se pegue durante la fabricación de la tableta. En consecuencia, la composición farmacéutica puede comprender estearil fumarato sódico. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene o carece de base Tris, comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 10% o aproximadamente 5% de estearil fumarato sódico de la composición farmacéutica en peso. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene o carece de base Tris, comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg o aproximadamente 24 mg a aproximadamente 25 mg, p. ej., aproximadamente 24.4 mg de estearil fumarato sódico. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica, p. ej., una composición farmacéutica que contiene una base Tris, comprende aproximadamente 12 mg a aproximadamente 13 mg, p. ej., aproximadamente 12.2 mg de estearil fumarato sódico.

Una formulación oral proporcionada en la presente puede comprender aproximadamente 0.0625 mg a aproximadamente 36 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 200 mg a

aproximadamente 1600 mg de galato de propilo; aproximadamente 0 mg a aproximadamente 120 mg de base Tris; y/o aproximadamente 0 mg a aproximadamente 120 mg de polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., Carbopol 971P), y opcionalmente comprender, además, una carga (p. ej., manitol), un disgregante (p. ej., crospovidona tal como Kollidon CL), un
5 deslizante (p. ej., sílice pirogénica tal como Aerosil 300), y/o un lubricante (p. ej., estearil fumarato sódico). Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender aproximadamente 60 mg a aproximadamente 61 mg, p. ej., aproximadamente 61.2 mg de un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit).

10 Una formulación oral, p. ej., una formulación oral de liberación inmediata proporcionada en la presente, puede comprender aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de quenodesoxicolato
15 sódico; aproximadamente 15% a aproximadamente 60% de galato de propilo; aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de manitol, 0% a aproximadamente 10% de base Tris, aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un disgregante (p. ej., crospovidona tal como Kollidon CL), aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de un
20 deslizante (p. ej., sílice pirogénica tal como Aerosil 300), y/o aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de un lubricante (p. ej., estearil fumarato sódico) de la formulación oral en peso. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit) que aumentan el peso de la formulación en aproximadamente 10% a aproximadamente 15%.

Una formulación oral, p. ej., una formulación oral de liberación controlada
25 proporcionada en la presente, puede comprender aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 15% a aproximadamente 60% de galato de propilo; aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de manitol , 0% a aproximadamente 10% de
30 base Tris, aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un disgregante (p. ej., crospovidona tal como Kollidon CL), aproximadamente 0.1% a aproximadamente 15% de polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., Carbopol 971P), aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de un deslizante (p. ej., sílice pirogénica tal como Aerosil 300), y/o
35 aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de un lubricante (p. ej., estearil fumarato sódico) de la formulación oral en peso. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit) que aumentan el peso de la formulación en aproximadamente 10% a aproximadamente 15%.

Una formulación oral, p. ej., una tableta de liberación inmediata proporcionada en la presente puede comprender aproximadamente 4.5 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 100 mg de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 200 mg de galato de propilo; 5 aproximadamente 101 mg a aproximadamente 102 mg, p. ej., aproximadamente 101.8 mg de manitol; aproximadamente 36 mg a aproximadamente 37 mg, p. ej., aproximadamente 36.2 mg, de base Tris; aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg, p. ej., aproximadamente 28.4 mg, de crospovidona (p. ej., Kollidon CL); aproximadamente 4 mg a 10 aproximadamente 5 mg, p. ej., aproximadamente 4.9 mg, de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300); y/o aproximadamente 12 mg a aproximadamente 13 mg, p. ej., aproximadamente 12.2 mg, de estearil fumarato sódico. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender aproximadamente 60 mg a aproximadamente 61 mg, p. ej., aproximadamente 61.2 mg de un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit).

15 Una formulación oral, p. ej., una tableta de liberación controlada proporcionada en la presente, puede comprender aproximadamente 4.5 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 100 mg de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 200 mg de galato de propilo; aproximadamente 88 mg a aproximadamente 89 mg, p. ej., aproximadamente 88.1 mg, de 20 manitol; aproximadamente 36 mg a aproximadamente 37 mg, p. ej., aproximadamente 36.2 mg, de base Tris; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, p. ej., aproximadamente 1.5 mg (o aproximadamente 0.3%) de polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., Carboxpol 971P); aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg, p. ej., aproximadamente 25 28.4 mg, de crospovidona (p. ej., Kollidon CL); aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg, p. ej., aproximadamente 4.9 mg, de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300); y/o aproximadamente 24 mg a aproximadamente 25 mg, p. ej., aproximadamente 24.4 mg, de estearil fumarato sódico. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender aproximadamente 60 mg a aproximadamente 61 mg, p. ej., aproximadamente 61.2 mg de un 30 revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit).

Una formulación oral, p. ej., una tableta de liberación controlada proporcionada en la presente, puede comprender aproximadamente 4.5 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. 35 ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 100 mg de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 200 mg de galato de propilo; aproximadamente 75 mg de manitol; aproximadamente 36 mg a aproximadamente 37 mg, p. ej., aproximadamente 36.2 mg, de base Tris; aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg, p. ej., aproximadamente 14.6 mg (o aproximadamente 3%) de polímeros reticulados de

ácido poliacrílico (p. ej., Carbopol 971P); aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg, p. ej., aproximadamente 28.4 mg, de crospovidona (p. ej., Kollidon CL); aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg, p. ej., aproximadamente 4.9 mg, de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300); y/o aproximadamente 12 mg a aproximadamente 13 mg, p. ej., aproximadamente 12.2 mg, de estearil fumarato sódico. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender aproximadamente 60 mg a aproximadamente 61 mg, p. ej., aproximadamente 61.2 mg de un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit).

Una formulación oral, p. ej., una tableta de liberación inmediata proporcionada en la presente, puede comprender aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de galato de propilo; aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de manitol; aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg de base Tris; aproximadamente 10 mg a aproximadamente 45 mg de crospovidona (p. ej., Kollidon CL); aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300); y/o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de estearil fumarato sódico. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender aproximadamente 60 mg a aproximadamente 61 mg, p. ej., aproximadamente 61.2 mg de un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit).

Una formulación oral, p. ej., una tableta de liberación controlada proporcionada en la presente, puede comprender aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de galato de propilo; aproximadamente 35 mg a aproximadamente 135 mg de manitol; aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg de base Tris; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, p. ej., aproximadamente 1.5 mg (o aproximadamente 0.3%) de polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., Carbopol 971P); aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg, p. ej., aproximadamente 28.4 mg, de crospovidona (p. ej., Kollidon CL); aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300); y/o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg de estearil fumarato sódico. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender aproximadamente 60 mg a aproximadamente 61 mg, p. ej., aproximadamente 61.2 mg de un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit).

Una formulación oral, p. ej., una tableta de liberación controlada proporcionada en la

presente, puede comprender aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)); aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de quenodesoxicolato sódico; aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de galato de propilo; aproximadamente 25 mg a aproximadamente 125 mg de manitol; aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg de base Tris; aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg, p. ej., aproximadamente 14.6 mg (o aproximadamente 3%) de polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., Carbopol 971P); aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg, p. ej., aproximadamente 28.4 mg, de crospovidona (p. ej., Kollidon CL); aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica (p. ej., Aerosil 300); y/o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de estearil fumarato sódico. Opcionalmente, tal formulación oral puede comprender aproximadamente 60 mg a aproximadamente 61 mg, p. ej., aproximadamente 61.2 mg de un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit).

En las formulaciones orales proporcionadas en la presente, un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento de copolímero de ácido metacrílico (p. ej., un revestimiento de Eudragit) puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 85% a aproximadamente 86%, p. ej., aproximadamente 85.5%, de un copolímero de ácido metacrílico (p. ej., Eudragit) y aproximadamente 14% a aproximadamente 15%, p. ej., aproximadamente 14.5% de un plastificante de revestimiento entérico (p. ej., PlasACRYL) de la formulación oral en peso.

Una formulación oral como se proporciona en la presente puede comprender salcaprozato sódico (es decir, N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato sódico (SNAC)).

Una formulación oral como se proporciona en la presente puede comprender caprato sódico. La formulación puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 300 mg de caprato sódico a aproximadamente 2400 mg de caprato sódico. La formulación puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 300 mg de caprato sódico. La formulación puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 600 mg de caprato sódico. La formulación puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 900 mg de caprato sódico. La formulación puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 1200 mg de caprato sódico. La formulación puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 2400 mg de caprato sódico.

En una formulación que comprende caprato sódico proporcionada en la presente, la relación de caprato sódico al análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede ser, por ejemplo, 10:1 a 150:1. La relación de caprato sódico al análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede ser, por ejemplo 15:1. La relación de caprato sódico al análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede ser, por ejemplo 50:1. La relación de caprato sódico al análogo del péptido GLP-1 (p.

ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede ser, por ejemplo 150:1.

Una formulación proporcionada en la presente que comprende caprato sódico puede comprender un revestimiento entérico, p. ej., un revestimiento entérico con un pH de 5.5 o con un pH de 7.0. Una formulación que comprende caprato sódico puede comprender polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., Carbopol), p. ej., aproximadamente 0.9% de polímeros reticulados de ácido poliacrílico (p. ej., Carbopol).

Como se proporciona en la presente, la formulación oral puede ser un sólido, un líquido, o un gel (p. ej., un gel de lípidos).

Las formas farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, tabletas y cápsulas. Las tabletas incluyen, por ejemplo, tabletas en cápsulas resistentes a ácidos, tabletas entéricamente revestidas, y minitables. Las minitables pueden contener revestimiento entérico o ser no revestidas y estar cargadas en cápsulas entéricamente revestidas de cápsulas resistentes a ácidos. La forma farmacéutica sólida (p. ej., tableta) puede ser una formulación particulada de varias unidades (MUP).

Las formas farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, soluciones (p. ej., una solución en un medio acuoso) y suspensiones (p. ej., una suspensión en un sistema autoemulsionado de base oleosa).

Las formulaciones orales proporcionadas en la presente pueden ser formulaciones de liberación controlada.

Las formulaciones orales proporcionadas en la presente pueden comprender un revestimiento entérico. Las formulaciones orales proporcionadas en la presente pueden comprender capas poliméricas, p. ej., para propiedades de liberación controlada o mucoadhesivas.

Como se proporciona en la presente, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) administrado en la formulación oral proporcionada en la presente puede absorberse en el colon proximal. El análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) administrado en la formulación oral proporcionada en la presente puede absorberse en la región proximal del intestino delgado. El análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) administrado en la formulación oral proporcionada en la presente puede absorberse en el colon proximal y la región proximal del intestino delgado.

Tales formulaciones orales proporcionan biodisponibilidad alta del análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) y variabilidad farmacocinética baja. Además, tales formulaciones orales permiten la solubilidad óptima del péptido, lo que de esta manera posibilita una mejor absorción. En un aspecto de esta invención los excipientes farmacéuticos identificados en la presente actúan como agentes

duales en el mantenimiento de la solubilidad del análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) así como en la ruptura de uniones estrechas y actúan como potenciadores de permeación.

5 Las composiciones farmacéuticas para administración oral proporcionadas en la presente pueden comprender excipientes que proporcionan la solubilidad óptima de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) y acción potenciadora de la permeación para mejorar la biodisponibilidad y disminuir la variabilidad. En algunas formas de realización, el análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) se libera de la
10 composición farmacéutica después de que el o los potenciadores de permeación se liberan de la formulación farmacéutica. Tal liberación secuencial puede mejorar la biodisponibilidad y reducir la variabilidad del análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)).

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración
15 oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 2 gramos o menos. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 1.9 gramos o menos, aproximadamente 1.8 gramos o menos, aproximadamente 1.7 gramos o menos, aproximadamente 1.6 gramos o menos, aproximadamente 1.5 gramos o menos, aproximadamente 1.4 gramos o menos,
20 aproximadamente 1.3 gramos o menos, aproximadamente 1.2 gramos o menos, aproximadamente 1.1 gramos o menos, aproximadamente 1 gramo o menos, aproximadamente 0.9 gramos o menos, aproximadamente 0.8 gramos o menos, aproximadamente 0.7 gramos o menos, aproximadamente 0.6 gramos o menos, o
25 aproximadamente 0.5 gramos o menos.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 450 mg a aproximadamente
30 500 mg. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración
35 oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 2 gramos. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 1.5 gramos. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 1 gramo. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica

para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 0.5 gramos.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica para administración oral proporcionada en la presente puede ser aproximadamente 488 miligramos.

5 **VI. *Métodos de tratamiento mediante la administración oral de análogos del péptido GLP-1***

En la presente se proporcionan métodos para la administración oral de análogos del péptido GLP-1.

10 Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que comprenden administrar un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) en una formulación oral proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad de estos.

15 Como se proporciona en la presente, la administración oral de análogos del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede usarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección causada o caracterizada por hiperglucemia o alteración en la liberación de insulina.

En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden tratar la diabetes mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos.

20 En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden tratar la diabetes de tipo 2 mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos.

25 En ciertas formas de realización, la administración oral de análogos del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) mejora el control glucémico, provee control del peso corporal, mejora la función y/o masa de células β , reduce el índice de secreción de ácido gástrico y de vaciado gástrico, o cualquier combinación de estos.

30 En ciertas formas de realización, un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede inhibir la motilidad gástrica y/o promover la liberación de insulina. Por lo tanto, un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede actuar para acelerar la
35 eliminación del exceso de tejido adiposo, inducir la pérdida sostenible de peso, y mejorar el control glucémico.

En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden tratar la obesidad mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos.

En ciertas formas de realización, el sujeto tiene diabetes mellitus de tipo 2.

En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden reducir el peso corporal mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos. En ciertas formas de realización, el sujeto tiene diabetes mellitus de tipo 2.

En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden reducir la grasa corporal mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos. En ciertas formas de realización, la grasa es grasa hepática. La reducción de la grasa hepática puede dar lugar a una sensibilidad a la insulina mejorada y/o a una función hepática mejorada.

En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden tratar el peso mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos.

En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden prevenir el aumento de peso, prevenir el aumento de grasa (p. ej., grasa hepática), promover la pérdida de peso, promover la pérdida de grasa (p. ej., grasa hepática), reducir el exceso de peso corporal, reducir la grasa (p. ej., grasa hepática), o tratar la obesidad (p. ej., mediante el control del apetito, alimentación, ingesta de alimentos, y/o consumo de calorías), incluida la obesidad mórbida mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos. En ciertas formas de realización, los métodos en la presente comprenden tratar o prevenir una enfermedad o afección causada o caracterizada por el exceso de peso corporal o exceso de grasa corporal mediante la administración oral de un análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) a un sujeto en necesidad de estos.

En ciertas formas de realización, la administración es un adjunto a la dieta y el ejercicio. La administración también puede reducir el peso corporal o tratar la obesidad. En ciertas formas de realización, el sujeto tiene un IMC de 27 a 40 kg/m². En ciertas formas de realización, el sujeto tiene un IMC de 30 a 39.9 kg/m². En ciertas formas de realización, el sujeto tiene un IMC de al menos 40. En ciertas formas de realización, el sujeto tiene sobrepeso. En ciertas formas de realización, el sujeto es obeso.

Los sujetos que pueden recibir la administración oral del análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) en los diversos métodos descritos en la presente incluyen mamíferos, por ejemplo, humanos, perros, gatos, primates, ganado, ovejas, caballos, cerdos, etc. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el sujeto es un humano.

El análogo del péptido GLP-1 (p. ej., SEQ ID NO:2 o una sal acetato de amonio de este (MEDI7219)) puede administrarse por vía oral lo antes posible después de un diagnóstico adecuado, p. ej., dentro de unas horas o días. En ciertas formas de realización, la formulación farmacéutica se administra por vía oral una vez por día. En ciertas formas de realización, la formulación farmacéutica se administra por vía oral dos veces por día.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ILUSTRATIVAS Y MÉTODOS

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración oral.

En un caso (I1), una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y (ii) quenodesoxicolato sódico.

En un caso (I2), una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y (ii) galato de propilo.

En un caso (I3) de I2, la composición farmacéutica comprende, además, quenodesoxicolato sódico.

En un caso (I4) de I3, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 150:1 a 1:4. En un caso (I5) de I4, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 145:1. En un caso (I6) de I4, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 29:1. En un caso (I7) de I4, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 14:1. En un caso (I8) de I4, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 6.5:1. En un caso (I9) de I4, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 4:1. En un caso (I10) de I4, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 2:1. En un caso (I11) de I4, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 1:1. En un caso (I12) de I3, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 2:1 a 1:4. En un caso (I13) de I12, la relación de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo es 1:2.

En un caso (I14) de uno cualquiera de I1 e I3-I13, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg. En un caso (I15) de I14, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg. En un caso (I16) de I14, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg o aproximadamente 800 mg. En un caso (I17) de I14, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 50 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg o aproximadamente 299 mg. En un caso (I18) de I14, la cantidad de quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 100 mg.

En un caso (I19) de uno cualquiera de I1 e I3-I13, el quenodesoxicolato sódico es

aproximadamente 15% a aproximadamente 25% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I20) de I19, el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 20% a aproximadamente 21% de la composición farmacéutica en peso.

5 En un caso (I21) de uno cualquiera de I1 e I3-I13, el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 15% a aproximadamente 65% de la composición farmacéutica en peso, opcionalmente en donde el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 30% a aproximadamente 65% de la composición farmacéutica en peso.

10 En un caso (I22) de uno cualquiera de I2-I21, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg. En un caso (I23) de I22, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1600 mg. En un caso (I24) de I22, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 2 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 200 mg. En un caso (I25) de I22, la cantidad de galato de propilo es
15 aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, o aproximadamente 1600 mg. En un
20 caso (I26) de I22, la cantidad de galato de propilo es aproximadamente 200 mg.

