

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE GLP1

La presente invención se relaciona con composiciones de cápsulas 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 descripción, GLP1RA), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las composiciones, descritas en la presente descripción, pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) y en el control de 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-

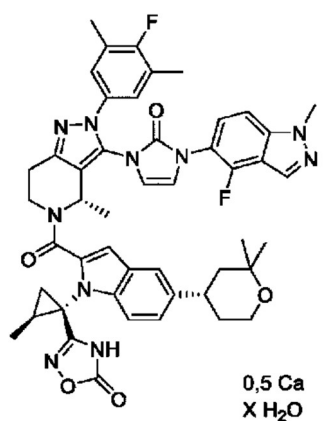
metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se describe y reivindica en la patente US10.858.356.

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-

10 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 y sus sales

farmacéuticamente aceptables tienen una solubilidad acuosa muy baja en el rango de pH fisiológico, así como en fluidos fisiológicos simulados. Se observa que el GLP1RA tiene 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 los posibles efectos alimentarios. Se quieren composiciones en cápsulas GLP1RA, que incluyen pero no se limita a, GLP1RA-Ca, que proporcionen un rendimiento farmacocinético fiable en una forma de dosificación cómoda para el paciente, con un potencial mínimo de interacciones fármaco-fármaco y efectos alimentarios reducidos o nulos. 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 en cápsula. 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 este documento pueden ser útiles para pacientes que necesitan tratamiento para el control crónico de peso.

En una modalidad es una composición de cápsula 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 es una composición en donde un 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 es una composición de cápsula 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 donde el modificador de pH se selecciona 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.

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

En una modalidad es una composición de cápsula 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 el que el modificador de pH es bicarbonato de sodio anhidro.

En una modalidad es una composición en la que 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; y un modificador de pH, en donde el modificador de pH se selecciona del bicarbonato de sodio, bicarbonato de sodio anhidro, hidrato de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, y carbonato de sodio anhidro.

En una modalidad es una composición en la que 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; y
10 un modificador de pH, en el que el modificador
de pH es bicarbonato de sodio.

En una modalidad es una composición en la que 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, 0,5 hidrato de Ca; y
20 un modificador de pH, en el que el modificador
de pH es bicarbonato de sodio.

En una modalidad es una composición en la que la composición comprende

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-
25 [(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
5 un modificador de pH, en el que el modificador
de pH es carbonato de sodio.

En una modalidad, una composición de cápsula
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-
10 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; y un
modificador de pH.

En una modalidad es una composición de cápsula
15 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, 0,5
20 hidrato de Ca; en la cantidad de aproximadamente 0,5 a
aproximadamente 46 mg por composición de cápsula.

En una modalidad es una composición de cápsula
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-
25 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 cantidad de aproximadamente 46 mg por
composición de cápsula.

En una modalidad hay un proceso para preparar
5 una composición de cápsula como se describe en el presente
documento que comprende un proceso de dispersión amorfa.
En una modalidad hay un proceso para preparar una
composición de cápsula como se reivindica en el presente
documento que comprende un proceso de dispersión secada
10 por pulverización (SDD).

En una modalidad, GLP1RA, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, se prepara en una
dispersión secada por pulverización (SDD) para su uso como
fármaco activo en una composición de cápsula. En una
15 modalidad, se prepara una SDD de GLP1RA, o una sal
farmacéuticamente aceptable de esta, en las condiciones
descritas en el Ejemplo 2 o el Ejemplo alternativo 2.

En una modalidad, el GLP1RA (3-[(1S,2S)-1-[5-
[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-
20 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 GLP1RA-Ca (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-
2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-
25 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) está presente como una preparación SDD en una composición descrita en la presente descripción.

5 En general, una preparación de SDD descrita en la presente descripción comprende GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un polímero para mantener un estado amorfo del GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el
10 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.

15 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
20 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, una cantidad pequeña o traza del solvente o solventes de procesamiento puede estar presente en una preparación de SDD.

25 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 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.

5 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
10 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
15 a aproximadamente 25 µm de diámetro.

