

COMPOSICIONES SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UN AGONISTA DEL GLP-1, UN INHIBIDOR DEL SGLT2 Y UNA SAL DEL ÁCIDO N-(8-(2-HIDROXIBENZOIL)AMINO)CAPRÍLICO

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones sólidas que comprenden un agonista del GLP-1, un inhibidor del SGLT2 y una sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico, sus métodos de preparación y sus usos en la medicina.

INCORPORACIÓN DEL LISTADO DE SECUENCIAS COMO REFERENCIA

El Listado de Secuencias, titulado "LISTADO DE SECUENCIAS", es de 4 KB y se creó el 14 de julio de 2020 y se incorpora en la presente descripción como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El GLP-1 humano y los análogos de este tienen una baja biodisponibilidad oral. La exposición y la biodisponibilidad del GLP-1 humano y los análogos de este son muy bajas después de la administración oral. Por lo tanto, el GLP-1 humano (y los análogos de este) sólo puede detectarse en el plasma después de la administración oral si se formula con determinados potenciadores de la absorción en una cantidad específica.

Steinert y otros (Am J Clin Nutr, Oct 2010; 92: 810 – 817) describe la administración oral de un comprimido que comprende el GLP-1(7-36)amida y 150 mg del N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (SNAC).

El documento WO2010/020978 describe una composición farmacéutica oral que comprende una proteína y las sales específicas del N-(8-[2-hidroxibenzoil)amino)caprilato. Las solicitudes de patente que describen las formas de dosificación oral de los análogos del GLP-1 que contienen una sal del N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato incluyen los documentos núms. WO2012/080471, WO2013/189988, WO2013/139694, WO2013/139695 y WO2014/177683.

A pesar de estos hallazgos todavía hay lugar para una composición farmacéutica más optimizada para la administración oral de un agonista del GLP-1 y un inhibidor del SGLT2, donde el agonista del GLP-1 puede ser un análogo del GLP-1 que comprende un sustituyente.

SUMARIO

La presente invención se refiere a una composición que comprende un agonista del GLP-1, un inhibidor del SGLT2 y un potenciador de la absorción (también denominado en la presente descripción como un agente de suministro). La composición de acuerdo con la invención en una modalidad incluye un contenido muy alto del agente de suministro y un contenido mínimo de los excipientes adicionales como se describió en la presente descripción, más abajo. Las composiciones proporcionadas presentan una liberación acelerada *in vitro* y permiten la absorción eficiente de los ingredientes farmacéuticos activos.

La administración oral de péptidos terapéuticos constituye un desafío debido a la degradación rápida de tales péptidos en el sistema gastrointestinal. En la presente descripción se describen las composiciones farmacéuticas que proporcionan una absorción acelerada del agonista del GLP-1 dentro de 15-30 minutos después de la administración y, de esta manera, una exposición mejorada del agonista del GLP-1 por la administración oral. Esto puede determinarse mediante los métodos que se describen en el Ensayo III en la presente descripción.

En un aspecto la invención se refiere a una composición en donde la relación en peso del agente de suministro con relación a la composición total, o en particular, con relación a los otros excipientes de la composición, es muy alta.

En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista del GLP-1, un inhibidor del SGLT2 y un agente de suministro, tal como el SNAC, en donde el agente de suministro constituye al menos 90 % (p/p), tal como al menos 95 % (p/p), de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista del GLP-1, un inhibidor del SGLT2 y un agente de suministro, tal como el SNAC, en donde el agente de suministro constituye al menos 60 % (p/p), tal como al menos 75 % (p/p) o al menos 80 % (p/p) de la composición.

En modalidades adicionales, la composición comprende, además, un lubricante.

En un aspecto, la invención se refiere a los métodos para preparar una composición farmacéutica como se describió en la presente descripción.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición o un gránulo como se define en la presente descripción para usar en la medicina, tal como para el tratamiento de la diabetes o la obesidad, en donde dicha composición se administra por vía oral.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para tratar la diabetes o la obesidad que comprende administrar la composición como se define en la presente descripción a un paciente que lo necesita, en donde dicha composición es un comprimido y se administra por vía oral.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la liberación acumulada del agonista del GLP-1 a partir de las composiciones 1-3 de la invención en comparación con la composición A.

La Figura 2 muestra la liberación acumulada del inhibidor del SGLT2 a partir de las composiciones 1-3 de la invención en comparación con la composición A.

DESCRIPCIÓN

Un aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende un agonista del GLP-1, un inhibidor del SGLT2 y un potenciador de la absorción y/o agente de suministro. La composición puede estar en la forma adecuada para la administración oral, tal como un comprimido, sobre o cápsula. En una modalidad, la composición es una composición oral, o una composición farmacéutica, tal como una composición farmacéutica oral.

La composición de acuerdo con la invención en una modalidad incluye un contenido alto del agente de suministro y un contenido mínimo de excipientes adicionales como se describió en la presente descripción, más abajo. Las composiciones proporcionadas presentan una liberación acelerada *in vitro* y permiten la absorción eficiente de los ingredientes farmacéuticos activos. Las composiciones en la presente descripción proporcionan, además, una absorción más rápida del agonista del GLP-1 después de la administración oral.

GLP-1

El término “agonista del GLP-1” como se usa en la presente descripción se refiere a un compuesto, que activa total o parcialmente el receptor del GLP-1 humano. Por lo tanto, el término es igual al término “agonista del receptor de GLP-1” usado en otros documentos. El término agonista del GLP-1, así como también los agonistas específicos del GLP-1 que se describen en la presente descripción, pretende abarcar también las formas de sal de estos.

Se indica que el agonista de GLP-1 debe mostrar “actividad GLP-1” que se refiere a la capacidad del compuesto, es decir, un análogo de GLP-1 o un compuesto que comprende un análogo de GLP-1, para unirse al receptor de GLP-1 e iniciar una vía de transducción de señales que resulte en acción insulínica u otros efectos fisiológicos como se conoce en la técnica. En algunas

modalidades, el “agonista del GLP-1” se une a un receptor del GLP-1, por ejemplo, con una constante de afinidad (K_D) o activa el receptor con una potencia (EC_{50}) de menos de 1 μM , por ejemplo, menos de 100 nM como se mide mediante los métodos conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, el documento WO 98/08871) y exhibe actividad insulínica, donde la actividad insulínica puede medirse mediante ensayos *in vivo* o *in vitro* conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el agonista del GLP-1 puede administrarse a un animal con glucosa en sangre aumentada (por ejemplo, que se obtiene mediante el uso de una Prueba de Tolerancia a la Glucosa Intravenosa (IVGTT)). Un experto en la técnica podrá determinar una dosificación adecuada de glucosa y un régimen de muestreo de sangre adecuado, por ejemplo, en dependencia de la especie del animal, para la IVGTT y medir la concentración de insulina en plasma a lo largo del tiempo.

Se han descrito ensayos adecuados en documentos tales como el documento WO2015/155151.

El término concentración efectiva semimáxima (EC_{50}) se refiere generalmente a la concentración que induce la mitad de una respuesta entre el valor basal y el máximo, en referencia a la curva de respuesta a la dosis. La EC_{50} se usa como una medida de la potencia de un compuesto y representa la concentración en donde se observa el 50 % de su efecto máximo. Debido a los efectos de unión a la albúmina de los agonistas del GLP-1 que comprenden un sustituyente como se describió en la presente descripción, es importante prestar atención a si el ensayo incluye albúmina de suero humano o no.

La potencia *in vitro* del agonista del GLP-1 puede determinarse como se describió en el documento núm. 2015/155151, ejemplo 29 (sin HSA), y la EC_{50} determinada. A menor valor de EC_{50} , mejor será la potencia. En algunas modalidades, la potencia (EC_{50}) determinada (sin HSA) es 5-1000 pM, tal como 10-750 pM, 10-500 pM o 10-200 pM. En algunas modalidades, la EC_{50} (sin HSA) es a lo máximo 500 pM, tal como a lo máximo 300 pM, tal como a lo máximo 200 pM.

En algunas modalidades, la EC_{50} (sin HSA) es comparable a la del GLP-1(7-37) humano.

En algunas modalidades, la EC_{50} (sin HSA) es a lo máximo 50 pM. En una modalidad adicional de este tipo la EC_{50} es a lo máximo 40 pM, tal como a lo máximo 30 pM, tal como a lo máximo 20 pM, tal como a lo máximo 10 pM. En algunas modalidades, la EC_{50} está alrededor de 10 pM.

Si es conveniente, la variación de veces en relación con un agonista del receptor del GLP-1 conocido puede calcularse como $EC_{50}(\text{análogo de prueba})/EC_{50}(\text{análogo conocido})$, y si esta relación es tal como 0.5-1.5, o 0.8-1.2 las potencias se consideran equivalentes.

En algunas modalidades, la potencia, EC_{50} (sin HSA), es equivalente a la potencia de la liraglutida.

En algunas modalidades, la potencia, EC50 (sin HSA), es equivalente a la potencia de la semaglutida.

En algunas modalidades, la potencia, EC50 (sin HSA), es equivalente a la potencia del Compuesto B.

En algunas modalidades, la potencia, EC50 (sin HSA), es equivalente a la potencia del Compuesto C.

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

En algunas modalidades, el término "GLP-1 análogo" o "análogo de GLP-1", como se usa en la presente descripción, se refiere a un péptido, o un compuesto, que es una variante del péptido similar al glucagón 1 humano (GLP-1(7-37)). El GLP-1(7-37) tiene la secuencia HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID NO: 1). En algunas modalidades, el término

“variante” se refiere a un compuesto que comprende una o más sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos.

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

En algunas modalidades, el C-terminal del agonista del GLP-1 es una amida.

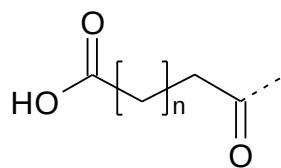
En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 es GLP-1(7-37) o GLP-1(7-36)amida. En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 es exendina-4, cuya secuencia es HGETFTITSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPS (SEQ ID No: 2).

Para prolongar el efecto del agonista del GLP-1 se prefiere que el agonista del GLP-1 tenga un tiempo de vida media extendido. La vida media puede determinarse mediante un método conocido en la técnica y en un modelo apropiado, tal como en ratas machos Sprague Dawley o minicerdos como se describió en el documento WO2012/140117.

En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 de acuerdo con la invención tiene una vida media de más de 24 horas en minicerdos. En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 de acuerdo con la invención tiene una vida media de más de 30 horas, tal como más de 36 horas, tal como más de 42 horas, tal como más de 48 horas, tal como más de 54 horas o tal como más de 60 horas en minicerdos.

En algunas modalidades, el agonista de GLP-1 comprende un sustituyente que se une covalentemente al péptido. En algunas modalidades, el sustituyente comprende un ácido graso o un diácido graso. En algunas modalidades, el sustituyente comprende un ácido graso C16, C18 o C20. En algunas modalidades, el sustituyente comprende un diácido graso C16, C18 o C20.

En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (X)



(X), en donde n es al menos 13, tal como n es 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19.

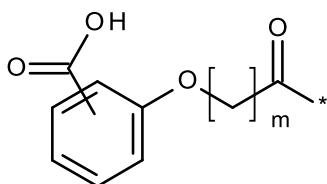
En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (X), en donde n está en el intervalo

de 13 a 19, tal como en el intervalo de 13 a 17. En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (X), en donde n es 13, 15 o 17. En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (X), en donde n es 13. En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (X), en donde n es 15. En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (X), en donde n es 17.

En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (XIa)

$\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$ (XIa), en donde m es un número entero en el intervalo de 6-14

En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (XIb)



(XIb), en donde el grupo carboxi está en la posición 2, 3 o 4 del grupo (C_6H_4) y en donde m es un número entero en el intervalo de 8-11.