En un caso (I27) de uno cualquiera de I2-I21, el galato de propilo es aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I28) de I27, el quenodesoxicolato sódico es aproximadamente 40% a aproximadamente 41% de la
25 composición farmacéutica en peso.

En un caso (I29) de uno cualquiera de I1 e I41-I21, la composición farmacéutica no comprende galato de propilo.

En un caso (I30) de uno cualquiera de I1-I29, la composición farmacéutica comprende, además, un modificador del pH.

30 En un caso (I31) de uno cualquiera de I1-I30, la composición farmacéutica comprende, además, una base Tris. En un caso (I32) de I31, la cantidad de base Tris es hasta 300 mg. En un caso (I33) de I32, la cantidad de base Tris es aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg. En un caso (I34) de I32, la cantidad de base Tris es aproximadamente 36 mg a
35 aproximadamente 37 mg. En un caso (I35) de I31, la base Tris es aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I36) de I31, la base Tris es aproximadamente 7% a aproximadamente 8% de la composición farmacéutica en peso.

En un caso (I37) de uno cualquiera de I1-I29, la composición farmacéutica no

comprende un modificador del pH. En un caso (I38) de uno cualquiera de I1-I29, la composición farmacéutica no comprende una base Tris.

En un caso (I39) de uno cualquiera de I1-I38, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico que se disuelve a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.5. En un caso (I40) de uno cualquiera de I1-I38, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico que se disuelve a un pH de aproximadamente 5.5 o superior. En un caso (I41) de uno cualquiera de I1-I38, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico que se disuelve a un pH de aproximadamente 7.0 o superior.

En un caso (I42) de uno cualquiera de I1-I41, la composición farmacéutica comprende, además, un bioadhesivo. En un caso (I43) de uno cualquiera de I1-I41, la composición farmacéutica comprende, además, polímeros poliacrílicos reticulados. En un caso (I44) de I43, los polímeros poliacrílicos reticulados están en una forma de polvo o una forma granulada. En un caso (I45) de uno cualquiera de I1-I41, la composición farmacéutica comprende, además, Carbopol®. En un caso (I46) de uno cualquiera de I42-I45, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En un caso (I47) de uno cualquiera de I42-I45, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg. En un caso (I48) de uno cualquiera de I42-I45, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg. En un caso (I49) de uno cualquiera de I42-I45, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg. En un caso (I50) de uno cualquiera de I42-I45, la cantidad de bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 48 mg a aproximadamente 49 mg. En un caso (I51) de uno cualquiera de I42-I45, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 0.3% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I52) de I51, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 0.3% a aproximadamente 3% de la composición farmacéutica en peso o aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I53) de I51, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 0.3%, aproximadamente 1%, aproximadamente 3%, o aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I54) de I51, el bioadhesivo o polímeros poliacrílicos reticulados o Carbopol® es aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.9%, o aproximadamente 1.2% de la composición farmacéutica en peso.

En un caso (I55) de I45, el Carbopol® es Carbopol® 71G. En un caso (I56) de I55, la cantidad de Carbopol® 71G es aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg. En un caso (I57) de I55, la cantidad de Carbopol® 71G es aproximadamente 48 mg a aproximadamente

49 mg. En un caso (I58) de I55, el Carbopol® 71G es aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso.

En un caso (I59) de I45, el Carbopol® es Carbopol® 971P. En un caso (I60) de I59, la cantidad de Carbopol® 971P es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg. En un caso (I61) de I59, la cantidad de Carbopol® 971P es aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg. En un caso (I62) de I59, el Carbopol® 971P es aproximadamente 0.3% a aproximadamente 3% de la composición farmacéutica en peso.

En un caso (I63) de uno cualquiera de I1-I41, la composición farmacéutica no comprende un bioadhesivo. En un caso (I64) de uno cualquiera de I1-I41, la composición farmacéutica no comprende polímeros poliacrílicos reticulados.

En un caso (I65) de uno cualquiera de I1-I64, la composición farmacéutica comprende, además, un revestimiento entérico. En un caso (I66) de uno cualquiera de I1-I64, la composición farmacéutica comprende, además, copolímeros de ácido metacrílico. En un caso (I67) de uno cualquiera de I1-I64, la composición farmacéutica comprende, además, Eudragit®. En un caso (I68) de uno cualquiera de I65-I67, la cantidad de revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 10 mg a aproximadamente 65 mg. En un caso (I69) de uno cualquiera de I65-I67, la cantidad de revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 61 mg a aproximadamente 62 mg. En un caso (I70) de uno cualquiera de I65-I67, la cantidad de revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 10 mg a aproximadamente 53 mg. En un caso (I71) de uno cualquiera de I65-I67, el revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® es aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I72) de uno cualquiera de I65-I67, el revestimiento entérico o copolímeros de ácido metacrílico o Eudragit® se disuelve a pH 5.5 o superior.

En un caso (I73) de uno cualquiera de I1-I72, la composición farmacéutica comprende, además, una carga. En un caso (I74) de uno cualquiera de I1-I72, la composición farmacéutica comprende, además, un diluyente. En un caso (I75) de uno cualquiera de I1-I72, la composición farmacéutica comprende, además, manitol. En un caso (I76) de uno cualquiera de I73-I75, la cantidad de la carga, diluyente, o manitol es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg. En un caso (I77) de I76, la cantidad de la carga, diluyente, o manitol es aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En un caso (I78) de I76, la cantidad de la carga, diluyente, o manitol es aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg. En un caso (I79) de uno cualquiera de I73-I75, la carga, diluyente, o manitol es aproximadamente 5% a aproximadamente 30% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I80) de I79, la carga, diluyente, o manitol es aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I81) de I79, la

carga, diluyente, o manitol es aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I82) de I79, la carga, diluyente, o manitol es aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de la composición farmacéutica en peso.

5 En un caso (I83) de uno cualquiera de I1-I82, la composición farmacéutica comprende, además, un disgregante. En un caso (I84) de uno cualquiera de I1-I82, la composición farmacéutica comprende, además, crospovidona. En un caso (I85) de I83 o I84, la cantidad de disgregante o crospovidona es aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg. En un caso (I86) de I85, la cantidad de disgregante o crospovidona es aproximadamente 28 mg a aproximadamente 29 mg. En un caso (I87) de I83 o I84, el disgregante o crospovidona es
10 aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso. En un caso (I88) de I87, el disgregante o crospovidona es aproximadamente 5% a aproximadamente 6% de la composición farmacéutica en peso.

En un caso (I89) de uno cualquiera de I1-I88, la composición farmacéutica comprende, además, un deslizante. En un caso (I90) de uno cualquiera de I1-I88, la composición
15 farmacéutica comprende, además, sílice pirogénica. En un caso (I91) de I89 o I90, la cantidad de deslizante o sílice pirogénica es aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg. En un caso (I92) de I91, la cantidad de deslizante o sílice pirogénica es aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg. En un caso (I93) de I89 o I90, el deslizante o sílice pirogénica es aproximadamente 1% de la composición farmacéutica en peso.

20 En un caso (I94) de uno cualquiera de I1-I93, la composición farmacéutica comprende, además, un lubricante. En un caso (I95) de uno cualquiera de I1-I93, la composición farmacéutica comprende, además, estearil fumarato sódico. En un caso (I96) de I94 o I95, la cantidad de lubricante o estearil fumarato sódico es aproximadamente 20 mg a
25 aproximadamente 30 mg. En un caso (I97) de I96, la cantidad de lubricante o estearil fumarato sódico es aproximadamente 24 mg a aproximadamente 25 mg. En un caso (I98) de I94 o I95, el lubricante o estearil fumarato sódico es aproximadamente 5% de la composición farmacéutica en peso.

En un caso (I99) de uno cualquiera de I1-I98, comprende, además, caprato sódico.

30 En un caso (I100), una composición farmacéutica para administración oral comprende un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato sódico (SNAC).

En un caso (I101), una composición farmacéutica para administración oral comprende
35 un análogo bislipidado del péptido GLP-1 y caprato sódico. En un caso (I102) de I101, la composición comprende aproximadamente 300 mg a aproximadamente 2400 mg de caprato sódico. En un caso (I103) de I102, la composición comprende aproximadamente 300 mg de caprato sódico. En un caso (I104), de I102, la composición comprende aproximadamente 600 mg de caprato sódico. En un caso (I105) de I102, la composición comprende

aproximadamente 900 mg de caprato sódico. En un caso (I106) de I102, la composición comprende aproximadamente 1200 mg de caprato sódico. En un caso (I107) de I102, la composición comprende aproximadamente 2400 mg de caprato sódico.

En un caso (I108) de uno cualquiera de I1-I107, la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg. En un caso (I109) de uno cualquiera de I1-I107, la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.0625 mg a aproximadamente 36 mg. En un caso (I110) de uno cualquiera de I1-I107, la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 36 mg. En un caso (I111), la cantidad del análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.125 mg, aproximadamente 4.5 mg, o aproximadamente 36 mg. En un caso (I112) de uno cualquiera de I1-I107, el análogo del péptido GLP-1 es aproximadamente 0.2% a aproximadamente 10% de la composición farmacéutica en peso.

En un caso (I113), una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg de quenodesoxicolato sódico, (iii) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg de galato de propilo, y (iv) 0 a aproximadamente 300 mg de base Tris. En un caso (I114) de I113, la composición farmacéutica comprende, además, una carga, disgregante, deslizante, lubricante, bioadhesivo y/o revestimiento entérico. En un caso (I115) de I113, la composición farmacéutica comprende, además, manitol, crospovidona, sílice pirogénica, estearil fumarato sódico, polímeros reticulados de ácido poliacrílico, y/o copolímeros de ácido metacrílico.

En un caso (I116), una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de quenodesoxicolato sódico, y (iii) aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de galato de propilo.

En un caso (I117), una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de un análogo bislipidado del péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 15% a aproximadamente 25% de quenodesoxicolato sódico, y (iii) aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de galato de propilo. En un caso (I118) de I116 o I117, la composición farmacéutica comprende, además, (iv) aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de manitol, (v) 0 a aproximadamente 10% de base Tris; (vi) aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de crospovidona, (vii) aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% de sílice pirogénica, y/o (viii) aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de estearil fumarato sódico.

En un caso (I119) de uno cualquiera de I116-I118, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 3% a aproximadamente 10 % de crospovidona. En un caso(I120) de uno cualquiera de I116-I119, la composición farmacéutica comprende

aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de sílice pirogénica.

En un caso (I121), una composición farmacéutica para administración oral comprende
 (i) aproximadamente 0.256% a aproximadamente 7.364% de un análogo bislipidado del
 péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 20.5% de quenodesoxicolato sódico, (iii)
 5 aproximadamente 40.9% de galato de propilo, (iv) aproximadamente 6.833% a
 aproximadamente 18.903% de manitol, (v) 0 a aproximadamente 7.815% de base Tris; (vi)
 aproximadamente 5.81% de crospovidona, (vii) aproximadamente 1% de sílice pirogénica, y
 (viii) aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de estearil fumarato sódico.

En un caso (I122), una composición farmacéutica para administración oral comprende
 10 (i) aproximadamente 0.256% a aproximadamente 7.364% de un análogo bislipidado del
 péptido GLP-1 (ii) aproximadamente 20.5% de quenodesoxicolato sódico, (iii)
 aproximadamente 40.9% de galato de propilo, (iv) aproximadamente 6.833% a
 aproximadamente 18.903% de manitol, (v) 0 a aproximadamente 7.815% de base Tris; (vi)
 aproximadamente 5.81% de crospovidona, (vii) aproximadamente 0.3% a aproximadamente
 15 10% de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, (viii) aproximadamente 1% de sílice
 pirogénica, y (ix) aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de estearil fumarato sódico.

En un caso (I123), una composición farmacéutica para administración oral comprende
 (i) aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 40 mg de un análogo bislipidado del péptido
 GLP-1; (ii) aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg de quenodesoxicolato sódico,
 20 y (iii) aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg de galato de propilo. En un caso
 (I124) de I123, la composición farmacéutica comprende, además, (iv) aproximadamente 40 mg
 a aproximadamente 125 mg de manitol, (v) 0 a aproximadamente 45 mg de base Tris, (vi)
 aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg de crospovidona, (vii) aproximadamente
 25 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica, y (viii) aproximadamente 20 mg a
 aproximadamente 30 mg de estearil fumarato sódico.

En un caso (I125), una composición farmacéutica para administración oral comprende
 (i) aproximadamente 1.25 mg, aproximadamente 4.5 mg, o aproximadamente 36 mg de un
 análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 100 mg de quenodesoxicolato
 30 sódico, (iii) aproximadamente 200 mg de galato de propilo, (iv) aproximadamente 94.7 mg,
 aproximadamente 89.6 mg, o aproximadamente 51.8 mg de manitol, (v) 0 a aproximadamente
 36.2 mg de base Tris, (vi) aproximadamente 28.4 mg de crospovidona, (vii) aproximadamente
 4.9 mg de sílice pirogénica, y (viii) aproximadamente 24.4 mg de estearil fumarato sódico.

En un caso (I126), una composición farmacéutica para administración oral comprende
 35 (i) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un análogo bislipidado del péptido
 GLP-1; (ii) aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de quenodesoxicolato sódico,
 y (iii) aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de galato de propilo. En un caso
 (I127) de I126 comprende, además, (iv) aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg

de manitol, (v) 0 a aproximadamente 50 mg de base Tris (vi) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 45 mg de crospovidona, (vii) aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica, y (viii) aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de estearil fumarato sódico.

5 En un caso (I128), una composición farmacéutica para administración oral comprende (i) aproximadamente 4.5 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 100 mg de quenodesoxicolato sódico, (iii) aproximadamente 200 mg de galato de propilo, (iv) aproximadamente 101.8 mg a aproximadamente 138 mg, aproximadamente 88.1 mg a aproximadamente 124.3 mg, o aproximadamente 75 mg o 11.2
10 mg de manitol, (v) 0 a aproximadamente 36.2 mg de base Tris, (vi) 0 mg, aproximadamente 1.5 mg, o aproximadamente 14.6 mg de polímeros reticulados de ácido poliacrílico, (vii) aproximadamente 28.4 mg de crospovidona, (viii) aproximadamente 4.9 mg de sílice pirogénica, y (ix) aproximadamente 12.2 mg o 24.4 mg de estearil fumarato sódico.

En un caso (I129), una composición farmacéutica para administración oral comprende
15 (i) aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg de un análogo bislipidado del péptido GLP-1; (ii) aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de quenodesoxicolato sódico, y (iii) aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1600 mg de galato de propilo. En un caso (I130) de I129, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg de quenodesoxicolato sódico y aproximadamente 600 mg a
20 aproximadamente 800 mg de galato de propilo. En un caso (I131) de I129 o I130, la composición farmacéutica comprende, además, manitol, Tris, sílice pirogénica, y/o estearil fumarato sódico. En un caso (I132) de uno cualquiera de I129-I131, la composición farmacéutica comprende, además, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de
25 manitol, 0 a aproximadamente 50 mg de base Tris, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 45 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de sílice pirogénica, y/o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de estearil fumarato sódico. En un caso (I133) de uno cualquiera de I129-I132, la composición farmacéutica comprende, además, polímeros reticulados de ácido poliacrílico.

30 En un caso (I134) de uno cualquiera de I116-I133, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico. En un caso (I135) de I134, el revestimiento entérico comprende copolímeros de ácido metacrílico.

En un caso (I136) de uno cualquiera de I113-I135, la relación de quenodesoxicolato
35 sódico a galato de propilo es aproximadamente 1:2. En un caso (I137) de uno cualquiera de I113-I136, la composición farmacéutica comprende una base Tris. En un caso (I138) de uno cualquiera de I113-I136, la composición farmacéutica no comprende una base Tris.

En un caso (I139) de uno cualquiera de I1-I138, el análogo del péptido GLP-1 comprende una cualquiera de los SEQ ID NOs: 2-10 o 12-15 o una sal de estos. En un caso

(I140) de I139, el análogo del péptido GLP-1 comprende SEQ ID NO:2 o una sal de este. En un caso (I141) de I140, el péptido GLP-1 comprende SEQ ID NO:2 y una sal acetato de amonio de este. En un caso (I142) de I140, el péptido GLP-1 comprende una sal acetato de amonio de SEQ ID NO:2.

5 En un caso (I143) de uno cualquiera de I1-I142, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida. En un caso (I144) de uno cualquiera de I1-I142, la composición farmacéutica está en la forma de una tableta, una cápsula dura, o una cápsula blanda.

En un caso (I145) de uno cualquiera de I1-I144, la composición farmacéutica es una composición de liberación inmediata, entéricamente revestida, de liberación sostenida, o de liberación retardada.

10 En un caso (I146) de uno cualquiera de I1-I145, el análogo del péptido GLP-1 se absorbe en el colon proximal. En un caso (I147) de uno cualquiera de I1-I146, el análogo del péptido GLP-1 se absorbe en la región proximal del intestino delgado. En un caso (I148) de uno cualquiera de I1-I147, el análogo del péptido GLP-1 se absorbe en el colon proximal y la región proximal del intestino delgado.

15 En un caso (I149) de uno cualquiera de I1-I148, la administración de la composición farmacéutica a un humano da lugar a una biodisponibilidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 35%. En un caso (I150) de uno cualquiera de I1-I149, la administración de la composición farmacéutica da lugar a una variabilidad pK que no excede de 100% o superior, 50% o superior, 25% o superior y que disminuye tras la dosificación diaria repetida.

20 En un caso (I151) de uno cualquiera de I1-I150, la composición farmacéutica tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 100 minutos en la prueba de disgregación. En un caso (I152) de uno cualquiera de I1-I151, la composición farmacéutica tiene un tiempo de disolución de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 500 minutos en la prueba de disolución.