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

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

En una modalidad es una composición de cápsula
que comprende:

GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de
10 este;

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
15 estos;

opcionalmente, un relleno seleccionado del grupo
que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa
microcristalina, metilcelulosa,
hidroxipropilcelulosa,

20 hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato
dicálcico y una mezcla de estos; y

opcionalmente, un deslizante seleccionado del
grupo que consiste en dióxido de silicio
coloidal, talco, carbonato de magnesio, y una
25 mezcla de estos.

En una modalidad es una composición que comprende:

GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en una cantidad de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 80 mg;

un modificador de pH seleccionado del grupo que
5 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 20 mg a aproximadamente 800 mg;

10 un relleno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato dicálcico, y una mezcla de estos; en una cantidad
15 de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 400 mg; y

opcionalmente, un deslizante seleccionado del grupo que consiste en aceite de silicio, dióxido de silicio, talco, carbonato de magnesio, y una
20 mezcla de estos; en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 20 mg.

En una modalidad es una composición que comprende:
GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en una cantidad de aproximadamente 0,7 mg
25 a aproximadamente 50 mg;

un modificador de pH seleccionado del grupo que
consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente 150 mg
a aproximadamente 700 mg; y

5 un deslizante seleccionado del grupo que
consiste en aceite de silicio, dióxido de
silicio, talco, carbonato de magnesio, y una
mezcla de estos. en una cantidad de
aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg.

10 En una modalidad es una composición que comprende:
GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de
este; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a
aproximadamente 45 mg;

un modificador de pH el cual es bicarbonato de
15 sodio; en una cantidad de aproximadamente 150 mg
a aproximadamente 650 mg;

un relleno seleccionado del grupo que consiste
en un alcohol de azúcar, celulosa
microcristalina, metilcelulosa,

20 hidroxipropilcelulosa,
hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato
dicálcico, y una mezcla de estos; en una cantidad
de aproximadamente 1 mg a aproximadamente
150 mg; y

25 un deslizante seleccionado del grupo que
consiste en aceite de silicio, dióxido de

silicio, talco, carbonato de magnesio, y una mezcla de estos. en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg.

En una modalidad es una composición como la descrita anteriormente, en la que 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]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona ("GLP1RA"), o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, está en forma de una preparación de SDD.

En una modalidad es una composición de cápsula que comprende:

una SDD de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y el resto de la SDD está compuesta por un polímero seleccionado de PVP-VA y PVP; y un modificador de pH; en donde el modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, e hidróxido de magnesio anhidro.

En una modalidad es una composición como la descrita anteriormente, en donde la SDD comprende de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 35 %

en peso de GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y el resto de la SDD está compuesta por PVP-VA; y un modificador de pH; en donde el modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

En una modalidad es una composición como la descrita anteriormente, en donde la SDD comprende aproximadamente 30 % en peso de GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y el resto está compuesto por PVP-VA; 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 el cual es bicarbonato de sodio.

En una modalidad es una composición como la descrita anteriormente, que comprende además:

un relleno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato dicálcico, y una mezcla de estos; y

opcionalmente, un deslizante seleccionado del grupo formado por aceite de silicio, dióxido de silicio, talco, carbonato de magnesio, y una mezcla de estos.

En una modalidad es una composición de cápsula que comprende:

5 GLP1RA, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en una cantidad de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 50 mg;

un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 650 mg;

10 un relleno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato dicálcico, y una mezcla de estos; en una cantidad

15 de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 80 mg; y

opcionalmente, un deslizante seleccionado del grupo que consiste en aceite de silicio, dióxido de silicio, talco, carbonato de magnesio, y una

20 mezcla de estos; en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 5 mg.

En una modalidad es una composición que comprende:

una SSD de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de GLP-1, 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, o
5 una sal farmacéuticamente aceptable de este; y el resto de la SDD está compuesta por un polímero seleccionado de PVP-VA y PVP; y un modificador de pH; en donde el modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en
10 carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de magnesio anhidro y una mezcla de estos.

En una modalidad de la composición descrita
15 anteriormente:

la SDD comprende de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente el 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-
20 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 el resto de la SDD está
25 compuesta por un polímero el cual es PVP-VA; y

un modificador de pH; en donde el modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

En una modalidad de la composición descrita
5 anteriormente:

la SDD que comprende 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]-
10 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 el resto de la SDD está compuesta por PVP-VA; en donde la SDD tiene un
15 tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 113 µm de diámetro; y un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio.