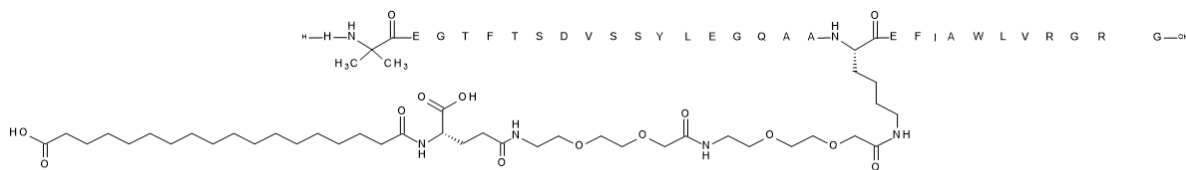
En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (XIa) o la Fórmula (XIb), en donde m está en el intervalo de 6 a 14, tal como en el intervalo de 8 a 11. En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (XIa) o la Fórmula (XIb), en donde m es 8, 10 o 12. En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (XIa) o la Fórmula (XIb), en donde m es 9. En algunas modalidades, el sustituyente comprende la Fórmula (XIa) o la Fórmula (XIb), en donde m es 11.

En algunas modalidades, el sustituyente comprende uno o más del ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG), tal como dos OEG.

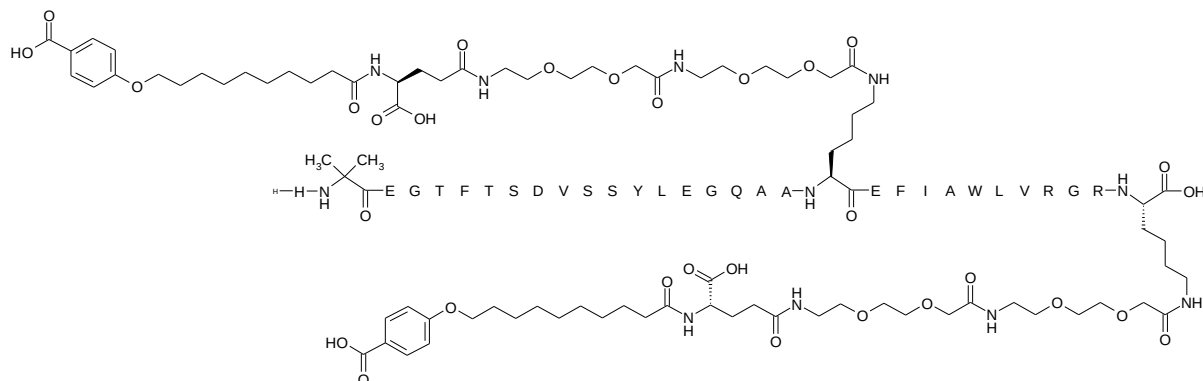
En algunas modalidades, el sustituyente es [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetilo].

En algunas modalidades, el sustituyente es [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil}amino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetilo].

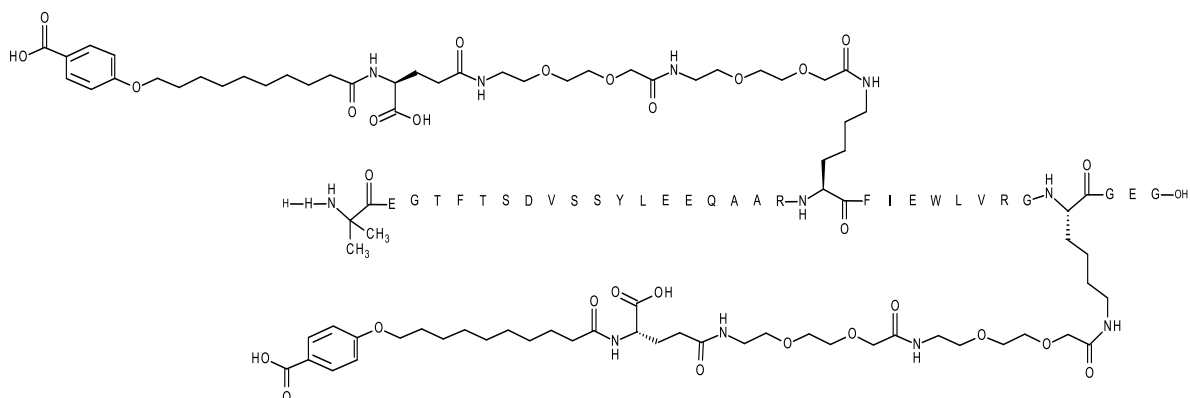
En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 es la semaglutida, también conocida como N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][Aib8,Arg34] GLP-1(7-37) (SEQ ID NO:4) que puede prepararse como se describió en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4 con la siguiente estructura:



En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 B, que es diacilado [Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]-GLP-1(7-37) (SEQ ID NO. 5) como se muestra en el Ejemplo 2 del documento WO2011/080103 y se denomina N^{ε26}{2-[2-(2-{2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}-etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi)etoxi]acetil}, N^{ε37}-{2-[2-(2-{2-[2-(2-((S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butirilamino}etoxi)etoxi]acetilamino}etoxi)etoxi]-acetil}-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]-GLP-1(7-37)-péptido con la siguiente estructura.



En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C que es diacilado [Aib⁸,Glu²²,Arg²⁶,Lys²⁷,Glu³⁰,Arg³⁴,Lys³⁶]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Glu-Gly (SEQ ID NO: 6) como se muestra en el Ejemplo 31 del documento WO2012/140117 y se denomina N^{ε27}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]-acetil], N^{ε36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifenoxi)decanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib⁸,Glu²²,Arg²⁶,Lys²⁷,Glu³⁰,Arg³⁴,Lys³⁶]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Glu-Gly con la siguiente estructura



En general, se pretende que el término agonista del GLP-1 abarque el agonista del GLP-1 y cualquier sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición comprende el agonista del GLP-1 o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición comprende el agonista del GLP-1 y uno o más contraiones farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 se selecciona de uno o más de los agonistas del GLP-1 mencionados en los documentos WO93/19175, WO96/29342, WO98/08871, WO99/43707, WO99/43706, WO99/43341, WO99/43708, WO2005/027978, WO2005/058954, WO2005/058958, WO2006/005667, WO2006/037810, WO2006/037811, WO2006/097537, WO2006/097538, WO2008/023050, WO2009/030738, WO2009/030771 y WO2009/030774.

En algunas modalidades, el agonista del GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en N-épsilon37 {2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carboxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino}propionilamino)etoxi]etoxi}acetilamino)etoxi]etoxi}acetil

[desaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)amida; N-épsilon26 {2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carboxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidina-4-carbonil]amino}propionilamino)etoxi]etoxi}acetilamino)etoxi]etoxi}acetil[desaminoHis7,Arg34]

GLP-1-(7-37); N-épsilon37 {2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-carboxi-3-{[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidina-4-

carbonil]amino}propionilamino)etoxi]etoxi}acetilamino)etoxi]etoxi}acetil[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-

carboxiheptadecanoil)piperidin-4-ilcarbonilamino]3-

carboxipropionilamino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil[[DesaminoHis7, Glu22 Arg26,

Arg 34, Phe(m-CF₃)28]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon26-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butiril][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[4-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]butiril][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);
 N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);
 N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)amida;
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Glu22,Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida;
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida;
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][DesaminoHis7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida;
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37);
 N-épsilon26[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8, Lys 26]GLP-1 (7-37)amida;
 N-épsilon26 [2-(2-[2-(2-[2-(2-((S)-2-[trans-4-((9-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexilcarbonilamino)-4-carboxibutanoilamino]eto xi)eto xi)acetilamino]eto xi)eto xi)acetil][Aib8, Lys26] GLP-1 (7-37)amida;
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][DesaminoHis7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37);
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-({trans-4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37);
 N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)-hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]-

butirilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-
 épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-
 sulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Arg34
]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoil-
 sulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Arg34]
 GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]butirilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][
 Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-
 (1H-tetrazol-5-il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]-dodecanoilamino}butirilamino)
 butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-
 4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil
][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-
 (1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}
 butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-épsilon26-[2-(2-{2-
 [(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil
][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-(16-
 (1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil
][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)amida; N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{6-[4-
 (16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]hexanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil
][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-épsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-
 (1H-tetrazol-5-il)hexadecanoil-sulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butiril-
 amino)butirilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34); N-épsilon26-[2-(2-{2-
 [(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)ace
 til][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)amida; N-épsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-
 [2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino)butirilamino]eto xi}eto xi)ace

((S)-4-carboxi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butirilamino]dodecanoilamino}butirilamino)etoxi}etoxi)ace
 til][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-(3-((2-(2-(2-(2-
 (2-
 Hexadeciloxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi))propionil][DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]G
 LP-1(7-37)-amida; N-épsilon37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(hexadecanoilamino)-4-carboxibutiril-
 amino)etoxi)etoxi]acetil)etoxi)etoxi)acetil)}-[desaminoHis7,Glu22,Arg26, Glu30,Arg34,Lys37]
 GLP-1-(7-37)amida; N-épsilon37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(hexadecanoilamino)-4-carboxi-butiril-
 amino)etoxi)etoxi]acetil)etoxi)etoxi)acetil)}-[desaminoHis7,Glu22, Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-
 (7-37)amida; N-épsilon37-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(octadecanoil-
 amino)etoxi)etoxi)acetilamino)etoxi)etoxi)acetilamino)etoxi)etoxi)acetil)[desaminoHis7, Glu22, Ar
 g26,Arg34,Lys37] GLP-1 (7-37)amida; N-épsilon37-[4-(16-(1H-Tetrazol-5-
 il)hexadecanoilsulfamoil)butiril][DesaminoHis7,Glu22,Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)amida;
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(19-
 carboxinonadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil][DesaminoHis
 7,Glu22,Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-(2-{2-[2-((S)-4-carboxi-4-{(S)-4-
 carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-
 nonadecanoilamino)butirilamino]butirilamino}butirilamino)etoxi]etoxi} acetil)[DesaminoHis7, Glu
 22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-épsilon37-{2-[2-(2-{(S)-4-[(S)-4-(12-{4-[16-(2-terc-
 Butil-2H-tetrazol-5-il)-hexadecanoilsulfamoil]butirilamino}dodecanoilamino)-4-
 carboxibutirilamino]-4-
 carboxibutirilamino}etoxi)etoxi]acetil}[DesaminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1 (7-37);
 N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-
 etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil] [Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37);
 N-alfa37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-
 etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,épsilon-Lys37]GLP-1-
 (7-37)péptido; N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-
 butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil] [desaminoHis7,
 Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37); N-épsilon36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(15-
 carboxi-pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil]
 [desaminoHis7, Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys36] GLP-1-(7-37)-Glu-Lys péptido; N-épsilon37-
 [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-((trans-4-[(19-

carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanecarbonil} amino)butiril-amino]eto xi}eto xi)acetilamino]eto xi}eto xi)acetil][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37);

N-épsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-eto xi}-eto xi)-acetilamino]-eto xi}-eto xi)-acetil]-[Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37);

N-épsilon37-[(S)-4-carboxi-4-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(17-carboxiheptadecanoilamino)eto xi]eto xi)acetilamino]eto xi]eto xi)acetilamino)butiril][Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37] GLP-1 (7-37);

N-épsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutiri-lamino]eto xi)eto xi)acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][ImPr7,Glu22, Arg26,34,Lys37], GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifeno xi)decanoilamino]butirilamino}eto xi)eto xi]acetilamino}eto xi)eto xi]acetil}, N-épsilon37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxifeno xi)decanoilamino]butirilamino}eto xi)eto xi]acetilamino}eto xi)eto xi]acetil}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH;

N-épsilon26 (17-carboxihepta-decanoil)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-péptido;

N-épsilon26-(19-carboxinonadecanoil)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-(4-{[N-(2-carboxietil)-N-(15-carboxipenta-decanoil)amino]metil}benzoil[Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]eto xi)eto xi]acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-carboxinonadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]eto xi)eto xi]acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]eto xi)eto xi]acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][3-(4-Imidazolil)Propionil7,Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-(carboximetil-amino)acetilamino]eto xi)eto xi]acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-3(S)-Sulfopropionilamino]eto xi)eto xi]acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]eto xi)eto xi]acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][Gly8,Arg34] GLP-1-(7-37);

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]eto xi)eto xi]acetilamino)eto xi]eto xi)acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-amida;

N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-

carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil] [Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-37)amida; Aib8,Lys26(N-épsilon26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(pentadecanoilamino)-4-carboxibutirilamino)etoxi]etoxi]acetil)etoxi]etoxi]acetil)}), Arg34)GLP-1 H(7-37)-OH; N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-carboxietil)-N-(17-carboxiheptadecanoil)amino]metil}benzoil)amino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-alfa7-formil, N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoil-amino)-4(S)-carboxi-butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon2626-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxi-butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8, Glu22, Arg34] GLP-1-(7-37); N-épsilon26{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-dicarboxipropil)carbamoil)pentadecanoilamino)-(S)-4-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propionil} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-carboxietil)-N-(17-carboxiheptadecanoil)amino]metil}benzoil)amino](4(S)-carboxibutiril-amino)etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34] GLP-1(7-37); N-épsilon26-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butirilamino)butirilamino)butirilamino)butirilamino)[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-4-(17-carboxiheptadecanoil-amino)-4(S)-carboxibutiril-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]etoxi} etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propionil}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-épsilon26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-4-carboxibutirilamino)etoxi]etoxi]acetil)etoxi]etoxi]acetil)}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37, Lys26]GLP-1 (7-37)amida; N-épsilon26-[2-(2-[2-[4-(21-carboxiuneicosanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); y N-épsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-carboxiuneicosanoilamino)-4(S)-carboxibutirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]a cetil][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37).