25 En un caso (I153) de uno cualquiera de I1-I152, la composición farmacéutica es menor de 2 gramos, menor de 1.5 gramos, menor de 1.0 gramos, o menor de 0.5 gramos. En un caso (I155) de uno cualquiera de I1-I152, la composición farmacéutica es aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg.

30 En la presente también se proporcionan métodos.

En un caso (I155), un método para mejorar el control glucémico comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I156), método para tratar o prevenir una enfermedad o afección causada o caracterizada por hiperglucemia o alteración en la liberación de insulina comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I157), un método para tratar o prevenir la diabetes comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto

en necesidad de este. En un caso (I158) de I157, la diabetes es diabetes de tipo -2.

En un caso (I159), un método para reducir el peso corporal comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I160), un método para reducir la grasa corporal comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I161), un método para tratar la obesidad comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I162), método para tratar o prevenir una enfermedad o afección causada o caracterizada por el exceso de peso corporal comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I163), un método para tratar el peso comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I164), un método para aumentar la oxidación de lípidos comprende administrar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I1-I154 a un sujeto en necesidad de este. En un caso (I165) de uno cualquiera de I156 e I159-I164, el sujeto tiene diabetes. En un caso (I166) de I165, la diabetes es diabetes mellitus de tipo 2. En un caso (I167) de uno cualquiera de I156-I166, se reduce el apetito del sujeto. En un caso (I168) de uno cualquiera de I156-I167, la composición farmacéutica se administra una vez por día. En un caso (I169) de uno cualquiera de I156-I168, el sujeto es humano.

En un caso (I170), un método para preparar la composición farmacéutica de uno cualquiera de I3-I28, I30-I99, e I108-I156 comprende combinar el análogo del péptido GLP-1, el quenodesoxicolato sódico y el galato de propilo en una composición farmacéutica oral.

*

*

*

Será fácilmente evidente para especialista en el arte relevante que pueden realizarse otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los métodos y aplicaciones descritos en la presente sin apartarse del alcance de cualquiera de las formas de realización. Los siguientes ejemplos se incluyen con la presente únicamente con fines de ilustración y no se pretende que sean limitantes.

Ejemplos

30 Materiales y métodos

Los materiales y los métodos siguientes se usaron para determinaciones cuantitativas de análogos del péptido GLP-1 en plasma (p. ej., plasma de rata o perro) en los ejemplos que figuran a continuación. Estos métodos usaron un espectrómetro de masa SCIEX 6600 TripleTOF acoplado con un aparato Shimadzu de cromatografía líquida de rendimiento ultra alto (UHPLC). La especificidad del método fue asegurada por el tiempo de retención, la masa seleccionada para el modo de monitoreo unitario de reacción (SRM), y la masa del fragmento seleccionada en el modo MS/MS (MS²). MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y las variantes de esta tienen un patrón de fragmentación complicado. Hay más de 20 iones fragmento con intensidad

de señal similar. Sin embargo, la capacidad para recoger todos los iones fragmento con TripleTOF (tiempo de vuelo) y sumar múltiples iones fragmento de alta resolución mejoró considerablemente la sensibilidad del ensayo. Los analitos de interés se analizaron a partir de plasma, una matriz biológica compleja. Aunque la precipitación de proteínas con solvente orgánico puede reducir la interferencia de la matriz, todavía queda un fondo significativo. La alta exactitud de masa ofrecida por los espectrómetros de masa TripleTOF eliminó aún más el ruido de fondo, lo cual mejoró la relación señal:ruido (S/N) y permitió una mejor cuantificación.

Para extraer el plasma del agonista del GLP-1 se usaron los reactivos y materiales siguientes:

- 10
 - Agua (grado HPLC)
 - Acetonitrilo (grado HPLC)
 - Ácido fórmico (grado HPLC)
 - Metanol (grado HPLC)
 - 15
 - Agonista del péptido GLP-1 (SEQ ID NO:3, MEDI7219 (SEQ ID NO:2), etc.)
 - Tubos Protein LoBind de Eppendorf
 - Placa Protein LoBind de Eppendorf de 96 pocillos (1 mL)
 - Plasma combinado (la especie depende del estudio, se probó plasma de rata y perro).
 - 20
 - Columna analítica: Columna Waters BEH C18 100 mm 2.1 mm 1.7 μ m
 - Solución de precipitación acetonitrilo: agua = 3:1 (v/v)
 - Solución de reconstitución: acetonitrilo: agua = 1:4 (v/v)
- El procedimiento de extracción de plasma usó los pasos siguientes:
- 25
 - Las muestras, patrones y controles de calidad se incubaron hasta que alcanzaran la temperatura ambiente. Después se incubaron a 60°C durante 2 minutos y se enfriaron hasta temperatura ambiente, se agitaron en vórtice y se centrifugaron.
 - Se transfirió 70 μ L de muestras, patrones o controles de calidad a una placa de 96 pocillos de 1 mL.
 - 30
 - A cada pocillo se añadió 420 μ L de la solución de precipitación. La placa se selló y agitó durante 10 minutos en un agitador horizontal de placas a 600 rpm.
 - La placa se centrifugó a 18G, 2500 RFC, 20°C durante 10 minutos.
 - La placa se retiró con cuidado y, mediante una pipeta multicanal de 200 μ L, el sobrenadante transparente superior se extrajo en una nueva placa Protein LoBind de 96 pocillos. Para cada pocillo, el sobrenadante se extrajo dos veces y los sobrenadantes se combinaron.
 - 35
 - La placa se colocó en un TurboVap y el sobrenadante extraído se secó completamente con nitrógeno gaseoso caliente (65°C) a 60 grados Fahrenheit

(Fh).

- Una vez que la placa estuvo completamente seca, se cubrió e incubó a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos hasta que la placa regresara a la temperatura ambiente.
- A cada pocillo se añadió 150 µL de la solución de reconstitución. La placa se cubrió con un sello de lugar perforable y se sometió a agitación horizontal a 600 rpm durante 10 minutos.
- Las muestras se enviaron a LC-MS/MS el mismo día de la preparación

Se realizó una cromatografía líquida (LC) mediante los pasos siguientes:

- Fase móvil A: Ácido fórmico al 0.2% (v/v) en agua
- Fase móvil B: Ácido fórmico al 0.2% (v/v) en acetonitrilo
- Solución de lavado: metanol: acetonitrilo: agua = 5:4:1 (v/v/v)
- La tabla siguiente resume otros parámetros de la LC:
- Condiciones de cromatografía líquida empleadas

Columna analítica	Waters BEH C18 100 mm
Temperatura de la columna	60°C
Caudal	0.7 mL/min
Presión inicial típica	9700 psi
Temperatura del muestreador automático	20°C
Volumen de inyección (tamaño de la espira)	40 µL (50 µL)

La adquisición de datos en el instrumento de alta resolución SCIEX 6600 se realizó de la manera siguiente:

- Las muestras se inyectaron y separaron mediante cromatografía de fase inversa como se describió más arriba antes de ionizarse y se analizaron con un espectrómetro de masa TripleTOF.
- El archivo de datos de cada muestra incluyó dos experimentos. El experimento 1 fue una exploración TOF completa (m/z 400-1900), y el experimento 2 fue una exploración de iones producto del compuesto objetivo.
- A diferencia de los experimentos de MRM tradicionales, donde solo se monitorea uno de los iones producto del analito objetivo, en instrumentos de TripleTOF se monitorea y registra la totalidad del espectro MS/MS.
- En la tabla siguiente se indican los iones precursores y de fragmentación para cada análogo del péptido GLP-1:

Masa de iones precursores y fragmentos de los análogos del péptido GLP-1

Nombre del péptido	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6	Semaglutida	SEQ ID NO: 9	MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	SEQ ID NO: 3
Ion analizado	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+4H] ⁺ 4	[M+3H] ⁺ 3
Masa del ion precursor	1100.6	1085.1	1029.1	1097.8	1088.8	1310.6
Fragmento 1	500.3336	500.3336	657.4155	500.3336	500.3336	472.3242
Fragmento 2	685.4388	685.4388	758.3468	685.4388	685.4388	633.4083
Fragmento 3	960.4058	897.1321	960.4058	960.4058	459.2562	704.4454
Fragmento 4	1059.4742	1059.4742	1059.4742	1059.4742	897.1321	817.5294
Fragmento 5	1440.7237	1160.5218	1146.5062	1160.5218	1059.4742	1160.5218
Fragmento 6	1875.9586	1274.1393	1237.7045	1247.5539	1160.5218	1521.7220
Fragmento 7	1514.2579	1409.7159	1302.2258	1410.6172	1188.7086	1556.7787
Fragmento 8	1570.7999	1483.2501	1358.7678	1508.2397	1409.7159	1613.3207
Fragmento 9	1606.3185	1539.7921	1483.8155	1600.3003	1491.2579	1729.3813

- En el apéndice A se proporciona información adicional específica para MEDI7219 (SEQ ID NO:2), tal como parámetros de adquisición del instrumento para los experimentos 1 y 2.

Después, se realizó la cuantificación de los datos obtenidos con el instrumento de alta resolución SCIEX 6600 de la manera siguiente:

- Para la cuantificación, se generaron cromatogramas de iones extraídos (XIC) con una ventana de extracción m/z de 0.2 Da centrada en la masa exacta de cada ion fragmento. La masa exacta se calculó a partir de la estructura del compuesto. La estrecha ventana m/z aseguró la especificidad del área del pico extraída.
- Para cada ion precursor, se usaron varios iones fragmento para generar los XIC basándose en:
 - Fuerte intensidad del pico en los espectros MS² ;
 - rango m/z: 400-1900;

- Coherencia con el patrón de fragmentación previsto a partir de la estructura.
- Los cromatogramas se integraron, las áreas del pico se calcularon con el Signal Finder Algorithm y la curva patrón se generó con el programa MultiQuant® de SCIEX. Las concentraciones del analito objetivo en muestras desconocidas se obtuvieron mediante análisis de regresión con ajustes lineales de áreas del pico frente a concentración del analito, usando el factor de ponderación $1/(\text{concentración})^2$.
- La calidad del ensayo fue controlada por las muestras de control de calidad.
- Para la cuantificación de los análogos del péptido GLP-1 en el modo de alta resolución podría usarse tanto el experimento 1 como el experimento 2.

La adquisición de datos en el instrumento tradicional de cuadrupolo triple (SCIEX 5500) se realizó de la manera siguiente:

- Las muestras se inyectaron y separaron mediante cromatografía de fase inversa como se describió más arriba antes de ionizarse y se analizaron con un espectrómetro de masa de cuadrupolo triple.
- El archivo de datos de cada muestra incluyó un experimento SRM. Se monitorearon dos iones producto del compuesto objetivo.

Después, la cuantificación de los datos obtenidos con el instrumento tradicional de cuadrupolo triple (SCIEX 5500) se realizó de la manera siguiente:

- Para generar los cromatogramas usados para el análisis se usó el ion producto que, de los dos monitoreados, tenía la mayor intensidad de señal.
- La cuantificación del analito objetivo se logró mediante la integración de los cromatogramas generados a partir de las exploraciones SRM descritas anteriormente y el cálculo de las áreas del pico. Las concentraciones del analito objetivo en muestras desconocidas se obtuvieron mediante análisis de regresión con ajustes lineales de áreas del pico frente a concentración del analito, usando el factor de ponderación $1/(\text{concentración})^2$.
- La calidad del ensayo fue controlada por las muestras de control de calidad.

Ejemplo 1

Los estudios *in vitro* que usaron el modelo de la línea celular Caco-2 revelaron que el caprato sódico, alquil sacáridos, sales biliares, y combinaciones de sales biliares con galato de propilo son potenciadores de permeación de análogos peptídicos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

La línea celular Caco-2 es una línea celular continua de células heterogéneas de adenocarcinoma colorrectal epitelial humano que, cuando se cultivan en condiciones específicas, se diferencian y polarizan de tal manera que su fenotipo, tanto en el aspecto

morfológico como funcional, se asemeja a los enterocitos que forman el revestimiento del intestino delgado. Las células Caco-2 expresan uniones estrechas, microvellosidades, y una serie de enzimas y transportadores que son característicos de tales enterocitos. El uso más frecuente de las células Caco-2 es como monocapa de unión estrecha que proporciona una barrera física y bioquímica al paso de fármacos y, por lo tanto, sirve como modelo *in vitro* de la mucosa del intestino delgado humano para predecir la absorción de fármacos administrados por vía oral. Los ensayos de permeabilidad de Caco-2 fueron realizados por Cyprotex US, LLC (MA, EE. UU) para evaluar la eficacia de diferentes potenciadores de permeación. Las células Caco-2 se cultivaron en filtros Transwell hasta lograr una resistencia eléctrica transepitelial de ~ 1000 ohms/cm². Las células se incubaron durante tres horas con medios que contenían muestras de prueba sobre el lado apical (superior) de la capa celular, y con medios blanco sobre el lado basolateral (inferior) de la capa celular. Los medios de los lados apical y basolateral se recolectaron por separado después de tres horas y se evaluaron para determinar la cantidad de péptidos presentes en cada lado. La Tabla 2 da el coeficiente de permeabilidad (P_{app}) de las diversas muestras de prueba, que incluyen el péptido GLP-1 de SEQ ID NO:3 en presencia de diferentes excipientes.

Los coeficientes de permeabilidad aparente (P_{app}) de todos los polipéptidos se calcularon mediante la ecuación siguiente: $P_{app} = dQ/dt \times 1/A \times C_0$

Donde dQ/dt es la cantidad de solutos transportados a través de la barrera de Caco-2 en el tiempo dt , C_0 es la concentración de soluto en el compartimento apical en el tiempo cero, y A es el área en sección transversal del epitelio en contacto con la solución apical.

El quenodesoxicolato sódico a 25 mg/mL dio lugar a la máxima permeabilidad del péptido de SEQ ID NO:3 a través de la capa celular Caco-2 ($P_{app} = 10.3$).

Tabla 2: Influencia de diversos potenciadores de permeación en la permeabilidad del péptido de SEQ ID NO:3 en Caco-2.

Descripción de la muestra	Coeficiente de permeabilidad (P_{app})
0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3	0
12.5 mg/mL de tetradecilmaltósido	0
12.5 mg/mL de octanoato sódico	0
25.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	0
10.0 mg/mL de decanoato sódico	0
Lauroglycol FCC : Kolliphor EL : Transcutol HP 5:4:3 (v/v)	0
0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 12.5 mg/mL de tetradecilmaltósido	7.8

5	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 2.5 mg/mL de tetradecilmaltósido	0.88
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 0.5 mg/mL de tetradecilmaltósido	0.05
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 12.5 mg/mL de octanoato sódico	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 2.5 mg/mL de octanoato sódico	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 0.5 mg/mL de octanoato sódico	0
10	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 25.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	10.3
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	6.2
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 1.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	0
15	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 10.0 mg/mL de decanoato sódico	0.4
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 2.0 mg/mL de decanoato sódico	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 0.4 mg/mL de decanoato sódico	0
20	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 1/4 Lauroglycol FCC: Kolliphor EL : Transcutol HP en una relación en peso 5:4:3 (p/p)	0.05
	0.05 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 1/8 Lauroglycol FCC: Kolliphor EL : Transcutol HP en una relación en peso 5:4:3 (p/p)	0.09

Ejemplo 2

El siguiente estudio de Caco-2 se realizó para evaluar la capacidad de otros excipientes para potenciar la permeabilidad del péptido de SEQ ID NO:3 a través de capas celulares de unión estrecha. En la Tabla 3 se indican los detalles de este estudio. Una combinación de quenodesoxicolato sódico (25 mg/mL) y galato de propilo (12.5 mg/mL) dio lugar a la máxima permeabilidad del péptido de SEQ ID NO:3 ($P_{app} = 43.1$).

Tabla 3: Influencia de diversos potenciadores de permeación en la permeabilidad del péptido de SEQ ID NO:3 en el estudio de Caco-2.

Descripción de la muestra	Coefficiente de permeabilidad (P_{app})
---------------------------	---

	0.1 mg/mL de péptido	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 12.5 mg/mL de tetradecilmaltósido	1.4
5	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 12.5 mg/mL de dodecilmaltósido	6.4
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 2.5 mg/mL de dodecilmaltósido	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 0.5 mg/mL de dodecilmaltósido	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 12.5 mg/mL de desoxicolato sódico	0
10	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 2.5 mg/mL de desoxicolato sódico	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 0.5 mg/mL de desoxicolato sódico	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 25 mg/mL de taurocolato sódico	0
15	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 5.0 mg/mL de taurocolato sódico	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 1.0 mg/mL de taurocolato sódico	0
20	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 6.25 mg/mL de palmitoil carnitina	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 1.25 mg/mL de palmitoil carnitina	0
25	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 0.25 mg/mL de palmitoil carnitina	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 6.25 mg/mL de galato de propilo	0
30	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 1.25 mg/mL de galato de propilo	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 0.25 mg/mL de galato de propilo	0
35	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 25.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 12.5 mg/mL de galato de propilo	43.1
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 2.5 mg/mL de galato de propilo	0
	0.1 mg/mL del péptido de SEQ ID NO:3, 1.0 mg/mL de	0

quenodesoxicolato sódico, 0.5 mg/mL de galato de propilo	
--	--

Ejemplo 3

Se realizó un siguiente estudio de Caco-2 para evaluar la permeabilidad de diferentes péptidos en presencia de diversos potenciadores de permeación. La Tabla 4 proporciona detalles del estudio. La permeabilidad (%) se calculó dividiendo la cantidad acumulativa de moléculas transportadas por la cantidad de carga original. Las concentraciones de péptidos en la muestra inicial y en las soluciones apical y basal después de la incubación durante períodos predeterminados se analizaron mediante HPLC. El quenodesoxicolato sódico a 25 mg/mL produjo la máxima permeabilidad de cada péptido probado (Tabla 4).

