

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2827885 DAL  
TITOLO:

"COMPOSIZIONI DI PEPTIDI GLP-1 E RELATIVA PREPARAZIONE

Depositata il:

\*\*\* \*\*

#### DESCRIZIONE

[0001] La presente invenzione è rivolta a composizioni comprendenti agenti farmacologicamente attivi, per esempio GLP-1, e ad un agente di distribuzione nonché a procedimenti per la loro preparazione e al relativo uso in medicina.

#### **CONTESTO**

[0002] Una delle principali difficoltà nella distribuzione orale di proteine e peptidi è l'incapacità di questi composti a essere prontamente trasportati attraverso le membrane dell'apparato gastrointestinale. In precedenza è stato dimostrato che l'agente di distribuzione SNAC migliora la biodisponibilità dei peptidi somministrati per via orale. La presente invenzione si riferisce a ulteriori miglioramenti della biodisponibilità mediante somministrazione orale di composizioni di tali peptidi, in particolare di peptidi GLP-1.

#### **SOMMARIO**

[0003] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente un

primo tipo e un secondo tipo di granuli, in cui detto primo tipo di granuli comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e nessun peptide GLP-1, e in cui detto secondo tipo di granuli comprende un peptide GLP-1 e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico. In alcune forme di realizzazione l'espressione "granulo" si riferisce a particelle raccolte in un'ampia massa. La composizione farmaceutica dell'invenzione è sotto forma di una forma di dosaggio solida selezionata dal gruppo che consiste di una compressa, una capsula, e una bustina.

[0004] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante; b) granulazione a secco della miscela di fase a; c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino) caprilico; e d) aggiungere facoltativamente ulteriore lubrificante, in cui la miscela di fase a non comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino) caprilico.

[0005] In una forma di realizzazione l'invenzione si

riferisce a un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo; b) granulazione a secco della miscela di fase a; c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un peptide GLP-1; e d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante, in cui la miscela di fase a non comprende un peptide GLP-1.

[0006] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante; b) granulazione a secco della miscela di fase a; c) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, facoltativamente un lubrificante e/o un riempitivo; d) granulazione a secco della miscela di fase c; e) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con i granuli ottenuti nella fase d; e f) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante, in cui la miscela di fase a non comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino) caprilico e

in cui la miscela di fase c non comprende un peptide GLP-1.

[0007] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica ottenuta mediante il procedimento come definito nella presente.

[0008] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione come qui definita per l'uso in medicina, per esempio per il trattamento di diabete o obesità, in cui detta composizione viene somministrata per via orale.

#### DESCRIZIONE

[0009] I presenti inventori hanno scoperto sorprendentemente che le proprietà di dissoluzione delle compresse fabbricate a partire dalla stessa composizione (vale a dire dallo stesso tipo e dalle stesse quantità di eccipienti e agente di distribuzione) fossero determinate dalla progettazione dei granuli a partire dai quali sono state realizzate le compresse.

[0010] Inoltre, i presenti inventori hanno scoperto che il comportamento di dissoluzione aveva sorprendentemente un effetto marcato sulla biodisponibilità del peptide GLP-1 a partire dalla composizione, per esempio dalla compressa. Pertanto, i presenti inventori hanno dimostrato che la biodisponibilità di compresse solide fabbricate a partire da varie progettazioni di granuli può essere prevista a partire da dati *in vitro*, vale a dire dati di dissoluzione.

In una forma di realizzazione questa invenzione fornisce composizioni, granuli e metodi per la loro preparazione con biodisponibilità migliorata del peptide GLP-1.

[0011] Generalmente, il termine "biodisponibilità" come qui usato si riferisce alla frazione di una dose somministrata di un ingrediente farmaceutico attivo (API) e/o frazioni attive, per esempio un peptide GLP-1 come qui definito, che raggiunge la circolazione sistemica immutato o in un'altra forma attiva. Per definizione, quando un API e/o frazioni attive viene/vengono somministrato/e per via endovenosa, la sua/loro biodisponibilità è del 100%. Tuttavia, quando viene/vengono somministrato/e tramite altre vie (come per via orale), la sua/loro biodisponibilità diminuisce (per via di un assorbimento incompleto e/o del metabolismo di primo passaggio). Le conoscenze circa la biodisponibilità sono fondamentali quando vengono calcolati i dosaggi per vie di somministrazione non endovenose.