Inhibidor del SGLT2

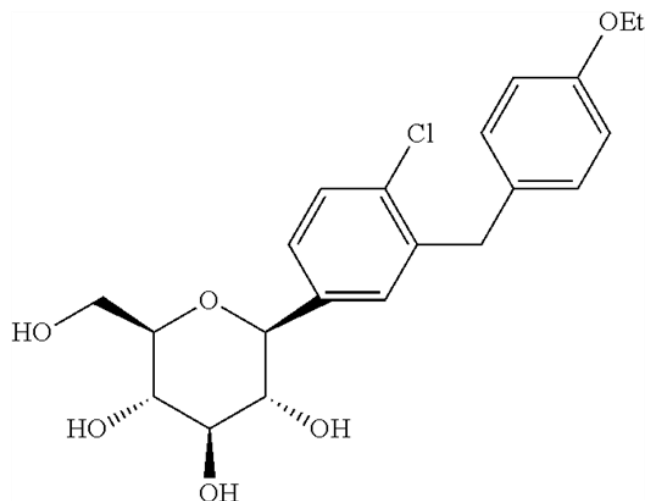
En algunas modalidades, las composiciones de la invención comprenden un inhibidor del SGLT2. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es, además, un inhibidor del SGLT1. Los inhibidores del SGLT2 y del SGLT1 son compuestos con la capacidad de inhibir el cotransportador de sodio-glucosa. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 se

selecciona del grupo que consiste en dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, bexagliflozina y remogliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la dapagliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la empagliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la canagliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la ertugliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la sotagliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la ipragliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la tofogliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la luseogliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la bexagliflozina. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 es la remogliflozina. Los inhibidores del SGLT2 pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se muestra en los documentos WO 2006/120208 WO 2007/031548 o WO2008/002824.

El término "inhibidor del SGLT2" como se usa en la presente descripción se refiere a un compuesto que proporciona un efecto inhibidor sobre el transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), tal como el SGLT2 humano. En algunas modalidades, el efecto inhibidor sobre el SGLT2 humano, medido como IC₅₀, del inhibidor del SGLT2 es menos de 1000 nM, tal como menos de 100 nM o menos de 50 nM. En algunas modalidades, los valores de IC₅₀ del inhibidor del SGLT2 son al menos 0,01 nM, tal como al menos 0,1 nM. Los métodos para determinar el efecto inhibidor sobre el SGLT2 humano son conocidos en la técnica, por ejemplo, páginas 23-24 del documento WO2007/093610. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 tiene forma de una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 está en una forma amorfa. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 está en una forma cristalina, por ejemplo, de su sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un solvato o un cocrystal. En algunas modalidades, el término "cocrystal", como se usa en la presente descripción, es un material cristalino de fase única compuesto por dos o más compuestos moleculares o iónicos diferentes. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un solvato. En algunas modalidades, el inhibidor del SGLT2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un cocrystal.

Dapagliflozina

En algunas modalidades, las composiciones de la invención comprenden el inhibidor del SGLT2 dapagliflozina. En algunas modalidades, la estructura de la dapagliflozina es como se muestra en la Fórmula (XII):

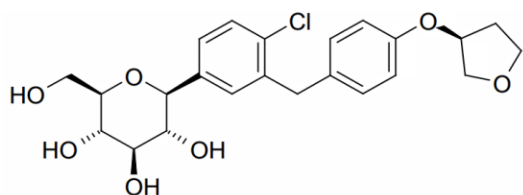


(XII) o un estereoisómero de esta. En algunas modalidades, la dapagliflozina tiene forma de una sal, un éster o un solvato farmacéuticamente aceptable de esta. En algunas modalidades, la dapagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un solvato o cocrystal. En algunas modalidades, la dapagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un solvato. En algunas modalidades, la dapagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un cocrystal. El éster puede ser un éster profármaco de la dapagliflozina, tal como un éster escindible in vivo. Un éster farmacéuticamente aceptable puede escindirse en el cuerpo humano o animal para producir el ácido parental (por ejemplo, donde dicho éster es metoximetilo) o un grupo hidroxilo (por ejemplo, donde dicho éster es un éster acetílico). El solvato puede comprender o consistir en un solvato de propilenglicol de dapagliflozina, tal como el propilenglicol de dapagliflozina (1:1). En algunas modalidades, la dapagliflozina tiene forma de su hidrato solvato de propilenglicol (1:1:1). En algunas modalidades, el propilenglicol está en la forma (S), la forma (R) o una mezcla de estas. En algunas modalidades, el propilenglicol está en la forma (S). En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y un aminoácido que se selecciona del grupo que consiste en glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano, serina, cisteína, treonina, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, histidina y lisina; la dapagliflozina y el aminoácido pueden estar en forma de un cocrystal. En algunas modalidades, la

composición comprende la dapagliflozina y un aminoácido que se selecciona del grupo que consiste en glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina y triptófano. El aminoácido puede ser la forma de su estereoisómero L o D. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y L-prolina. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y D-prolina. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y un 1,2-alkanodiol o un hidrato de este. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en 1,2-butanodiol, 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-heptanodiol o un hidrato o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la dapagliflozina tiene forma de un solvato que comprende el 1,2-butanodiol o un hidrato de este. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en (S)-1,2-butanodiol, (R)-1,2-butanodiol, (S)-1,2-pentanodiol, (R)-1,2-pentanodiol, (S)-1,2-hexanodiol, (R)-1,2-hexanodiol, (S)-1,2-heptanodiol, (R)-1,2-heptanodiol o un hidrato o la mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en (S)-1,2-butanodiol y (R)-1,2-butanodiol o un hidrato o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina y citrato. En algunas modalidades, la dapagliflozina tiene forma de un cocrystal que comprende el citrato. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina en una cantidad de 0.5-200 mg, tal como 5-50 mg. En algunas modalidades, la composición comprende la dapagliflozina en una cantidad de 5 o 10 mg. En algunas modalidades, la dapagliflozina se administra a una dosis de 0.5 a 200 mg/día, tal como 3-20 mg/día, 5 mg/día o 10 mg/día.

Empagliflozina

En algunas modalidades, las composiciones de la invención comprenden el inhibidor del SGLT2 empagliflozina. En algunas modalidades, la estructura de la empagliflozina es como se muestra en la Fórmula (XIII):



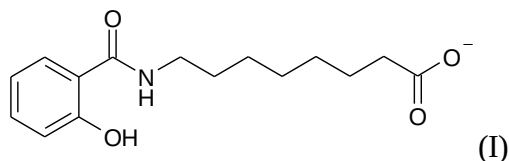
(XIII) o un estereoisómero de esta. En algunas

modalidades, la empagliflozina tiene forma de una sal, un éster o un solvato farmacéuticamente aceptable de esta. En algunas modalidades, la empagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un solvato o

cocrystal. En algunas modalidades, la empagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un solvato. En algunas modalidades, la empagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está en la forma amorfa continua y/o discontinua o en la forma de un cocrystal. El éster puede ser un éster profármaco de empagliflozina, tal como un éster escindible in vivo. Un éster farmacéuticamente aceptable puede escindirse en el cuerpo humano o animal para producir el ácido parental (por ejemplo, donde dicho éster es metoximetilo) o un grupo hidroxilo (por ejemplo, donde dicho éster es un éster acetílico). En algunas modalidades, la composición comprende la empagliflozina en una cantidad de 0.5-200 mg, tal como 5-50 mg. En algunas modalidades, la composición comprende la empagliflozina en una cantidad de 10 mg o 25 mg. En algunas modalidades, la empagliflozina se administra a una dosis de 0.5-200 mg/día, tal como 5-50 mg/día. En algunas modalidades, la empagliflozina se administra a una dosis de 10 mg/día o 25 mg/día.

Agente de suministro

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



En algunas modalidades, la sal del NAC comprende un catión monovalente, dos cationes monovalentes o un catión divalente. En algunas modalidades, la sal del NAC se selecciona del grupo que consiste en la sal de sodio, la sal de potasio y/o la sal de calcio del NAC. En algunas modalidades, la sal del NAC se selecciona del grupo que consiste en la sal de sodio, la sal de potasio y/o la sal de amonio. En algunas modalidades, la sal del NAC es la sal de sodio. Las sales del N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato pueden prepararse mediante el uso del método descrito, por ejemplo, en los documentos WO96/030036, WO00/046182, WO01/092206 o WO2008/028859.

La sal del NAC puede ser cristalina y/o amorfa. En algunas modalidades, el agente de suministro comprende el anhidrato, el monohidrato, el dihidrato, el trihidrato, un solvato o un tercio de un hidrato de la sal del NAC, así como también sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente de suministro es una sal del NAC como se describió en el documento WO2007/121318.

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

Composición

La composición o la composición farmacéutica de la presente invención es una composición sólida o seca adecuada para la administración por la vía oral como se describió además en la presente descripción, más abajo.

En algunas modalidades, la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "**excipiente**" como se usa en la presente descripción se refiere de manera amplia a cualquier componente distinto del(los) ingrediente(s) terapéutico(s) activo(s) o del(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (API). Un excipiente puede ser una sustancia inerte farmacéuticamente, una sustancia inactiva, y/o una sustancia no activa farmacéuticamente o medicinalmente.

El excipiente puede servir para varios propósitos, por ejemplo, como un portador, vehículo, agente de relleno, aglutinante, lubricante, deslizante, desintegrante, agente controlador de flujo, inhibidores de la cristalización, solubilizante, estabilizador, agente colorante, agente saborizante, surfactante, emulsionante o combinaciones de estos y/o para mejorar la administración, y/o la absorción de la(s) sustancia(s) terapéuticamente activa(s) o del(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s). La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las técnicas y excipientes que pueden usarse para formular formas de dosificación orales se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8va edición, Sheskey y otros, Eds., American Pharmaceuticals Association y publicaciones de Pharmaceutical Press, del departamento de la Royal Pharmaceutical Society de Gran Bretaña (2017); y Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 22a edición, Remington y Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013).

En algunas modalidades, los excipientes pueden seleccionarse de los **aglutinantes**, tal como la polivinilpirrolidona (povidona), etcétera; los agentes de **rellenos** tales como celulosa en polvo, la celulosa microcristalina, los derivados de celulosa como la hidroximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa, el fosfato de calcio dibásico, el almidón de maíz, el almidón pregelatinizado, etcétera; los **lubricantes** y/o los **deslizantes** tales como el ácido esteárico, el estearato de magnesio, el estearil fumarato de sodio, el tribehenato de glicerol, etcétera; los **agentes controladores de flujo** tales como el sílice coloidal,

el talco, etcétera; los **inhibidores de la cristalización** tal como la povidona, etcétera; los **solubilizantes** tales como el plurónico, la povidona, etcétera; los **agentes colorantes**, que incluyen los tintes y los pigmentos tales como el óxido de hierro rojo o amarillo, el dióxido de titanio, el talco, etcétera; los **agentes de control del pH** tales como el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el citrato de sodio, el fosfato dibásico de calcio, el fosfato dibásico de sodio, etcétera; los **surfactantes** y los **emulsionantes** tales como el plurónico, los polietilenglicoles, la carboximetilcelulosa sódica, el aceite de castor polietoxilado e hidrogenado, etcétera; y las mezclas de dos o más de estos excipiente y/o adyuvantes.

