

COMPOSICIONES DE COMPRIMIDOS DE GLP1

La presente invención se relaciona con composiciones de comprimidos orales de un agonista del receptor de GLP-1, 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, (en la presente, GLP1RA), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las composiciones descritas en la presente pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) y en el control del peso.

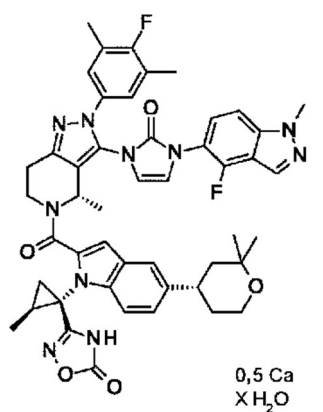
La diabetes mellitus es un trastorno crónico caracterizado por la hiperglucemia provocada por defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas. En la DT2, los efectos combinados de la secreción alterada de insulina y la resistencia a la insulina se asocian con niveles elevados de glucosa en sangre. La DT2 es una enfermedad cada vez más prevalente que con frecuencia conduce al deterioro de la salud y la calidad de vida de los pacientes. Se quieren tratamientos orales efectivos para controlar la DT2 y/o para usar en el control del peso.

GLP1RA, es decir, 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-

metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se describe y reivindica en la patente US10.858.356.

5 La patente US10.858.356 describe generalmente las composiciones orales.

El GLP1RA puede prepararse como una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal de GLP1RA es un hidrato hemicálcico, 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca, (en la presente descripción “GLP1RA-Ca”) con la
15 estructura que se muestra a continuación.



El GLP1RA es un ácido débil poco permeable y poco
20 soluble con un pKa de 5,1. El GLP1RA tiene una solubilidad

acuosa muy baja en el intervalo de pH fisiológico, así como en fluidos fisiológicos simulados. Se observa que el GLP1RA y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen un fuerte perfil de solubilidad dependiente del pH que contribuye a desafíos como la variabilidad en la absorción y, en consecuencia, en el rendimiento farmacocinético y las posibles interacciones con alimentos. Existe un deseo de composiciones de comprimidos de GLP1RA, que incluya, de modo no taxativo, GLP1RA-Ca, que proporcionen un rendimiento farmacocinético fiable en una forma de dosificación cómoda para el paciente, con un potencial mínimo de interacciones con otros fármacos e interacciones nulas o reducidas con los alimentos. Puede ser deseable una composición de GLP1RA para mejorar la solubilidad y la velocidad de disolución de la sustancia activa en una forma de dosificación de comprimido. Se quiere una forma de dosificación farmacéuticamente elegante para liberar una cantidad efectiva de GLP1RA activo en la porción objetivo del tracto gastrointestinal, pero también lo suficientemente pequeña para facilitar la deglución del paciente.

Las composiciones descritas en la presente descripción proporcionan las propiedades deseadas. En un aspecto, el uso de una dispersión seca por pulverización (SDD) del GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un modificador de pH, como se describe en la presente descripción, contribuye a las propiedades deseadas.

En un aspecto, los tamaños de partícula específicos de la SDD y las composiciones particulares que se describen proporcionan las propiedades deseadas. En un aspecto, las composiciones descritas en la presente descripción proporcionan rendimientos farmacocinéticos deseables y liberan una cantidad efectiva de GLP1RA activo en la porción objetivo del tracto gastrointestinal. En un aspecto, en la presente descripción se describe una forma de dosificación elegante que es conveniente para ser tomada por los pacientes sin la limitación de restricciones de alimentos o agua.

Las formulaciones orales sólidas proporcionadas en la presente descripción pueden ser útiles para pacientes que necesitan tratamiento para la DT2. Las formulaciones orales sólidas proporcionadas en la presente pueden ser útiles para pacientes que necesitan un control crónico del peso.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende:

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o
una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
un modificador de pH.

En una modalidad, la composición de comprimido descrita en la presente es una composición sólida oral.

En una modalidad es una composición en donde un modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en
5 carbonato de calcio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, óxido de magnesio, y una mezcla de estos.

En una modalidad es una composición de comprimido oral sólido que comprende

10 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
15 metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un modificador de pH; en donde el modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de calcio anhidro,
20 bicarbonato de sodio, bicarbonato de sodio anhidro, carbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, carbonato de sodio hidratado, hidróxido de magnesio e hidróxido de magnesio anhidro.

En una modalidad, un modificador de pH es
25 carbonato de sodio. En una modalidad, un modificador de pH

es anhidro. En una modalidad, un modificador de pH es carbonato de sodio anhidro.

En una modalidad, un modificador de pH es carbonato de sodio hidratado.

5 En una modalidad, un modificador de pH es bicarbonato de sodio. En una modalidad, un modificador de pH es anhidro. En una modalidad, un modificador de pH es bicarbonato de sodio anhidro.

En una modalidad es una composición de comprimido
10 que comprende 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una
15 sal farmacéuticamente aceptable de este; y

un modificador de pH; en donde el modificador de pH es carbonato de sodio anhidro.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende
20 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o
25 una sal farmacéuticamente aceptable de este;

un modificador de pH; y
un superdesintegrante.

En una modalidad, un superdesintegrante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crosppovidona, glicolato sódico de almidón y una mezcla de estos. En una modalidad, un superdesintegrante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica y crosppovidona.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un modificador de pH; y un lubricante.

En una modalidad, un lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y una mezcla de estos. En una modalidad, un lubricante comprende estearato de magnesio. En una modalidad, un lubricante es estearato de magnesio.

En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
5 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o
una sal farmacéuticamente aceptable de este;
10 un modificador de pH;
un superdesintegrante; y
un lubricante.

En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende

15 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
20 metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o
una sal farmacéuticamente aceptable de este;
un modificador de pH;
un superdesintegrante seleccionado del grupo que
consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona; y
25 un lubricante que es estearato de magnesio.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
5 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o
una sal farmacéuticamente aceptable de este;
10 un modificador de pH; y
crospovidona.

En una modalidad, una composición de comprimido comprende un recubrimiento entérico. En una modalidad, una composición de comprimido comprende un recubrimiento de
15 liberación inmediata. En una modalidad, una composición de comprimido comprende tanto un recubrimiento de liberación inmediata como un recubrimiento entérico.

En una modalidad, una composición de comprimido comprende 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
20 [(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-
metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-
dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-
il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
hidrato de Ca; y un modificador de pH.

25 En una modalidad, una composición de comprimido comprende 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-

[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona; en la
5 cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 mg por composición del comprimido.

En una modalidad, una composición de comprimido comprende 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona; en una
10 cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 60 mg; o más específicamente, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 45 mg; o más específicamente,
15 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 36 mg; o incluso más específicamente, aproximadamente 0,8 a aproximadamente 36 mg; por composición del comprimido.

En una modalidad, una composición de comprimido comprende 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
20 hidrato de Ca; en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 82 mg; o más específicamente,

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 mg; o más específicamente, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 60 mg; o más específicamente, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 45 mg; o más específicamente, aproximadamente 0,8 a aproximadamente 45 mg; o incluso más específicamente, aproximadamente 1 a aproximadamente 36 mg; (todas las cantidades están en base de ácido libre); por composición del comprimido.

Como se describe en la presente, se supone que el factor de conversión para el GLP1RA/GLP1RA-Ca (es decir, la sal hemicalcica hidratada de GLP1RA) es de aproximadamente 0,91. Como apreciará fácilmente un especialista, la tasa de conversión exacta puede cambiar ligeramente dependiendo del contenido real del hidrato.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg (en una base de ácido libre);

un modificador de pH seleccionado del grupo que
consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de
sodio, carbonato de sodio, hidrato de carbonato de
sodio, hidróxido de magnesio, y una mezcla de
5 estos; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a
aproximadamente 15 mg;

un superdesintegrante seleccionado del grupo que
consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona;
en una cantidad de aproximadamente 2 mg a
10 aproximadamente 25 mg; y

un lubricante seleccionado del grupo que
consiste en estearato de calcio, estearato de
magnesio, polietilenglicol, estearil fumarato de
sodio, ácido esteárico, talco y una mezcla de
15 estos; en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg
a aproximadamente 5 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
20 [(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-
4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-
carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de este; en una cantidad de

aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 60 mg (en una base de ácido libre);

un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidrato de carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, y una mezcla de estos; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg;

un superdesintegrante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona; en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg; y

un lubricante que es estearato de magnesio; en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 45 mg (en una base de ácido libre);

un modificador de pH seleccionado del grupo que
consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de
sodio, carbonato de sodio, hidrato de carbonato de
sodio, hidróxido de magnesio, y una mezcla de
5 estos; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a
aproximadamente 15 mg;

un superdesintegrante seleccionado del grupo que
consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona;
en una cantidad de aproximadamente 2 mg a
aproximadamente 17,5 mg; y

un lubricante que es estearato de magnesio; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,5 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido

15 en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 36 mg (en una base de ácido libre);

25 un modificador de pH seleccionado del grupo que
consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de

sodio, carbonato de sodio, hidrato de carbonato de sodio, e hidróxido de magnesio, y una mezcla de estos; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg;

5 un superdesintegrante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg; y

un lubricante que es estearato de magnesio; en
10 una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,5 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
15 [(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de este; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg (en una base de ácido libre);

un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio anhidro,
25 bicarbonato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de sodio hidratado, e

hidróxido de magnesio anhidro; en una cantidad de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 8 mg; un superdesintegrante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona; en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 18 mg; y un lubricante que es estearato de magnesio; en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 2 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca; en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 45 mg (en una base de ácido libre); un modificador de pH el cual es carbonato de sodio anhidro; en una cantidad de aproximadamente 8 mg; un superdesintegrante que es crospovidona; en una cantidad de aproximadamente 17,5 mg; y un lubricante que es estearato de magnesio; en una cantidad de aproximadamente 2 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
5 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-
4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-
carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca; en una
cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente
10 36 mg (en una base de ácido libre);
un modificador de pH el cual es carbonato de sodio
anhidro; en una cantidad de aproximadamente 8 mg;
un superdesintegrante que es crospovidona; en
una cantidad de aproximadamente 17,5 mg; y
15 un lubricante que es estearato de magnesio; en
una cantidad de aproximadamente 2 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
20 [(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-
4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-
carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca; en una
25 cantidad de aproximadamente 45 mg a
aproximadamente 60 mg (en una base de ácido libre);

un modificador de pH el cual es carbonato de sodio anhidro; en una cantidad de aproximadamente 8 mg; un superdesintegrante que es crospovidona; en una cantidad de aproximadamente 17,5 mg; y
5 un lubricante que es estearato de magnesio; en una cantidad de aproximadamente 2 mg.

En una modalidad, el GLP1RA o una sal farmacéuticamente aceptable de este se prepara como una dispersión secada por pulverización (SDD) para su uso como
10 fármaco activo en una composición de comprimido. En una modalidad, se prepara una SDD de GLP1RA o una sal farmacéuticamente aceptable de este en las condiciones descritas en la Preparación 2 y la Preparación 3 a continuación.

15 En una modalidad, el GLP1RA (“3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
20 1,2,4-oxadiazol-5-ona”) o GLP1RA-Ca (“3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
25 1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca”) está presente como

una preparación SDD en una composición descrita en la presente descripción.