En una modalidad de las composiciones descritas
20 anteriormente, las composiciones comprenden además:

opcionalmente, un relleno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
25 hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato dicálcico y una mezcla de estos; y

opcionalmente, un deslizante seleccionado del grupo formado por aceite de silicio, dióxido de silicio, talco, carbonato de magnesio, y una mezcla de estos.

5 En una modalidad, una composición de cápsula 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]-
10 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 0,7 mg a
15 aproximadamente 50 mg, en una base de ácido libre;
un modificador de pH el cual es bicarbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente 150 mg
a aproximadamente 650 mg;
opcionalmente, un relleno seleccionado del grupo
20 que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa
microcristalina, metilcelulosa,
hidroxipropilcelulosa,
hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato
dicálcico y una mezcla de estos; en una cantidad
25 de aproximadamente 0 mg a aproximadamente
200 mg; y

opcionalmente, un deslizante seleccionado del grupo que consiste en aceite de silicio, dióxido de silicio, talco, carbonato de magnesio, y una mezcla de estos; en una cantidad de
5 aproximadamente 0 mg a aproximadamente 5 mg.

En una modalidad de la composición descrita anteriormente, la composición comprende:

una SDD de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de 3-[(1S,2S)-1-[5-
10 [(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-
15 ona, 0,5 hidrato de Ca; en una cantidad de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 45 mg, sobre una base de ácido libre; y el resto de la SDD está compuesta por PVP-VA;

un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 200 mg
20 a aproximadamente 650 mg;

opcionalmente, un relleno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa microcristalina, metilcelulosa,
25 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato

dicálcico y una mezcla de estos; en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 60 mg; y opcionalmente, un deslizante seleccionado del grupo que consiste en aceite de silicio, dióxido de silicio, talco, carbonato de magnesio, y una
5 mezcla de estos; en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 5 mg.

En una modalidad de la composición descrita anteriormente, la composición comprende:

10 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-
15 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 1 mg a aproximadamente 36 mg,
sobre una base de ácido libre; y el resto de la
20 SDD está compuesta por PVP-VA;
un modificador de pH el cual es bicarbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente 200 mg
a aproximadamente 600 mg;
opcionalmente, un relleno seleccionado del grupo
25 que consiste en un alcohol de azúcar, celulosa
microcristalina, metilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa,
hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, fosfato
dicálcico y una mezcla de estos; en una cantidad
de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 60 mg; y
5 opcionalmente, un deslizante seleccionado del
grupo que consiste en aceite de silicio, dióxido
de silicio, talco, carbonato de magnesio, y una
mezcla de estos; en una cantidad de
aproximadamente 0 mg a aproximadamente 5 mg.

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

En una modalidad de la composición descrita
anteriormente:

15 el relleno, cuando está presente, es MCC PH-102;
en una cantidad de aproximadamente 2 mg a
aproximadamente 25 mg; y
el deslizante, cuando está presente, es aceite de
silicio o dióxido de silicio; en una cantidad de
20 aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg.

En una modalidad, una 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. en una cantidad de aproximadamente 1 mg, sobre una base de ácido libre;

5 un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 200 mg; un relleno el cual es MCC PH-102; en una cantidad de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg; y

10 un deslizante el cual es aceite de silicio o dióxido de silicio; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg; donde el peso total de la composición es de aproximadamente 250 mg.

15 En una modalidad, una 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-

20 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 (sobre una base de ácido libre);

25 un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 200 mg;

un relleno el cual es MCC PH-102; en una cantidad de aproximadamente 44 mg; y

un deslizante el cual es aceite de silicio o dióxido de silicio; en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg;

donde el peso total de la composición es de aproximadamente 250 mg.

En una modalidad, una 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 aproximadamente 16 mg, sobre una base de ácido libre;

un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 200 mg;

un relleno el cual es MCC PH-102; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg; y

un deslizante el cual es aceite de silicio o dióxido de silicio; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg;

en donde el peso total de la composición es aproximadamente 260 mg.