La composición puede comprender un **aglutinante**, tal como povidona; almidones; celulosas y derivados de estos, tal como celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropil celulosa hidroxietil celulosa e hidroxilpropilmetil celulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El **aglutinante** puede seleccionarse del grupo que consiste en aglutinantes secos y/o aglutinantes para la granulación húmeda. Los aglutinantes secos adecuados son, por ejemplo, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 102 y Avicel PH 200. En algunas modalidades, la composición comprende Avicel, tal como Avicel PH 102. Los aglutinantes adecuados para la granulación húmeda o la granulación en seco son el almidón de maíz, la polivinilpirrolidona (povidona), el copolímero de vinilpirrolidona-vinilacetato (copovidona) y los derivados de celulosa como la hidroximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la hidroxilpropilmetilcelulosa. En algunas modalidades, la composición comprende povidona.

En algunas modalidades, la composición comprende un agente de **relleno** que puede seleccionarse de lactosa, manitol, eritritol, sacarosa, sorbitol, fosfato de calcio, tal como hidrógeno fosfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, azúcar de repostería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina y dextrosa. En algunas modalidades, la composición comprende celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 102 o Avicel PH 200.

En algunas modalidades, la composición comprende un lubricante y/o un deslizante. En algunas modalidades, la composición comprende un **lubricante** y/o un **deslizante**, tal como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, behenoil polioxil-8 glicéridos, polímeros de óxido de polietileno, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, dióxido de silicio y/o polietilenglicol etcétera. En algunas modalidades, la composición comprende estearato de magnesio o dibehenato glicerilo (tal como el producto

Compritol 888 ATO el cual consiste en mono, di y triésteres del ácido behénico (C22), con la fracción de diéster como predominante).

En algunas modalidades, la composición comprende un **desintegrante**, tal como glicolato de almidón de sodio, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, croscarmelosa, carboximetilcelulosa de sodio o almidón de maíz desecado.

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

La sal del ácido N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprílico que se describe en la presente descripción es un excipiente que actúa como un agente de suministro. Como se muestra en los ejemplos en la presente descripción, las composiciones de la invención tienen un contenido muy alto del agente de suministro. Este contenido muy alto puede definirse con relación al contenido completo de los comprimidos que incluye también el ingrediente farmacéutico activo (es decir, el agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2) o alternativamente con relación al contenido total de los excipientes que excluyen los ingredientes farmacéuticos activos. La descripción en la presente más abajo se refiere, además, a las composiciones que consisten en los ingredientes específicos, el agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y los excipientes, el término que consiste debe entenderse, sin embargo, para abarcar las cantidades traza de cualquier sustancia sin efecto sobre la función de la composición, que también puede denominarse que consiste esencialmente en. Tales sustancias pueden ser impurezas que permanecen en la preparación del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 o de la producción de la sal del NAC o cantidades mínimas (por ejemplo, menos del 1 % (p/p)) de cualquier excipiente farmacéutico aceptable que no afecta la calidad o la absorción de la formulación.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende

- a. un agonista del GLP-1,
- b. un inhibidor del SGLT2 y
- c. una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos o más del 60 % (p/p) de la composición.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye más del 60 %, tal como más del 75 % (p/p) o más del 80 % (p/p), de dicha composición. En algunas modalidades, la sal del NAC constituye más del 85 % (p/p), tal como más del 90 % (p/p) o más del 95 % (p/p) de dicha composición.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 60 % (p/p), tal como al menos el 75 % (p/p) o al menos el 80 % (p/p), de dicha composición. En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 65 % (p/p), tal como al menos el 70 % (p/p), de dicha composición. En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 85 % (p/p), tal como al menos el 90 % (p/p) o al menos el 95 % (p/p), de dicha composición.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende
un agonista del GLP-1;

un inhibidor del SGLT2; y

una sal del NAC;

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p) de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica consiste en
un agonista del GLP-1;

un inhibidor del SGLT2; y

excipientes, en donde los excipientes son

una sal del NAC y

uno o más excipientes adicionales;

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p) de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 91 % (p/p), tal como al menos el 92 % (p/p), tal como al menos el 93 % (p/p), tal como al menos el 94 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p), de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende
un agonista del GLP-1,

un inhibidor del SGLT2 y

una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica consiste en

un agonista del GLP-1,
un inhibidor del SGLT2 y
excipientes, en donde los excipientes son
una sal del NAC y
uno o más excipientes adicionales,
en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye más del 95 % (p/p) o más del 96 % (p/p) de los excipientes de la composición. En algunas modalidades, la sal del NAC constituye más del 97 % (p/p) o más del 98 % (p/p) de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) o al menos el 96 % (p/p) de los excipientes de la composición. En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 97 % (p/p) o al menos el 98 % (p/p) de los excipientes de la composición.

Como se mencionó anteriormente, el contenido de los excipientes, además del agente de suministro está de acuerdo con la invención, preferentemente, mínimo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un lubricante.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende o consiste en:

- a) un agonista del GLP-1,
- b) un inhibidor del SGLT2,
- c) una sal del NAC y
- d) al menos un lubricante.

En algunas modalidades, el lubricante puede ser estearato de magnesio o dibehenato de glicerilo.

En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio. En algunas modalidades, el lubricante es el dibehenato de glicerilo.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición y dicha sal del NAC constituye al menos o más del 60 % (p/p) de la composición.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos o más del 90 % (p/p) de los excipientes de la composición y dicha sal del NAC constituye al menos el 75 % (p/p) de la composición.

La composición farmacéutica puede ser, además, una composición en donde la sal del NAC se selecciona del grupo que consiste en la sal de sodio y/o la sal de potasio del NAC o,

alternativamente, del grupo que consiste solo en la sal de sodio y la sal de potasio. En algunas modalidades, la sal del NAC es el N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (SNAC).

En modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p) de los excipientes de la composición, la composición comprende a lo máximo el 10 % (p/p) de cualquiera de los excipientes adicionales, tal como el aglutinante, el agente de relleno y/o el lubricante/deslizante. En algunas modalidades, la composición comprende al menos o más del 60 % (p/p) del agente de suministro, y menos del 5 % (p/p) de cualquiera de los excipientes adicionales, tal como el aglutinante, el agente de relleno, y/o el lubricante/deslizante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos el 60 % (p/p) del agente de suministro y menos del 10 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos el 60 % (p/p) del agente de suministro y menos del 5 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos el 60 % (p/p) del agente de suministro y menos del 3 % (p/p) del lubricante.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 75 % (p/p) de los excipientes de la composición, cualquiera de los excipientes adicionales constituye a lo máximo el 25 % (p/p) de los excipientes; por ejemplo, los excipientes adicionales que incluyen el aglutinante, el agente de relleno y/o el lubricante/deslizante pueden constituir a lo máximo el 25 % (p/p) de los excipientes de la composición. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos el 75 % (p/p) del agente de suministro y menos del 15 % (p/p) del lubricante. En una modalidad, los excipientes de la composición comprenden al menos el 75 % (p/p) del agente de suministro y menos del 10 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos o más del 75 % (p/p) del agente de suministro, y 0,1-5 % (p/p) o como 0,5-4 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos o más del 75 % (p/p) del agente de suministro, y 1-3 % (p/p) o 2-2.5 % (p/p) del lubricante.

En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p) de los excipientes de la composición, cualquiera de los excipientes adicionales constituye a lo máximo el 10 % (p/p) de los excipientes; por ejemplo, los excipientes adicionales que incluyen el aglutinante, el agente de relleno y/o el lubricante/deslizante pueden constituir a lo máximo el 10 % (p/p) de los excipientes de la composición. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos o más del 90 % (p/p) del agente de suministro, y menos del 5 % (p/p) de cualquiera de los excipientes adicionales, tal como el aglutinante, el agente de relleno, y/o el lubricante/deslizante.

En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos el 90 % (p/p) del agente de suministro y menos del 5 % (p/p) del lubricante. En una modalidad, los excipientes de la composición comprenden al menos el 90 % (p/p) del agente de suministro y menos del 3 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos o más del 90 % (p/p) del agente de suministro, y 0,1-5 % (p/p) o como 0,5-4 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos o más del 90 % (p/p) del agente de suministro, y 1-3 % (p/p) o 2-2.5 % (p/p) del lubricante.

En algunas modalidades, dicha sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, cualquiera de los excipientes adicionales de la composición constituye a lo máximo el 5 % (p/p) de los excipientes; por ejemplo, los excipientes adicionales que incluyen el aglutinante, el agente de relleno y/o el lubricante/deslizante pueden constituir a lo máximo el 5 % (p/p) de los excipientes de la composición. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos el 95 % (p/p) del agente de suministro y menos del 5 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos el 95 % (p/p) del agente de suministro y menos del 3 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos el 95 % (p/p) del agente de suministro y 0.1-5 % (p/p) o como 0,5-4 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, los excipientes de la composición comprenden al menos o más del 95 % (p/p) del agente de suministro y 1-3 % (p/p) o 2-2.5 % (p/p) del lubricante.

En algunas modalidades, la composición comprende al menos o más del 60 % (p/p) del agente de suministro y 0.1-10 % (p/p) o 0.5-8 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, la composición comprende 1-5 % (p/p) o 2-3 % (p/p) del lubricante por 100 mg de la sal del NAC.

En algunas modalidades, la composición comprende al menos el 75 % (p/p) del agente de suministro, y 0.1-5 % (p/p), tal como 0.5-4 % (p/p) o 1-3 % (p/p) del lubricante por 100 mg de la sal del NAC. En algunas modalidades, la composición comprende 2-2.6 % (p/p) del lubricante por 100 mg de la sal del NAC.

En las modalidades en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, la composición comprende a lo máximo el 5 % (p/p) de cualquiera de los excipientes adicionales, tal como el aglutinante, el agente de relleno y/o el lubricante/deslizante. En algunas modalidades, la composición comprende al menos el 60 % (p/p), tal como al menos el 75 % (p/p) o al menos el 80 % (p/p) del agente de suministro y menos del 10 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al

menos el 60 % (p/p), tal como al menos el 75 % (p/p) o al menos el 80 % (p/p) del agente de suministro y menos del 8 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos el 60 % (p/p), tal como al menos el 75 % (p/p) o al menos el 80 % (p/p) del agente de suministro y menos del 5 % (p/p) del lubricante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos el 60 % (p/p), tal como al menos el 75 % (p/p) o al menos el 80 % (p/p) del agente de suministro y menos del 3 % (p/p) del lubricante.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se produce, preferentemente, en una forma de dosificación adecuada para la administración oral como se describió más abajo en la presente descripción. En lo siguiente las cantidades absolutas de los ingredientes de la composición de la invención se proporcionan con referencia al contenido en una unidad de dosificación es decir, por comprimido, cápsula o sobre.

En algunas modalidades, la cantidad de la sal del NAC en la composición de la invención comprende a lo máximo 1000 mg de dicha sal del NAC por dosis unitaria. En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición en donde una dosis unitaria comprende a lo máximo 600 mg de dicha sal del NAC.

En algunas modalidades, donde la sal del NAC es el SNAC, la cantidad del SNAC en la composición es al menos 20 mg, tal como al menos 25 mg, tal como al menos 50 mg, tal como al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 125 mg, al menos 150 mg, al menos 175 mg, al menos 200 mg, al menos 225 mg, al menos 250 mg, al menos 275 mg y al menos 300 mg por dosis unitaria.