En general, una preparación de SDD descrita en la presente comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un polímero como componente de equilibrio para mantener un estado amorfo del GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el polímero se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (también conocida como "povidona" o "PVP") y acetato de vinilo y polivinilpirrolidona (también conocido como "copovidona" o "PVP-VA"). En una modalidad, el polímero es PVP-VA. En una modalidad, el polímero es PVP.

En una modalidad donde se especifica el porcentaje en peso del GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una preparación de SDD, el componente restante de la SDD es un polímero seleccionado de PVP y PVP-VA, es decir, el porcentaje en peso total del GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el polímero es 100 % en peso. En una modalidad, el polímero es PVP-VA. En una modalidad, el polímero es PVP.

En una modalidad, la preparación de SDD comprende aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de GLP1RA o GLP1RA-Ca y el resto se compone por PVP-VA. En una modalidad, la preparación de SDD comprende aproximadamente del 30 % en peso a aproximadamente el 35 %

en peso de GLP1RA o GLP1RA-Ca y el resto está compuesto por PVP-VA. En una modalidad, la preparación de SDD comprende aproximadamente el 30 % en peso de GLP1RA o GLP1RA-Ca y el resto está compuesto por PVP-VA. En una modalidad, la preparación de SDD comprende aproximadamente el 30 % en peso de GLP1RA-Ca y el resto está compuesto por PVP-VA.

En una modalidad, el tamaño medio de partícula de la SDD de GLP1RA o GLP1RA-Ca es aproximadamente 5 µm a aproximadamente 150 µm de diámetro. En una modalidad, el tamaño medio de partícula de la SDD es aproximadamente 5 µm a aproximadamente 113 µm de diámetro. En una modalidad, el tamaño medio de partícula de la SDD es aproximadamente 40 µm a aproximadamente 65 µm de diámetro. En una modalidad, el tamaño medio de partícula de la SDD es aproximadamente 40 µm a aproximadamente 50 µm de diámetro. En una modalidad, el tamaño medio de partícula de la SDD es aproximadamente 5 µm a aproximadamente 25 µm de diámetro.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende:

una SSD que comprende 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y

un modificador de pH.

En una modalidad, el modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, óxido de magnesio y una mezcla de estos. En una modalidad, el modificador de pH es bicarbonato de sodio. En una modalidad, el modificador de pH es carbonato de sodio. En una modalidad, el modificador de pH es carbonato de sodio anhidro.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende:

una SSD de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de GLP-1, 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, óxido de magnesio y una mezcla de estos.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-
5 [(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una
10 sal farmacéuticamente aceptable de este; y un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-
[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-
20 4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde la SDD tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 113 µm de diámetro; y

un modificador de pH seleccionado del grupo que
consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de
sodio.

En una modalidad es una composición de comprimido
5 que comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a
aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-
[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-
3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-
10 5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-
4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-
il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-
ona, 0,5 hidrato de Ca; y el resto está compuesta
por un polímero seleccionado de PVP-VA y PVP; en
15 donde la SDD tiene un tamaño medio de partícula
de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 113 µm
de diámetro; y

un modificador de pH seleccionado del grupo que
consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de
20 sodio.

En una modalidad es una composición de comprimido
que comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a
aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-
25 [(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-
3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-

5-*il*)-2-oxoimidazol-1-*il*]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carbonil]indol-1-*il*]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca; en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 60 mg (en una base de ácido libre); y el resto está compuesta por un polímero seleccionado de PVP-VA y PVP; y un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1*S*,2*S*)-1-[5-[(4*S*)-2,2-dimetiloxan-4-*il*]-2-[(4*S*)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-*il*)-2-oxoimidazol-1-*il*]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carbonil]indol-1-*il*]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca; en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 45 mg (en una base de ácido libre); y el resto está compuesta por un polímero el cual es PVP-VA; y un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca; en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 60 mg (en una base de ácido libre); y el resto está compuesta por un polímero el cual es PVP-VA; y un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg.

En una modalidad de las composiciones de los comprimidos descritas anteriormente, la SDD tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 113 µm de diámetro; y

el modificador de pH es carbonato de sodio.

En una modalidad de las composiciones de comprimidos descritas anteriormente, la composición comprende además:

un superdesintegrante seleccionado del grupo que
consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona; y
un lubricante.

En una modalidad de las composiciones de los
5 comprimidos descritas anteriormente, el superdesintegrante
es crospovidona en una cantidad de aproximadamente 2 mg a
aproximadamente 250 mg; y

el lubricante es estearato de magnesio en una
cantidad de aproximadamente 0,1 mg a
10 aproximadamente 10 mg.

En una modalidad, en la presente se describe una
composición de comprimido seleccionada del grupo que
consiste en la composición 1 (Comp. 1), la composición 2
(Comp. 2), la composición 3 (Comp. 3), la composición 4
15 (Comp. 4), la composición 5 (Comp. 5), la composición 6
(Comp. 6), la composición 7 (Comp. 7) y la composición 8
(Comp. 8), como se muestra en la siguiente tabla, en donde
la cantidad de cada ingrediente de una composición
particular se muestra como la cantidad objetivo para esa
20 composición. En una modalidad, se usa GLP1RA-Ca como
ingrediente activo y la cantidad de cada GLP1RA en las
composiciones se basa en el ácido libre.

	Cantidad objetivo e intervalos de variables entre paréntesis (mg/comprimido)			
Ingrediente	Comp. 1 60 mg GLP1RA (A: 54 - 66 mg)	Comp. 2 45 mg GLP1RA (A: 40 - 50 mg)	Comp. 3 30 mg GLP1RA (A: 27 - 33 mg)	Comp. 4 20 mg GLP1RA (A: 18 - 22 mg)

	(B: 57 - 63 mg)	(B: 42 - 47 mg)	(B: 28 - 32 mg)	(B: 19 - 21 mg)
SDD (30 % en peso de GLP1RA)	200 (A: 180-220) (B: 190-210)	150 (A: 135-165) (B: 143-158)	100 (A: 90-110) (B: 95-105)	67 (A: 60-73) (B: 63-70)
Agente de relleno	332 (A: 265-400) (B: 299-365)	382 (A: 305-458) (B: 344-420)	282 (A: 226-338) (B: 254-310)	188 (A: 150-225) (B: 169-207)
Desintegrante	121 (A: 97-145) (B: 109-134)	121 (A: 97-145) (B: 109-134)	87 (A: 70-105) (B: 109-134)	58 (A: 47-70) (B: 52-64)
Modificador de pH	57 (A: 46-69) (B: 51-63)	57 (A: 46-69) (B: 51-63)	41 (A: 33-49) (B: 37-45)	27 (A: 22-33) (B: 25-30)
Lubricante	3,6 (A: 2,9-4,3) (B: 3,2-3,9)	3,6 (A: 2,9-4,3) (B: 3,2-3,9)	2,6 (A: 2,1-3,1) (B: 2,3-2,8)	1,7 (A: 1,4-2,1) (B: 1,6-1,9)
Deslizante (opcional)	0-20	0-20	0-15	0-10
Peso total del comprimido	714 mg	714 mg	513 mg	342 mg
Cantidad objetivo e intervalos de variables entre paréntesis (mg/comprimido)				
Ingrediente	Comp. 5 10 mg (A: 9 - 11 mg) (B: 9,5 - 10,5 mg)	Comp. 6 5 mg (A: 4,5 - 5,5 mg) (B: 4,6 - 5,3 mg)	Comp. 7 2,5 mg (A: 2,2 - 2,8 mg) (B: 2,3 - 2,6 mg)	Comp. 8 0,8 mg (A: 0,6 - 1 mg) (B: 0,7 - 0,9 mg)
SDD (30 % en peso de GLP1RA)	33 (A: 30-36) (B: 31-34)	16,7 (A: 15-18) (B: 16-17)	8,3 (A: 7,5-9,1) (B: 7,8-8,6)	2,8 (A: 2,1-3,3) (B: 2,3-3,0)
Agente de relleno	94 (A: 75-113) (B: 85-103)	47 (A: 38-56) (B: 42-52)	61 (A: 49-7,3) (B: 55-67)	67 (A: 53-80) (B: 60-73)
Desintegrante	29 (A: 23-35) (B: 26-32)	14,5 (A: 12-17) (B: 13-16)	8,5 (A: 6,8-10) (B: 7,7-9,4)	8,5 (A: 6,8-10) (B: 7,7-9,4)
Modificador de pH	14 (A: 11-16) (B: 12-15)	6,8 (A: 5,5-8,2) (B: 6,2-7,5)	6,8 (A: 5,4-8,2) (B: 6,2-7,5)	6,8 (A: 5,4-8,2) (B: 6,2-7,5)
Lubricante	0,8 (A: 0,7-1,0) (B: 0,7-0,9)	0,4 (A: 0,3-0,5) (B: 0,35-0,4)	0,4 (A: 0,3-0,5) (B: 0,35-0,4)	0,4 (A: 0,3-0,5) (B: 0,35-0,4)
Deslizante (opcional)	0-10	0-5	0-5	0-5
Peso total del comprimido	171 mg	85 mg	85 mg	85 mg

Como puede apreciar una persona experta en formulación farmacéutica, la cantidad de uno o más de otros ingredientes de una composición se puede cambiar dentro de ciertos límites mientras se pueden mantener las propiedades
5 deseadas de una composición. Además, cuando se cambia la cantidad de un ingrediente, la cantidad de uno o más ingredientes se puede ajustar en consecuencia, dentro de ciertos intervalos, para mantener constante el peso total de una composición y mantener las propiedades deseadas de
10 la composición.

En una modalidad de una composición particular que se muestra en la tabla anterior, la cantidad de cada ingrediente está dentro del intervalo variable A respectivo como se indica entre paréntesis de la cantidad
15 objetivo, mientras que se mantienen las propiedades deseadas de la composición correspondiente.

En una modalidad de una composición particular que se muestra en la tabla anterior, la cantidad de cada ingrediente está dentro del intervalo variable B
20 respectivo como se indica entre paréntesis de la cantidad objetivo, mientras que se mantienen las propiedades deseadas de la composición correspondiente.

En una modalidad hay un proceso para preparar una composición como se reivindica en la presente que comprende
25 un proceso de dispersión secada por pulverización.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
5 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-
4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-
5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este; en una
10 cantidad de entre aproximadamente 0,5 mg a
aproximadamente 75 mg, en una base de ácido libre;
un modificador de pH seleccionado del grupo que
consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de
sodio, carbonato de sodio, hidrato de carbonato de
15 sodio, hidróxido de magnesio, y una mezcla de
estos; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a
aproximadamente 150 mg;
un superdesintegrante seleccionado del grupo que
consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona;
20 en una cantidad de aproximadamente 1 mg a
aproximadamente 250 mg; y
un lubricante que es estearato de magnesio; en una
cantidad de aproximadamente 0,1 mg a
aproximadamente 10 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido como se reivindica en la reivindicación 21, en donde la composición comprende:

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
5 [(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en una cantidad de entre aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 60 mg, en una base de ácido libre; un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidrato de carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, y una mezcla de estos; en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg; un superdesintegrante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona; en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg; y un lubricante que es estearato de magnesio; en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2,5 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende:

una SDD de 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-
dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-
5 dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-
il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-
pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-
2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o
una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
10 un modificador de pH.