En una modalidad, una 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-
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
10 16 mg (sobre una base de ácido libre);
un modificador de pH el cual es bicarbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente 200 mg;
un relleno el cual es MCC PH-102; en una cantidad
de aproximadamente 7 mg; y
15 un deslizante el cual es aceite de silicio o
dióxido de silicio; en una cantidad de
aproximadamente 2,6 mg;
en donde el peso total de la composición es
aproximadamente 260 mg.

En una modalidad, una 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-
25 carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-

1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca. en una cantidad de aproximadamente 6 mg, sobre una base de ácido libre; y aproximadamente 70 % en peso de PVP-VA en una cantidad de aproximadamente 14 mg;

5 un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 600 mg; y

un deslizante el cual es aceite de silicio; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a

10 aproximadamente 10 mg.

En una modalidad, una 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. en una cantidad de aproximadamente 6 mg (sobre una base

20 de ácido libre); y aproximadamente 70 % en peso de PVP-VA en una cantidad de aproximadamente 14 mg;

un modificador de pH el cual es bicarbonato de sodio; en una cantidad de aproximadamente 600 mg; y

un deslizante el cual es aceite de silicio o dióxido de silicio; en una cantidad de aproximadamente 6 mg.

En una modalidad, una composición comprende:

5 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-
10 carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca. en una
cantidad de aproximadamente 12 mg, sobre una base
de ácido libre; y aproximadamente 70 % en peso de
PVP-VA en una cantidad de aproximadamente 28 mg;
15 un modificador de pH el cual es bicarbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente
600 mg; y
un deslizante el cual es aceite de silicio; en
una cantidad de aproximadamente 1 mg a
20 aproximadamente 10 mg.

En una modalidad, una 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. en una
cantidad de aproximadamente 12 mg (sobre una base
de ácido libre); y aproximadamente 70 % en peso de
5 PVP-VA en una cantidad de aproximadamente 28 mg;
un modificador de pH el cual es bicarbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente
600 mg; y
un deslizante el cual es aceite de silicio o
10 dióxido de silicio; en una cantidad de
aproximadamente 6 mg.
En una modalidad, una composición comprende:
una SDD de aproximadamente 30 % en peso de 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, 0,5 hidrato de Ca. en una
20 cantidad de aproximadamente 36 mg, sobre una base
de ácido libre; y aproximadamente 70 % en peso de
PVP-VA en una cantidad de aproximadamente 83 mg;
un modificador de pH el cual es bicarbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente
25 600 mg; y

un deslizante el cual es aceite de silicio; en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg.

En una modalidad, una composición comprende:

5 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-
10 carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-
1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato de Ca. en una
cantidad de aproximadamente 36 mg, sobre una base
de ácido libre; y aproximadamente 70 % en peso de
PVP-VA en una cantidad de aproximadamente 83 mg;
15 un modificador de pH el cual es bicarbonato de
sodio; en una cantidad de aproximadamente
600 mg; y
un deslizante el cual es aceite de silicio o
dióxido de silicio; en una cantidad de
20 aproximadamente 6 mg.

En una modalidad, las composiciones descritas
anteriormente son encapsuladas en una cubierta de la
cápsula. En una modalidad, la cubierta de la cápsula es
una cubierta de cápsula de HPMC.

25 Ciertas abreviaturas se definen de la siguiente
manera: “cfm” se refiere a pies cúbicos/minuto; “Cmax” se

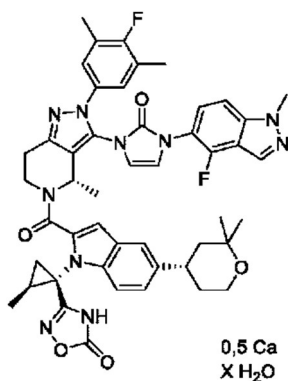
refiere a la concentración plasmática máxima que logra un fármaco en el área ensayada después de que se haya administrado el fármaco y antes de la administración de una segunda dosis; “DDI” se refiere a las interacciones medicamentosas; “DR” se refiere a la liberación retardada; “EtOH” se refiere a etanol 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-