En algunas modalidades, donde la sal del NAC es el SNAC, la cantidad del SNAC en la composición es hasta 800 mg, tal como hasta 600 mg, tal como hasta 575 mg, tal como hasta 550 mg, hasta 525 mg, hasta 500 mg, hasta 475 mg, hasta 450 mg, hasta 425 mg, hasta 400 mg, hasta 375 mg, hasta 350 mg, hasta 325 mg por dosis unitaria, o hasta 300 mg por dosis unitaria.

En algunas modalidades, donde la sal del NAC es el SNAC, la cantidad del SNAC en la composición está en el intervalo de 20-800 mg, tal como 25-600 mg, tal como 50-500 mg, tal como 50-400 mg, tal como 75-400 mg, tal como 80-350 mg o tal como alrededor de 100 a alrededor de 300 mg por dosis unitaria.

En algunas modalidades, donde la sal del NAC es el SNAC, la cantidad del SNAC está en el intervalo de 20-200 mg, tal como 25-175 mg, tal como 75-150 mg, tal como 80-120 mg, tal como alrededor de 100 mg por dosis unitaria.

En algunas modalidades, donde la sal del NAC es el SNAC, la cantidad del SNAC está en el intervalo de 200-800 mg, tal como 250-400 mg, tal como 250-350 mg, tal como 275-325 mg, tal como alrededor de 300 mg por dosis unitaria.

En una modalidad, una dosis unitaria de las composiciones farmacéuticas de la invención comprende 0.1-100 mg o 0.2-100 mg del agonista del GLP-1. En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende una cantidad del agonista del GLP-1 que está en el intervalo de 0.2-60 mg o 1-40 mg. En algunas modalidades, la dosis unitaria comprende 0.5-60 mg del agonista del GLP-1, tal como 1-50 mg o 1.5-40 mg del agonista del GLP-1 por dosis unitaria. En algunas modalidades, una dosis unitaria comprende 2-30 mg del agonista del GLP-1, tal como 2-25 mg o 3-20 mg del agonista del GLP-1 por dosis unitaria. En algunas modalidades, una dosis unitaria comprende 3-20 mg del agonista del GLP-1, tal como 4-15 mg o 5-10 mg del agonista del GLP-1 por dosis unitaria. En algunas modalidades, la dosis unitaria comprende 0.5-5 mg del agonista del GLP-1, tal como 0.75- 4,5 mg, tal como 1, 1.5, 2, 2.5 o 3 mg o 3.5, 4, 4.5 mg, tal como 1-3 o 3-5 mg del agonista del GLP-1 por dosis unitaria. En algunas modalidades, la dosis unitaria comprende de 2 a 20 mg del agonista del GLP-1, tal como 2-15 mg, tal como 2, 3, 4, 5, 6 o 7 mg, tal como 2, 3, 4 o 5 mg, o tal como 8, 10, 12 o 14 mg, tal como 15 mg o tal como 20 mg del agonista del GLP-1 por dosis unitaria. En algunas modalidades, la dosis unitaria comprende de 5 a 50 mg del agonista del GLP-1, tal como 10-45 mg, tal como 20, 30 o 40 mg, o tal como 25, 35 o 45 mg, o tal como 30-50 mg o tal como 20-40 mg del agonista del GLP-1 por dosis unitaria. La cantidad del agonista del GLP-1 puede variar en dependencia de la identidad del agonista del GLP-1 y del efecto conveniente, es decir, un contenido mayor puede ser relevante para tratar la obesidad en comparación con la diabetes.

En algunas modalidades, una dosis unitaria comprende 1-50 mg, tal como 3-30 mg o 5-25 mg del inhibidor del SGLT2 por dosis unitaria. En algunas modalidades, una dosis unitaria comprende 5 o 10 mg del inhibidor del SGLT2 dapagliflozina por dosis unitaria. En algunas modalidades, una dosis unitaria comprende 10 o 25 mg del inhibidor del SGLT2 empagliflozina por dosis unitaria.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 0,5-30 mg del lubricante, tal como 1-20 mg, tal como 2-8 mg o tal como 2-5 mg del lubricante. En algunas modalidades, la cantidad del lubricante se determina con relación a la cantidad de la sal del NAC, de manera que una dosis unitaria de la composición comprende 0,5-30 mg o 1-20 mg del lubricante por 100 mg de la sal del NAC, tal como el SNAC. En algunas modalidades, la dosis unitaria de la

composición comprende 1-10 mg, tal como 4-8 mg o 2-5 mg o 2-3 mg del lubricante por 100 mg de la sal del NAC, tal como el SNAC.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 0,5-30 mg de estearato de magnesio, tal como 1-20 mg, tal como 2-8 mg o tal como 2-5 mg del estearato de magnesio. En algunas modalidades, la cantidad de estearato de magnesio se determina con relación a la cantidad de la sal del NAC, de manera que una dosis unitaria de la composición comprende 0,5-30 mg o 1-20 mg. del estearato de magnesio por 100 mg de la sal del NAC, tal como el SNAC. En algunas modalidades, la dosis unitaria de la composición comprende 1-10 mg, tal como 4-8 mg o 2-5 mg o 2-3 mg de estearato de magnesio por 100 mg de la sal del NAC, tal como el SNAC.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 80-800 mg del SNAC, 0.5-60 mg del agonista del GLP-1, 1-50 mg del inhibidor del SGLT2 y 1-50 mg del lubricante. En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 300-600 mg del SNAC, 0.5-50 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 2-30 mg del lubricante. En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 80-120 mg del SNAC, 0.5-14 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 2-3 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 80-120 mg del SNAC, 1,5-10 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 2-3 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 80-120 mg del SNAC, 5-50 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 2-3 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 80-120 mg del SNAC, 5-50 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 2-10 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 250-350 mg del SNAC, 0.5-5 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 3-10 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 250-350 mg del SNAC, 1.5-10 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 3-10 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 250-350 mg del SNAC, 5-50 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 3-10 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 250-350 mg del SNAC, 5-50 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 3-15 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 400-600 mg del SNAC, 5-50 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 3-30 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 400-600 mg del SNAC, 1.5-10 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 3-10 mg del lubricante.

En algunas modalidades, una dosis unitaria de la composición comprende 400-600 mg del SNAC, 5-50 mg del agonista del GLP-1, 1-25 mg del inhibidor del SGLT2 y 3-10 mg del lubricante.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica de la invención tiene una liberación *in vitro* rápida. La liberación o la disolución pueden evaluarse como se conoce en la técnica y como se describió en la presente en el Ensayo I. La liberación puede expresarse como la cantidad del agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 medida en solución después de un período dado con relación al contenido total del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2 de la composición, respectivamente. La cantidad relativa puede expresarse en porcentaje. En algunas modalidades, la liberación del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2 de la composición farmacéutica de la invención es al menos el 85 % dentro de 15 minutos o al menos el 95 % dentro de 30 minutos. En una de tal modalidad, la liberación se mide a pH 6,8.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende

- a) un agonista del GLP-1,
- b) un inhibidor del SGLT2 y
- c) una sal del NAC,

en donde la liberación del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2 alcanza el 85 % dentro de 15 minutos o el 95 % dentro de 30 minutos. En algunas modalidades, la liberación se mide a pH 6.8.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica de la invención proporciona una exposición temprana *in vivo* del agonista del GLP-1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica de la invención proporciona una exposición incrementada *in vivo* del agonista del GLP-1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica de la invención proporciona una exposición temprana incrementada *in vivo*. Tal exposición *in vivo* puede evaluarse en un modelo relevante, tal como el Ensayo III descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica en donde la exposición plasmática corregida por la dosis a $t=30$ min está aumentada con relación a la composición que se describió en el documento WO2013/139694, que comprende los excipientes adicionales celulosa microcristalina y povidona. La composición de referencia para un agonista del GLP-1 dado debe prepararse, preferentemente, con dos gránulos como se describió para el tipo F y

H en el documento WO2013/139694, y prepararse mediante la sustitución de semaglutida/Compuesto A con el agonista del GLP-1 de interés.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende

- a) un agonista del GLP-1,
- b) un inhibidor del SGLT2 y
- c) una sal del NAC,

en donde la exposición plasmática corregida por la dosis a $t=30$ min está aumentada con relación a una composición de tipo F/H del documento WO2013/139694.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende

- a) un agonista del GLP-1,
- b) un inhibidor del SGLT2 y
- c) una sal del NAC,

en donde la exposición plasmática corregida por la dosis (AUC) para $t=0-30$ min está aumentada con relación a una composición de tipo F/H del documento WO2013/139694.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende la semaglutida y la dapagliflozina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende la semaglutida y la empagliflozina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el agonista del GLP-1 C y la dapagliflozina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el agonista del GLP-1 C y la empagliflozina.

En algunas modalidades, la exposición corregida por la dosis (AUC) para $t=0-30$ min está aumentada al menos 1,2 veces, tal como al menos 1,5 veces o al menos 2 veces en comparación con una composición de tipo F/H del documento WO2013/139694.

Forma de dosificación

La composición puede administrarse en numerosas formas de dosificación, por ejemplo, como un comprimido; un comprimido recubierto; un sobre o una cápsula tal como cápsulas de gelatina dura o suave.

La composición puede componerse, además, en un portador de fármacos o sistema de suministro de fármacos, por ejemplo, para mejorar la estabilidad y/o la solubilidad o mejorar además la biodisponibilidad. La composición puede ser una composición liofilizada o desecada por pulverización.

La composición puede estar en la forma de una dosis unitaria, tal como un comprimido. En algunas modalidades, el peso de la dosis unitaria está en el intervalo de 50 mg a 1000 mg, tal como en el intervalo de 50-750 mg, o tal como en el intervalo de 100-600 mg.

En algunas modalidades, el peso de la dosis unitaria está en el intervalo de 75 mg a 350 mg, tal como en el intervalo de 100-300 mg o tal como en el intervalo de 200-350 mg.

En algunas modalidades, el peso de la dosis unitaria está en el intervalo de 100 mg a 400 mg, tal como en el intervalo de 50-300 mg o tal como en el intervalo de 200-400 mg.

En algunas modalidades, la composición puede granularse antes de compactarse. La composición puede comprender una parte intragranular y/o una parte extragranular, en donde la parte intragranular se ha granulado y la parte extragranular se ha adicionado después de la granulación.

La parte intragranular puede comprender el agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2, el agente de suministro y/o un excipiente, tal como un lubricante y/o deslizante. En algunas modalidades, la parte intragranular comprende el agonista del GLP-1, el agente de suministro y un lubricante y/o un deslizante. En algunas modalidades, la parte intragranular comprende el agente de suministro y un lubricante y/o un deslizante.

La parte extragranular puede comprender un agonista del GLP-1, y/o un lubricante y/o un deslizante, tal como estearato de magnesio. En algunas modalidades, la parte extragranular comprende el agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 y/o un lubricante y/o un deslizante, tal como estearato de magnesio. En algunas modalidades, la parte extragranular comprende un excipiente, tal como un lubricante y/o deslizante, tal como estearato de magnesio.

En algunas modalidades, la parte intragranular comprende el agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2, el agente de suministro y el lubricante y/o un deslizante. En tales modalidades, el granulado puede comprimirse directamente dentro de los comprimidos y los comprimidos no tienen parte extragranular.