En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a
aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-
15 [(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-
3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-
5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-
pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una
20 sal farmacéuticamente aceptable de este; en una
cantidad de aproximadamente 0,5 mg a
aproximadamente 75 mg, en una base de ácido libre;
y el resto de la SDD se compone por PVP-VA; y
un modificador de pH seleccionado del grupo que
25 consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de

sodio; en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

5 una SDD de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-
10 4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o el 0,5 hidrato de Ca de este; en una cantidad de entre aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 60 mg, en una base de ácido libre;
15 y el resto de la SDD se compone por PVP-VA; y un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de sodio; en una cantidad de entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg.

20 En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-

25

c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o
el 0,5 hidrato de Ca de este; en una cantidad de
entre aproximadamente 1,7 mg a aproximadamente
5 250 mg de la SDD; y el resto de la SDD se compone
por PVP-VA; en donde la SDD está entre
aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente
25 % en peso del peso total del comprimido; y
un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
10 en una cantidad de entre aproximadamente 6 mg a
aproximadamente 100 mg; en donde el modificador de
pH está entre aproximadamente 5 % en peso a
aproximadamente 15 % en peso del peso total del
comprimido.

15 En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
20 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
hidrato de Ca. en una cantidad de entre
25 aproximadamente 1,7 mg a aproximadamente 14,3 mg
de la SDD; y el resto de la SDD se compone por

PVP-VA; en donde la SDD está entre aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 16,9 % en peso del peso total del comprimido; y un modificador de pH que es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 6,8 mg; en donde el modificador de pH es aproximadamente el 8 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca. en una cantidad de entre aproximadamente 16,7 mg a aproximadamente 120 mg de la SDD; y el resto de la SDD se compone por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente el 19,5 % en peso del peso total del comprimido; y el modificador de pH que es carbonato de sodio; en una cantidad de entre aproximadamente 6,8 mg a aproximadamente 49,2 mg; en donde el modificador de pH es aproximadamente el 8 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
5 [(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
10 hidrato de Ca. en una cantidad de entre
aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg
de la SDD; y el resto de la SDD se compone por
PVP-VA; en donde la SDD está entre
aproximadamente 21 % en peso a aproximadamente
15 25 % en peso del peso total del comprimido; y
un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
en una cantidad de aproximadamente 57,1 mg a
aproximadamente 80 mg; en donde el modificador
de pH es aproximadamente el 8 % en peso del peso
20 total del comprimido.

En una modalidad de las composiciones de los comprimidos descritas anteriormente, la SDD tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 113 µm de diámetro.

25 En una modalidad es una composición de comprimido, en donde la composición comprende además: un

superdesintegrante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde:

5 el superdesintegrante es crospovidona en una cantidad de aproximadamente 8,5 mg a aproximadamente 170 mg; en donde el superdesintegrante está entre aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 17 % en peso del
10 peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende además:

 un agente de relleno que es MCC; en una cantidad de entre aproximadamente 67 mg a aproximadamente
15 495 mg; en donde el agente de relleno está entre aproximadamente 49,5 % en peso a aproximadamente 79,5 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido, en donde la composición comprende además:

20 un lubricante que es estearato de magnesio; en una cantidad de entre aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 5 mg; en donde el lubricante está entre aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 1 % en peso del peso total del
25 comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido, en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
5 [(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
10 hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone
por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente
el 19,5 % en peso del peso total del comprimido;
un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
en donde el modificador de pH es aproximadamente
15 el 8 % en peso del peso total del comprimido;
un superdesintegrante que es crospovidona; en
donde el superdesintegrante es aproximadamente
17 % en peso del peso total del comprimido; y
un agente de relleno que es MCC; en donde el
20 agente de relleno es aproximadamente el 55 % en
peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
25 [(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-

fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5

5 hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente 25 % en peso del peso total del comprimido; un modificador de pH que es bicarbonato de sodio; en donde el modificador de pH es aproximadamente

10 el 8 % en peso del peso total del comprimido; un superdesintegrante que es crospovidona; en donde el superdesintegrante es aproximadamente 17 % en peso del peso total del comprimido; y un agente de relleno que es MCC; en donde el

15 agente de relleno es aproximadamente el 49,5 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-

20 [(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-

25 metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone

por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente el 21 % en peso del peso total del comprimido; un modificador de pH que es bicarbonato de sodio; en donde el modificador de pH es aproximadamente el 8 % en peso del peso total del comprimido; un superdesintegrante que es crospovidona; en donde el superdesintegrante es aproximadamente 17 % en peso del peso total del comprimido; y un agente de relleno que es MCC; en donde el agente de relleno es aproximadamente el 53,5 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente 16,9 % en peso del peso total del comprimido; un modificador de pH que es bicarbonato de sodio; en donde el modificador de pH es aproximadamente el 8 % en peso del peso total del comprimido;

un superdesintegrante que es crospovidona; en donde el superdesintegrante es aproximadamente 10 % en peso del peso total del comprimido; y un agente de relleno que es MCC; en donde el agente de relleno es aproximadamente el 64,6 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente 11,8 % en peso del peso total del comprimido; un modificador de pH que es bicarbonato de sodio; en donde el modificador de pH es aproximadamente el 8 % en peso del peso total del comprimido; un superdesintegrante que es crospovidona; en donde el superdesintegrante es aproximadamente 10 % en peso del peso total del comprimido; y

un agente de relleno que es MCC; en donde el agente de relleno es aproximadamente el 69,7 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido

5 en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
10 il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-

metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone
por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente

15 9,8 % en peso del peso total del comprimido;

un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
en donde el modificador de pH es aproximadamente
el 8 % en peso del peso total del comprimido;

un superdesintegrante que es crospovidona; en
20 donde el superdesintegrante es aproximadamente
10 % en peso del peso total del comprimido; y

un agente de relleno que es MCC; en donde el
agente de relleno es aproximadamente el 71,7 %
en peso del peso total del comprimido.

25 En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
5 il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone
por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente
10 3,9 % en peso del peso total del comprimido;
un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
en donde el modificador de pH es aproximadamente
el 8 % en peso del peso total del comprimido;
un superdesintegrante que es crospovidona; en
15 donde el superdesintegrante es aproximadamente
10 % en peso del peso total del comprimido; y
un agente de relleno que es MCC; en donde el
agente de relleno es aproximadamente el 77,6 %
en peso del peso total del comprimido.

20 En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
25 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-

c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone
por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente
5 el 3,2 % en peso del peso total del comprimido;
un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
en donde el modificador de pH es aproximadamente
el 8 % en peso del peso total del comprimido;
un superdesintegrante que es crospovidona; en
10 donde el superdesintegrante es aproximadamente
10 % en peso del peso total del comprimido; y
un agente de relleno que es MCC; en donde el
agente de relleno es aproximadamente el 78,3 %
en peso del peso total del comprimido.
15 En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende:
una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
20 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone
25 por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente
2,7 % en peso del peso total del comprimido;

un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
en donde el modificador de pH es aproximadamente
el 8 % en peso del peso total del comprimido;
un superdesintegrante que es crospovidona; en
5 donde el superdesintegrante es aproximadamente
10 % en peso del peso total del comprimido; y
un agente de relleno que es MCC; en donde el
agente de relleno es aproximadamente el 78,8 %
en peso del peso total del comprimido.

10 En una modalidad es una composición de comprimido
en donde la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 3-
[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-
15 fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-
il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5
hidrato de Ca. y el resto de la SDD se compone
20 por PVP-VA; en donde la SDD es aproximadamente
el 2,0 % en peso del peso total del comprimido;
un modificador de pH que es bicarbonato de sodio;
en donde el modificador de pH es aproximadamente
el 8 % en peso del peso total del comprimido;

un superdesintegrante que es crospovidona; en donde el superdesintegrante es aproximadamente 10 % en peso del peso total del comprimido; y un agente de relleno que es MCC; en donde el agente de relleno es aproximadamente el 79,5 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición de comprimido como la descrita anteriormente, en donde la composición comprende además un lubricante que es estearato de magnesio; en donde el lubricante es aproximadamente el 0,5 % en peso del peso total del comprimido.

En una modalidad es una composición como la descrita anteriormente, en donde la composición comprende además un recubrimiento de liberación inmediata.

En una modalidad es una composición de comprimido como la descrita anteriormente, en donde la composición comprende además un recubrimiento entérico sobre el recubrimiento de liberación inmediata.

Se han preparado composiciones farmacéuticas que usan formas amorfas de un activo usando dispersiones secadas por pulverización (SDD), para desarrollar formas de dosificación para fármacos poco solubles. Sin embargo, este enfoque de SDD se complica por la presencia de excipientes funcionales poliméricos que pueden ser necesarios para mantener el fármaco en un estado amorfo. Las composiciones que proporcionan un rendimiento

farmacocinético aceptable y un perfil deseado de interacciones con los alimentos pueden ser especialmente desafiantes para las moléculas que poseen fuertes perfiles de solubilidad dependientes del pH. El GLP1RA y el GLP1RA-
5 Ca exhiben dicho perfil de solubilidad dependiente del pH. Los ácidos débiles pueden presentar desafíos para garantizar que la disolución de la sustancia activa se logre en la porción deseada del tracto gastrointestinal, particularmente en el estómago, donde un pH bajo podría
10 retardar la disolución de fármacos débilmente ácidos. Ciertos excipientes pueden volverse inestables cuando se añaden a una composición de comprimido descrita en la presente. En una modalidad, un excipiente es estable en una composición de comprimido con modificador de pH.

15 Como se usa en la presente, un modificador de pH significa una sal básica inorgánica que incluye, de modo no taxativo, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, óxido de magnesio, incluidas
20 las formas anhidras e hidratadas de las respectivas sales capaces de elevar el micro pH durante la desintegración y disolución del comprimido.

En una modalidad, una composición de GLP1RA o una sal farmacéuticamente aceptable comprende un
25 modificador de pH que es carbonato de sodio. En una modalidad, una composición de GLP1RA o una sal

farmacéuticamente aceptable comprende un modificador de pH que es carbonato de sodio en su forma anhidra.

En una modalidad es una composición que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un
5 modificador de pH que se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de magnesio y una mezcla de estos.

En una modalidad es una composición que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y
10 un modificador de pH seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de calcio anhidro, bicarbonato de sodio, bicarbonato de sodio anhidro, carbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, hidróxido de magnesio e hidróxido de magnesio anhidro.

15 En una modalidad, una composición de comprimido que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un modificador de pH no está recubierta.

En una modalidad, se prepara una composición de comprimido como una forma de dosificación de liberación
20 inmediata (IR) que libera GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el compartimento gástrico. Las cantidades excesivas de modificador de pH en el comprimido pueden afectar la absorción de un medicamento coadministrado cuya absorción sea sensible al pH. En una
25 modalidad, un modificador de pH se encuentra en cantidades suficientemente bajas para no aumentar el pH gástrico

durante la disolución, pero suficientes para facilitar la disolución del GLP1RA o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Se puede desear una forma de dosificación de liberación inmediata con una cantidad
5 suficientemente baja de un modificador de pH para minimizar el potencial de elevación del pH estomacal y la interacción farmacológica (DDI) con un fármaco coadministrado.