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
5 seca por pulverización (SDD) en una variedad de condiciones
de procesamiento y con diferentes equipos para producir un
material de calidad adecuada y características críticas.
En una modalidad, el producto es amorfo según lo medido por
XRPD, del % en peso deseado de fármaco (30 %) y PVP-VA
10 (70 %), de un tamaño de partícula que puede aislarse y
procesarse y está aceptablemente libre de impurezas y
exceso de disolventes residuales relacionados a los
procesos. En una modalidad, se puede usar una dispersión
sólida amorfa en el proceso de preparación. En una
15 modalidad, el tamaño de partícula es de aproximadamente 5
a aproximadamente 113 µm para usar en la preparación de la
composición para usar en la preparación de la composición.

Ejemplo 1

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
25 de Ca



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

5 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.

15 Ejemplo 2

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 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

30 % 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]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, SDD de 0,5 hidrato de Ca 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]piridin-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 copolímero de polivinilpirrolido/acetato de vinilo (PVP-VA, Kollidon® VA64) (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. Los siguientes parámetros de la Tabla 1 se utilizan para crear la dispersión con un Buchi B290/B295. 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

5 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

Ejemplo alternativo 2

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-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 0,5 hidrato

15 de Ca, preparación de SDD

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-Dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilo)-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
 20 de Ca, se disuelve en etanol, se desnaturaliza con metanol

(5 % v/v o p/p). Se prepara una solución de sólidos al 20 % p/p con el 30 % p/p de la fracción sólida compuesta por el compuesto del título (sobre una base de ácido libre) y el resto está compuesto por PVP-VA. Esto se traduce en un 6 % del compuesto del título (sobre una base de ácido libre), un 14 % de PVP-VA y un 80 % de etanol desnaturalizado SDA-3A, 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 compuesto del título (sobre una base de ácido libre) y el resto está compuesto por PVP-VA. Los valores porcentuales se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Formulación del Ejemplo alternativo 2 SDD

15 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 que se prepara una solución, la solución se 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 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 pasó por un condensador mantenido a -3 °C, para eliminar (hasta un punto de rocío de -3 °C) el disolvente. Después, el gas se calienta a la temperatura de entrada y se vuelve a pasar por el secador por pulverización.

Ejemplo 3

Formulación de cápsulas

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-Dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilo)-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, formulación en cápsula de 1 mg y 15 mg

Dispense el SDD, NaHCO₃, celulosa microcristalina (MCC PH-102) y SiO₂ en bolsas separadas de polietileno de baja densidad (PEBD). Pase NaHCO₃ y MCC PH-102 a través de una pantalla (malla 30) secuencialmente en bolsas de LDPE separadas. Agregue ~25 % del NaHCO₃ tamizado a un recipiente de mezcla de 10 L. Agregue el tamiz MCC a la bolsa que

contiene el SDD y mezcle manualmente durante al menos dos minutos. Luego agregue SiO₂ a la mezcla de MCC y SDD y mezcle manualmente durante al menos dos minutos más. Tamizar la mezcla a través de un tamiz de malla 30 en el contenedor.

5 Enjuague la bolsa de mezcla de LDPE con el NaHCO₃ restante y tamice a través de un tamiz de malla 30 en el contenedor. Licue durante 15 minutos a 20 RPM. Tamice la mezcla a través de un tamiz de malla 30 y mezcle nuevamente durante 15 min a 20 RPM. Llene la mezcla en cápsulas vacías de 0 hasta el peso

10 de llenado objetivo utilizando una máquina de llenado semiautomática (p. ej., Dott-Bonapace).

	Función	Ej. 3 cápsula, 1 mg, mg/cápsula	Ej. 3 cápsula, 15 mg, mg/cápsula
Alt. Ej. 2 de SDD		3,3*	50*
NaHCO ₃	Modificador de pH	200	200
MCC PH-102	relleno/aglutinante	44,1	7,1
SiO ₂ , SYLOID 244 FP (1 %)	deslizante	2,5	2,6
Total (mg)		250,0	260,0

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

Ejemplo 4

Preparación de la cápsula

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-hidro-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 (13,3 % p/p)

5

Preparación de la cápsula

Las cápsulas se preparan agregando primero bicarbonato de sodio (600 mg) a una cápsula de hipromelosa de tamaño 0, abreviatura de hidroxipropilmetilcelulosa
10 (HPMC), seguido de 10 mg de SDD para producir cápsulas de 3 mg de fuerza del resto activo.