Tabla 4: Influencia de diversos potenciadores de permeación en la permeabilidad de péptidos lipidados en el estudio de Caco-2.

	Descripción de la muestra	Permeabilidad (%)
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3	0
15	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	12.6
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	1.7
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 25 mg/mL de quitosano	0
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 5.0 mg/mL de quitosano	0
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 25 mg/mL de Tri-Me-quitosano	0
20	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 5.0 mg/mL de Tri-Me-quitosano	0
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 25 mg/mL de octil-β-D-glucopiranosido	2.0
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3, 5.0 mg/mL de octil-β-D-glucopiranosido	0
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:4, 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	14.3
25	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:4, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	0
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:5, 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	10.4
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:5, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	3.2
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:6, 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	13.3
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:6, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	1.21
30	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:7, 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	10.3
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:7, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	2.1
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:8, 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	11.6
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:8, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	1.7
35	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:9, 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	13.9
	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:9, 5.0 mg/mL de quenodesoxicolato sódico	3.1

En resumen, los estudios *in vitro* de Caco-2 revelaron la eficacia sinérgica del galato

de propilo y quenodesoxicolato sódico. El galato de propilo solo no mostró permeabilidad del péptido a través de la capa celular (y, por lo tanto, no mostró biodisponibilidad) (Tabla 3). El quenodesoxicolato sódico solo mostró un máximo de 14.3% de permeabilidad del péptido (Tabla 4). Sin embargo, en combinación, el galato de propilo y quenodesoxicolato sódico mostraron una permeación del péptido de 43.1% (Tabla 3).

Ejemplo 4

Se realizaron estudios intraduodenales (ID) en ratas como sistema *in vivo* para mostrar la eficacia de los potenciadores de permeación lograda en los estudios de Caco-2. Las ratas recibieron una inyección en el segmento duodenal del intestino delgado de formulaciones de soluciones que comprendían análogos del péptido GLP-1. El primer estudio ID involucró el uso de caprato sódico como potenciador de permeación y el análogo del péptido GLP-1 de SEQ ID NO:3. La Tabla 5 proporciona detalles de este estudio ID en ratas. La biodisponibilidad absoluta (%F) es una medida de expresión del porcentaje de la exposición sistémica al fármaco después de la administración oral o, en el presente ejemplo, intraduodenal, respecto de la exposición sistémica generada con la administración intravenosa (i.v.) de la solución del fármaco. La biodisponibilidad absoluta, (%F), se calcula como porcentaje del área de concentración de fármacos sistémicos, o en sangre, bajo la curva (AUC) del AUC de la administración i.v. ajustada a las cantidades del fármaco dado por medio de estas vías de administración. En la Tabla 5 se indican los detalles de formulación y el parámetro farmacocinético logrado. Aunque SEQ ID NO:3 tiene baja biodisponibilidad absoluta (%F) con la administración intraduodenal (0.035%) sin ninguna intervención en la formulación, la biodisponibilidad del péptido de SEQ ID NO:3 aumentó ~20 veces (0.71%) tras la adición de 50 mg/kg de caprato sódico (véase la Tabla 5.) Los tejidos del tracto gastrointestinal (GI) parecieron normales tras la evaluación microscópica después de la administración de 50 mg/kg de caprato sódico.

Tabla 5: Diseño y resultados del estudio intraduodenal en ratas para probar la eficacia *in vivo* del caprato sódico como potenciador de permeación.

Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Dosis de SEQ ID NO:3 (mg/kg)	Dosis de caprato sódico (mg/kg)	T máx, (h)	C máx (ng/mL)	AUC, (h*ng/mL)	T ½, (h)	F, (%)
0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3, PBS, pH 8.0	Intraduodenal	1	0	2.30	5.1	45	8.8	0.035
0.5 mg/mL	Intraduodenal	1	50	0.38	34	200	9.3	0.15

5	de SEQ ID NO:3, 25 mg/kg de caprato sódico, PBS pH 8.5							
10	5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 25 mg/kg de caprato sódico, PBS pH 8.5	Intraduodenal	10	50	0.44	470	3800	10.0 0.29
15	25 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 25 mg/kg de caprato sódico, PBS pH 8.5	Intraduodenal	50	50	0.44	6300	46000	8.3 0.71
20								
25	0.01 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, pH 8.0	Intravenoso	0.01	0	0.12	210	1300	10.0 100
30	0.059 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS con 0.1% de	Subcutáneo	0.118	0	9.00	460	11000	11.0 71
35	BSA							

Ejemplo 5

Después del estudio ID inicial en ratas, se realizó un segundo estudio de administración ID en ratas para evaluar la influencia de los potenciadores de permeación

identificados en el estudio del modelo Caco-2. Es decir, se probó tetradecil maltósido, quenodesoxicolato sódico y una combinación de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo para evaluar su efecto en la biodisponibilidad oral del péptido de SEQ ID NO:3 (Tabla 6).

5 El segundo estudio ID en ratas reveló que el potenciador de permeación (PE) más eficaz probado para una dosis de 1 mg/kg del péptido de SEQ ID NO:3 fue una combinación de 50 mg/kg de quenodesoxicolato sódico y 25 mg/kg de galato de propilo, que aumentó la biodisponibilidad oral del péptido de SEQ ID NO:3 ~20 veces hasta 0.39% (Tabla 6). En comparación, la máxima mejora en permeación de una dosis de 1 mg/kg del péptido de SEQ ID NO:3 en el primer estudio ID en ratas fue solamente ~5 veces (0.15%), que se logró con 50
10 mg/kg de caprato sódico (Tabla 5).

15

20

25

30

35

Tabla 6: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones de soluciones del péptido de SEQ ID NO:3 en el estudio intraduodenal para evaluar la eficacia *in vivo* de los potenciadores de permeación identificados en los estudios de Caco-2.

5	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Dosis de SEQ ID NO:3 (mg/kg)	Dosis del potenciador de permeación (mg/kg)	T máx, (h)	C máx (ng/mL)	AUC, (h*ng/mL)	T ½, (h)	F, (%)
	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3, PBS, pH 8.0	ID	1	0	8	3.16	19.4	NC	0.02
10	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3, 12.5 mg/mL de tetradecilmaltósido, en PBS pH 8.0	ID	1	25	1	5.4	87.3	17.4	0.08
15	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 25 mg/mL de tetradecilmaltósido, en PBS pH 8.0	ID	1	50	1	5.8	63.2	10.3	0.06
20	5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 25 mg/mL de tetradecilmaltósido, en PBS pH 8.0	ID	10	50	0.5	51.5	705	8.19	0.07
	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 12.5 mg/kg de	ID	1	25	0.3	21.3	121.3	7.16	0.12

	quenodesoxicolato sódico, PBS pH 8.0								
5	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 12.5 mg/kg de quenodesoxicolato sódico, PBS pH 8.0	ID	1	50	0.5	30.9	212.3	9.3	0.21
10	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 12.5 mg/kg de quenodesoxicolato sódico, PBS pH 8.0	ID	10	50	0.5	379.5	2920	9.4	0.28
15	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 12.5 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 6.25 mg/mL de galato de propilo, en PBS pH 8.0	ID	1	25 + 12.5	0.3	39.0	293	9.1	0.28
20	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 12.5 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 6.25 mg/mL de galato de propilo, en PBS pH 8.0	ID	1	50 +25	0.5	58.1	402.5	9.9	0.39
	0.5 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, 12.5 mg/mL de	ID	10	50 + 25	0.5	669.5	4332.7	10.96	0.42

	quenodesoxicolato sódico, 6.25 mg/mL de galato de propilo, en PBS pH 8.0								
5	0.01 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, pH 8.0	Intravenoso	0.01	0	NC	96.2	1028	2.9	100

10

15

20

Ejemplo 6

Se evaluó la resistencia proteolítica de péptidos mono o bislipidados en fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FASSIF) con Pancreatin®. Se preparó una suspensión fresca de FASSIF/P (fluido intestinal simulado en estado de ayuno + Pancreatin® USP) como se describe en Galia, Nicolaides, Hörter, Löbenberg, Reppas y Dressman: Pharm. Res. 15 (1998) 698–705. La preparación resultante es proteolíticamente equivalente a ~375 unidades/ml (375 kU/l) y se usó inmediatamente sin guardar. Los péptidos para la evaluación (1.0 mg, ~250 nmoles) se disolvieron inicialmente en FASSIF precalentado sin Pancreatin® (200 µL) y a esto se agregó FASSIF/Pancreatin® (100 µL) fresco precalentado para iniciar una digestión potencial. Después de una breve agitación en vórtice del tubo Eppendorf la mezcla se incubó a 37 °C en un baño de agua termostatzado por la duración del experimento. Se retiraron periódicamente (t = 0.5 m, 10 m, 15 m, 30 m, 1 h, 2 h) alícuotas de 25 µL de la mezcla coincubada de péptido-enzima y se neutralizaron inmediatamente mediante adición a una solución de 10% de TFA en agua/acetonitrilo 1:1 (75 µl) para detener la actividad proteolítica. Las muestras neutralizadas se centrifugaron (7800 RPM, 3 min) para obtener sólidos paletizados y se analizaron alícuotas de 30 µL de la solución sobrenadante mediante LC/MS y/o RP-HPLC analítica de la siguiente manera:

Método de LC/MS: La columna Agilent Polaris C8-A (4.6 x 100 mm, 3 micrones) fue eluída con un gradiente binario lineal de 10-90% de MeCN (0.1% de TFA v/v) en agua (0.1% de TFA v/v) durante 30 min a razón de 1.5 mL min⁻¹ a temperatura ambiente con detección por absorción UV a 210 nm e ionización usando un detector de masa Waters 3100 (modo ESI+). Los fragmentos de péptidos que derivan de la hidrólisis enzimática se identificaron por el peso molecular, permitiendo ubicar el sitio de clivaje.

Método de RP-HPLC analítica: La columna Agilent Polaris C8-A (4.6 x 100 mm, 3 micrones) fue eluída con un gradiente binario lineal de 10-90% de MeCN (0.1% de TFA v/v) en agua (0.1% de TFA v/v) durante ya sea 10 o 15 min a razón de 1.5 mL min⁻¹ a 40 °C con detección por absorción UV a 210 nm. La integración manual (AUC) permitió estimar los péptidos intactos remanentes durante el transcurso del experimento (Figura 2A).

El tercer estudio de infusión ID en ratas se realizó para comparar la biodisponibilidad de los péptidos estabilizados MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y SEQ ID NO:6 con la de semaglutida, H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(AEEAc-AEEAc-γ-Glu-17-carboxiheptadecanoil)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH (SEQ ID NO:11) , (Novo Nordisk), un análogo no estabilizado del péptido GLP-1, que

solo tiene Aib en su secuencia para protegerlo de peptidasas DPP-IV circulantes (Tabla 7 y Figura 2B). Los péptidos estabilizados de SEQ ID NO:6 y MEDI7219 (SEQ ID NO:2) tuvieron una biodisponibilidad absoluta considerablemente mayor por medio de la vía ID que la semaglutida en condiciones similares, muy probablemente como consecuencia de su mejor estabilidad frente a las proteasas gastrointestinales.

Tabla 7: Diseño y resultados del estudio intraduodenal en ratas para comparar la biodisponibilidad de las formulaciones de los péptidos MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y SEQ ID NO:6 con la de las formulaciones de semaglutida.

Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Dosis del análogo del péptido GLP-1 (mg/kg)	Dosis del potenciador de permeación (mg/kg)	C máx (ng/mL)	AUC, (h*ng/mL)	T $\frac{1}{2}$, (h)	F, (%)
0.01 mg/kg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en tampón 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de Polisorbato 80	i.v.	0.01	0	264	1593	17.0	100
0.01 mg/kg de SEQ ID NO:6 en tampón 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de Polisorbato 80	i.v.	0.01	0	211	1075	9.2	100
0.01 mg/kg de semaglutida (SEQ ID NO:11) en tampón 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de Polisorbato 80	i.v.	0.01	0	181	955	8.8	100

5	1 mg/kg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en 50 mg/kg de quenodesoxicolato sódico, 25 mg/kg de galato de propilo	ID	1	75	154	1677	10.4	1.01
10	1 mg/kg de SEQ ID NO:6 en 50 mg/kg de quenodesoxicolato sódico, 25 mg/kg de galato de propilo	ID	1	75	223	1293	9.0	1.20
15	1 mg/kg de semaglutida (SEQ ID NO:11) en 50 mg/kg de quenodesoxicolato sódico, 25 mg/kg de galato de propilo	ID	1	75	14.2	81	15.9	0.08
20								

Ejemplo 7

La siguiente estudio ID en ratas comparó la biodisponibilidad oral del péptido
MEDI7219 (SEQ ID NO:2) preparado con formulaciones de nuevos potenciadores de
permeación después de la administración intraduodenal en ratas. Todos los artículos de
prueba se prepararon como soluciones en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de
polisorbato 80, pH 8.5. La Tabla 8 da los detalles de formulación y del análisis
farmacocinético. De los potenciadores de permeación probados, la combinación de ácido
quenodesoxicólico y galato de etilo funciona igual o mejor que la combinación de
quenodesoxicolato sódico y galato de propilo, proporcionando una biodisponibilidad de 2.14%
y 1.96%, respectivamente. El control de quenodesoxicolato sódico con galato de propilo dio
lugar a una biodisponibilidad de 1.45%.

Tabla 8: Diseño del estudio y parámetros farmacocinéticos del estudio intraduodenal
en ratas para evaluar la biodisponibilidad oral del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2) formulado

con diversos potenciadores de permeación.

5

10

15

20

25

30

35

Grupo	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Dosis (mg/kg) de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	T máx, (h)	C máx (ng/mL)	AUC-last, (h*ng/mL)	T ½, (h)	F, (%)
1	Artículo de prueba de control 0.01 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	i.v.	0.01	0.083	187 (5.1)	1030 (12.5)	8.90	100
2	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de quenodesoxicolat o sódico, 12.5 mg/mL de galato de etilo	ID	1	0.25	175 (46.9)	1110 (49.3)	10.3	1.11
3	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de quenodesoxicolat o sódico, 25 mg/mL de galato de etilo	ID	1	0.25	282 (30.3)	1970 (37.7)	7.96	2.14
4	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de quenodesoxicolat o sódico, 12.5	ID	1	0.25	240 (47.2)	1170 (32.8)	7.97	1.12

	mg/mL de galato de octilo							
5	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de ácido quenodesoxicólico, 12.5 mg/mL de galato de propilo	ID	1	0.25	546 (53.6)	1890 (42.5)	8.60	1.92
6	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de ácido ursodesoxicólico, 12.5 mg/mL de galato de propilo	ID	1	NE	NE	NE	NE	0
7	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 12.5 mg/mL de galato de propilo, 25 mg/mL de N-acetil cisteína	ID	1	NE	NE	NE	NE	0
8	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 12.5	ID	1	2.00	140 (21.5)	1540 (36.1)	8.83	1.45

	mg/mL de galato de propilo							
--	-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Este estudio comparó la biodisponibilidad oral de los péptidos MEDI7219 (SEQ ID NO:2) preparados en formulaciones de otros potenciadores de permeación después de la administración intraduodenal en ratas. El ácido quenodesoxicólico y galato de etilo funcionan igual o mejor que el quenodesoxicolato sódico y galato de propilo, proporcionando una F=2.14% y 1.96% comparado con F=1.45% en el grupo de control de quenodesoxicolato sódico, galato de propilo.

Ejemplo 8

El siguiente estudio de administración ID en ratas se realizó para evaluar la biodisponibilidad oral y la farmacocinética de las formulaciones MEDI7219 (SEQ ID NO:2) que contenían nuevos derivados de galato, 2-(3,4,5-trihidroxibenzoiloxi) acetato y butanoato sódicos, colato sódico con galato de propilo, caprato sódico con galato de propilo, caprato sódico con galato de propilo y ácido cítrico, y monodecanoato de sacarosa.

Tabla 9: Diseño y resultados del estudio intraduodenal en ratas para evaluar la biodisponibilidad oral del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2) formulado con diversos potenciadores de permeación.

Grupo	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Dosis del péptido (mg/kg)	Dosis del PE (mg/kg)	F, (%) y (CV(%) a la C _{máx})
1	Artículo de prueba de control 0.01 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5.	i.v.	0.01	0	100 (11.4)
2	5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de 2-(3,4,5-trihidroxibenzoiloxi) acetato sódico en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	50	0.004 (NA)

5	3	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 25 mg/mL de 2-(3,4,5-trihidroxibenzoiloxi) acetato sódico en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	25 + 50	0.257 (26.6)
10	4	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de 2-(3,4,5-trihidroxibenzoiloxi) butanoato sódico en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	50	0.001 (8.7)
15	5	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 25 mg/mL de 2-(3,4,5-trihidroxibenzoiloxi) butanoato sódico en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	25 + 50	0.319 (32.9)
20	6	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de colato sódico, 25 mg/mL de galato de propilo en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	25 + 50	0.064 (46.5)
25	7	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de caprato sódico, 25 mg/mL de galato de propilo en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	25 + 50	0.581 (35.2)
30	8	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de caprato sódico, 25 mg/mL de galato de propilo en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	25 + 50	0.581 (35.2)
35	8	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de caprato sódico, 25 mg/mL de galato de propilo en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	25 + 50	0 (NA)

5		NO:2), 12.5 mg/mL de caprato sódico, 25 mg/mL de galato de propilo, 10 mg/mL de ácido cítrico en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5				
10	9	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg/mL de monodecanoato de sacarosa en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	50	0.023 (39.7)
15	10	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 12.5 mg/mL de monodecanoato de sacarosa, 25 mg/mL de galato de propilo en 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.5	ID	1	25 + 50	0.051 (57.6)

Los nuevos derivados de galato y 2- (3,4,5-trihidroxibenzoiloxi) acetato y butanoato
sódicos no funcionaron como potenciadores de permeación para los péptidos probados. La
adición de quenodesoxicolato sódico aumenta la biodisponibilidad con estos excipientes. El
galato de propilo en combinación con colato sódico no da lugar a biodisponibilidad, a
diferencia de la máxima biodisponibilidad observada que se logró con galato de propilo en
combinación con quenodesoxicolato sódico. La combinación de caprato sódico y galato de
propilo da lugar a una biodisponibilidad moderada de ~ 0.6%. Por lo tanto, el caprato sódico
puede mejorar la biodisponibilidad de péptidos administrados por vía oral. La adición de ácido
cítrico reduce la exposición de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) por debajo del nivel de
cuantificación.