Preparación de la composición

La preparación de una composición de acuerdo con la invención puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

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

Si los gránulos son para ser usados en el material para comprimidos, los gránulos pueden producirse de manera conocida por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de

métodos de **granulación húmeda** conocidos para la producción de gránulos "compactos" o gránulos "disgregados". Los métodos para la formación de **gránulos compactos** pueden operar continuamente y comprender, por ejemplo, simultáneamente el rociado de la masa de granulación con solución de granulación y el secado, por ejemplo, en un granulador de tambor, en granuladores de bandeja, sobre granuladores de disco, en un lecho fluidizado, mediante el secado por aspersión, granulación por rociado o solidificación por rociado, u operar discontinuamente, por ejemplo, en un lecho fluidizado, en un lecho fluido rotativo, en un mezclador de lotes, tal como un mezclador de alto cizallamiento o un mezclador de bajo cizallamiento, o en un tambor de secado por aspersión. Los métodos para la producción de **gránulos disgregados**, que pueden realizarse discontinuamente y en los cuales la masa de granulación primero forma un agregado húmedo con la solución de granulación, que se tritura subsecuentemente o mediante otros medios, se forma en gránulos del tamaño conveniente y después los gránulos pueden secarse. Las piezas adecuadas del equipo para la etapa de granulación húmeda son los mezcladores planetarios, los mezcladores de bajo cizallamiento, los mezcladores de alto cizallamiento, los extrusores y los esferonizadores, tal como un aparato de, pero no limitado a, las compañías Loedige, Glatt, Diosna, Fielder, Collette, Aeschbach, Alexanderwerk, Ytron, Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva y Gabler. Los gránulos también pueden formarse mediante técnicas de **granulación en seco** en las que uno o más excipiente(s) y/o el ingrediente farmacéutico activo se comprimen para formar moldes relativamente grandes, por ejemplo, bolitas o cintas, que se trituran mediante molienda, y el material molido sirve como material para la formación de comprimidos para compactarse posteriormente. El equipo adecuado para la granulación en seco es, pero no se limita a, el equipo de compactación con rodillo de Gerteis tal como Gerteis MICRO-PACTOR, MINI-PACTOR y MACRO-PACTOR.

Los términos "granulado" y "gránulos" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a las partículas del material de la composición que pueden prepararse como se describió anteriormente.

Para **compactar** el material para la formación de comprimidos en una forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, un comprimido, puede usarse una prensa para comprimidos. En una prensa para comprimidos, el material para la formación de comprimidos se rellena (por ejemplo, se alimenta a presión o se alimenta por gravedad) dentro de una cavidad de troquel. El material para la formación de comprimidos se compacta después mediante un conjunto de punzones que aplican presión. Subsecuentemente, el compacto resultante o comprimido se expulsa de la prensa para

comprimidos. El proceso de formación de comprimidos mencionado anteriormente se refiere subsecuentemente en la presente descripción como el "proceso de compactación". Las **preisas de comprimidos** adecuadas incluyen, pero no se limitan a, prensas de comprimidos rotativas y prensas de comprimidos excéntricas. Los ejemplos de prensas de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, Fette 102i (Fette GmbH), la Korsch XL100, la prensa para comprimidos giratoria Korsch PH 106 (Korsch AG, Alemania), la prensa para comprimidos excéntrica Korsch EK-O (Korsch AG, Alemania) y Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., Reino Unido).

En algunas modalidades, la composición comprende al menos un granulado. En algunas modalidades, la composición comprende un tipo de granulado. La composición puede comprender alternativamente dos tipos de granulados. La composición puede comprender alternativamente uno o dos tipos de granulados y material extragranular.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica como se describió en la presente descripción.

En algunas modalidades, el método para preparar una composición farmacéutica como se describió en la presente descripción comprende las etapas de: a) granular una mezcla que comprende el agente de suministro, el agonista del GLP-1 y opcionalmente un lubricante; b) mezclar el granulado que se obtiene en la etapa a) con el inhibidor del SGLT2 y, opcionalmente, un lubricante y c) comprimir la mezcla que se obtiene en la etapa b) dentro de los comprimidos y opcionalmente, añadir el lubricante adicional al granulado antes de la compresión.

En algunas modalidades, el método para preparar una composición farmacéutica como se describió en la presente descripción comprende las etapas de: a) granular una mezcla que comprende el agente de suministro, el agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y, opcionalmente, un lubricante; y b) comprimir la mezcla que se obtiene en la etapa a) dentro de los comprimidos y, opcionalmente, añadir el lubricante adicional al granulado antes de la compresión.

En algunas modalidades, el método de preparación del comprimido comprende las etapas de: a) granular una mezcla que comprende el agente de suministro y, opcionalmente, un lubricante; b) mezclar el granulado a) con un agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y, opcionalmente, un lubricante adicional, y después c) comprimir la mezcla b) dentro de los comprimidos.

En algunas modalidades, el método de preparación del comprimido comprende las etapas de: a) granular una mezcla que comprende el agente de suministro, el agonista del GLP-1 y, opcionalmente, un lubricante; b) mezclar el granulado a) con un inhibidor del SGLT2 y,

opcionalmente, un lubricante adicional, y después c) comprimir la mezcla b) dentro de los comprimidos.

En algunas modalidades, el método de preparación del comprimido comprende las etapas de: a) granular una mezcla que comprende el agente de suministro, el agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y, opcionalmente, un lubricante; b) mezclar el granulado a) con, opcionalmente, un lubricante adicional, y después c) comprimir la mezcla de b) dentro de los comprimidos.

En algunas modalidades, el método de preparación de los comprimidos comprende las etapas de: a) granular una mezcla que comprende el agente de suministro, el agonista del GLP-1 y, opcionalmente, un lubricante; b) granular una mezcla que comprende el agente de suministro, el inhibidor del SGLT2 y, opcionalmente, un lubricante; c) mezclar el granulado a) y b) y, opcionalmente, un lubricante adicional, y después d) comprimir la mezcla c) dentro de los comprimidos.

En algunas modalidades, el método de preparación del comprimido comprende las etapas de: a) granular una mezcla que comprende el agente de suministro, el agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y, opcionalmente, un lubricante y b) comprimir el granulado de a) dentro de los comprimidos y, opcionalmente, incluir el lubricante adicional.

En general, los granulados pueden prepararse mediante granulación húmeda, fundida o en seco, preferentemente, granulación en seco.

Indicaciones Farmacéuticas

La presente invención se refiere, además, a una composición de la invención para usar como un medicamento. En algunas modalidades, la composición de la invención puede usarse para los tratamientos médicos siguientes, todos relacionados, preferentemente, de una manera o de otra con la diabetes y/o la obesidad:

- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- (ii) retardar o prevenir la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, y/o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;

- (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante disminución de la ingestión de alimentos, la reducción del peso del cuerpo, la supresión del apetito, por inducción de saciedad; tratamiento o prevención de los trastornos por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; la reducción de la motilidad gástrica; y/o el retardo del vaciamiento gástrico;
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; o retinopatía;
- (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; disminución de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL; disminución de triglicéridos; reducción del colesterol; aumentar HDL; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- (iix) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad coronaria; accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, tal como la hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad de la arteria coronaria; hipertensión esencial; emergencia hipertensiva aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; tolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca crónica; arritmia; disritmia cardíaca; síncope, aterosclerosis; insuficiencia cardíaca crónica leve; angina de pecho; reoclusión de derivación cardíaca; claudicación intermitente (aterosclerosis ocluyente); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica;
- (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome inflamatorio del intestino; síndrome del intestino delgado o enfermedad de Crohn; dispepsia; y/o úlceras gástricas;
- (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención de enfermedades críticas o desarrollo de CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente;

y/o para la prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o

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

En algunas modalidades, la indicación se selecciona del grupo que consiste en (i)-(iii) y (v)-(iix), tal como las indicaciones (i), (ii) y/o (iii); o la indicación (v), la indicación (vi), la indicación (vii), y/o la indicación (iix). En otra modalidad particular, la indicación es (i). En algunas modalidades, la indicación es (v). Aún en otra modalidad particular, la indicación es (iix). En algunas modalidades, las indicaciones son diabetes tipo 2 y/u obesidad.

La invención se refiere, además, a un método para tratar un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de una composición de acuerdo con la presente invención a dicho sujeto. En algunas modalidades, el método de tratamiento es para el tratamiento de la diabetes o la obesidad y/o las indicaciones adicionales especificadas anteriormente.

En algunas modalidades, se describe un método para tratar la diabetes que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con eficacia terapéutica de una composición farmacéutica que comprende un agonista del GLP-1, un inhibidor del SGLT2, una sal del NAC, y opcionalmente, un lubricante.

En algunas modalidades, se describe un método para tratar la diabetes que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con eficacia terapéutica de una composición farmacéutica que comprende 0,5-50 mg de un agonista del GLP-1, 1-50 mg del inhibidor del SGLT2, 50-600 mg de la sal del NAC y 1-20 mg del lubricante. En algunas modalidades, la sal del NAC constituye al menos el 60 % (p/p), tal como al menos el 75 % (p/p) o al menos el 80 % (p/p) de la composición. En algunas modalidades, el método comprende administrar una composición en donde la sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición.

En algunas modalidades, el método para tratar la diabetes comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con eficacia terapéutica de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1-60 mg de un agonista del GLP-1, aproximadamente 1-50 mg del inhibidor del SGLT2, aproximadamente 100-600 mg de la sal del NAC y aproximadamente 1-30 mg de estearato de magnesio. En algunas modalidades, el método comprende la administración de una composición que comprende el agonista del GLP-1 semaglutida, el inhibidor del SGLT2 dapagliflozina y la sal del NAC SNAC. En algunas modalidades, el método comprende la administración de una composición que comprende el agonista del GLP-1 semaglutida, el inhibidor del SGLT2 empagliflozina y la sal del NAC SNAC. Se describen varios ejemplos de lubricantes,

que incluyen estearato de magnesio. La composición se administra por vía oral y puede estar en la forma de un comprimido, sobre o cápsula.

En algunas modalidades, una o más dosis unitarias pueden administrarse a dicho sujeto que las necesite.

Tratamiento de combinación

El tratamiento con una composición de acuerdo con la presente invención puede combinarse, además, con uno o más ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) adicional(es), por ejemplo, que se seleccionan de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones resultantes de, o asociadas con, la diabetes y agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones y trastornos resultantes de, o asociados con, la obesidad. Los ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son: insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2); canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, bexagliflozina, etabonato de remogliflozina y sotagliflozina, en particular dapagliflozina y empagliflozina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo lipídico tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores de HMG CoA (estatinas), polipéptidos inhibidores gástricos (análogos de GIP), compuestos que reducen la ingestión de alimentos, agonistas de RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las β -células; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida; β -bloqueadores tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril y ramipril, bloqueadores de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo y α -bloqueadores tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de PYY, agonistas del receptor de Y2, agonistas del receptor de Y4, agonistas mixtos del receptor de Y2/Y4, agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas del

TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas del CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$, oxintomodulina y análogos, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos de liberación de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tiotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteínas desacopladoras 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor retinoide X), agonistas de TR β ; antagonistas de histamina H3, agonistas o antagonistas del polipéptido inhibidor gástrico (análogos de GIP), gastrina y análogos de gastrina.

La invención como se describió en la presente descripción, sin limitarse a esto, se define, además, por las modalidades descritas en la presente más abajo y las reivindicaciones del documento.

MODALIDADES

1. Una composición farmacéutica que comprende

- a) un agonista del GLP-1,
- b) un inhibidor del SGLT2, y
- c) una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 60 % (p/p) de la composición.

2. Una composición farmacéutica que comprende

- a) un agonista del GLP-1,
- b) un inhibidor del SGLT2, y
- c) una sal del NAC

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición.