Prueba de disolución in vitro de cápsulas

La disolución in vitro de las cápsulas se realiza
15 utilizando el aparato II de la USP con las siguientes condiciones: velocidad de paleta de 50 rpm hasta los 60 minutos y 250 rpm de 60 a 90 minutos, 900 mL de ácido clorhídrico 0,01 N mantenido a 37 °C y el uso de plumadas de cesta para mitigar la flotabilidad de la cápsula. Se
20 analizan 6 réplicas y se toman muestras de los recipientes de disolución a los 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos y se detecta la cantidad de fármaco disuelto según lo indicado en la etiqueta mediante HPLC convencional con detección UV. Los resultados se pueden encontrar en la
25 siguiente tabla.

	Porcentaje (%) de fármaco disuelto en Tiempo (min.)						
Recipiente	10	15	20	30	45	60	90
1,00	0,00	0,99	2,22	4,15	6,72	8,62	18,79
2,00	1,01	3,28	4,28	6,38	6,89	7,01	11,50
3,00	0,00	0,89	1,82	4,39	10,17	12,78	17,01
4,00	0,00	1,35	1,64	6,59	9,40	12,61	14,51
5,00	0,00	0,60	1,30	3,58	6,12	7,12	9,96
6,00	0,00	0,80	2,50	3,45	7,26	10,64	14,17
Prom.	0,17	1,32	2,29	4,76	7,76	9,80	14,32
Desv. est.	0,41	0,99	1,06	1,39	1,63	2,60	3,29
RSD	244,95	75,28	46,25	29,15	20,99	26,57	22,99

Resultados del estudio clínico

Sorprendentemente, a pesar de una disolución relativamente pobre en HCl 0,01 N, cuando se probó en el estudio clínico GZGA, la cápsula preparada con la SDD y bicarbonato de sodio mostró un aumento tanto en Cmax como en AUC en comparación con una cápsula con solo SDD.

Formulación de cápsulas	Número de sujetos sanos que recibieron dosis	Cmax (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)
3,3 mg GLP1RA-Ca (como 10 mg de SDD) + 600 mg cápsula de bicarbonato de sodio	4	14,9	387
Cápsula de 3,3 mg de GLP1RA-Ca (como 10 mg de SDD)	6	8,97	229

10 Ejemplo 4

Preparación de la cápsula

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-hidro-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

5 Fórmulas de unidades GLP-1RA (1-8 mg)

Componente	Cantidad (mg/cápsula)						Función
	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	6 mg	8 mg	
Componentes de dispersión secados por pulverización							
GLP1RA hemicálcico ^A	1,0	2,0	3,1	4,1	6,1	8,2	Ingrediente activo
GLP1RA- Ácido libre	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	
Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona	2,3	4,6	6,9	9,2	13,9	18,5	Polímero de dispersión
Etanol	--B	--B	--B	--B	--B	--B	Solvente
Metanol	--B	--B	--B	--B	--B	--B	Solvente
Componentes de encapsulación							
SDD ^C de GLP1RA-0,5Ca	3,3	6,7	10,0	13,3	20,0	26,7	Dispersión Activa
Bicarbonato de sodio	600,0	600,0	600,0	600,0	600,0	600,0	Modificador de pH
Aceite de silicona	6,061	6,061	6,061	6,061	6,061	6,061	Lubricante
Cubierta de la cápsula de HPMC (piezas)	1	1	1	1	1	1	Cubierta de cápsula
Peso total de relleno de la cápsula:	609,4	612,8	616,1	619,4	626,1	632,8	

A La cantidad de GLP1RA-0,5 hidrato de Ca puede ajustarse en función de la potencia de liberación para mantener la concentración objetivo en la SDD. El factor de conversión de hemicálcico GLP1RA/GLP1RA es de aproximadamente 0,98.