En una modalidad, una composición de comprimido que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable de este, y un modificador de pH está recubierta con un recubrimiento de liberación inmediata.

Como se usa en la presente, el término “recubrimiento de liberación inmediata” significa un recubrimiento destinado principalmente a fines estéticos y
15 no a alterar la desintegración y/o disolución del comprimido. Como se usa en la presente, los recubrimientos de liberación inmediata apropiados pueden seleccionarse de recubrimientos conocidos, por ejemplo, de modo no taxativo, Opadry® Clear (03K19229) (Colorcon Inc). Como es común para las
20 formulaciones basadas en SDD sensibles a la humedad, se puede desear protección contra la humedad para garantizar la funcionalidad y elegancia del producto durante toda la vida útil. Esta protección se puede lograr mediante el envasado, así como la utilización de materiales de recubrimiento para
25 minimizar la absorción de humedad del comprimido. Un

recubrimiento de liberación inmediata conocido con esta funcionalidad es Opadry® ambII (Colorcon).

En una modalidad es una composición que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un
5 modificador de pH; y un recubrimiento de liberación inmediata.

En una modalidad, se prepara una composición de comprimido que comprende GLP1RA, o una sal farmacéutica de este, y un modificador de pH como una forma de dosificación
10 de liberación retardada (DR) que comprende además un recubrimiento entérico. Una composición que comprende además un recubrimiento entérico puede liberarse en el intestino a un pH de 5,5 o más. Se puede desear la liberación del GLP1RA, o una sal farmacéutica de este, en el intestino, para limitar
15 los riesgos potencialmente asociados con la presencia de un modificador de pH en el comprimido. Una composición de DR puede minimizar posibles interacciones con los alimentos y tener otros efectos favorables para el perfil farmacocinético, por ejemplo, de modo no taxativo, la
20 exposición general y la modulación de la $C_{m\acute{a}x}$.

Como se usa en la presente, “recubrimiento entérico” significa un recubrimiento funcional destinado a evitar la desintegración y/o disolución del comprimido en el entorno gástrico, pero que se disuelve en el entorno
25 intestinal.

En una modalidad es una composición que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un modificador de pH; y un recubrimiento entérico.

En una modalidad es una composición de comprimido
5 que comprende GLP1RA, o una sal farmacéutica de este; un modificador de pH; y un superdesintegrante.

En una modalidad es una composición de comprimido que comprende GLP1RA, o una sal farmacéutica de este; un modificador de pH; un superdesintegrante; y un lubricante.

10 En una modalidad, una composición de comprimido que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un modificador de pH; un superdesintegrante; y una capa entérica en el comprimido.

En una modalidad, una composición de comprimido
15 que comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un modificador de pH; un superdesintegrante; y una capa de liberación inmediata en el comprimido.

Como se usa en la presente, los términos “superdesintegrante” y “desintegrante” son intercambiables y
20 se refieren a un excipiente para facilitar la disolución deseable del GLPRA, o una sal farmacéutica de este, que incluye, de modo no taxativo, croscarmelosa sódica y crospovidona. El término “superdesintegrante” se refiere a un excipiente que preferiblemente facilita la disolución del
25 GLP1RA, o la sal farmacéutica de este, dentro de 30 a aproximadamente 60 minutos. En una modalidad es una

composición de comprimido que comprende GLP1RA, o una sal farmacéutica de este; un modificador de pH; y un superdesintegrante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica y crospovidona.

5 En una modalidad es una composición de comprimido que comprende GLP1RA, o una sal farmacéutica de este; un modificador de pH, y crospovidona.

 En una modalidad, una composición de comprimido deseada proporciona un rendimiento farmacocinético fiable,
10 en una forma de dosificación cómoda para el paciente. Se desean formas de dosificación de la composición de comprimidos que sean cómodas para el paciente y que tengan un tamaño aceptable para facilitar la deglución durante la administración diaria, un potencial mínimo de
15 interacciones farmacológicas (DDI) con otros medicamentos concomitantes, y restricciones de uso mínimas, lo que incluye minimizar las interacciones con los alimentos, evitar restricciones al momento de la administración y evitar toda restricción en el volumen de líquido usado
20 para facilitar la deglución.

 Las composiciones de comprimidos pueden liberarse en el compartimento gástrico o en el intestino (entérico) a través de un mecanismo de erosión. Una forma de dosificación de esta invención proporciona el potencial
25 para mejorar el rendimiento de absorción/PK. Las formas de

dosificación proporcionadas en la presente pueden reducir las interacciones farmacológicas no deseadas.

Ciertas abreviaturas se definen de la siguiente manera: “cfm” se refiere a pies cúbicos/minuto; “Cmax” se refiere a la concentración plasmática máxima que logra un fármaco en el área ensayada después de que se haya administrado el fármaco y antes de la administración de una segunda dosis; “DDI” se refiere a las interacciones medicamentosas; “DR” se refiere a la liberación retardada; “EtOH” se refiere a etanol o alcohol etílico; “FaSSiF” se refiere al fluido intestinal simulado en estado preprandial; “FaSSGF” se refiere al líquido gástrico simulado en estado preprandial; “FeSSiF” se refiere al fluido intestinal simulado en estado posprandial; “h” se refiere a hora; “hrs” se refiere a horas; “IR” se refiere a la liberación inmediata; “PK” se refiere a la farmacocinética; “MeOH” se refiere a metanol o alcohol metílico; “rpm” se refiere a revoluciones por minuto; “PVP-VA” se refiere al copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; “SDD” se refiere a la dispersión seca por pulverización “SIF” se refiere al líquido intestinal simulado; “DT2” se refiere a la diabetes tipo 2; “THF” se refiere a tetrahidrofurano; “USP” se refiere a la Farmacopea de los Estados Unidos; “% en peso” se refiere a la masa del material deseado/masa total; “DRX” se refiere

a la difracción de rayos X de polvo; Según se usa en la presente descripción, “prep” significa preparación.

Un especialista puede preparar 3-[(1S,2S)-1-[5-
[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-
5 dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-
oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 Ca, preparación de dispersión
seca por pulverización (SDD) en una variedad de condiciones
10 de procesamiento y con diferentes equipos para producir un
material de calidad adecuada y características críticas.

En una modalidad, un GLP1RA o GLP1RA-Ca en una
preparación de SDD es amorfo según lo medido mediante XRPD
del % en peso deseado del fármaco (30 %) y PVP-VA (70 %),
15 y de un tamaño de partícula que se puede aislar y procesar
y está aceptablemente libre de impurezas relacionadas con
el proceso y solventes residuales excesivos.

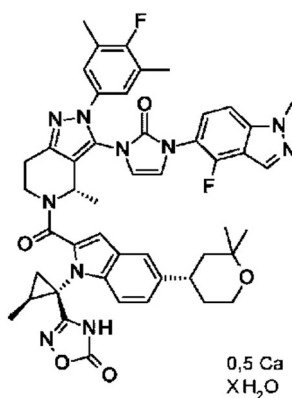
En una modalidad, se puede usar una dispersión
sólida amorfa en el proceso de preparación. En una
20 modalidad, el tamaño de partícula es de aproximadamente 5
a aproximadamente 113 µm para su uso en la preparación de
la composición de comprimido.

Para los ensayos de la presente, se preparan
cápsulas mediante métodos de encapsulación convencionales.

25

Preparación 1

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca



10

El Ejemplo 1 se puede preparar como se describe en WO18/056453.

El compuesto del título tiene nombres alternativos. Por ejemplo, también se conoce como el hidrato de sal hemicálcica de orforglipron.

Otro nombre para el compuesto del título es 1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona, 3-[(1S,2S)-1-[2-[[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il]-2,4,6,7-tetrahidro-4-metil-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]carbonil]-5-[(4S)-

tetrahidro-2,2-dimetil-2H-piran-4-il]-1H-indol-1-il]-2-metilciclopropil]-, sal cálcica (2:1), hidrato.

Preparación 2

5

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca, preparación de SDD

el 30 % de 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 de Ca SDD se prepara disolviendo 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca (8,7 g, 92 % de potencia) y PVP-VA, (también conocido como copovidona, núm. de CAS 25086-89-9;) (18,7 g) en EtOH (200 ml) a temperatura ambiente. Después de la disolución de los sólidos, la solución se seca por pulverización en

un secador por pulverización convencional con una boquilla a presión. Se usan los siguientes parámetros de la Tabla 1 para crear la dispersión mediante el uso de un secador por pulverización a escala de laboratorio. El secado por pulverización puede comenzar cuando la temperatura del secador por pulverización es superior a 33 °C. Recolectar el material y secarlo al vacío a 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (21,99 g, 7,0 g, 92 % de potencia, 80 % de recuperación) y observar mediante fotomicroscopía que el material sea microscópicamente partículas no birrefringentes de aproximadamente 5-25 µm de diámetro.

Parámetros de SDD

15 Tabla 1

Parámetro de proceso	Valor
Aspirador	100 %
Flujo de nebulización	37 mm (~400 l/h)
Velocidad de flujo de la solución	40 % (12,5 ml/min)
Temperatura del enfriador	-20 °C
Temperatura de entrada del gas de secado	120 °C
Temperatura de salida del secador por pulverización (°C)	75 °C

Preparación 3

20 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-

il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-
pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-
metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato
de Ca, preparación de SDD

5 El 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-
2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-
metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-
dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-
il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, hidrato
10 de 0,5 Ca, se disuelve en EtOH y se desnaturaliza con MeOH
(5 % v/v o p/p). Se prepara una solución sólida al 20 % p/p
con 30 % p/p de la fracción sólida compuesta por el
compuesto del título; (en una base de ácido libre) y el
balance compuesto de PVP-VA. Esto se traduce en un 6 % del
15 compuesto del título (sobre una base de ácido libre), un
14 % de PVP-VA y un 80 % de EtOH SDA-3A desnaturalizado,
todas las fracciones en p/p. Después del secado por
pulverización, los sólidos que se forman están compuestos
por un 30 % p/p de la fracción sólida compuesta por el
20 compuesto del título (sobre una base de ácido libre) y el
resto compuesto por PVP-VA. Los valores de % se muestran
en la Tabla 2 a continuación.

Formulación de la SDD de Preparación 3

Tabla 2

	Solución (fracciones de masa)	SDD amorfa (fracción de masa)
Compuesto del título	6 %	30,0 %
PVP-VA	14 %	70,0 %
EtOH SDA-3A	80 %	
EtOH	76 %	
MeOH	4 %	

Una vez preparada la solución, la solución se
5 bombea a un secador por pulverización donde la solución se
atomiza al entrar. El gas caliente de secado entra en
paralelo con el líquido pulverizado en la parte superior de
la cámara de secado por pulverización en una proporción
aproximada de 0,044 kg/kg de solución de pulverización por
10 gas de secado. La temperatura de entrada se ajusta para
proporcionar una temperatura de salida de 35 a 45 °C. Los
sólidos formados en el secador por pulverización se recogen
de un ciclón y de una carcasa de filtro en la corriente de
gas. El gas se hace pasar por un condensador mantenido a -
15 3 °C para eliminar (hasta un punto de rocío de -3 °C) el
solvente. Después, el gas se calienta a la temperatura de
entrada y se vuelve a pasar por el secador por pulverización.