[0012] La biodisponibilità orale assoluta viene calcolata come l'esposizione relativa dell'API e/o delle frazioni attive nella circolazione sistemica successivamente alla somministrazione orale (stimata come l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica verso il tempo) rispetto all'esposizione dell'API successivamente alla somministrazione endovenosa.

Composizioni farmaceutiche

[0013] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente un primo tipo e un secondo tipo di granuli, in cui detto primo tipo di granuli comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e detto secondo tipo di granuli comprende un peptide GLP-1. In alcune forme di realizzazione il primo tipo di granuli comprende inoltre un lubrificante, per esempio stearato di magnesio. In alcune forme di realizzazione il primo tipo di granuli comprende inoltre un riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina. Di conseguenza, il primo tipo di granuli può comprendere inoltre un lubrificante e facoltativamente un riempitivo. In alcune forme di realizzazione il secondo tipo di granuli comprende inoltre un riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina. In alcune forme di realizzazione il secondo tipo di granuli comprende inoltre un legante, per esempio povidone. Di conseguenza, il secondo tipo di granuli può comprendere inoltre un riempitivo e facoltativamente un legante. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende inoltre un lubrificante extragranulare, per esempio stearato di magnesio.

[0014] In alcune forme di realizzazione l'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è denominato "NAC".

[0015] In alcune forme di realizzazione il primo tipo di

granuli comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico non contiene un peptide GLP-1. In alcune forme di realizzazione il secondo tipo di granuli comprendente un peptide GLP-1 non contiene un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico. In alcune forme di realizzazione la composizione farmaceutica comprende un primo tipo e un secondo tipo di granuli, in cui detto primo tipo di granuli comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e nessun peptide GLP-1, e in cui detto secondo tipo di granuli comprende un peptide GLP-1 e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico.

[0016] In alcune forme di realizzazione il termine "granulo" si riferisce a particelle raccolte in particelle di dimensioni superiori.

[0017] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è simultaneo o più rapido rispetto al rilascio di detto peptide GLP-1 come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I). In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-

idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è simultaneo o più rapido rispetto al rilascio di detto peptide GLP-1.

[0018] In alcune forme di realizzazione il termine "rilascio" quando usato facendo riferimento all'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e facoltativamente in confronto al rilascio del peptide GLP-1 è determinato entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15 minuti, o per esempio entro 10 o 5 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I). Di conseguenza, il rilascio può essere determinato entro 30 minuti di test di dissoluzione usando il Saggio (I). In alcune forme di realizzazione il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico quando denominato "più rapido rispetto al" rilascio di detto peptide GLP-1 è determinato entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15 minuti, o per esempio entro 10 o 5 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I). In alcune forme di realizzazione il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico quando denominato "più rapido rispetto al" rilascio di detto peptide GLP-1 è determinato entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15 minuti, o per esempio entro 10 o 5 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il

Saggio (I) a pH 2,5.

[0019] In alcune forme di realizzazione il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico quando denominato "simultaneo rispetto al" rilascio di detto peptide GLP-1 è determinato entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15 minuti, o per esempio entro 10 o 5 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I). In alcune forme di realizzazione il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico quando denominato "simultaneo rispetto al" rilascio di detto peptide GLP-1 è determinato entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15 minuti, o per esempio entro 10 o 5 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

[0020] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro i primi 60 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5. In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto

raggiunge il picco entro i primi 30 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5. In alcune forme di realizzazione la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro 55 minuti, per esempio entro 50, 45 o 40 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5. In alcune forme di realizzazione la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro 39 o 38 minuti, per esempio entro 37, 36, o 35 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5. In alcune forme di realizzazione la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro 34 minuti, per esempio entro 33, 32, o 31 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5. In alcune forme di realizzazione la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro 31 minuti, per esempio entro 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, o 60 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

[0021] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende granuli che sono stati fabbricati mediante

granulazione a secco. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende granuli che sono stati fabbricati mediante compattazione a rullo. In alcune forme di realizzazione gli stampi provenienti dal procedimento di compattazione a rullo vengono sminuzzati in granuli. Come qui usato il termine "composizione" si riferisce a una composizione farmaceutica.