10 B El etanol y el metanol se eliminan a niveles residuales durante el secado.

C Si es necesario, la cantidad de SDD puede ajustarse para tener en cuenta el ensayo. El peso total de relleno de la cápsula se ajustará en consecuencia.

Fórmulas de unidades de cápsula GLP-1RA (12 - 45 mg)

15

Componente	Cantidad (mg/cápsula)					Función
	12 mg	16 mg	24 mg	36 mg	45 mg	
Componentes de dispersión secados por pulverización						
GLP1RA hemicálcico ^A	12,3	16,3	24,5	36,8	46,0	Ingrediente activo
Ácido libre GLP1RA	12,0	16,0	24,0	36,0	45,0	

Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona	27,7	37,0	55,5	83,2	104,0	Polímero de dispersión
Etanol	--B	--B	--B	--B	--B	Solvente
Metanol	--B	--B	--B	--B	--B	Solvente
Componentes de encapsulación						
GLP1RA-Ca:SDD ^C	40,0	53,3	80,0	120,0	150,0	Dispersión Activa
Bicarbonato de sodio	600,0	600,0	600,0	600,0	600,0	Modificador de pH
Aceite de silicona	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	Lubricante
Cubierta de la cápsula de HPMC (piezas)	1	1	1	1	1	Cubierta de cápsula
Peso total de relleno de la cápsula:	646,1	659,4	686,1	726,1	756,1	

A La cantidad de GLP1RA-0,5 hidrato de Ca puede ajustarse en función de la potencia de liberación para mantener la concentración objetivo en la SDD. El factor de conversión de hemicálcico GLP1RA/GLP1RA es de aproximadamente 0,98.

B El etanol y el metanol se eliminan a niveles residuales durante el secado.

- 5 C Si es necesario, la cantidad de SDD puede ajustarse para tener en cuenta el ensayo. El peso total de relleno de la cápsula se ajustará en consecuencia.

Ejemplo 5

10 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 del Ejemplo 2 y el Ejemplo alternativo 2 tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 40 a aproximadamente 65 μm , o más específicamente, de

aproximadamente 40 a aproximadamente 50 μm , de diámetro medido por el método anterior.

Proceso de manufactura

5 La dispersión sólida amorfa, que consiste en un 30 % en peso de ácido libre de GLP1RA, se fabrica por separado mediante un proceso de secado por pulverización. GLP1RA-Ca y PVP/VA se disuelven en una mezcla de disolventes que contiene etanol y metanol. La mezcla se
10 seca por pulverización a temperatura elevada con una corriente de nitrógeno para eliminar el disolvente. El proceso convierte la sustancia farmacológica en una dispersión sólida amorfa de GLP1RA-Ca en una matriz de PVP/VA. La SDD de GLP1RA-Ca se puede secar para una mayor
15 reducción de los niveles de disolvente residual.

 Para el proceso de encapsulación, la SDD de GLP1RA-Ca se llena en cápsulas utilizando equipos automatizados como primer relleno en un proceso de dos rellenos. El bicarbonato de sodio con silicona al 1 % se
20 envasa en cápsulas utilizando un equipo automatizado como segundo llenado. El bicarbonato de sodio con silicona al 1 % se fabrica por separado mediante un proceso de mezcla de adición de líquido, como un mezclador de capa de anillo de alto cizallamiento, un recipiente giratorio apto para
25 líquidos con barra en I, granulación húmeda continua de doble tornillo o mezcla de cinta. La estrategia de relleno

de polvo dual aborda la segregación de polvo que puede ocurrir con una carga de fármaco muy baja, la diferencia en el tamaño y la densidad de las partículas entre el GLP1RA-Ca SDD y el bicarbonato de sodio. Este proceso de encapsulación permite lotes tan pequeños como 12 cápsulas, al mismo tiempo que admite un tamaño de lote sustancialmente mayor, por ejemplo, pero sin limitarse a, más de cien mil cápsulas por lote.

Como proceso de encapsulación alternativo, la SDD de GLP1RA-Ca puede mezclarse primero con la mezcla de bicarbonato de sodio con silicona al 1 % y luego llenarse en cápsulas usando equipos automatizados.

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.