Ejemplo 9

La solubilidad de los potenciadores de permeación quenodesoxicolato sódico y galato
de propilo, así como del análogo del péptido GLP-1 MEDI7219 (SEQ ID NO:2), se estudió
independientemente y también en combinaciones en tampón de fosfato con un rango de pH
de 5.0 a 9.0. Una cantidad conocida del potenciador de permeación, el péptido, o ambos, se
combinó con cantidades crecientes de tampón hasta que el potenciador de permeación y/o el

péptido se solubilizaran completamente. La Figura 3 y la Tabla 9-13 muestran los datos de solubilidad. El galato de propilo tiene baja solubilidad a pH 7.5 y superior. La solubilidad óptima del quenodesoxicolato sódico está en el rango de pH 7.5 y superior. La combinación de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo fue soluble por encima de pH 7.0. La solubilidad del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2) aumentó en el rango de pH 7.0 a 9.0. La adición de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo no cambió el perfil de solubilidad del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2), que permaneció en el rango de pH 7.0 a 9.0.

Por lo tanto, para tener una absorción óptima del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2), el pH de la solución tras la estabilización de la forma farmacéutica debe estar en el rango de 7.0 a 9.0. Este pH óptimo puede lograrse mediante la adición de sales tampón que crean y mantienen el rango correcto de pH en el sitio de disgregación/disolución de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal (GI). Los excipientes identificados en esta composición permiten la solubilidad óptima del péptido que, de esta manera, posibilita una mejor absorción. En un aspecto de esta invención los excipientes farmacéuticos identificados en la presente actúan como agente dual en el mantenimiento de la solubilidad del péptido, así como en la ruptura de uniones estrechas, y proporcionan la acción de un potenciador de permeación.

Tabla 10: Solubilidad del galato de propilo en tampón de fosfato.

Valores de pH	Galato de propilo	Observaciones
tampón de fosfato 5.0	3.0 mg/mL	
tampón de fosfato 6.0	3.0 mg/ mL	
tampón de fosfato 7.0	3.3 mg/ mL	
tampón de fosfato 7.5	< 250 µg/ mL	Solubilidad baja en el rango de pH neutro
tampón de fosfato 8.0	< 250 µg/ mL	
tampón de fosfato 9.0	< 250 µg/ mL	

Tabla 11: Solubilidad del quenodesoxicolato sódico en tampón de fosfato.

Valores de pH	Quenodesoxicolato sódico	Observaciones
tampón de fosfato 5.0	< 250 µg/ mL	Sin cambio de solubilidad de 10 mg/mL a 250 µg/mL.
tampón de fosfato 6.0	< 250 µg/ mL	
tampón de fosfato 7.0	< 250 µg/ mL	
tampón de fosfato 7.5	50 mg/ mL	Se produce la formación

5	tampón de fosfato 8.0	37.5 mg/ mL	inicial de gel, pero el gel se solubiliza después de la mezcla.
	tampón de fosfato 9.0	37.5 mg/ mL	
	Agua USP (pH 5.5)	>200 mg/ mL	Se produce la formación inicial de gel, pero el gel se solubiliza después de la mezcla. La solubilización es mucho más rápida que para pH 7.5 - 9.0

Tabla 12: Solubilidad del galato de propilo y quenodesoxicolato sódico en tampón de fosfato.

Valores de pH	3.125/6.25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico/ galato de propilo	Observaciones
tampón de fosfato 5.0	Insoluble	
tampón de fosfato 6.0		
tampón de fosfato 7.0	Soluble	Soluble a pH 7.0 y superior
tampón de fosfato 7.5		
tampón de fosfato 8.0		
tampón de fosfato 9.0		
Agua USP (pH 5.5)	Insoluble	

Tabla 13: Solubilidad del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en tampón de fosfato.

Valores de pH	MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	Observaciones
tampón de fosfato 5.0	<10 mg/mL	Hay presente un residuo insoluble blanco
tampón de fosfato 6.0	75 mg/mL	
tampón de fosfato 7.0	150 mg/mL	La solubilidad es alta con formación de gel a concentraciones elevadas.
tampón de fosfato 7.5	180 mg/mL	
tampón de fosfato 8.0	200 mg/mL	

tampón de fosfato 9.0	>200 mg/ mL	
Agua USP (pH 5.5)	<10 mg/ mL	

Tabla 14: Solubilidad de péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en presencia de galato de propilo y quenodesoxicolato sódico en tampón de fosfato.

Valores de pH	Solubilidad del péptido en presencia de 3.125/6.25 mg/mL de quenodesoxicolato sódico/ galato de propilo	Observaciones
tampón de fosfato 5.0	Insoluble	
tampón de fosfato 6.0		
tampón de fosfato 7.0	160 mg/ mL	
tampón de fosfato 7.5	190 mg/ mL	
tampón de fosfato 8.0	210 mg/ mL	
tampón de fosfato 9.0	> 200 mg/ mL	
Agua USP (pH 5.5)	Insoluble	

Ejemplo 10

Para determinar la absorción regional de formulaciones de soluciones se usó el sistema IntelliCap®, un dispositivo electrónico de administración oral y monitoreo de fármacos. IntelliCap® incorpora un microprocesador, batería, sensor del pH, sensor de temperatura, transmisor-receptor inalámbrico de radiofrecuencia (RF), bomba de fluidos y reservorio de fármacos en la forma de una cápsula. El sistema IntelliCap® puede determinar la posición del fármaco en el tracto gastrointestinal (GI) mediante un sensor de monitoreo del pH en la cápsula, eliminando de esta manera la necesidad de tomar imágenes *in vivo*. Este sistema se empleó para evaluar el sitio de absorción de análogos del péptido GLP-1 en el tracto GI después de la administración oral a caninos (perros Beagle). Como controles del estudio se usaron formulaciones de soluciones intravenosas (i.v.) y subcutáneas (s.c.) sin excipientes del potenciador de permeación. En la Tabla 15 se proporcionan los detalles de diseño y de los parámetros farmacocinéticos de este estudio. En resumen, las formulaciones de soluciones se prepararon y transfirieron a la cápsula de IntelliCap® dosificada a los caninos, en donde la

formulación se liberó en un sitio específico del tracto GI.

Tabla 15: Diseño y parámetros farmacocinéticos de SEQ ID NO:3 en el estudio del sitio de absorción en caninos.

5	Grupo	Dosis (mg/kg)	Formulación	Vía de dosificación	T _{má} x (h)	C _{máx} (ng/mL)	AUC _{last} (ng.h/mL)	F, (%)
10	1	0.74	8 mg/mL de SEQ ID NO:3, PBS, 10 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 2 mg/mL de caprato sódico, pH 8.0	Alimentación por sonda nasogástrica PO	4	7.1	228.3	0.19
15	2	0.74	8 mg/mL de SEQ ID NO:3, PBS, 10 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 2 mg/mL de caprato sódico, pH 8.0	Cápsula PO IntelliCap® - intestino delgado proximal	0.5	60.7	1390.5	1.14
20	3	0.74	8 mg/mL de SEQ ID NO:3, PBS, 10 mg/mL de quenodesoxicolato sódico, 2 mg/mL de caprato sódico, pH 8.0	PO IntelliCap® colon proximal	0.25	386.0	4836.2	3.95
25	4	0.01	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, pH 8.0	i.v.	0.50	140.00	1654.72	100
30	5	0.01	0.1 mg/mL de SEQ ID NO:3 en PBS, pH 8.0	SC	24	45.1	1751.4	105.8 4
35								

Este estudio que utiliza la cápsula de dosificación IntelliCap® reveló la máxima absorción del péptido de SEQ ID NO:3 en el colon proximal, seguido de las regiones proximales del intestino delgado del tracto GI en caninos. Por lo tanto, el colon proximal y el intestino delgado proximal representan las mejores regiones para la administración del péptido de SEQ ID NO:3 a fin de lograr una alta biodisponibilidad del péptido. Por el contrario, se observó una biodisponibilidad considerablemente menor cuando los animales recibieron la dosis en el estómago mediante alimentación por sonda nasogástrica oral.

Ejemplo 11

Se realizó un estudio adicional del sitio de absorción para evaluar el mejor sitio de absorción de las formulaciones de soluciones del análogo del péptido GLP-1 de SEQ ID NO:5 después de la administración oral de cápsulas IntelliCap a caninos (perros Beagle). Se estudió la administración del péptido de SEQ ID NO:5 al intestino delgado proximal (después del conducto pilórico), intestino delgado distal (antes del conducto ileocólico), y colon proximal (después del conducto ileocólico). En la Tabla 16 se proporcionan los detalles del estudio. Los resultados de este estudio confirmaron los hallazgos del primer estudio del sitio de absorción realizado con el péptido de SEQ ID NO:3 (ejemplo 10), en donde la absorción máxima se observó en el colon proximal, seguido de la región proximal del intestino delgado del tracto GI en perros Beagle.

Tabla 16: Diseño y parámetros farmacocinéticos del péptido de SEQ ID NO:5 después de la dosificación de formulaciones de soluciones en el estudio del sitio de absorción en caninos.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Formulación	Vía de dosificación	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/mL)	AUC _{last} (ng.h/mL)	F, (%)
1	0.03	0.3 mg/mL de SEQ ID NO:5 en 50 mM Tris, 150 mM manitol, 0.02% de PS80, pH 8.0	Intravenoso	0.25	449	1995	100
2	0.03		Subcutáneo	4	144	1772	87
3	0.86	12 mg/mL de SEQ ID NO:5, 25 mg/mL de quenodesoxicolato	Intestino delgado proximal	0.25	75	297	0.5
4	0.85		Colon proximal	0.25	301	1499	2.6

5	5	0.81	sódico, 12.5 mg/mL de galato de propilo, 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, pH 8.0 introducidos en MediMetrics IntelliCap®	Intestino delgado distal	0.25	51	166	0.3
---	---	------	---	--------------------------	------	----	-----	-----

La absorción máxima del péptido de SEQ ID NO:5 se observó en el colon proximal seguido de las regiones proximales del intestino delgado del tracto GI en perros Beagle.

Ejemplo 12

Se realizó un tercer estudio del sitio de absorción en caninos para evaluar los sitios de absorción y formulaciones de tabletas en cápsulas resistentes a ácidos. En la Tabla 17 se proporcionan las composiciones de formulación de tabletas dosificadas a perros. El proceso de fabricación de las tabletas fue el siguiente: Todos los ingredientes se pasaron a través de un tamiz de EE. UU. núm. 35 (abertura de 0.5 mm), y el polvo obtenido se compactó con una prensa de comprimidos. El material compactado se pasó nuevamente a través de un tamiz de EE. UU. núm. 35 (abertura de 0.5 mm) para formar gránulos. Después, las tabletas se comprimieron con una carga de 0.30 a 0.45 toneladas y una dureza de 34 a 42 N para determinar el tiempo de disgregación de la tableta, que en estas condiciones fue de 4.40 a 6.30 minutos. Las tabletas de este estudio se colocaron en cápsulas resistentes a ácidos (Tabla 18, Grupos 1 y 2) o bien en IntelliCap® (Tabla 18, Grupos 3 y 4). Los parámetros PK se describen en la Tabla 18, y los perfiles PK se proporcionan en las Figuras 6-8. La Tabla 17 proporciona los tiempos de tránsito gastrointestinal obtenidos con IntelliCap®.

Tabla 17: Composiciones de formulaciones de tabletas probadas en el estudio del sitio de absorción en caninos.

Ingrediente	Función	Cantidad (mg/tab.)
Péptido de SEQ ID NO:6	API	10 o 5
Quenodesoxicolato sódico	Potenciador de permeación, solubilizante de PG	100

Galato de propilo	Potenciador de permeación, inhibidor de enzimas	50
Base Tris	Modificador del pH	40
Crospovidona	Disgregante	50
Peso total de la tableta (mg)		250

5

10

15

20

25

30

35

Tabla 18: Diseño y parámetros farmacocinéticos del péptido de SEQ ID NO:6 después del estudio del sitio de absorción en caninos.

	Grupo	Núm. de animales	Dosis (mg/kg)	Formulación	Vía de dosificación	T _{máx} , h (CV)	C _{máx} , ng/mL (CV)	AUC _{last} , ng.h/mL (CV)	T _{1/2} , h	F, (%)
5	1	7	1.08	Tableta de 10 mg de SEQ ID NO:6, 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 50 mg de galato de propilo en cápsula resistente a ácidos	Oral	1.79 ± 0.906 (50.8)	279 ± 334 (119.7)	1970 ± 2470 (125.2)	6.31 ± 1.44 (22.9)	3.63
10	2	7	0.54	Tableta de 5 mg de SEQ ID NO:6, 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 50 mg de galato de propilo en cápsula resistente a ácidos	Oral	1.64 ± 0.627 (38.2)	47.3 ± 65.6 (138.7)	325 ± 467 (143.6)	6.99 ± 1.69 (24.2)	1.30
15	3	7	1.02	Tableta de 10 mg de SEQ ID NO:6, 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 50 mg de galato de propilo en IntelliCap®	IntelliCap® oral liberado en el intestino delgado proximal (después del	0.857 ± 0.556 (64.9)	185 ± 197 (106.7)	1340 ± 1610 (120.5)	6.76 ± 0.454 (6.7)	2.46
20										

5

10

				conducto pilórico)					
4	7	0.96	Tableta de 10 mg de SEQ ID NO:6, 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 50 mg de galato de propilo en IntelliCap®	IntelliCap® oral en el colon proximal (después del conducto ileocólico)	2.14 ± 1.35 (62.8)	210 ± 175 (83.0)	1490 ± 1310 (87.5)	$5.37 \pm$ 0.921 (17.1)	2.79
5	3	0.0031	0.031 mg/mL de SEQ ID NO:6 en Tris manitol, pH 8.0	Intravenoso	$0.444 \pm$ 0.488	27.3 ± 3.47 (27.1)	147 ± 19.9 (13.5)	$7.21 \pm$ 0.847 (11.7)	N/A

88

15

20

Tabla 19: Tiempos promedio de tránsito gastrointestinal medidos con IntelliCap,

hh:mm y rangos (minutos - máx hh:mm)

5	Sitio de activación de la cápsula	Gástrico	Intestino delgado	Colon	Intestino entero
	Intestino delgado proximal	01:19 (01:03 – 1:46)	10:22 (05:36 – 14:30)	09:55 (05:04 – 21:02)	21:37 (13:05 – 32:43)
10	Colon proximal	00:52 (00:37 – 00:59)	1:45 (00:57 – 02:26)	10:31 (03:01 – 21:56)	13:09 (06:06 – 23:30)

Se comprobó que las cápsulas IntelliCap® dirigidas al intestino delgado y el colon dan lugar a una biodisponibilidad similar (Tabla 18). Se observaron exposiciones comparables ($C_{máx}$ y AUC) para todas las formulaciones orales en el mismo nivel de dosis. La biodisponibilidad oral varió entre 1.3 - 3.63%. El coeficiente de variación (CV) para $C_{máx}$ fue 83 a 138.7% en todos los grupos de dosis oral. El $T_{máx}$ parece retrasado para la administración de IntelliCap® dirigida al colon. La administración de tabletas del péptido de SEQ ID NO:6 da lugar a mayores tiempos de tránsito en el sitio de administración y en el tracto gastrointestinal (GI), lo cual es coherente con el mecanismo de acción conocido de fármacos de clase GLP-1.

20 Ejemplo 13

La formulación de tabletas se optimizó con los datos farmacocinéticos obtenidos de las formulaciones anteriores probadas en caninos, que indicaron que una combinación de quenodesoxicolato sódico y galato de propilo proporciona resultados favorables (Tabla 20). Las formulaciones probadas en este estudio contenían el péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2), mientras que el péptido de SEQ ID NO:6 se usó en formulaciones de tabletas para el estudio canino anterior del Ejemplo 12. Las tabletas se colocaron en cápsulas resistentes a ácidos (una tableta/cápsula) antes de la dosificación. La biodisponibilidad fue máxima para la formulación del Grupo 8 en 10.7% con una variabilidad PK mínima de 26%. (Tabla 20). Esta formulación contenía 0.1 mg/kg del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y 300 mg en total del potenciador de permeación (PE) que consistía en una relación 1:2 de quenodesoxicolato sódico a galato de propilo. Esta relación funcionó mejor en comparación con una relación 2:1 de estos potenciadores de permeación (Grupo 9, Tabla 20). Este estudio también confirmó la utilidad de la base Tris como estabilizante del pH.

Tabla 20: Diseño y parámetros farmacocinéticos de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) después de la dosificación de la tableta en cápsulas resistentes a ácidos en el estudio canino.