Preparación 4

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca

Preparación de la cápsula

Las cápsulas se preparan añadiendo primero bicarbonato de sodio (600 mg) a una cápsula de hipromelosa de tamaño 0, seguido de la SDD de Preparación 3 (54 mg)

Composición cuantitativa de la cápsula, Preparación 4

Tabla 3

15

Cápsula	% en peso	mg/comprimido
SDD de Preparación 3	8,26	54
Bicarbonato de sodio (anhidro)	91,74	600
Total	100	654

Preparación 5

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-

metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, hidrato de
0,5 Ca, formulación de comprimido

Preparación de la composición de núcleo de comprimido

5 Para preparar el núcleo de comprimido, 3-[(1S,2S)-
1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-
dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-
oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-
c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
10 1,2,4-oxadiazol-5-ona, hidrato de 0,5 Ca (13,3 % p/p) SDD y
excipientes, (como se establece en los Ejemplos 1 a 7),
excepto el estearato de magnesio, se tamizan a través de un
tamiz de 600 µm antes de su uso. Los materiales se añaden a
un recipiente (1000 ml) y se mezclan con un mezclador a 32 rpm
15 durante aproximadamente 10 min. La mezcla se hace pasar a
través de un tamiz (600 µm) y se mezcla con un mezclador por
2.^a vez a 32 rpm durante aproximadamente 10 min. Se añade
estearato de magnesio y la mezcla se mezcla a 32 rpm durante
aproximadamente 3 min. La mezcla se comprime usando una
20 herramienta de comprimido ovalada de 14,10 x 7,75 mm en una
prensa de comprimidos de estación única para producir
comprimidos (400,0 mg) con una dureza de 30 kP.

Las composiciones de comprimidos se preparan
sustancialmente como se describió en la presente
25 anteriormente, usando los parámetros de las siguientes
Tablas 4 a 10, para preparar los correspondientes Ejemplos

1 a 7 (Composiciones T1, T2, A, B, C, D y E). Cada uno de los Ejemplos 1 a 7 incluye un recubrimiento de IR sustancialmente como se describe en la presente y, adicionalmente, pueden incluir un recubrimiento entérico para los comprimidos en los Ejemplos 1-6. Un comprimido del

5 Ejemplo 7 incluye solo un recubrimiento de IR.

Ejemplo 1 Composición de comprimido T1

Tabla 4

10

Componente	Función	Ejemplo 1 Composición T1		
		% p/p	mg/comprimido	Cantidad/ lote de 300 g (g)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso)	Fármaco	13,3	53,3 *(16)	39,5 (40)
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	56,7	226,7	170,5 (170)
Na ₂ CO ₃ anhidro	Modificador de pH	10	40	30
Crospovidona XL-10	desintegrante	17,5	70	52,5
Dióxido de silicio	Deslizante	2	8	6
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50	2,00	1,5
Total		100	400	300

Ejemplo 2 Composición de comprimido T2

Tabla 5

15

Componente	Función	Ejemplo 2 Composición T2		
		% p/p	mg/comprimido	Cantidad/ lote de 300 g (g)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso)	Fármaco	13,3	53,3 (16)	40

Celulosa microcristalina	Agente de relleno	72,17	288,67	216,5
Na ₂ CO ₃ anhidro	Modificador de pH	10	40	30
Crospovidona XL-10	desintegrante	2	8	6
Dióxido de silicio	Deslizante	2	8	6
Estearato de magnesio	lubricante	0,5	2	1,5
Total		100	400	300

Ejemplo 3 Composición de comprimido A

Tabla 6

5

Componente	Función	Ejemplo 3 Composición A		
		% p/p	mg/comprimido	Cantidad/ lote de 300 g (g)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso)	Fármaco	13,3	53,3 (16)	38,9
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	61,7	246,7	186,1
Na ₂ CO ₃ anhidro	Modificador de pH	5	20	15
Crospovidona XL-10	desintegrante	17,5	70	52,5
Dióxido de silicio	Deslizante	2	8	6
Estearato de magnesio	lubricante	0,5	2	1,5
Total		100	400	300

Ejemplo 4 Composición de comprimido B

Tabla 7

10

Componente	Función	Ejemplo 4 Composición B		
		% p/p	mg/comprimido	Cantidad/ lote de 300 g (g)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso)	Fármaco	13,3	53,3 (16)	38,9
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	51,7	206,7	156

Na ₂ CO ₃ anhidro	Modificador de pH	15	60	45
Crospovidona XL-10	desintegrante	17,5	70	52,5
Dióxido de silicio	Deslizante	2	8	6
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	2	1,5
Total		100	400	300

Ejemplo 5 Composición de comprimido C

Tabla 8

5

Componente	Función	Ejemplo 5 Composición C		
		% p/p	mg/comprimido	Cantidad/ lote de 300 g (g)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso)	Fármaco	13,3	53,3 (16)	38,9
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	69,2	276,7	208,6
Na ₂ CO ₃ anhidro	Modificador de pH	15	60	45
Dióxido de silicio	Deslizante	2	8	6
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	2	1,5
Total		100	400	300

Ejemplo 6 Composición de comprimido D

Tabla 9

10

Componente	Función	Ejemplo 6 Composición D		
		% p/p	mg/comprimido	Cantidad/ lote de 300 g (g)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso)	Fármaco	13,3	53,3 (16)	40
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	79,2	316,7	20
Na ₂ CO ₃ anhidro	Modificador de pH	5	20	8
Dióxido de silicio	Deslizante	2	8	2
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	2	400

Total		100	400	300
-------	--	-----	-----	-----

Ejemplo 7 Composición de comprimido E

Tabla 10

5

Componente	Función	Ejemplo 7 Composición E		
		% p/p	mg/comprimido	Cantidad/ lote de 300 g (g)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso)	Fármaco	13,3	53,3 (16)	38,9
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	56,7	226,7	171
Na ₂ CO ₃ anhidro	Modificador de pH	10	40	30
Crospovidona XL-10	Desintegrante	17,5	70	52,5
Dióxido de silicio	Deslizante	2	8	6
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	2	1,5
Total		100	400	300

*Los números entre () indican objetivos teóricos de GLP1RA.

Recubrimiento de liberación inmediata para los Ejemplos 1

a 7

10

Comprimido de liberación inmediata

Recubrimiento

Una composición de núcleo de comprimido, preparada
sustancialmente como se describe en cada uno de los Ejemplos
1 a 7, se recubre con una película hasta un objetivo de
aumento del 3 % en peso (con un intervalo aceptable de 2,5 a
3,5 %) del recubrimiento de liberación inmediata, como

Opadry® Clear (03K19229) (Colorcon Inc). Los comprimidos se recubren usando un equipo de recubrimiento convencional de bombo y las condiciones de recubrimiento recomendadas por el proveedor, usando agua como base para la suspensión de pulverización. Los Ejemplos 1 a 7 de composición se recubren usando este recubrimiento de liberación inmediata.

Ejemplo 8

Recubrimiento de la composición de comprimido de liberación retardada (recubrimiento entérico)

Una composición de comprimido del Ejemplo 1-6 se recubre sustancialmente con Opadry® Clear, como se describió anteriormente. Los comprimidos recubiertos con Opadry® Clear se recubren entéricamente hasta un objetivo de aumento del 6,75 % en peso (con un intervalo aceptable del 6,25 al 7,25 %) con Acryl-EZE® (93A18597) (Colorcon Inc) y con PEG 8000 como plastificante al 8 % en peso en relación con Acryl-EZE. Los comprimidos se recubren usando un equipo de recubrimiento convencional de bombo y con las condiciones de recubrimiento recomendadas por el proveedor, usando agua como base para la suspensión de pulverización.

Ejemplo 9

Composiciones de comprimido con recubrimiento entérico - Los comprimidos con recubrimiento entérico se preparan usando composiciones de comprimidos

sustancialmente como se describe en los Ejemplos 1 a 6, excepto que el % en peso de carbonato de sodio se ajusta y compensa ajustando el contenido de celulosa microcristalina. Los comprimidos se recubren con Opadry®
5 03K19229 (Colorcon Inc.) usando un 8 % en peso de sólidos en la suspensión de pulverización hasta un objetivo de aumento de peso del 3 %. Los comprimidos se recubren usando un bombo de recubrimiento de mesa con una pistola pulverizadora con boquilla de pulverización con orificio
10 de 0,8 mm y tapa AntiBearding, flujo de aire de entrada de 30 cfm, temperatura del aire de entrada de 70 °C, tasa de suspensión de pulverización de 2,3 g por minuto, presión de pulverización de 1,5 bar, una presión de aire de aplicación de 0,25 bar y velocidad de rotación de 32 rpm.
15 Luego, los comprimidos se recubren entéricamente hasta un objetivo de aumento del % en peso de aproximadamente el 6,5 % con Acryl-EZE 93A18597 (Colorcon Inc.) usando el mismo equipo. La suspensión acuosa se prepara al 20 % en peso de Acryl-EZE en polvo con PEG-8000 añadido como
20 plastificante al 8 % en peso en relación con el Acryl-EZE. Las condiciones de recubrimiento son las siguientes: pistola pulverizadora con boquilla de pulverización con orificio de 0,8 mm y tapa AntiBearding, flujo de aire de entrada de 25 cfm, temperatura del aire de entrada de 60 °C,
25 tasa de suspensión de pulverización de 4,1 g por minuto,

presión de pulverización de 1,5 bar, una presión de aire con patrón de 0,25 bar y velocidad de rotación de 35 rpm.

Ejemplo 10

5 Composición cuantitativa del comprimido de IR

Tabla 11

Comprimido de IR	% en peso	mg/comprimido
SDD de Preparación 3	13,3	53,3
Celulosa microcristalina 102	64,2	256,7
Carbonato de sodio (anhidro)	15	60
Crospovidona	5	20
Estearato de magnesio	0,5	2
Dióxido de silicio	2	8
Total	100	400

Ejemplo 11

10

Composición alternativa del superdesintegrante del comprimido con croscarmelosa sódica

Tabla 12

	% en peso	mg/comprimido
SDD de Preparación 3	13,9	55,8
Celulosa microcristalina 102	58	232
Carbonato de sodio (anhidro)	20	80
Croscarmelosa sódica	5	20
Estearato de magnesio	1	4
Dióxido de silicio	2	8
Total	100	400

15

Ejemplo 12

Composición alternativa del superdesintegrante del comprimido con crespovidona

5 Tabla 13

	% en peso	mg/comprimido
SDD de Preparación 3	13,8	55,8
Celulosa microcristalina silicificada	57	232
Carbonato de sodio (anhidro)	20	80
Crespovidona	6,2	25
Estearato de magnesio	1	4
Dióxido de silicio	2	8
Total	100	405

Las composiciones de comprimidos se preparan con estos superdesintegrantes en las fórmulas que se muestran en las Tablas 11 y 12. Se añaden todos los materiales, excepto el estearato de magnesio, a un frasco de vidrio ámbar y se mezclan usando un mezclador de difusión rotatorio a 22 rpm durante 10 minutos. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla 35 y luego se mezcla durante otros 10 minutos. El estearato de magnesio se hace pasar a través de una malla 35, se agrega al frasco y se mezcla durante 5 minutos. La mezcla se comprime con una prensa de comprimidos de estación única a una fuerza de compresión de 6 kN usando herramientas ovaladas modificadas. Los núcleos de comprimido se recubren con Opadry® 03K19229 (Colorcon Inc.) usando un 8 % en peso de

sólidos en la suspensión de pulverización hasta un objetivo de aumento de peso del 3 %. Los comprimidos se recubren usando un bombo de recubrimiento de mesa con una pistola pulverizadora con boquilla de pulverización con orificio de 0,8 mm y tapa AntiBearding, flujo de aire de entrada de 30 cfm, temperatura del aire de entrada de 70 °C, tasa de suspensión de pulverización de 2,3 g por minuto, presión de pulverización de 1,5 bar, una presión de aire de aplicación de 0,25 bar y velocidad de rotación de 32 rpm.