3. Una composición farmacéutica que consiste en

- a) un agonista del GLP-1,
- b) un inhibidor del SGLT2, y
- c) excipientes, en donde los excipientes son
 - i. una sal del NAC y
 - ii. uno o más excipientes adicionales

- en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 1-3, en donde la composición comprende al menos un lubricante.
 5. Una composición farmacéutica que consiste en:
 - a) un agonista del GLP-1,
 - b) un inhibidor del SGLT2,
 - c) una sal del NAC, y
 - d) al menos un lubricante.
 6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 4 y 5, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
 7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la composición comprende 1-10 mg, tal como 2-5 mg o tal como 2-3 mg de estearato de magnesio por 100 mg de la sal del NAC.
 8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 2-7, en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p) de la composición.
 9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 1, 5-8, en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición.
 10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la sal del NAC se selecciona del grupo que consiste en la sal de sodio, la sal de potasio y/o la sal de calcio del NAC.
 11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la sal del NAC es el N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato de sodio (SNAC).
 12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde una dosis unitaria comprende a lo máximo 1000 mg de dicha sal del NAC.
 13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde una dosis unitaria comprende 1-60 mg del agonista del GLP-1 y 1-50 mg del inhibidor del SGLT2.
 14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista del GLP-1 tiene $T_{1/2}$ de al menos 24 horas en minicerdos.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista del GLP-1 tiene una EC50 (sin HSA) de a lo máximo 100 pM, tal como a lo máximo 50.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista del GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en: liraglutida, semaglutida, agonista del GLP-1 B y agonista del GLP-1 C.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista del GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en: semaglutida y agonista del GLP-1 C.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el inhibidor del SGLT2 se selecciona del grupo que consiste en: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, bexagliflozina y remogliflozina.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el inhibidor del SGLT2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrato solvato de propilenglicol de dapagliflozina, citrato de dapagliflozina (1:1) y dapagliflozina di-L-prolina (1:2).
20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el inhibidor de SGLT2 tiene forma de una sal, cocrystal o hidrato.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la composición comprende al menos un granulado.
22. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad anterior 19, en donde el al menos un granulado comprende la sal del NAC.
23. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 19-20, en donde al menos un granulado comprende, además, un lubricante, tal como estearato de magnesio.
24. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 19-21, en donde al menos un granulado comprende, además, el agonista del GLP-1 y opcionalmente un lubricante.
25. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 19-22, en donde al menos un granulado comprende, además, el agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 y opcionalmente un lubricante.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 19-23, en donde al menos un granulado se prepara mediante granulación en seco, tal como mediante compactación con rodillo.
27. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 19-24, en donde la composición comprende una parte extragranular.
28. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 19-25, en donde la parte extragranular de la composición comprende un lubricante o deslizante, tal como estearato de magnesio y/o el agonista del GLP-1.
29. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 19-25, en donde la parte extragranular de la composición comprende un lubricante o deslizante, tal como estearato de magnesio, el agonista del GLP-1 y/o el inhibidor del SGLT2.
30. Una composición farmacéutica que comprende
 - d) 1-60 mg de un agonista del GLP-1,
 - a) un inhibidor del SGLT2, y
 - b) 20-800 mg, tal como 25-700, tal como 50-600 mg de una sal del NAC,en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es la semaglutida.
31. Una composición farmacéutica que comprende
 - e) 1-60 mg de un agonista del GLP-1,
 - a) un inhibidor del SGLT2, y
 - b) 50-400 mg de una sal del NAC,en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es la semaglutida.
32. Una composición farmacéutica que comprende
 - f) 1-60 mg de un agonista del GLP-1,
 - a) un inhibidor del SGLT2, y
 - b) 75-150 mg de una sal del NAC,en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es la semaglutida.

33. Una composición farmacéutica que comprende

- g) 1-60 mg de un agonista del GLP-1,
- a) un inhibidor del SGLT2, y
- b) 75-125 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es la semaglutida.

34. Una composición farmacéutica que comprende

- h) 1-60 mg de un agonista del GLP-1,
- a) un inhibidor del SGLT2, y
- b) 80-120 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es la semaglutida.

35. Una composición farmacéutica que comprende

- i) 1-60 mg de un agonista del GLP-1,
- a) un inhibidor del SGLT2, y
- b) 200-400 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es la semaglutida.

36. Una composición farmacéutica que comprende

- j) 1-60 mg de un agonista del GLP-1,
- a) un inhibidor del SGLT2, y
- b) 250-350 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es la semaglutida.

37. Una composición farmacéutica que comprende

- k) 0,1-50 mg de un agonista del GLP-1,
- a) un inhibidor del SGLT2, y
- b) 20-800 mg, tal como 25-700, 50-600 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C.

38. Una composición farmacéutica que comprende

- l) 1-25 mg de un agonista del GLP-1,
- a) un inhibidor del SGLT2, y
- b) 50-400 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C.

39. Una composición farmacéutica que comprende

- m) 1-15 mg de un agonista del GLP-1,
- a) un inhibidor del SGLT2, y
- b) 75-150 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C.

40. Una composición farmacéutica que comprende

- n) 1-15 mg de un agonista del GLP-1,
- c) un inhibidor del SGLT2, y
- d) 75-125 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C.

41. Una composición farmacéutica que comprende

- o) 1-15 mg de un agonista del GLP-1,
- c) un inhibidor del SGLT2, y
- d) 80-120 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C.

42. Una composición farmacéutica que comprende

p) 1-15 mg de un agonista del GLP-1,

a) un inhibidor del SGLT2, y

b) 200-400 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 90 % (p/p), tal como al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C.

43. Una composición farmacéutica que comprende

q) 1-15 mg de un agonista del GLP-1,

a) un inhibidor del SGLT2, y

b) 250-350 mg de una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición, y en donde el agonista del GLP-1 es el agonista del GLP-1 C.

44. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28-41, que comprende, además, 1-50 mg, tal como 2-40 mg o 3-30 mg del lubricante, tal como estearato de magnesio.

45. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28-41, que comprende, además, 1-10 mg, tal como 2-5 mg o tal como 2-3 mg de estearato de magnesio por 100 mg de la sal del NAC.

46. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la composición es para la administración oral.

47. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la composición es una composición sólida.

48. La composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades anteriores, en donde la composición es una composición sólida, tal como un comprimido, una cápsula o un sobre.

49. Una composición farmacéutica que comprende

r) un agonista del GLP-1,

a) un inhibidor del SGLT2, y

b) una sal del NAC,

en donde la liberación del agonista del GLP-1 alcanza el 85 % dentro de 15 minutos o el 95 % dentro de 30 minutos.

50. Una composición farmacéutica que comprende

s) un agonista del GLP-1,

a) un inhibidor del SGLT2, y

b) una sal del NAC,

en donde la exposición plasmática corregida por la dosis a $t=30$ min aumenta con relación a una composición de referencia de tipo F/H del documento WO2013/139694.

51. Una composición farmacéutica que comprende

t) un agonista del GLP-1,

a) un inhibidor del SGLT2, y

b) una sal del NAC,

en donde la exposición corregida por la dosis (AUC) para $t=0-30$ min está aumentada en comparación con una composición de tipo F/H del documento WO2013/139694.

52. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad anterior 49, en donde la exposición plasmática corregida por la dosis (AUC) para $T=0-30$ min aumenta al menos 1.2 veces, tal como al menos 1.5 veces o al menos 2 veces.

53. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28-43 definidas, además, por las características de una o más de las modalidades 8, 10, 11, 19-27 y 44-50.

54. La composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 47, 48, 49 o 50 definidas, además, por las características de una o más de las modalidades 4, 6-27 y 44-46.

55. Una composición farmacéutica que comprende

a. un agonista del GLP-1;

b. un inhibidor del SGLT2; y

c. una sal del NAC,

en donde dicha sal del NAC constituye al menos el 95 % (p/p) de los excipientes de la composición.

56. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 53, que comprende, además, al menos un lubricante.

57. Una composición farmacéutica que consiste en:

a. un agonista del GLP-1;

b. un inhibidor del SGLT2;

c. una sal del NAC; y

d. al menos un lubricante.

58. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha sal del NAC constituye más del 60 % (p/p) de la composición.

59. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
60. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde una dosis unitaria comprende
 - a. 1-50 mg del agonista del GLP-1;
 - b. 1-50 mg del inhibidor del SGLT2; y
 - c. 50-600 mg de dicha sal del NAC.
61. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde una dosis unitaria comprende;
 - a. 1-50 mg del agonista del GLP-1;
 - b. 1-50 mg del inhibidor del SGLT2;
 - c. 50-600 mg de dicha sal del NAC; y
 - d. 0.6-50 mg del lubricante, tal como estearato de magnesio.
62. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista del GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en: liraglutida, semaglutida, agonista del GLP-1 B y agonista del GLP-1 C.
63. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la composición es una composición sólida, tal como un comprimido para la administración oral.
64. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 61, en donde la composición tiene una o más de las características de cualquiera de las modalidades anteriores.
65. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores para usar en la medicina.
66. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores para usar en un método de tratamiento de la diabetes y/o la obesidad.
67. Un método de tratamiento de un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente activa de una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores a dicho sujeto.

MÉTODOS Y EJEMPLOS

Métodos Generales de Detección y Caracterización

Ensayo I: Prueba de disolución

Se realizó una prueba de disolución en un aparato de disolución apropiado, por ejemplo, el aparato de disolución USP 2, y puede realizarse una prueba de disolución estándar de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph Eur 2,9,3) para medir la liberación *in vitro* del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC.

Los datos descritos en la presente descripción se obtienen mediante el uso del aparato 2 de acuerdo con la Farmacopea 35 de Estados Unidos mediante el uso de una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. Para la evaluación a pH 6,8, se usó 500 ml del medio de disolución de tampón fosfato 0.05 M a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. El medio de disolución tiene un contenido de Brij35 al 0.1 %. El muestreo se realizó a intervalos apropiados. El contenido de la muestra se determinó mediante el uso de un método de RP-UHPLC para la detección triple del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC. El contenido de la muestra se calculó en base al área de los picos del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC en el cromatograma con relación a las áreas de los picos del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC de referencias, respectivamente. La cantidad liberada del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC se calculó como porcentajes del contenido real en los comprimidos es decir, 100/300 mg/comprimido del SNAC y 3/12/1 mg/comprimido del agonista del GLP-1 (por ejemplo, la semaglutida). El contenido real en los comprimidos se determinó mediante el uso del Ensayo II. La cantidad acumulada liberada del agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 se informó como el promedio de 3 comprimidos y los datos presentados en la presente descripción se normalizaron con respecto al valor más alto.

Ensayo II: Análisis de la cantidad del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC

El agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC se extrajeron de los comprimidos. Los comprimidos se disolvieron en una cantidad relevante de tampón fosfato 0.05 M, pH 7.4, con acetonitrilo al 20 %. Se usó un tiempo de extracción de dos horas y las muestras se centrifugaron antes del análisis. Los estándares del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC relevantes se prepararon mediante el uso del mismo diluyente que para las muestras. La UHPLC con un detector UV o un detector de fluorescencia se usó para determinar el contenido del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC. El contenido de la muestra se calculó en base al área de los picos del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC en el cromatograma con relación a las áreas de los picos del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC de referencias, respectivamente. El contenido se reportó como el promedio de 3 comprimidos.

Ensayo III: Estudios farmacocinéticos en perros Beagle

Los estudios farmacocinéticos (PK) en perros Beagle se realizaron para determinar la exposición del agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 después de la administración oral de diferentes formas de dosificación.

Para los estudios farmacocinéticos se usaron perros Beagle machos, de 2-7, o 1 a 5, años de edad y que pesan aproximadamente de 10-15, tal como 10-12 kg al inicio de los estudios. Los perros se alojaron en grupos en corrales (12 horas de luz : 12 horas de oscuridad) y se alimentaron individualmente y de manera restringida una vez al día con Royal Canin Medium Adult Dog (Royal Canin Products, China Branch, o Brogaarden A/S, Dinamarca). Se permitieron el ejercicio y las actividades sociales en grupo diariamente, siempre que fue posible. Los perros se usaron para estudios farmacocinéticos repetidos con un adecuado período de lavado entre las dosificaciones sucesivas. Se proporcionó un período de aclimatación apropiado antes de iniciar el primer estudio farmacocinético. Toda la manipulación, dosificación y muestreo de la sangre de los animales se realizó por personal experto y entrenado. Antes de los estudios los perros se mantuvieron en ayuna toda la noche y de 0 a 4 h después de la dosificación. Además, los perros se restringieron al agua 1 hora antes de la dosificación hasta 4 horas después de la dosificación, pero de cualquier otra manera tienen acceso ad libitum al agua durante todo el período.

Los comprimidos del agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 usados para los estudios p.o. descritos en la presente descripción son comprimidos basados en SNAC de liberación inmediata dosificados por vía oral.