5	Grupo	Núm. de animales	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	F, (%)	CV a la C _{máx} , (%)
10	1	3	0.1 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en tampón 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.0	Intravenoso	0.01 mg/kg	100	-
	2	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 33.3 mg de quenodesoxicolato sódico, 16.6 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	1 mg/animal	0.1	36
15	3	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 16.6 mg de quenodesoxicolato sódico, 33.3 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	1 mg/animal	0.03	67
	4	5	10 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 33.3 mg de quenodesoxicolato sódico, 16.6 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	10 mg/animal	0.3	110
20	5	5	10 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 16.6 mg de quenodesoxicolato sódico, 33.3 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	10 mg/animal	1.8	63

5	6	5	10 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	10 mg/animal	6.3	74
	7	5	10 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 200 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	10 mg/animal	4.8	35
	8	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	1 mg/animal	10.7	26
10	9	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 200 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	1 mg/animal	5.0	42
15	10	5	5 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 75 mg de quenodesoxicolato sódico, 75 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	5 mg/animal	3.2	97
	11	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 500 mg de quenodesoxicolato sódico, 250 mg de galato de propilo	Tableta oral en cápsula	1 mg/animal	11.2	27
20	12	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 33.3 mg de quenodesoxicolato sódico, 16.6 mg de galato de propilo (Sin TRIS)	Tableta oral en cápsula	1 mg/animal	0	0

90
Ejemplo 14

En el siguiente estudio canino se profundizó la optimización de la tableta. Los objetivos de este estudio fueron evaluar el rendimiento de la formulación de tabletas del grupo 8 (Ejemplo 13, Tabla 20) como tableta entéricamente revestida (EC) y evaluar la dosificación repetida de esta formulación. El revestimiento entérico aplicado a las tabletas fue una fórmula de Eudragit que se disuelve a pH 5.5 o superior. En la Tabla 21 se indican las formulaciones probadas en este estudio canino. En la Figura 9 se muestra el cronograma de dosificación repetida. Las tabletas entéricamente revestidas se administraron en el día 0, seguido de un período de eliminación de 1 semana. Después del período de eliminación, los animales recibieron dosis adicionales durante los días 7, 8, 9, 10 y 11. En la Figura 10 se muestran los perfiles farmacocinéticos de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en el brazo de dosificación múltiple del estudio.

Tabla 21: Diseño y parámetros farmacocinéticos de tabletas entéricamente revestidas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) después de la dosificación en caninos.

Grupo	Núm. de animales	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	F, (%)	CV a la C _{máx} , (%)
1	5	0.5 mg/mL de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en tampón 50 mM de Tris, 150 mM de manitol, 0.02% de polisorbato 80, pH 8.0	Intravenoso	0.05 mg/kg	100	-
2	5	Tableta entéricamente revestida con 1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo	Tableta oral entéricamente revestida	1 mg/animal	4.6	92

La formulación de tabletas entéricamente revestidas del grupo 2 (Tabla 21), que

incluyó 1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico y 200 mg de galato de propilo, dio lugar a una biodisponibilidad absoluta de 4.6%, pero con alta variabilidad PK de 92%. La dosificación repetida de la tableta entéricamente revestida dio lugar a una biodisponibilidad coherente con una menor variabilidad PK en los días siguientes de dosificación.

Ejemplo 15

El siguiente estudio canino (Tabla 22) se llevó a cabo para confirmar el rendimiento de la formulación del estudio anterior (ejemplo 14, formulación del Grupo 2, Tabla 21) con dosis de 1, 3 y 10 mg del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2). El segundo objetivo fue explorar la influencia en la biodisponibilidad y variabilidad farmacocinética de composiciones de formulación diseñadas en torno a la formulación del Grupo 2 con relaciones y cantidades variables de potenciadores de permeación en una forma de tableta entéricamente revestida. Se probaron las siguientes variables de formulación: relaciones quenodesoxicolato sódico : galato de propilo de 1:1, 1:2, y 1:3; 150, 300 y 450 mg de potenciadores de permeación en una relación 1:2; y dosis de 1, 3 y 10 mg del péptido. Todas las tabletas se recubrieron entéricamente con la fórmula de Eudragit que se disuelve a pH 5.5 y superior.

En la Tabla 22 se describe el diseño y los resultados de este estudio. Se confirmó una biodisponibilidad oral absoluta >4% para la formulación del Grupo 2 (1 mg de péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico y 200 mg de galato de propilo) en una tableta entéricamente revestida. Los resultados muestran que la biodisponibilidad del péptido fue dependiente de la dosis, en 4.2% para una dosis de 1 mg, 15.5% para una dosis de 3 mg, y 7.5% para una dosis de 10 mg. Una menor cantidad de potenciadores de permeación en comparación con la formulación del Grupo 2 (es decir 50 mg de quenodesoxicolato sódico y 100 mg de galato de propilo) aún daba lugar a una biodisponibilidad muy alta de 11.1% para una dosis de 3 mg y 13.5% para una dosis de 10 mg. Por lo tanto, las menores cantidades de potenciador de permeación potenciaron la biodisponibilidad de 10 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2).

Tabla 22: Diseño y parámetros farmacocinéticos de tabletas entéricamente revestidas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) después de la dosificación en caninos.

Grupo	Núm. de animales	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	F, (%)	CV a la C _{máx} , (%)
-------	------------------	--------------------	---------------------	--	--------	--------------------------------

5

10

15

20

25

30

35

1	3	MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	Intravenoso	0.05 mg/kg	100	-
2	5	Tableta entéricamente revestida: 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo	Tableta oral	3 mg/animal	15.5	86
3	5	Tableta entéricamente revestida: 10 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo	Tableta oral	10 mg/animal	7.53	118.9
4	5	Tableta entéricamente revestida: 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 75 mg de quenodesoxicolato sódico, 225 mg de galato de propilo	Tableta oral	3 mg/animal	7.52	88.8
5	7	Tableta entéricamente revestida: 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo	Tableta oral	3 mg/animal	11.1	100.1
6	7	Tableta entéricamente revestida: 10 mg de	Tableta oral	10 mg/animal	13.5	94.1

5

10

15

20

25

30

35

		MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo				
7	5	Tableta entéricamente revestida: 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 150 mg de quenodesoxicolato sódico, 300 mg de galato de propilo	Tableta oral	3 mg/animal	7.53	80.9
8	5	Tableta entéricamente revestida: 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 150 mg de quenodesoxicolato sódico, 150 mg de galato de propilo	Tableta oral	3 mg/animal	6.62	73.7
9	5	Tableta entéricamente revestida: 1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo	Tableta oral	1 mg/animal	4.22	14.1
10	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo	Tableta oral	1 mg/animal	1.11	94.7
11	5	1 mg de MEDI7219 (SEQ	Tableta oral	1 mg/animal	4.78	57.6

		ID NO:2), 100 mg de quenodesoxicolato sódico, 200 mg de galato de propilo				
--	--	---	--	--	--	--

5

Ejemplo 16

Se prepararon diez diferentes formulaciones particuladas de varias unidades (MUP) (Tabla 23) con el uso de potenciadores de permeación y el péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2). El proceso de fabricación de las formulaciones MUP fue el siguiente. Se preparó una solución del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2), quenodesoxicolato sódico y galato de propilo en agua y se roció sobre esferas de azúcar en un aplicador de lecho fluidizado Mini Glatt. Después del secado, las esferas de azúcar revestidas con el péptido y los potenciadores de permeación se revistió para formar las composiciones descritas en la Tabla 23. En la Tabla 23 se proporcionan detalles del diseño y los resultados de este estudio canino.

Tabla 23: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) dosificadas por vía oral en caninos.

Grupo	Núm. de animales	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	F, (%)	CV a la C _{máx} , (%)
1	5	MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 9 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 88 mg de quenodesoxicolato sódico, 190 mg de galato de propilo, EC pH 5.5	Cápsula oral	9 mg/animal	1.30	126.5
2	5	MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 9 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 88 mg de	Cápsula oral	9 mg/animal	2.54	98.4

35

5

10

15

20

25

30

35

		quenodesoxicolato sódico, 190 mg de galato de propilo, pH 7.0 EC				
3	5	MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), MUP de 9 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 88 mg de quenodesoxicolato sódico, 190 mg de galato de propilo, 10% de polímero mucoadhesivo Carbopol 71G + 25% EC pH 5.5	Cápsula oral	9 mg/animal	0.393	91.9
4	5	MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 9 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 88 mg de quenodesoxicolato sódico, 190 mg de galato de propilo, 10% de polímero mucoadhesivo Carbopol 71G + 25% pH 7.0 EC	Cápsula oral	9 mg/animal	0.582	87.4
5	5	MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 9 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 88 mg de quenodesoxicolato	Cápsula oral	9 mg/animal	0.124	30.2

5			sódico, 190 mg de galato de propilo, 10% de polímero mucoadhesivo Polycarbophill AA + 25% EC pH 5.5				
10	6	5	MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 9 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 88 mg de quenodesoxicolato sódico, 190 mg de galato de propilo, 10% de polímero mucoadhesivo Polycarbophill AA + 25% pH 7.0 EC	Cápsula oral	9 mg/animal	0.572	64.1
15							
20	7	5	MUP de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 9 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 88 mg de quenodesoxicolato sódico, 190 mg de galato de propilo, +10% de Eudragit(RL+RS) + 25% EC pH 5.5	Cápsula oral	9 mg/animal	0.537	NE
25							

Ejemplo 17

30 En el siguiente estudio canino se evaluó el biocomportamiento de una composición de formulación bioadhesiva y de liberación controlada del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2). La Tabla 24 proporciona los detalles de formulación de este estudio. Se comprobó que los datos de exposición intravenosa eran coherentes en los estudios anteriores y se usaron para el

35 cálculo de la biodisponibilidad oral absoluta

Tabla 24: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones de tabletas bioadhesivas y de liberación controlada de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en caninos.

5	Grupo	Núm. de animales	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	F, (%)	CV, a la C _{máx} (%)
10	1	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 2.5% de Carbopol 71G, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	3 mg/perro	9.86	80.2
15	2	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 5% de Carbopol 71G, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	3 mg/perro	8.86	75.6
20	3	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 2.5% de Carbopol 71G, revestimiento entérico pH 7.0	Oral	3 mg/perro	4.23	114.4
25							
30	4	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 5% de Carbopol 71G, revestimiento entérico pH 7.0	Oral	3 mg/perro	7.93	88.6
35	5	5	3 mg de MEDI7219	Oral	3 mg/perro	2.87	97.7

5			(SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 12% de Eudragit RSPO, revestimiento entérico pH 5.5				
10	6	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 18% de Eudragit RSPO, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	3 mg/perro	2.25	42.5
15	7	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, revestimiento entérico pH 5.5 (Formulación A del estudio núm. 1468-067)	Oral	3 mg/perro	7.81	88.8

20 Como se muestra en la Tabla 24, las formulaciones que contenían Carbopol 71G funcionaron comparablemente bien respecto de las tabletas entéricamente revestidas de liberación inmediata, mientras que las formulaciones de liberación sostenida de Eudragit RSPO no funcionaron bien.

25 La liberación controlada también puede lograrse mediante la adición de otros excipientes de liberación controlada. Por ejemplo, en las tabletas puede usarse Carbopol 971P en niveles de 0.3 a 3.0%. El revestimiento entérico que se disuelve a pH 5.5 o pH 7.0, por ejemplo, puede utilizarse para el control preciso del sitio intestinal donde comienza la disolución del revestimiento entérico.

30 Ejemplo 18

En el siguiente estudio canino, que se diseñó para optimizar las composiciones de formulación de tabletas entéricamente revestidas, se realizó un ajuste fino de las formulaciones de MEDI7219 (SEQ ID NO:2):

- 35 - Evaluar el rendimiento de menores cantidades de dosis de PE de 150 y 75 mg

- Evaluar la influencia de la dosis del péptido MEDI7219 (SEQ ID NO:2) de 3 y 6 mg: entender si hay una tendencia a la concentración del péptido entre 3 y 10 mg
- Evaluar la influencia del pH del revestimiento entérico, 5.5 o 7.0, en la biodisponibilidad
- 5 - Evaluar el papel de la base Tris en la solubilidad y biodisponibilidad del péptido
- Evaluar el papel de la liberación controlada y cantidad de componente MA en tabletas de menores dosis de PE (Pending DOE 2)

Los resultados de la Tabla 25 muestran que la reducción de la dosis de los potenciadores de permeación de 150 mg a 75 mg también redujo la biodisponibilidad oral absoluta (F%). El nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) (3 mg frente a 6 mg) no tuvo efecto en la F% para la cantidad de potenciador de permeación de 150 mg. No hubo una tendencia clara que muestre el efecto del contenido de la base Tris en la F%. El pH del revestimiento entérico (5.5 frente a 7.0) no pareció tener un efecto marcado en la F% mientras se mantenían constantes otras variables de la formulación en esta condición de estudio. La mayor cantidad de Carbopol 71G (es decir, 5%) no pareció tener el efecto aparente en la F%; sin embargo, se observó una mayor variabilidad con las tabletas de liberación sostenida. Se comprobó que los datos de exposición intravenosa eran coherentes en los estudios anteriores y se usaron para el cálculo de la biodisponibilidad oral absoluta

20

25

30

35

Tabla 25: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones de tabletas bioadhesivas y de liberación controlada de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en caninos.

5	Grupo	Núm. de machos	Composición de la formulación de tabletas entéricas, por animal en grupo	Nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) mg/animal	Dosis del PE, mg/animal	Base Tris, mg/grupo	CR, %	pH del revestimiento entérico	Tabletas / animal	F, (%)	CV a la C _{máx} , (%)
10	1	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 18.8 mg de base Tris, EC pH 5.5	3	150	18.8	-	5.5	1	6.15	51.2
15	2	5	6 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 18.8 mg de base Tris, EC pH 5.5	6	150	18.8	-	5.5	1	6.76	91.1
20	3	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 18.8	3	150	18.8	-	7.0	1	4.97	90.8

5			mg de base Tris, EC pH 7.0								
	4	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg de quenodesoxicolato sódico, 50 mg de galato de propilo, 9.4 mg de base Tris, EC pH 5.5	3	75	9.4	-	5.5	1	1.22	69.2
	5	5	6 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 25 mg de quenodesoxicolato sódico, 50 mg de galato de propilo, 9.4 mg de base Tris, EC pH 5.5	6	75	9.4	-	5.5	1	3.01	106.1
	6	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 9.4 mg de base Tris, EC pH 5.5	3	150	9.4 (1/2)	-	5.5	1	10.2	73.9
20	7	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 4.7 mg de base Tris, EC pH 5.5	3	150	4.7 (1/4)	-	5.5	1	4.90	91.9

5

10

15

8	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 9.4 mg de base Tris, EC pH 7.0	3	150	9.4 (1/2)	-	7.0	1	2.54	62.1
9	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 18.8 mg de base Tris, 2.5% de Carbopol 71G, EC pH 7.0	3	150	18.8	2.5	7.0	1	6.89	106.8
10	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de quenodesoxicolato sódico, 100 mg de galato de propilo, 18.8 mg de base Tris, 18% de Eudragit RSPO, EC pH 7.0	3	150	18.8	18	7.0	1	5.54	122.6

102

103
Ejemplo 19

En el siguiente estudio canino (perros Beagle) se realizó un ajuste fino de las formulaciones de MEDI7219 (SEQ ID NO:2). El objetivo fue estudiar la influencia en el biocomportamiento de la composición de formulación de tabletas entéricamente revestidas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) con o sin base Tris. En la Tabla 26 se proporciona el diseño y los resultados del estudio.

Tabla 26: Diseño del estudio.

10	Grupo	Núm. de machos	Artículo de prueba de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y niveles de dosis del PE por animal en el grupo	Vía de dosificación	Nivel de dosis de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	Cantidad de la dosis	F, (%)	CV a la C _{máx} , %
15	1	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de Na CDC, 100 mg de PG, 19.1 mg de Tris, revestimiento entérico pH 5.5 - recién preparadas	Oral	3 mg/perro	1 tableta / perro	12.3	130.0
20	2	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de Na CDC, 100 mg de PG, 0.0 mg de Tris, revestimiento entérico pH 5.5 - recién preparadas	Oral	3 mg/perro	1 tableta / perro	5.2	86.5
25	4	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de Na CDC, 100 mg de PG, 19.1 mg de Tris, revestimiento entérico pH 5.5, expuestas a 40	Oral	3 mg/perro	1 tableta / perro	3.8	97.5
30								
35								

		°C/75% HR durante 2 semanas					
5	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de Na CDC, 100 mg de PG, 0.0 mg de Tris, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	3 mg/perro	1 tableta / perro	9.6	75.5

Este estudio indicó que las tabletas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) sin base Tris aún dan lugar a una biodisponibilidad oral significativa. Las tabletas recién preparadas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) con Tris dan lugar a la mayor biodisponibilidad de 12.4% en comparación con las tabletas sin Tris de 5.2%. Las tabletas con Tris sometidas a estrés dieron lugar a una menor biodisponibilidad de 3.8%; pero sin Tris, la biodisponibilidad es 9.6%. Se comprobó que los datos de exposición intravenosa eran coherentes en los estudios anteriores y se usaron para el cálculo de la biodisponibilidad oral absoluta

Ejemplo 20

En el siguiente estudio canino, que se diseñó para comparar diferentes péptidos y sistemas de administración de tabletas en composiciones de formulación de tabletas entéricamente revestidas administradas por vía oral, se estudiaron formulaciones de MEDI7219 (SEQ ID NO:2). El estudio se diseñó para:

- Evaluar los parámetros farmacocinéticos de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) formulado en tabletas entéricamente revestidas con N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato sódico (SNAC), entéricamente revestidas con caprato sódico, y entéricamente revestidas con Na CDC/PG después de la administración oral a perros Beagle; y
- Evaluar los parámetros farmacocinéticos de un péptido de SEQ ID NO:10 formulado en tabletas entéricamente revestidas con SNAC y entéricamente revestidas con Na CDC/PG después de la administración oral a perros Beagle.