Luego, los comprimidos se recubren entéricamente hasta un objetivo de aumento del % en peso del 6,5 % con Acryl-EZE 93A18597 (Colorcon Inc.) usando el mismo equipo. La suspensión acuosa se prepara al 20 % en peso de Acryl-EZE en polvo con PEG-8000 añadido como plastificante al 8 % en peso en relación con el Acryl-EZE. Las condiciones de recubrimiento son las siguientes: pistola pulverizadora con boquilla de pulverización con orificio de 0,8 mm y tapa AntiBearding, flujo de aire de entrada de 25 cfm, temperatura del aire de entrada de 60 °C, tasa de suspensión de pulverización de 4,1 g por minuto, presión de pulverización de 1,5 bar, una presión de aire con patrón de 0,25 bar y velocidad de rotación de 35 rpm.

Ejemplo 13

Composición del comprimido de 400 mg de peso total

Los comprimidos de peso total (400 mg) se preparan usando los porcentajes de la Tabla 14. Se preparan los comprimidos, se recubren con el recubrimiento de liberación inmediata y luego con el recubrimiento entérico sustancialmente como se describe en el Ejemplo 9.

Tabla 14

	% en peso en el comprimido de 400 mg de peso total					
	Ejemplo 1; T1	Ejemplo 2; T2	Ejemplo 3; A	Ejemplo 4; B	Ejemplo 5; C	Ejemplo 6; D
SDD de Preparación 3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
Celulosa microcristalina 102	57	72	62	52	69	79
Carbonato de sodio (anhidro)	10	10	5	15	15	5
Crospovidona	17,5	2	17,5	17,5	0	0
Dióxido de silicio	2	2	2	2	2	2
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 14

10

Composiciones de comprimidos 9-30

Las composiciones de núcleo de comprimido 9-30 (Comp. 9 - Comp. 30) se preparan usando los porcentajes de la siguiente tabla y los procesos descritos anteriormente.

15 Los núcleos de comprimido se preparan, se recubren con el recubrimiento de liberación inmediata y, opcionalmente, se pueden recubrir adicionalmente con el recubrimiento entérico sustancialmente como se describe en el Ejemplo 9.

Ingrediente	Comp. 9 75 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 10 60 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 11 45 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 12 36 mg GLP1RA (% en peso de la composición)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso de GLP1RA)	250 (25 %)	200 (25 %)	150 (21 %)	120 (19,5 %)
Celulosa microcristalina	495 (49,5 %)	396 (49,5 %)	382 (53,5 %)	338 (55 %)
Crospovidona XL-10	170 (17 %)	136 (17 %)	121 (17 %)	104 (17 %)
Na ₂ CO ₃ anhidro	80 (8 %)	64 (8 %)	57 (8 %)	49 (8 %)
Estearato de magnesio	5 (0,5 %)	4 (0,5 %)	3,6 (0,5 %)	3,1 (0,5 %)
Total	1000 mg	800 mg	714 mg	615 mg
Ingrediente	Comp. 13 30 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 14 25,7 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 15 24 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 16 20 mg GLP1RA (% en peso de la composición)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso de GLP1RA)	100 (19,5 %)	85,7 (19,5 %)	80 (19,5 %)	67 (19,5 %)
Celulosa microcristalina	282 (55 %)	242 (55 %)	225 (55 %)	188 (55 %)
Crospovidona XL-10	87 (17 %)	75 (17 %)	70 (17 %)	58 (17 %)
Na ₂ CO ₃ anhidro	41 (8 %)	35 (8 %)	33 (8 %)	27 (8 %)
Estearato de magnesio	2,6 (0,5 %)	2,2 (0,5 %)	2,1 (0,5 %)	1,7 (0,5 %)
Total	513 mg	440 mg	410 mg	342 mg
Ingrediente	Comp. 17 17 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 18 12 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 19 10 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 20 8,6 mg GLP1RA (% en peso de la composición)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso de GLP1RA)	57 (19,5 %)	40 (19,5 %)	33 (19,5 %)	29 (19,5 %)
Celulosa microcristalina	161 (55 %)	113 (55 %)	94 (55 %)	81 (55 %)
Crospovidona XL-10	50 (17 %)	35 (17 %)	29 (17 %)	25 (17 %)

Na ₂ CO ₃ anhidro	23 (8 %)	16 (8 %)	14 (8 %)	12 (8 %)
Estearato de magnesio	1,5 (0,5 %)	1,0 (0,5 %)	0,85 (0,5 %)	0,73 (0,5 %)
Total	293 mg	205 mg	171 mg	147 mg
Ingrediente	Comp. 21 6 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 22 5 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 23 4,3 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 24 3 mg GLP1RA (% en peso de la composición)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso de GLP1RA)	20 (19,5 %)	17 (19,5 %)	14,3 (16,9 %)	10 (11,8 %)
Celulosa microcristalina	56 (55 %)	47 (55 %)	55 (65 %)	59 (70 %)
Crospovidona XL-10	17 (17 %)	10 (17 %)	8,5 (10 %)	8,5 (10 %)
Na ₂ CO ₃ anhidro	8,2 (8 %)	6,8 (8 %)	6,8 (8 %)	6,8 (8 %)
Estearato de magnesio	0,51 (0,5 %)	0,43 (0,5 %)	0,43 (0,5 %)	0,43 (0,5 %)
Total	103 mg	100 mg	100 mg	85 mg
Ingrediente	Comp. 25 2,5 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 26 2,1 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 27 1,0 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 28 0,8 mg GLP1RA (% en peso de la composición)
SDD de Prep. 2 (30 % en peso de GLP1RA)	8,3 (9,8 %)	7 (8,2 %)	3,3 (3,9 %)	2,7 (3,2 %)
Celulosa microcristalina	61 (72 %)	62 (73 %)	66 (78 %)	67 (78 %)
Crospovidona XL-10	8,5 (10 %)	8,5 (10 %)	8,5 (10 %)	8,5 (10 %)
Na ₂ CO ₃ anhidro	6,8 (8 %)	6,8 (8 %)	6,8 (8 %)	6,8 (8 %)
Estearato de magnesio	0,43 (0,5 %)	0,43 (0,5 %)	0,43 (0,5 %)	0,43 (0,5 %)
Total	85 mg	85 mg	85 mg	85 mg
Ingrediente	Comp. 29 0,7 mg GLP1RA (% en peso de la composición)	Comp. 30 0,5 mg GLP1RA (% en peso de la composición)		
SDD de Prep. 2	2,3	1,7		

(30 % en peso de GLP1RA)	(2,7 %)	(2,0 %)
Celulosa microcristalina	67 (79 %)	68 (80 %)
Crospovidona XL-10	8,5 (10 %)	8,5 (10 %)
Na ₂ CO ₃ anhidro	6,8 (8 %)	6,8 (8 %)
Estearato de magnesio	0,43 (0,5 %)	0,43 (0,5 %)
Total	85 mg	85 mg

Medición del tamaño de partículas

El tamaño de partícula de la SDD se determinó mediante difracción láser al utilizar dispersión húmeda en el Malvern Mastersizer 3000 equipado con el dispersor líquido Hydro MV (volumen medio) (Malvern Instruments Ltd. UK.). Modelo óptico: Modelo Mie, límites de oscurecimiento: 5-30 %, modelo de propósito general. Se midió la distribución basada en el volumen y se informaron los cuantiles (D10, D50, D90).

Las SDD de las Preparaciones 2 y 3 tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 40 a aproximadamente 65 µm, o más específicamente, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 µm, de diámetro, según lo medido mediante el método anterior.

Estudios de solubilidad

Solubilidad en agua en veinticuatro horas del GLP1RA-Ca cristalino a 25 °C

Tabla 15

Solvente	pH del medio	Solubilidad a 25 °C (mg/ml)
Agua	NM*	0,028
0,1 N HCl	1,01	< 0,001
0,01 N HCl	1,98	< 0,001
Amortiguador de acetato a pH 4,5 (USP)	4,5	< 0,001
Amortiguador de fosfato a pH 6,0 (USP)	5,99	< 0,001
Tampón fosfato a pH 7,5 (USP)	7,44	0,003
Fluido gástrico simulado	1,97	0,003
Fluido intestinal simulado en ayunas	6,49	0,002
Fluido intestinal simulado en situación posprandial	4,93	0,013

*No medido

5 Una modalidad de la presente invención es una formulación de comprimido oral que comprende una SDD amorfa de GLP1RA-Ca. El GLP1RA-Ca en su forma cristalina tiene poca solubilidad acuosa, como se muestra en la Tabla 15. Se ha demostrado que una SDD amorfa de GLP1RA-Ca que usa

10 PVP-VA como el polímero portador proporciona hidrofiliicidad y solubilidad mejoradas en comparación con el GLP1RA-Ca cristalino (Tabla 16).

Solubilidad en agua en veinticuatro horas de la SDD de la

15 Preparación 3 a 25 °C

Tabla 16

Solvente	pH del medio	Solubilidad a 25 °C (mg/ml)
Agua	6,9	90,0
0,1 N HCl	1,0	0,005

0,01 N HCl	2,0	0,004
Amortiguador de acetato a pH 4,5 (USP)	4,5	0,007
Amortiguador de fosfato a pH 6,0 (USP)	6,0	0,100
Tampón fosfato a pH 7,5 (USP)	7,5	8,7
Fluido gástrico simulado	2,0	0,110
Fluido intestinal simulado en ayunas	6,5	0,620
Fluido intestinal simulado en situación posprandial	5,0	0,022

Solubilidad en agua en veinticuatro horas de la SDD de la Preparación 3 a 37 °C

Tabla 17

5

Solvente	pH	Solubilidad en 24 h a 37 °C (mg/ml)
Agua	6,9	86,5
0,1 N HCl	1,0	0,001
0,01 N HCl	2,0	0,001
Amortiguador de acetato a pH 4,5 (USP)	4,5	0,001
Amortiguador de fosfato a pH 6,0 (USP)	6,0	0,038
Tampón fosfato a pH 7,5 (USP)	7,5	8,4
Fluido gástrico simulado	2,0	0,044
Fluido intestinal simulado en ayunas	6,5	0,005
Fluido intestinal simulado en situación posprandial	5,0	0,003

Como se ve en las Tablas 16 y 17, la Preparación 3 tiene una solubilidad dependiente del pH. Con un pKa de 5,1, se espera que la solubilidad del fármaco comience a aumentar a valores de pH cercanos al pKa y que el rendimiento de la disolución mejore a valores de pH iguales o superiores al pKa. Para probar esto, se evaluaron cápsulas que contenían la SDD y cantidades suficientes de bicarbonato de sodio para elevar el pH de un medio de disolución ácido a aproximadamente

el pKa en experimentos de disolución en comparación con un comprimido que contenía mucho menos modificador de pH. Las formulaciones cuantitativas se muestran en la Tabla 11 para el comprimido y la Tabla 3 para la cápsula.