Los comprimidos que contienen el agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 se administraron de la manera siguiente: 10 min antes de la administración del comprimido los perros pueden dosificarse subcutáneamente con aproximadamente 3 nmol/kg de la SEQ ID NO: 3), tal como para las composiciones A1, B y 4. Los comprimidos del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 se colocaron en la parte posterior de la boca del perro para prevenir que los mastiquen. Después se cerró la boca y se administraron 10 ml o 50 ml de agua corriente mediante una jeringa o sonda nasogástrica para facilitar la deglución del comprimido.

Obtención de muestras de sangre

La sangre se obtuvo en puntos de tiempo predefinidos hasta 240 horas, tal como hasta 10 horas, posteriores a la dosificación para cubrir adecuadamente el perfil completo de tiempo de absorción-concentración plasmática del agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2.

Para cada punto de tiempo de obtención de muestras de sangre se colectó aproximadamente 0,8 ml de sangre entera en un tubo cubierto con 1,5 ml de EDTA y el tubo se giró suavemente para

permitir la mezcla de la muestra con el EDTA. Las muestras de sangre (por ejemplo 0.8 ml) se colectaron en tampón de EDTA (8 mM) y después se centrifugaron a 4 °C y a 2000G durante 10 minutos. El plasma se dispensó con pipetas en tubos Micronic sobre hielo seco, y se mantuvo a -20 °C hasta su análisis.

Las muestras de sangre se tomaron según correspondía, por ejemplo, a partir de un catéter en la vena cefálica en la parte delantera de la pierna durante las primeras 2 horas y después con jeringuilla a partir de la vena yugular durante el resto de los puntos de tiempo (las primeras gotas se dejaron drenar para evitar la solución salina de heparina del catéter en la muestra).

Métodos generales para la preparación de los comprimidos

Método 1: Granulación en seco

La granulación en seco se realizó mediante compactación con rodillo en un Gerteis MINI-PACTOR o MICRO-PACTOR. La velocidad del rodillo se establece a 1-7.1 rpm, la fuerza de compactación del rodillo a 6-10 kN/cm y el orificio de 1-2.7 mm. Posterior a la granulación en seco, la trituración de las molduras en gránulos se realizó mediante el uso de una criba de malla de alambre de 0.63 o 0.8 mm o una criba de conidur de 0,8 mm.

Antes de la granulación en seco, el SNAC, parte de MCC y parte de estearato de magnesio se mezclaron para formar un granulado (composiciones A1, A y B). Adicionalmente, antes de la granulación en seco, el agonista del GLP-1 y la povidona y parte de MCC se mezclaron para formar otro granulado (composiciones A1, A y opcionalmente el inhibidor del SGLT2, composición B). Además, antes de la granulación en seco, el SNAC y el estearato de magnesio (composición 2) y opcionalmente el agonista del GLP-1 (composición 1 y 3) y opcionalmente el inhibidor del SGLT2 (composiciones 4 a 7) se mezclaron para formar un granulado. Se usó un mezclador adecuado, tal como un mezclador Turbula o un mezclador Pharmatech V-shell.

Método 2: Preparación de comprimidos

Los comprimidos se produjeron en un Kilian Style One que simula un Fette 102i o un Fette 102i montado con un único punzón, lo que resulta en comprimidos redondos de 7 mm u ovalados de 7.2 mm × 12 mm o 7.5 mm × 12.5 mm, que no tienen ranura. El tamaño de la perforación se escogió de acuerdo con el peso total del comprimido. La velocidad de prensado se establece a 20 rpm. El volumen de llenado se ajustó para obtener comprimidos con un peso objetivo de 118.3 mg a 409.8 mg. Se aplicaron fuerzas de compresión de alrededor de 7-11 kN, tal como 7-9.2 kN, para obtener comprimidos con una fuerza de aplastado alrededor de 57-156 N, tal como 57-108 N, con respecto al tamaño del comprimido.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Preparación de composiciones

Se prepararon comprimidos con cantidades diferentes del agonista del GLP-1, el inhibidor del SGLT2 y el SNAC y los excipientes adicionales. El contenido de las composiciones preparadas se proporciona en la Tabla 1. El agonista del GLP-1 fue la semaglutida. La semaglutida puede prepararse de acuerdo con el método que se describió en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4. El SNAC se preparó de acuerdo con el método que se describió en el documento WO2008/028859. El inhibidor del SGLT2 A fue el hidrato solvato de propilenglicol de dapagliflozina, el inhibidor del SGLT2 B fue citrato de dapagliflozina (1:1) y el inhibidor del SGLT2 C fue dapagliflozina di-L-prolina (1:2).

La composición A y A1 se prepararon generalmente como se describió en el documento WO2013/139694, el inhibidor del SGLT2 se añadió extragranular durante una etapa de mezcla. La composición B se preparó generalmente como se describió en el documento WO2013/139694, además de eso, el granulado 2 se preparó mediante el uso de un MICRO-PACTOR. Las composiciones 1-7 se prepararon generalmente como se describió en el Método 1 y 2 anteriormente, con variaciones menores en el proceso previo a la compactación con rodillo y la preparación del comprimido como se especificó más abajo.

Tabla 1. Composiciones de los comprimidos expresadas en mg por comprimido especificando la ubicación en el comprimido

Ubicación	Ingrediente	Composición									
		A1	A	B	1	2	3	4	5	6	7
Granulado 1	SNAC	300	300	300	100	100	300	300	300	300	300
	Estearato de magnesio	7.7	7.7	7.7	2.6	2.6	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7
	MCC	57	57	57	-	-	-	-	-	-	-
	Agonista del GLP-1	-	-	-	12	-	1	3	3	3	3
	Inhibidor del SGLT2 A	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-
	Inhibidor del SGLT2 B	-	-	-	-	-	-	-	10	10	-
Granulado 2	Inhibidor del SGLT2 C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
	Agonista del GLP-1	3	5	3	-	-	-	-	-	-	-
	Povidona	8	8	8	-	-	-	-	-	-	-
	MCC	23	23	23	-	-	-	-	-	-	-
	Inhibidor del SGLT2 A	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
	Estearato de magnesio	2	2	2	-	-	-	-	-	2	-
Extragranular	Inhibidor del SGLT2 A	-	5	-	10	10	10	-	-	-	-
	Agonista del GLP-1	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-

Las composiciones 1-7 se prepararon mediante el siguiente procedimiento: El inhibidor del SGLT2 se pasó a través de un tamiz de 250 μm o más fino. Se pesó la cantidad correcta del SNAC y el estearato de magnesio (composición 2) y/o el granulado del agonista del GLP-1 (composiciones 1 y 3). El inhibidor del SGLT2 (composición 1 y 3) y el agonista del GLP-1 (composición 2) se mezclaron manualmente con el SNAC y el estearato de magnesio (composición 2) y el granulado del agonista del GLP-1 (composiciones 1 y 3) de acuerdo con el principio de la mezcla geométrica. Se aplicaron tres ciclos de dilución geométrica. La mezcla que se obtuvo se mezcló en un mezclador Turbula, tal como durante 7 minutos a 25 rpm. Las composiciones 4 a 7 se prepararon mediante el pesaje de la cantidad correcta de inhibidor del SGLT2, el agonista del GLP-1 y el SNAC. Seguido por mezclado manual de acuerdo con el principio de mezcla geométrica. La mezcla que se obtuvo se mezcló en un mezclador Turbula, tal como durante 7 minutos a 25 rpm. Se mezcló estearato de magnesio en la mezcla y la mezcla se mezcló en un mezclador Turbula durante 2 min adicionales a 25 rpm. La granulación en seco de la mezcla que se obtuvo se realizó de acuerdo con el Método 1 y, subsecuentemente, se prepararon comprimidos a partir de este granulado de acuerdo con el Método 2.

Ejemplo 2 - Prueba de disolución

El objetivo del presente estudio fue evaluar la disolución de las series de las composiciones del comprimido descritas en el Ejemplo 1.

La disolución se midió de acuerdo con el Ensayo I. La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran los resultados para los comprimidos preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, en donde la liberación se presenta como “agonista del GLP-1 en solución (%)” e “inhibidor del SGLT2 en solución (%)” que describe la cantidad acumulativa del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2 en solución después de 15, 30 y 60 min con relación a la cantidad total del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2 en el comprimido al inicio del experimento, respectivamente. La cantidad total del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2 y del SNAC en los comprimidos se determinó opcionalmente de acuerdo con el Ensayo II.

Tabla 2. Agonista del GLP-1 en solución (%)

Composición	Agonista del GLP-1 en solución (%)		
	15 min	30 min	60 min
1	98.2	99.9	99.9
2	99.7	99.9	100.0
3	98.1	99.9	99.9
4	94.3	99.8	97.6
5	88.3	100.0	96.4
6	82.4	100.0	100.0
7	92.5	100.0	99.6
A	35.3	56.4	80.7
B	37.2	59.8	80.0

Tabla 3. Inhibidor del SGLT2 en solución (%)

Composición	Inhibidor del SGLT2 en solución (%)		
	15 min	30 min	60 min
1	97.5	99.7	99.8
2	99.3	99.6	99.9
3	97.9	99.9	99.9
4	94.2	100.0	99.7
5	86.9	99.5	99.3
6	85.6	99.7	99.8
7	92.6	99.3	98.9
A	36.8	56.3	79.0
B	36.3	59.7	80.6

Los resultados que se obtuvieron muestran que las composiciones evaluadas exhiben una liberación más rápida tanto del agonista del GLP-1 como del inhibidor del SGLT2 (1-7) en comparación con lo observado para las composiciones de referencia A y B. Se observó una liberación significativamente más rápida del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2 durante los puntos de tiempo tempranos, es decir, a los 15 y 30 minutos. La diferencia en la

liberación es menos significativa después de los 60 minutos. La cantidad del SNAC en los comprimidos no influyó en la liberación del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2, es decir, que los comprimidos que comprenden 100 mg del SNAC se disuelven tan rápido como los comprimidos que comprenden 300 mg del SNAC cuando se miden después de 15 minutos o más tarde.

Los datos adicionales que se obtuvieron después de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos para las composiciones 1-7 y la referencia A y B de acuerdo con el Ensayo I en la presente descripción se muestran en las Figuras 1 y 2, y demuestran una mayor liberación del agonista del GLP-1 (Figura 1) y del inhibidor del SGLT2 (Figura 2) en cada punto de tiempo antes del giro infinito a los 70 minutos para las composiciones de prueba en comparación con las formulaciones de referencia, así como también la liberación más temprana del agonista del GLP-1 y del inhibidor del SGLT2.

Ejemplo 3 - Exposición oral

La exposición oral de las composiciones que se describen en el Ejemplo 1 puede evaluarse en perros Beagle mediante el uso de 10 ml de agua para dosificar a los perros. El número de pruebas realizadas para cada formulación se indica con n. La concentración plasmática del agonista del GLP-1 y el inhibidor del SGLT2 se analizó mediante el uso de ELISA o un ensayo similar basado en anticuerpo tal como LOCI o LCMS. Los perfiles individuales de concentración plasmática-tiempo se analizaron mediante un modelo no compartimental en WinNonlin v. 5.0 o Phoenix v. 6.2 o 6.3 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, Estados Unidos), u otro programa informático relevante para el análisis de PK. La exposición del compuesto medida a $t=30$ min se determinó y se normalizó por dosis/kg de peso corporal. Se calculó el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo para los primeros 30 min (AUC, [tiempo x concentración]) (mediante el programa Pharsight) después de la administración oral y se normalizó por ((dosis/kg de peso corporal)*100) para obtener la exposición corregida por la dosis. Los valores promedios que se obtuvieron se proporcionan en la tabla 4.

Tabla 4 – Exposición promedio medida en perros después de la administración única de la composición de prueba 4.

Composición	Exposición al plasma corregida por la dosis t=30 min (kg/L)	AUC corregida por la dosis 0-30 min (unidad arbitraria)	Número de perros
Composición 4	0.21	3.72	16
A1	0.104	1.68	24
A	0.07	1.31	15
B	0.19	3.16	24

Se observó una exposición acelerada y aumentada para las composiciones de acuerdo con la invención en comparación con las composiciones A1 y A.

Aunque determinadas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente descripción, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas estas modificaciones y cambios dentro del verdadero espíritu de la invención.