Los resultados de la Tabla 27 muestran que la mejor biodisponibilidad de MEDI7219 se demostró con la plataforma de la tableta de control entéricamente revestida con Na CDC/PG: F% de 5.92 y variabilidad PK de 54.2%. Las tabletas entéricamente revestidas con caprato de Na mostraron una F de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) comparable de 4.46% y una

variabilidad PK de 58.6% con respecto a la plataforma Na CDC/PG. El péptido de SEQ ID NO:10 mostró una F oral de 1.93%, una variabilidad PK de 52.3%, y un mayor $T_{1/2}$ que MEDI7219 (SEQ ID NO:2) (33 h frente a 10 h), dando lugar a una mayor AUC (23700 frente a 13500 ng·h/mL) en una formulación similar. El SNAC proporcionó una F% respecto de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) de 1.1% y proporcionó una F% respecto del péptido de SEQ ID NO:10 de 0.61% . Se comprobó que los datos de exposición intravenosa eran coherentes en los estudios anteriores y se usaron para el cálculo de la biodisponibilidad oral absoluta en este estudio.

Tabla 27: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones de tabletas entéricamente revestidas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y SEQ ID NO:10 en caninos.

Grupo	Núm. de machos	Artículo de prueba de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y SEQ ID NO:10 y niveles de dosis del PE por animal en el grupo	Vía de dosificación	Nivel de dosis del péptido	Cantidad de la dosis	F, (%)	CV a la $C_{máx}$, %
1	5	20 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 300 mg de SNAC, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	20 mg/perro	2 tabletas / perro	1.10	69.8
2	5	20 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 300 mg de Na Caprate, revestimiento entérico pH 5.5 (22% de manitol)	Oral	20 mg/perro	2 tabletas / perro	4.46	58.6
3	5	20 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 38.2 mg de Tris, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	20 mg/perro	2 tabletas / perro	5.92	54.2
4	5	20 mg de SEQ ID NO:10, 300 mg de SNAC,	Oral	20 mg/perro	2 tabletas	0.61	69.0

		revestimiento entérico pH 5.5			/ perro		
5	5	20 mg de SEQ ID NO:10, 100 mg de Na CDC, 200 mg de PG, 38.2 mg de Tris, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	20 mg/perro	2 tabletas / perro	1.93	52.3

Ejemplo 21

El quenodesoxicolato sódico puede estar presente si se forma un polimorfo cristalino diferente dependiendo del solvato y los procedimientos de preparación, donde los polimorfos A y B son las formas hidratadas más comunes. El siguiente estudio canino se diseñó para evaluar la influencia de los polimorfos A y B del quenodesoxicolato sódico (Na CDC) en los parámetros farmacocinéticos de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) formulado en tabletas entéricamente revestidas después de la administración oral a perros Beagle.

Los resultados de la Tabla 28 muestran que las tabletas del polimorfo A del Na CDC dieron lugar a parámetros farmacocinéticos similares de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) ($F=2.34\%$, $CV=76.4\%$) en comparación con las tabletas del polimorfo B ($F=1.79\%$, $CV=56.0\%$). Un cambio del polimorfo A al polimorfo B o viceversa no debería dar lugar a diferencias significativas en el biocomportamiento. En las formulaciones descritas en esta divulgación pueden usarse otras formas polimórficas.

Tabla 28: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones de tabletas entéricamente revestidas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en caninos.

<u>Grupo</u>	<u>Núm. de machos</u>	<u>Artículo de prueba de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y niveles de dosis del PE por animal en el grupo</u>	<u>Vía de dosificación</u>	<u>Nivel de dosis del péptido</u>	<u>Cantidad de la dosis</u>	<u>F% promedio</u>	<u>C_{máx} promedio (ng/mL)</u>	<u>CV a la C_{máx}, %</u>
1	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de Na CDC polimorfo A, 100 mg de PG, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	3 mg/perro	1 tableta/perro	2.34	69.6	76.4
2	5	3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de Na CDC polimorfo B, 100 mg de PG, revestimiento entérico pH 5.5	Oral	3 mg/perro	1 tableta/perro	1.79	47.6	56.0

108
Ejemplo 22

En el siguiente estudio canino se estudiaron las formulaciones de MEDI7219 (SEQ ID NO:2); el estudio se diseñó para:

- Explorar la influencia de composiciones de formulación con relaciones variables de quenodesoxicolato sódico (Na CDC) a galato de propilo (PG); y
- Explorar la influencia de la cantidad de potenciadores de permeación (PE) y la dosis de MEDI7219 en una tableta entéricamente revestida en la biodisponibilidad y variabilidad PK después de la administración oral a perros Beagle.

Los resultados de la Tabla 29 muestran que una menor relación Na CDC:PG en tabletas con 150 mg de PE tuvo una buena biodisponibilidad de MEDI7219 en perros: una formulación con una relación Na CDC:PG de 2:1 dio lugar a una F ~7%, mientras que una formulación con una relación Na CDC:PG de 1:2 dio lugar a una F ~6%. Una tableta con una relación Na CDC:PG de 6.5:1 (130 mg de Na CDC, 20 mg de PG) aún proporcionaba una buena F ~4% de MEDI7219. Las tabletas con 150 mg de Na CDC y sin PG mostraron una F ~2%. Las tabletas de menor peso que contenían 75 mg de PE, 65 mg de Na CDC:10 mg de PG (relación 6.5:1), mostraron exposiciones de F ~1 hasta 2 %.

Tabla 29: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones de tabletas entéricamente revestidas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en caninos.

Grupo	Núm. de machos	Artículo de prueba de MEDI7219 y niveles de dosis del PE por animal en el grupo	Vía de dosificación	Nivel de dosis de MEDI-7219, mg/animal	Niveles de dosis del PE, mg/animal Na CDC : PG	%F	C _{máx} (ng/mL)	CV a la C _{máx} , %
1	5	Tableta EC con 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 50 mg de Na CDC, 100 mg de PG	Oral	3	50 : 100 1 : 2	5.99	208	111.0
2	5	Tabletas EC de 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 100 mg de Na	Oral	3	100 : 50 2 : 1	6.58	214	75.3

5

10

15

		CDC, 50 mg de PG						
3	5	Tabletas EC de 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 130 mg de Na CDC, 20 mg de PG	Oral	3	130 : 20 6.5 : 1	3.85	128	41.8
4	5	Tabletas EC de 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 150 mg de Na CDC, 0 mg de PG	Oral	3	150 : 0 X : 0	1.70	45.3	98.1
5	5	Tabletas EC de 3 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 65 mg de Na CDC, 10 mg de PG	Oral	3	65 : 10 6.5 : 1	1.59	70.3	86.5
6	5	Tabletas EC de 10 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), 65 mg de Na CDC, 10 mg de PG	Oral	10	65 : 10 6.5 : 1	1.25	138	77.8

Ejemplo 23

20

En el siguiente estudio canino, que se diseñó para explorar composiciones de formulación en torno a la relación 6.5:1 de quenodesoxicolato de Na (Na CDC) a galato de propilo (PG) en tabletas entéricamente revestidas se estudiaron las formulaciones de MEDI7219 (SEQ ID NO:2).

25

30

35

Los resultados de la Tabla 30 muestran que en una relación 4:1, 120 mg de Na CDC y 30 mg de PG, las tabletas de 3 mg de MEDI7219 lograron una F de MEDI7219 ~5.7% con una variabilidad PK (CV) a la $C_{\text{máx}}$ de 52.8%. En una relación 14:1 de Na CDC:PG, 140 mg de Na CDC y 10 mg de PG, las tabletas de 3 mg de MEDI7219 lograron una biodisponibilidad de MEDI7219F en perros $F \sim 4.6\%$ con una variabilidad PK a la $C_{\text{máx}}$ de 84.4%. En una relación 29:1 de Na CDC:PG, 145 mg de Na CDC y 5 mg de PG, las tabletas de 3 mg de MEDI7219 lograron una biodisponibilidad de MEDI7219F en perros $F \sim 3.8\%$ con una variabilidad PK a la $C_{\text{máx}}$ de 135.3%. En una formulación sin PG, que contenía 150 mg de Na CDC las tabletas lograron una $F \sim 0.6\%$.

Tabla 30: Diseño y parámetros farmacocinéticos de formulaciones de tabletas entéricamente revestidas de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) en caninos.

5 <
--

111
Ejemplo 24

En las Tablas 31-36 se muestran formulaciones orales ilustrativas para administración a humanos. Estas composiciones pueden prepararse con flexibilidad para ajustar la dosis del péptido, la dosis del potenciador de permeación, y el peso de la tableta. El peso de la tableta y la cantidad de tabletas dadas a un paciente humano pueden ajustarse para lograr las dosis requeridas capaces de desencadenar la respuesta farmacodinámica deseada. En la Figura 12 se muestra el espacio y los rangos de diseño de la formulación clínica.

En la Figura 13 se muestra otro espacio de diseño de la formulación clínica. En este espacio de diseño de la formulación clínica, los rangos del péptido de MEDI7219 de 0.5 a 36 mg se estudian con los rangos del potenciador de permeación desde 100 mg de Na CDCA con 200 mg de PG hasta 600 mg de Na CDCA con 1200 mg de PG. En este estudio, la relación de potenciadores de permeación se mantiene en una relación constante de 1:2, y se dosifican hasta seis tabletas. Las tabletas están entéricamente revestidas y contienen una base Tris. Después de lograr exposiciones confiables con MEDI7219 en tabletas entéricamente revestidas con base Tris a niveles dados de péptido y potenciador de permeación, se evalúan las tabletas entéricamente revestidas sin base Tris y tabletas entéricamente revestidas de liberación controlada con o sin base Tris.

Tabla 31: Ejemplos de composiciones de tabletas entéricamente revestidas de liberación inmediata.

Ingrediente	Función	Composición , %	Rango bajo del péptido, mg/tableta	Rango intermedio del péptido, mg/tableta	Rango clínico alto del péptido, mg/tablet a
Potencia nominal de la tableta del péptido, mg	Activo	0.0256 – 7.36	0.125	4.5	36
Quenodesoxicolato sódico	Potenciador de permeación	20.50	100.0	100.0	100.0
Galato de propilo	Potenciador	40.90	200.0	200.0	200.0

		de permeación				
5	Manitol	Carga, diluyente	6.8 – 10.57	94.7	89.6	51.8
	Base Tris	Agente estabilizante del pH	0.00 - 7.41	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2
10	Crospovidona, Kollidon CL	Disgregante	5.81	28.4	28.4	28.4
	Aerosil 300	Deslizante	1.00	4.9	4.9	4.9
	Estearil fumarato sódico	Lubricante	5.00	24.4	24.4	24.4
	Tableta total:	Tableta oral	100.00	488.8	488.8	488.8
15	Fórmula de Eudragit	Revestimiento o entérico	ganancia de peso +12.5%	61.2	61.2	61.2
	Tableta total con revestimiento entérico	Tableta EC	100	550.0	550.0	550.0

20

Las formulaciones orales ilustrativas pueden incluir rangos del péptido de 0.25 a 36 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y potenciadores de permeación en rangos desde 100 mg de quenodesoxicolato sódico (Na CDC) y 200 mg de galato de propilo (PG) hasta 800 mg de quenodesoxicolato sódico y 1600 mg de galato de propilo. La relación de los potenciadores de permeación Na CDC:PG puede ser 1:2. Puede usarse una base Tris y excipientes de liberación controlada (p. ej., Carbopol 71G 1-10% y Carbopol 971P 0.3-3%) .

25

Tabla 32: Ejemplos adicionales de composiciones de tabletas entéricamente revestidas de liberación inmediata.

30

Ingrediente	Función	Composición, %	Rango bajo del péptido, mg/tablet	Rango intermedio del péptido,	Rango clínico alto del péptido,
-------------	---------	----------------	-----------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

35

			a	mg/tableta	mg/tableta	
5	Potencia nominal de la tableta del péptido, mg	Activo	0.0256 – 7.36	0.125	4.5	36
10	Quenodesoxicolato sódico	Potenciador de permeación	20.50 – 61.4	100.0 – 300.0	100.0 – 300.0	100.0 – 300.0
	Galato de propilo	Potenciador de permeación	40.90 – 0.0	200.0 – 0.0	200.0 – 0.0	200.0 – 0.0
15	Manitol	Carga, diluyente	6.8 – 10.57	94.7	89.6	51.8
	Base Tris	Agente estabilizante del pH	0.00 - 7.41	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2	0.0 - 36.2
20	Crospovidona, Kollidon CL	Disgregante	5.81	28.4	28.4	28.4
	Aerosil 300	Deslizante	1.00	4.9	4.9	4.9
25	Estearil fumarato sódico	Lubricante	5.00	24.4	24.4	24.4
	Tableta total:	Tableta oral	100.00	488.8	488.8	488.8
30	Fórmula de Eudragit	Revestimient o entérico	ganancia de peso +12.5%	61.2	61.2	61.2
	Tableta total con revestimiento entérico	Tableta EC	100	550.0	550.0	550.0

Otras formulaciones orales ilustrativas pueden incluir rangos del péptido de 0.25 a 36 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y potenciadores de permeación en rangos desde 100 - 300 mg de quenodesoxicolato sódico (Na CDC) y 200 - 0 mg de galato de propilo (PG) en tabletas

que contienen 300 mg de potenciadores de permeación, hasta 800 - 2400 mg de quenodesoxicolato sódico y 1600 - 0 mg de galato de propilo en tabletas que contienen una cantidad total de 2400 mg de potenciadores de permeación. La relación de los potenciadores de permeación Na CDC:PG puede ser 1:2 a X:0 en tabletas que no contienen galato de propilo. Puede usarse una base Tris y excipientes de liberación controlada (p. ej., Carbopol 71G 1-10% y Carbopol 971P 0.3-3%).

Tabla 33: Ejemplos de composiciones en tabletas de 4.5 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), de liberación controlada e inmediata y Carbopol 971P (potencia nominal de 4.5 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)).

Ingrediente	Peso (mg) por tableta		
	Tabletas de liberación inmediata	Tabletas de liberación controlada	
		0.3 % de Carbopol 971P	3.0 % de Carbopol 971P
MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	5.4*	5.4	5.4
Quenodesoxicolato sódico	100.0	100.0	100.0
Galato de propilo	200.0	200.0	200.0
Manitol	101.8-138	88.1-124.3	75.0-111.2
Base Tris	0-36.2	0-36.2	0-36.2
Carbopol 971P	-	1.5	14.6
Crospovidona	28.4	28.4	28.4
Aerosil	4.9	4.9	4.9
Estearil fumarato sódico	12.2	24.4	12.2
Peso total (mg)	488.8	488.8	488.8
Peso de la tableta revestida EC	550.0	550.0	550.0

Tabla 34: Ejemplos adicionales de composiciones en tabletas de 4.5 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2), de liberación controlada e inmediata y Carbopol 971P (potencia nominal de 4.5 mg de MEDI7219 (SEQ ID NO:2)).

Ingrediente	Peso (mg) por tableta		
	Tabletas de liberación inmediata	Tabletas de liberación controlada	
		0.3 % de Carbopol 971P	3.0 % de Carbopol 971P

	MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	5.4*	5.4	5.4
	Quenodesoxicolato sódico	100.0 - 300.0	100.0 - 300.0	100.0 - 300.0
	Galato de propilo	200.0 - 0.0	200.0 - 0.0	200.0 - 0.0
	Manitol	101.8-138	88.1-124.3	75.0-111.2
5	Base Tris	0-36.2	0-36.2	0-36.2
	Carbopol 971P	-	1.5	14.6
	Crospovidona	28.4	28.4	28.4
	Aerosil	4.9	4.9	4.9
	Estearil fumarato sódico	12.2	24.4	12.2
10	Peso total (mg)	488.8	488.8	488.8
	Peso de la tableta revestida EC	550.0	550.0	550.0

15 Tabla 35: Composiciones ilustrativas de tabletas entéricamente revestidas (EC) de liberación inmediata y entéricamente revestidas de liberación controlada (EC-CR).

	Ingrediente	Composición, % para tabletas EC de 488.8 mg	Composición, % para tabletas EC-CR de 488.8 mg
20	Péptido	0.256 - 7.364	0.256 - 7.364
	Quenodesoxicolato sódico	20.5	20.5
25	Galato de propilo	40.9	40.9
	Manitol	6.833 - 18.903	6.833 - 18.903
	Base Tris	0.0 - 7.815	0.0 - 7.815
30	Crospovidona, Kollidon CL	5.81	5.81
	Carbopol	0	0.3 - 10
	Aerosil 300	1	1
35	Estearil	2.00 - 10.00	2.00 - 10.00

	116	
	fumarato sódico	
	Tableta total:	101
	Fórmula de Eudragit	ganancia de peso +12.5%
5	Tableta total con revestimiento entérico	100

10 Tabla 36: Composiciones ilustrativas adicionales de tabletas entéricamente revestidas (EC) de liberación inmediata y entéricamente revestidas de liberación controlada (EC-CR).

	Ingrediente	Composición, % para tabletas EC de 488.8 mg	Composición, % para tabletas EC-CR de 488.8 mg
	Péptido	0.256 - 7.364	0.256 - 7.364
	Quenodesoxicolato sódico	20.5 - 61.4	20.5 - 61.4
15	Galato de propilo	40.9 - 0	40.9 - 0
20	Manitol	6.833 - 18.903	6.833 - 18.903
	Base Tris	0.0 - 7.815	0.0 - 7.815
25	Crospovidona, Kollidon CL	5.81	5.81
	Carbopol	0	0.3 - 10
	Aerosil 300	1	1
	Estearil fumarato sódico	2.00 - 10.00	2.00 - 10.00
30	Tableta total:	101	101
	Fórmula de Eudragit	ganancia de peso +12.5%	ganancia de peso +12.5%

35

Tableta total con revestimiento entérico	117	
	100	100

5

En la Tabla 37 se muestran fórmulas de composiciones ilustrativas con revestimiento entérico de Eudragit para (i) tabletas entéricamente revestidas (pH 5.5) de liberación inmediata y tabletas entéricamente revestidas (pH 7.0) de liberación controlada.