5

Estudios de disolución de la dosificación

Las formas de dosificación se evalúan en una prueba de disolución de 2 etapas que consta de una etapa ácida (500 ml de HCl 0,0133 N/8,12 mM de NaCl) durante 1 hora
10 seguida de la adición de FaSSiF concentrado (400 ml) para convertir los medios al mismo pH y composición del fluido intestinal convencional en ayunas. Para preparar FaSSiF concentrado para cada litro, se añaden fosfato de sodio dibásico anhidro (5,714 g), fosfato de sodio monobásico
15 anhidro (2,906 g) y NaCl (12,354 g) junto con agua para preparar 1 l y se mezcla bien. El pH debe ser de aproximadamente 7,0. Añadir polvo de SIF (5,6 g) (polvo de FaSSiF/FaSSiF/FaSSGF (Biorelevant)).

La prueba se realiza a 100 rpm usando un aparato
20 de disolución USP II. Se extraen alícuotas, se filtran a través de un filtro de 0,22 micrómetros, se diluyen a 1:1 con MeOH para evitar la precipitación del fármaco y se analizan mediante HPLC.

Sorprendentemente, se encontró que el comprimido
25 de IR funcionó mejor en la etapa gástrica que la formulación en cápsula, a pesar de que la formulación en cápsula elevó

el pH en el medio por encima de 5 debido a la gran cantidad de bicarbonato de sodio y que el comprimido no tuvo efecto sobre el pH del medio, que se mantuvo a un pH de 2.

Comparaciones de disolución del comprimido del Ejemplo 10

5 y la cápsula de la Preparación 4.

Tabla 18

		% disuelto						
		HCl 0,0133 N/8,12 mM de NaCl			Fluido intestinal en ayunas			
		0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	5,5 h
Comprimido de IR del Ejemplo 10	R1	40,7225	34,7522	23,9687	8,9237	5,5276	6,8771	5,6406
	R2	36,3592	33,8439	24,5525	11,3698	5,8262	5,6113	4,7865
	R3	35,577	38,8444	32,1674	13,9839	8,9858	6,6275	7,5356
	Prom.	37,5529	35,8135	26,8962	11,4258	6,779867	6,371967	5,987567
	Desv. est.	2,772676	2,663835	4,574316	2,530565	1,916219	0,670474	1,40701
	RSD	7,383387	7,438076	17,0073	22,14781	28,26338	10,52225	23,49886
Cápsula de la Preparación 4	R1	7,0103	6,5912	5,9243	8,1787	10,0586	11,0423	15,85
	R2	0	0	4,0373	6,8174	7,3107	8,0334	9,687
	R3	9,2946	11,4677	9,5824	11,7023	15,0912	13,2156	15,5464
	Prom.	5,434967	6,019633	6,514667	8,899467	10,82017	10,76377	13,69447
	Desv. est.	4,843413	5,755176	2,819297	2,52095	3,945761	2,602304	3,473886
	RSD	89,11579	95,60676	43,27614	28,32698	36,46673	24,17652	25,36708

Desv. est. se refiere a la desviación estándar.

10

La preparación de cápsula 4 y la composición de comprimido de IR del Ejemplo 7 también se comparan usando condiciones de disolución alternativas. Las condiciones usadas son paletas USP II a 100 rpm con 50 mM de amortiguador de fosfato a pH 6,8 con laurilsulfato de sodio

15

al 2 % como el medio de disolución. Las muestras se analizan mediante HPLC.

Sorprendentemente, a pesar de tener presente una cantidad significativa de bicarbonato de sodio, lo que debería facilitar la disolución de la SDD de la cápsula, el comprimido de IR nuevamente se liberó más rápidamente que la cápsula, con una liberación del 100 % en 30 minutos, mientras que la cápsula solo logró una liberación del 35 % en 30 minutos y no logró >90 % de liberación hasta luego de aproximadamente 75 minutos.

Condiciones alternativas de disolución de la cápsula de la Preparación 4

Tabla 19

15

Tiempo (minutos)	% liberado
10	0,40
20	14,20
30	35,20
45	71,80
60	87,00
75	94,80
90	96,20
120	96,60

Condiciones alternativas de disolución de la composición
del Ejemplo 7

Tabla 20

5

Tiempo (minutos)	% liberado
15	90,90
30	100,50
45	100,70
60	100,70
90	100,80
120	100,80
150	100,80

Los modificadores de pH en los comprimidos de IR y DR facilitan la disolución del fármaco débilmente ácido al elevar el pH local o micro del comprimido a medida que se desintegra. Los comprimidos entéricos se usan para descubrir los niveles de modificador de pH requeridos para las composiciones de comprimidos entéricas. Los comprimidos con recubrimiento entérico, Ejemplo 9, se prueban en una prueba de disolución de 2 etapas usando un aparato USP II con una velocidad de paleta de 100 rpm. Primero se realiza una etapa de exposición ácida durante 2 horas en amortiguador de acetato de sodio a pH 4,5 (500 ml), después de lo cual se retiran los comprimidos y se colocan en FaSSiF (Biorelevant) (500 ml). Se extraen alícuotas, se filtran a través de un filtro de

0,22 micrómetros, se diluyen a 1:1 con MeOH para evitar la precipitación del fármaco y se analizan mediante HPLC.

Inesperadamente, los niveles muy altos de modificador de pH (20 % en peso en el comprimido) dieron como resultado un comportamiento de disolución más deficiente de los comprimidos de DR en comparación con los niveles más bajos. Además, se logra un nivel óptimo de disolución máxima y más sostenida con aproximadamente el 10 % en peso de carbonato de sodio.

10

Estudios de disolución para comprimidos de liberación retardada

Tabla 21

Ejemplo núm.	% de Na ₂ CO ₃	Replicar	% disuelto en fluido intestinal en ayunas simulado						
			0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	5,5 h
Ejemplo 9a	0	R1	5,7	10,0	12,3	10,0	6,6	5,8	7,0
		R2	3,5	8,3	12,6	10,4	7,0	6,5	7,0
		R3	4,3	7,9	13,7	11,1	6,7	5,5	5,8
		Prom.	4,5	8,7	12,9	10,5	6,8	6,0	6,6
		Desv. est.	1,1	1,1	0,7	0,6	0,2	0,5	0,7
		RSD	24,8	12,6	5,5	5,5	3,2	8,8	10,3
Ejemplo 9b	5	R1	62,0	60,2	47,6	15,1	7,1	5,2	4,9
		R2	55,8	58,8	53,8	34,5	10,8	6,8	6,7
		R3	57,6	58,9	48,4	21,8	8,2	5,8	5,8
		Prom.	58,5	59,3	49,9	23,8	8,7	5,9	5,8
		Desv. est.	3,2	0,8	3,4	9,9	1,9	0,8	0,9
		RSD	5,5	1,3	6,7	41,6	21,6	13,6	15,2
Ejemplo 9c	10	R1	43,9	64,4	73,6	65,9	44,9	16,1	12,0
		R2	49,2	69,2	76,1	72,9	61,8	34,7	20,0
		R3	50,9	70,1	75,8	67,3	43,9	14,1	13,1

		Prom.	48,0	67,9	75,2	68,7	50,2	21,6	15,0
		Desv. est.	3,6	3,0	1,4	3,7	10,1	11,4	4,3
		RSD	7,6	4,5	1,8	5,4	20,1	52,6	28,6
Ejemplo 9d	15	R1	57,6	56,8	51,5	23,3	nm	5,6	4,9
		R2	57,2	55,3	58,3	30,5	nm	6,2	6,5
		R3	66,2	70,6	58,6	24,0	nm	5,4	4,2
		Prom.	60,3	60,9	56,1	25,9	nm	5,7	5,2
		Desv. est.	5,1	8,4	4,0	4,0	nm	0,4	1,2
		RSD	8,4	13,8	7,1	15,3	nm	7,4	22,6
Ejemplo 9e	20	R1	25,4	42,4	57,9	28,0	9,6	7,1	5,7
		R2	22,4	41,7	60,8	34,5	12,2	7,5	7,0
		R3	30,3	44,3	60,3	27,3	10,0	6,8	6,5
		Prom.	26,1	42,8	59,7	29,9	10,6	7,1	6,4
		Desv. est.	4,0	1,3	1,6	4,0	1,4	0,3	0,7
		RSD	15,3	3,1	2,6	13,3	13,2	4,4	10,3

nm = no medido

Los comprimidos del Ejemplo 11 y el Ejemplo 12 se someten a una prueba de disolución de 2 etapas usando un aparato USP II con una velocidad de paleta de 100 rpm. Se realiza una etapa de exposición ácida de 2 horas en amortiguador de acetato de sodio a pH 4,5 (500 ml), después de lo cual se retiran los comprimidos y se colocan en FaSSiF (Biorelevant) (500 ml). Se extraen alícuotas, se filtran a través de un filtro de 0,22 micrómetros, se diluyen a 1:1 con MeOH para evitar la precipitación del fármaco y se analizan mediante HPLC.

Sorprendentemente, se descubrió que la croscarmelosa sódica usada en el Ejemplo 11 no puede proporcionar el perfil de liberación deseado, mientras que la crospovidona usada en el Ejemplo 12 proporciona el perfil de liberación deseado.

Prueba de disolución de comprimidos de dos etapas

Tabla 22

		% disuelto en fluido intestinal en ayunas simulado					
		0,5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	5,5 h
Croscarmelosa sódica Ejemplo 11	R1	4,0	23,3	64,6	78,1	79,9	83,1
	R2	4,1	12,7	79,4	70,4	85,2	82,5
	R3	7,0	18,7	69,3	77,5	84,7	80,8
	Prom.	5,0	18,2	71,1	75,3	83,3	82,2
	RSD	34,5	29,2	10,6	5,6	3,5	1,4
Comprimido de crospovidona, Ejemplo 12	R1	31,9	68,6	80,0	82,1	80,6	82,0
	R2	19,2	73,5	81,7	81,3	74,8	70,9
	R3	23,1	76,4	80,4	86,0	69,5	57,5
	Prom.	24,8	72,8	80,7	83,2	75,0	70,1
	RSD	26,4	5,4	1,1	3,1	7,4	17,5

5 En una modalidad adicional, la velocidad de liberación de los comprimidos con recubrimiento entérico puede controlarse para afectar aspectos específicos del perfil PK, como la $C_{\text{máx}}$. o las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas, ya que esto puede ser beneficioso para
10 el paciente en materia de tolerabilidad o eficacia.

La liberación controlada de los comprimidos a menudo se logra usando polímeros que controlan la velocidad, como la hipromelosa, como en los comprimidos de matriz de liberación sostenida hidrofílica. El desafío con
15 la hipromelosa o los polímeros similares es que tienden a funcionar durante varias horas a través de mecanismos de difusión o erosión. Este lapso de tiempo puede ser demasiado largo para las moléculas de baja permeabilidad,

donde no maximizar la concentración del fármaco en la luz del intestino, si el fármaco se libera gradualmente durante muchas horas, puede provocar una disminución del flujo a través del epitelio intestinal y, posteriormente, una
5 menor absorción.

Fue sorprendente descubrir que el control de la cantidad de superdesintegrante en las formas de dosificación con recubrimiento entérico permite un grado significativo de control de la velocidad de liberación
10 durante el tiempo deseado de liberación completa dentro de los 30 minutos

Los comprimidos T1 y T2 se evalúan en una prueba de disolución de 2 etapas sustancialmente similar a la que ya se ha descrito, excepto que la etapa ácida de acetato de
15 sodio a pH 4,5 se realiza durante 1 hora seguida de la transferencia del comprimido a FaSSiF (Biorelevant). Los resultados se muestran en la Tabla 23.

Sorprendentemente, la simple modulación de los niveles de desintegrante puede lograr un nivel controlado
20 de liberación en el FaSSiF.

Estudio de disolución de dos etapas de los Comprimidos T1 y T2 a pH 4,5

Tabla 23

Medio	Tiempo (min)	Porcentaje disuelto	
		Ejemplo 1; T1	Ejemplo 2; T2
Amortiguador de acetato de sodio a pH 4,5	30	0,0	0,0
	60	0,0	0,0
Fluido intestinal en ayunas	90	82,2	2,9
	120	85,5	9,8
	180	86,0	66,1
	240	84,8	81,2
	300	76,3	69,8
	330	67,6	58,0

Otra forma de modular la liberación del fármaco de los comprimidos entéricos es alterar la cantidad de carbonato de sodio. Los comprimidos se disuelven en amortiguador de fosfato a pH 6,8 con laurilsulfato de sodio al 2 % como se describe en la presente. Los resultados de este estudio demuestran que existe una sinergia entre el nivel de desintegrante y la cantidad de modificador de pH que se puede usar para controlar la liberación del fármaco del comprimido. Además, la liberación se controla dentro del rango deseado de 30 minutos a no más de 3 horas para modelar el tiempo de tránsito in vivo aproximado a través del intestino delgado, donde se espera que ocurra la mayor parte de la absorción del fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 24.

Estudio del tiempo de disolución de los comprimidos de la composición, T1, T2, A, B, C, D a pH 6,8

Tabla 24

Porcentaje disuelto en amortiguador de fosfato a pH 6,8 con laurilsulfato de sodio al 2 %						
Tiempo (min)	Ejemplo 1; T1	Ejemplo 2; T2	Ejemplo 3; A	Ejemplo 4; B	Ejemplo 5; C	Ejemplo 6; D
15	94,4	8,0	89,9	58,9	2,2	1,5
30	97,4	25,1	99,4	88,5	5,5	9,4
45	97,5	44,9	99,6	95,0	14,2	24,8
60	97,4	75,7	99,6	98,3	25,5	53,6
90	97,4	99,1	99,5	98,5	56,5	83,0
120	97,5	99,3	99,5	98,6	87,2	90,8
150	97,5	99,2	99,4	98,5	99,6	97,5

Ensayo clínico

5 Se llevó a cabo un estudio de dosis múltiples ascendentes para caracterizar y comparar la farmacocinética (PK) de las formulaciones prototipo de la Preparación 4 (cápsula), el Ejemplo 1 (Composición T1 de comprimido de DR con recubrimiento entérico preparada como en el Ejemplo 9, 10 denominada en lo sucesivo Comprimido de DR T1) y el Ejemplo 7 (Composición E de comprimido de IR con recubrimiento de liberación inmediata, denominada en lo sucesivo Comprimido de IR E). El estudio se realizó en dos partes: A y B.

15 La Parte A evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de múltiples dosis orales de los prototipos de formulación T1 y E de GLP1RA en participantes sanos frente a la cápsula de referencia de la Preparación 4. Un período de regulación de dosis fue desde el día 1 hasta el día 18, donde los participantes recibieron dosis

crecientes de GLP1RA en una cápsula para la regulación de dosis. El aumento de la dosis dentro del tratamiento fue cada 6 días y alcanzó una dosis máxima de 16 mg de GLP1RA una vez al día (QD) el día 19. Los días 19 a 24, los participantes recibieron la cápsula de referencia de la Preparación 4 (16 mg QD) antes de ingresar a la fase de prueba, del día 25 al 36. Durante el período de prueba 1, a los participantes se les administró GLP1RA en un comprimido prototipo (16 mg QD) según su aleatorización. Luego, los participantes se cruzaron el día 31 para el período 2 y recibieron el segundo comprimido prototipo (16 mg QD) hasta el día 36.

Tabla 25. Media geométrica (% CV geométrico) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para el GLP1RA después de dosis orales únicas y múltiples del GLP1RA a participantes masculinos y femeninos sanos

Período de dosis Nivel de dosis Estado Núm. de participantes Parámetro	Período de referencia: Cápsula de la Preparación 4 En ayunas n=10	Período de prueba 1 y 2: T1, comprimido de DR En ayunas n=10	Período de prueba 1 y 2- E, comprimido de IR En ayunas n=10
Día de dosis única (1.a)	19	25 o 31	25 o 31
Tmax ^a (h)	8,00 (4,00-23,87)	8,00 (4,00-23,97)	8,00 (4,00-12,05)
Cmax (ng/ml)	59,7 (64,5)	89,7 (80,0)	82,5 (86,8)
AUC(0-24) (ng.h/ml)	869 (51,7)	1230 (72,3)	1180 (64,3)
Día de dosis múltiple (6.a)	24	30 o 36	30 o 36
Tmax ^a (h)	7,02 (4,00-8,00)	8,00 (4,00-16,00)	8,00 (4,00-16,10)
Cmax (ng/ml)	66,2 (77,4)	111 (81,2)	97,4 (58,9)
AUC(0-24) (ng.h/ml)	988 (66,9)	1480 (75,2)	1400 (51,2)
Frel C _{máx.} (%)	N/D	167 (38,8)	147 (36,6)

Frel AUC(0-24) (%)	N/D	150 (25,0)	141 (23,8)
--------------------	-----	------------	------------

Abreviaturas: AUC(0-24) = área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta 24 horas después de la dosis; C_{máx.} = concentración máxima observada; Frel AUC (0-24) = biodisponibilidad relativa basada en AUC (0-24); Frel C_{max} = biodisponibilidad relativa basada en C_{max}; h=hora; N/A= no aplicable

5

Los resultados de la Parte A indican que los niveles promedio de exposición máxima y general (según lo medido mediante C_{máx.} y AUC(0-24)) para los comprimidos de DR Tlde 16 mg fueron aproximadamente un 67 % y 50 % más
10 altos, respectivamente, que los de la cápsula de referencia de 16 mg de la Preparación 4. Estos aumentos fueron estadísticamente significativos al nivel de significación del 10 % ($p < .001$ tanto para C_{máx.} como para AUC(0-24)).

De manera similar, para el comprimido del
15 Comprimido de IR E de 16 mg, los niveles promedio de exposición máxima y general (según lo medido mediante C_{máx.} y AUC(0-24)) fueron aproximadamente un 47 % y 41 % más altos, respectivamente, que los de la cápsula de referencia de 16 mg. Estos aumentos fueron estadísticamente
20 significativos al nivel de significación del 10 % ($p = .007$ y $P < .001$ para C_{máx.} y AUC(0-24), respectivamente).

La Parte B evaluó además el comprimido del Comprimido de IR E con respecto a las interacciones con los alimentos y el efecto de la DDI con un inhibidor de la
25 bomba de protones (PPI) coadministrado. Al igual que en la Parte A, el aumento del tratamiento se produjo cada 6 días durante un período de regulación y alcanzó una dosis máxima

de 16 mg QD el día 19. Luego se procedió al tratamiento con GLP1RA en ayunas o en situación posprandial y en ayunas con un PPI coadministrado. Cada opción comenzó con un período de referencia de 6 días (16 mg cada día) usando el comprimido del Comprimido de IR E como referencia, seguido de dos períodos de prueba de 6 días (16 mg QD).

Tabla 26: Media geométrica (% CV geométrico) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para el GLP1RA después de dosis orales únicas y múltiples del GLP1RA a participantes masculinos y femeninos sanos

Período de dosis Nivel de dosis Estado Núm. de participantes Parámetro	Período de referencia Comprimido del Comprimido de IR E En ayunas n=12	Período de prueba 1 Comprimido del Comprimido de IR E Alimentado n=12	Período de prueba 2 Comprimido del Comprimido de IR E + PPI En ayunas n=12
Día de dosis única (1.a)	19	25	31
Tmax ^a (h)	6,00 (4,00-8,02)	8,02 (4,02-12,02) [n=11]	6,00 (4,00-16,02) [n=11]
Cmax (ng/ml)	63,8 (33,5)	48,0 (35,2) [n=11]	74,7 (27,1) [n=11]
AUC(0-24) (ng.h/ml)	869 (27,1)	781 (31,2) [n=11]	1080 (22,7) [n=11]
Día de dosis múltiple (6.a)	24	30	36
Tmax ^a (h)	8,00 (4,00-12,00)	7,00 (2,00-16,05)	7,00 (4,00-12,00)
Cmax (ng/ml)	63,4 (32,2)	56,3 (29,6)	59,6 (51,0)
AUC(0-24) (ng.h/ml)	903 (25,3)	865 (24,6)	956 (40,1)
Frel C _{máx.} (%)	N/D	88,9 (38,1)	94,1 (36,3)
Frel AUC(0-24) (%)	N/D	95,8 (23,8)	106 (31,6)

Abreviaturas: AUC(0-24) = área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta 24 horas después de la dosis; C_{máx.} = concentración máxima observada; Frel AUC (0-24) = biodisponibilidad relativa basada en AUC (0-24); Frel C_{máx.} = biodisponibilidad relativa basada en C_{máx.}; h=hora; N/A= no aplicable

Los resultados de la Parte B indican que los niveles promedio de exposición máxima y general (según lo medido mediante $C_{\text{máx.}}$ y $AUC(0-24)$) para 16 mg del comprimido del Comprimido de IR E posprandial fueron comparables (es decir, la exposición posprandial dentro del 11 % y el 4 % de la exposición en ayunas para $C_{\text{máx.}}$ y $AUC(0-24)$, respectivamente) con los del comprimido del Comprimido de IR E de 16 mg en ayunas ($p = .39$ y $p = .66$ para $C_{\text{máx.}}$ y $AUC(0-24)$, respectivamente).

Para el 16 mg del comprimido del Comprimido de IR E con PPI, los niveles promedio de exposición máxima y general (según lo medido mediante $C_{\text{máx.}}$ y $AUC(0-24)$) también fueron comparables (es decir, 6 % más bajos y 6 % más altos para $C_{\text{máx.}}$ y $AUC(0-24)$, respectivamente) a los de la Composición E del comprimido de IR de 16 mg ($p = .65$ y $p = .57$ para $C_{\text{máx.}}$ y $AUC(0-24)$, respectivamente).

Aunque la invención se ha descrito con considerable detalle con referencia a ciertos aspectos de esta, son posibles otras versiones. Las modalidades descritas en la presente descripción son solo para fines ilustrativos y varias modificaciones de las modalidades y modalidades adicionales de estas, además de las mostradas y descritas en la presente descripción, serán evidentes para los especialistas a partir del contenido completo de esta descripción.