10 Tabla 37: Tablet as de la composición de fórmulas de revestimiento entérico (EC) de Eudragit.

Ingrediente	Función	Composición, %	Notas
Eudragit	Revestimiento entérico	85.5	En peso seco del polímero
PlasACRYL	Plastificante del revestimiento entérico	14.5*	PlasACRYL™ HTP20 es una suspensión acuosa al 20% que contiene el agente antiadherente monoestearato de glicerol (GMS), el plastificante citrato de trietilo (TEC) y el emulsionante polisorbato 80

15

20

*En peso seco de los componentes

Ejemplo 25

En el ejemplo siguiente, el estearato de magnesio (1%) se reemplazó con estearil fumarato sódico al 5%. El Carbopol 71G no dio la liberación deseada del activo en presencia de estearil fumarato sódico y, por lo tanto, se reemplazó con Carbopol 971P grado polvo. Se necesitó menos Carbopol 971P (0.3 y 1%) para lograr el mismo perfil de liberación que con Carbopol 71G (2.5 y 5%). Las tabletas se prepararon con un peso de 488.8 mg. En las Tablas 38 y 39 se proporcionan ejemplos de composiciones de tabletas. En la Figura 11 se proporcionan perfiles de disolución ilustrativos.

25

30

Tabla 38: Composiciones ilustrativas de tabletas de liberación controlada de MEDI7219 (SEQ ID NO:2).

Ingrediente	Composición, mg/tableta	Composición, mg/tableta
-------------	-------------------------	-------------------------

35

	(0.3% de Carbopol)	(1% de Carbopol)
MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	6	6
Quenodesoxicolato de Na	100	100
Galato de propilo	200	200
Manitol	87.9	84.6
Base Tris	36.2	36.2
Carbopol 971P	1.5	4.8
Crospovidona, Kollidon CL	28.4	28.4
Aerosil 300	4.8	4.8
Estearil fumarato sódico	24	24
Tableta total:	488.8	488.8

Tabla 39: Composiciones ilustrativas adicionales de tabletas de liberación controlada de MEDI7219 (SEQ ID NO:2).

Ingrediente	Composición, mg/tableta (0.3% de Carbopol)	Composición, mg/tableta (1% de Carbopol)
MEDI7219 (SEQ ID NO:2)	6	6
Quenodesoxicolato de Na	100 - 300	100 - 300
Galato de propilo	200 - 0	200 - 0
Manitol	87.9	84.6
Base Tris	36.2	36.2
Carbopol 971P	1.5	4.8
Crospovidona, Kollidon CL	28.4	28.4
Aerosil 300	4.8	4.8
Estearil fumarato sódico	24	24
Tableta total:	488.8	488.8

Ejemplo 26

La preparación de la tableta se realiza como se resume en la Figura 4. Se pesan todos los ingredientes necesarios para preparar la cantidad requerida de tabletas. Los pesos del deslizante (Aerosil) se dividen en 0.33% y 0.66%, y los pesos del lubricante (estearil fumarato sódico) se dividen en 2% y 3%. Todos los ingredientes se pasan a través de un

tamiz de EE. UU. tamaño 34 (abertura de 0.500 mm). Se pesa el MEDI7219 (SEQ ID NO:2) y manitol (10 veces el MEDI7219 (SEQ ID NO:2)) y se pasan por el tamiz núm. 60 (abertura de 0.250 mm). Se raspa y golpea suavemente con una espátula para recuperar el material atascado. Se pesa la cantidad restante de manitol y se pasa a través del mismo tamiz núm. 60 para arrastrar de este la totalidad del MEDI7219 (SEQ ID NO:2). Se pesan el galato de propilo, la base Tris y Pruv (intragranular), se pasan por el tamiz núm. 35 y se mezclan durante 10 minutos con la combinación anterior del paso 2 en un mezclador Turbula. Se pesan el quenodesoxicolato sódico, crospovidona y Aerosil® (intragranular), se pasan a través del tamiz núm. 35 y se mezclan durante 10 minutos con la combinación anterior en un mezclador Turbula. La granulación seca se realiza comprimiendo la combinación con una máquina de comprimidos y usando la misma cantidad de fuerza cada vez que se prepara un comprimido. Para la precompresión puede usarse una máquina de comprimidos de liberación inmediata que tiene un diámetro de 12 mm. El espesor de las preformas es aproximadamente 5 mm y la dureza es aproximadamente 20 N. Después de la compresión para la granulación seca, la preforma comprimida se pasa a través de un tamiz de EE. UU. con abertura de 1 mm. Se pesa el Aerosil (extragranular), se pasa por el tamiz núm. 35 y se mezcla durante 5 minutos con la combinación anterior en un mezclador Turbula. Se pesa el Pruv (extragranular), se pasa por el tamiz núm. 35 y finalmente se mezcla durante 30 minutos con la combinación anterior en un mezclador Turbula. Las tabletas se preparan con un peso de tableta de 488.8 mg usando punzones cóncavos ovalados de 8 x 15 mm, o de 244.4 mg usando punzones cóncavos ovalados de 6 x 11 mm. Se aplica presión para comprimir la fuerza a fin de lograr una dureza de 40-50 N.

Para la preparación de tabletas entéricamente revestidas de liberación controlada (EC-CR), el polímero de liberación controlada (Carbopol) se añade junto con el quenodesoxicolato sódico, base Tris, Crospovidona, y Aerosil al 0.33% antes de la compactación por rodillo.

En la siguiente Tabla 40 se muestran los parámetros de caracterización y especificación en proceso de la tableta antes de aplicar el revestimiento entérico (tabletas de 488.8 mg).

Tabla 40: Parámetros de caracterización y especificación en proceso de la tableta (tabletas de 488.8 mg).

Atributo	Método	Criterio de aceptación
Dureza (Newtons)	Probador de dureza	40 - 55 N

Espesor (mm)	Calibre Vernier	5.60 - 5.90 mm
Tiempo de disgregación (minutos)	Aparato de disgregación	5 - 17 minutos
Peso de la tableta no revestida (mg)	Balanza de pesada	488.8 mg $\pm$ 5 %
Friabilidad (%)	Balanza de pesada	$\leq$ 1.0 %
Aumento de peso durante el revestimiento	Balanza de pesada	11 – 13 %

En la Figura 5 se muestra un ejemplo de dureza (A) y tiempo de disgregación (B) de una tableta no revestida de 244.4 mg de liberación inmediata en comparación con el espesor creciente de la tableta. La Figura 5C muestra el perfil de liberación acumulativa de tabletas no revestidas.

El revestimiento entérico se realiza con un aplicador de bandeja Vector LDCS3 equipado con una bandeja de 1.3 L. La temperatura de escape se configura en $\leq 31^{\circ}\text{C}$. Una temperatura de entrada configurada en 45°C puede lograr la temperatura de escape deseada. El flujo de aire de entrada se configura en >10 cfm. La velocidad de la bandeja se configura en 8-10 rpm. La velocidad del rociado es aproximadamente 4 g/min. El tiempo de secado una vez que se completó el revestimiento es aproximadamente 3 horas. El aumento de peso de las tabletas revestidas es 11-13%. La siguiente Tabla 41 proporciona una comparación de especificaciones de liberación en proceso de tabletas entéricamente revestidas de 244.4 mg de liberación inmediata y de liberación controlada.

Tabla 41: Comparación de parámetros en proceso (antes del revestimiento entérico) de especificaciones de liberación en proceso de tabletas entéricamente revestidas de 244.4 mg de liberación inmediata y de liberación controlada.

Atributo	Método	Criterio de aceptación		
		CE	0.3 % EC CR	1 % EC CR
Dureza (Newtons)	Probador de dureza	40 – 50 N	40 - 50 N	40 - 50 N
Espesor (mm)	Calibre Vernier	5.17 - 5.66 mm	5.10 - 5.35 mm	5.10 - 5.35 mm
Tiempo de	Aparato de	8.5 - 11 minutos	40 - 50 minutos	70 - 80

	disgregación (minutos)	disgregación			minutos
	Peso de la tableta (mg)	Balanza de pesada	244.4 mg $\pm$ 5 %	244.4 mg $\pm$ 5 %	244.4 mg $\pm$ 5 %
5	Friabilidad (%)	Balanza de pesada	$\leq$ 1.0 %	$\leq$ 1.0 %	$\leq$ 1.0 %
10	Aumento de peso durante el revestimiento (%)	Balanza de pesada	11 - 13 %	11 - 13 %	11 - 13 %

Parámetros de disolución:

- a. Estabilidad en HCl 0.1 N: menos de 5% de activo liberado después de 2 horas
- b. Velocidad de disolución de tabletas EC-IR: No menos de 75% de disolución en 60 minutos
- c. Velocidad de disolución de tabletas EC-CR: 100% de liberación en menos de 4 horas para 1% de Carbopol 71G o 0.3 % de Carbopol 971P y menos de 6 horas para 3% de Carbopol 71G o 1.0 % de Carbopol 971P.

Ejemplo 27

En la Tabla 42 se proporcionan otras tabletas ilustrativas sin Tris para administración en humanos.

Tabla 42:

25	Potencia de la dosis de MEDI7219	NaCDC (mg)	PG (mg)	Relación NaCDC:PG	Carbopol
	3 mg	100	200	1:2	0.9%
	12 mg	100	200	1:2	0.9%
	36 mg	100	200	1:2	0.9%
30	3 mg	150	150	1:1	0.9%
	12 mg	150	150	1:1	0.9%
	36 mg	150	150	1:1	0.9%
35	3 mg	200	100	2:1	0.9%

	12 mg	200	100	2:1	0.9%
	36 mg	200	100	2:1	0.9%
	3 mg	260	40	6.5	0.9%
5	12 mg	260	40	6.5	0.9%
	36 mg	260	40	6.5	0.9%
	3 mg	280	20	14:1	0.9%
	12 mg	280	20	14:1	0.9%
	36 mg	280	20	14:1	0.9%
	3 mg	290	10	29:1	0.9%
10	12 mg	290	10	29:1	0.9%
	36 mg	290	10	29:1	0.9%
	3 mg	299	2	145:1	0.9%
	12 mg	299	2	145:1	0.9%
	36 mg	299	2	145:1	0.9%
	3 mg	300	1		0.9%
15	12 mg	300	1		0.9%
	36 mg	300	1		0.9%
	3 mg	100	200	1:2	0.3%
	12 mg	100	200	1:2	0.3%
	36 mg	100	200	1:2	0.3%
20	3 mg	150	150	1:1	0.3%
	12 mg	150	150	1:1	0.3%
	36 mg	150	150	1:1	0.3%
25	3 mg	200	100	2:1	0.3%
	12 mg	200	100	2:1	0.3%
	36 mg	200	100	2:1	0.3%
	3 mg	260	40	6.5	0.3%
	12 mg	260	40	6.5	0.3%
	36 mg	260	40	6.5	0.3%
30	3 mg	280	20	14:1	0.3%
	12 mg	280	20	14:1	0.3%
	36 mg	280	20	14:1	0.3%
35	3 mg	280	20	14:1	0.3%
	12 mg	280	20	14:1	0.3%
	36 mg	280	20	14:1	0.3%

	3 mg	290	10	29:1	0.3%
	12 mg	290	10	29:1	0.3%
	36 mg	290	10	29:1	0.3%
5	3 mg	299	2	145:1	0.3%
	12 mg	299	2	145:1	0.3%
	36 mg	299	2	145:1	0.3%
	3 mg	300	1		0.3%
	12 mg	300	1		0.3%
	36 mg	300	1		0.3%
10	3 mg	100	200	1:2	1.2%
	12 mg	100	200	1:2	1.2%
	36 mg	100	200	1:2	1.2%
	3 mg	150	150	1:1	1.2%
	12 mg	150	150	1:1	1.2%
	36 mg	150	150	1:1	1.2%
15	3 mg	200	100	2:1	1.2%
	12 mg	200	100	2:1	1.2%
	36 mg	200	100	2:1	1.2%
	3 mg	260	40	6.5	1.2%
	12 mg	260	40	6.5	1.2%
	36 mg	260	40	6.5	1.2%
20	3 mg	280	20	14:1	1.2%
	12 mg	280	20	14:1	1.2%
	36 mg	280	20	14:1	1.2%
	3 mg	290	10	29:1	1.2%
	12 mg	290	10	29:1	1.2%
	36 mg	290	10	29:1	1.2%
25	3 mg	299	2	145:1	1.2%
	12 mg	299	2	145:1	1.2%
	36 mg	299	2	145:1	1.2%
	3 mg	300	1		1.2%
	12 mg	300	1		1.2%
	36 mg	300	1		1.2%
30	3 mg	290	10	29:1	1.2%
	12 mg	290	10	29:1	1.2%
	36 mg	290	10	29:1	1.2%
	3 mg	299	2	145:1	1.2%
	12 mg	299	2	145:1	1.2%
	36 mg	299	2	145:1	1.2%
35	3 mg	300	1		1.2%
	12 mg	300	1		1.2%
	36 mg	300	1		1.2%

36 mg	300	1		1.2%
-------	-----	---	--	------

Ejemplo 28

También se evaluó la eficacia del caprato sódico como potenciador de permeación. Se cree que el caprato sódico, una sal sódica de ácido graso saturado de C10, aumenta la permeabilidad al liberar uniones estrechas. Los estudios *in vivo* en perros demostraron que la biodisponibilidad de MEDI7219 en tabletas entéricamente revestidas que contienen caprato sódico fue comparable con la biodisponibilidad de MEDI7219 en tabletas con NaCDC y galato de propilo. (Véase la Tabla 27 anterior). El caprato sódico y NaCDC/PG también dieron lugar a exposiciones similares de MEDI7219 ($C_{\text{máx}}$ y AUC), semividas similares, y tiempos medianos similares para alcanzar la $C_{\text{máx}}$. Véase la Tabla 43.

Tabla 43: Exposición de MEDI7219 basándose en los componentes de la tableta

Parámetro	300 mg de caprato de Na; 20 mg de MEDI7219	300 mg de Na CDC/PG; 20 mg de MEDI7219
$T_{1/2}$ (h)	10.6 (16.8)	9.76 (13.2)
$T_{\text{máx}}$ (h)	1.5 (1.5-2.0)	1.5 (1.0-4.5)
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	924 (47.5)	1450 (63.2)
$AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL)	10200 (58.6)	13500 (54.3)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)	10200 (58.6)	13500 (54.2)
dn- $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL/mg)	509 (58.6)	676 (54.2)
CL/F (mL/h)	2390 (40.9)	1880 (52.1)
F (%)	4.46 (58.6)	5.92 (54.2)

En la Tabla 44 se proporcionan otras formulaciones ilustrativas de tabletas de caprato sódico

Tabla 44: Formulaciones de MEDI7219 basadas en caprato sódico

Grupo	Núm. de machos	Niveles de dosis de MEDI7219 y PE por tableta	Nivel de dosis del péptido	Nivel de dosis de caprato de Na	Cantidad de la dosis
1	5	1.0 mg de MEDI7219 150 mg de caprato de Na revestimiento entérico pH 5.5	1 mg/perro	150 mg/perro	1 tableta/perro
2	5	1.0 mg de MEDI7219	3	450 mg/perro	3

		150 mg de caprato de Na revestimiento entérico pH 5.5	mg/perro		tabletas/perro
5	3	3.0 mg de MEDI7219 150 mg de caprato de Na revestimiento entérico pH 5.5	3 mg/perro	150 mg/perro	1 tableta/perro
	4	3.0 mg de MEDI7219 150 mg de caprato de Na revestimiento entérico pH 5.5	6 mg/perro	300 mg/perro	2 tabletas/perro
10	5	3.0 mg de MEDI7219 150 mg de caprato de Na revestimiento entérico pH 5.5	9 mg/perro	450 mg/perro	3 tabletas/perro
	6	10.0 mg de MEDI7219 150 mg de caprato de Na revestimiento entérico pH 5.5	10 mg/perro	150 mg/perro	1 tableta/perro
15	7	3.0 mg de MEDI7219 150 mg de caprato de Na revestimiento entérico pH 7.0 0.9% de Carbopol	3 mg/perro	150 mg/perro	1 tableta/perro
20	8	3.0 mg de MEDI7219 50 mg de Na CDC 100 mg de PG revestimiento entérico pH 5.5	3 mg/perro	150 mg/perro	1 tableta/perro

25 En la Figura 14 se muestra el espacio y los rangos de diseño de la formulación clínica para tabletas entéricamente revestidas ilustrativas que comprenden caprato sódico para administración a humanos.

* * *

30 La descripción anterior de las realizaciones específicas revelará completamente la naturaleza general de la divulgación para que otros puedan, al aplicar conocimiento dentro de la experiencia de la técnica, modificar y/o adaptar fácilmente para diversas aplicaciones tales realizaciones específicas, sin demasiada experimentación, sin alejarse del concepto general de la presente divulgación. Por lo tanto, se pretende que tales adaptaciones y modificaciones
35 estén dentro del significado y alcance de los equivalentes de las realizaciones divulgadas,

basándose en la enseñanza y orientación presentada en el presente documento. Ha de entenderse que la fraseología o terminología en el presente documento es con fines de descripción y no de limitación, de forma que la terminología o fraseología de la presente memoria descriptiva ha de interpretarse por el experto en la materia a la luz de las enseñanzas y orientaciones.

La amplitud y el alcance de la presente divulgación no deben estar limitadas por ninguna de las realizaciones ilustrativas descritas anteriormente, sino que se deben definir únicamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y/u otros documentos citados en esta solicitud se incorporan como referencia en su totalidad para todos los fines en la misma medida que si cada publicación, patente, solicitud de patente y/u otro documento individual se indicara individualmente que se incorporarse como referencia para todos los fines.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

20

25

30

35