[0022] In alcune forme di realizzazione la composizione è sotto forma di forma di dosaggio solida. In alcune forme di realizzazione la composizione è sotto forma di compressa. In alcune forme di realizzazione la composizione è sotto forma di capsula. In alcune forme di realizzazione la composizione è sotto forma di bustina.

[0023] In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile. Il termine "eccipiente" come qui usato si riferisce in senso ampio a qualsiasi componente diverso dall'uno o più ingredienti terapeutici attivi. L'eccipiente può essere una sostanza inerte, che è inerte nel senso che sostanzialmente non ha alcun effetto terapeutico e/o profilattico di per sé. L'eccipiente può servire vari scopi, per esempio come agente di distribuzione, potenziatore di assorbimento, veicolo, riempitivo (altresì noti come diluenti), legante, lubrificante, agente scivolante, disintegrante, ritardanti di cristallizzazione,

agente acidificante, agente alcalinizzante, conservante, antiossidante, agente tampone, agente chelante, agenti complessanti, agente tensioattivo, agenti emulsionanti e/o di solubilizzazione, agenti dolcificanti, agenti bagnanti, agente stabilizzante, agente colorante, agente aromatizzante, e/o per migliorare la somministrazione, e/o l'assorbimento della sostanza attiva. Una persona esperta nella tecnica può selezionare uno o più dei summenzionati eccipienti rispetto alle particolari proprietà desiderate della forma di dosaggio solida orale mediante sperimentazione di routine e senza alcun onere eccessivo. La quantità di ciascun eccipiente usato può variare all'interno di intervalli convenzionali nella tecnica. Tecniche ed eccipienti che possono essere usati per formulare forme di dosaggio orale sono descritti in Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6° edizione, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); e Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21° edizione, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

[0024] In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende un **riempitivo**, per esempio lattosio (per esempio lattosio essiccato a spruzzo,  $\alpha$ -lattosio,  $\beta$ -

lattosio, Tabletose®, vari gradi di Pharmatose®, Microtose® o Fast-FloC®), cellulosa microcristallina (vari gradi di Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), altri derivati di cellulosa, saccarosio, sorbitolo, mannitolo, destrine, destrani, maltodestrine, destrosio, fruttosio, caolino, mannitolo, sorbitolo, saccarosio, zucchero, amidi o amidi modificati (inclusi amido di patata, amido di mais e amido di riso), fosfato di calcio (per esempio fosfato di calcio basico, idrogeno fosfato di calcio, fosfato di dicalcio idrato), solfato di calcio, carbonato di calcio, o alginato di sodio. In alcune forme di realizzazione il riempitivo è cellulosa microcristallina, per esempio Avicel PH 101.

[0025] In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende un **legante**, per esempio lattosio (per esempio lattosio essiccato a spruzzo,  $\alpha$ -lattosio,  $\beta$ -lattosio, Tabletose®, vari gradi di Pharmatose®, Microtose® o Fast-FloC®), cellulosa microcristallina (vari gradi di Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), idrossipropilcellulosa, L-idrossipropilcellulosa (basso sostituita), ipromellosa (HPMC) (per esempio Methocel E, F e K, Metolose SH di Shin-Etsu, Ltd, come, per esempio, i 4.000 gradi cps di Methocel E e Metolose 60 SH, i 4.000 gradi cps di Methocel F e Metolose 65 SH, i 4.000, 15.000 e 100.000 gradi cps di Methocel K; e i 4.000, 15.000, 39.000

e 100,000 gradi di Metolose 90 SH), polimeri di metilcellulosa (come, per esempio, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), idrossietilcellulosa, etilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, altri derivati di cellulosa, saccarosio, destrine, maltodestrine, amidi o amidi modificati (inclusi amido di patata, amido di mais e amido di riso), lattato di calcio, carbonato di calcio, acacia, alginato di sodio, agar, carragenina, gelatina, gomma di guar, pectina, PEG, o povidone. In alcune forme di realizzazione il legante è povidone, per esempio povidone K 90.

[0026] In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende un **disintegrante**, per esempio acido alginico, alginati, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, altri derivati di cellulosa, croscarmellosa sodica, crospovidone, polacrilin potassio, amido di sodio glicolato, amido, amido pregelatinizzato, o amido di carbossimetile (per esempio Primogel® e Explotab®).

[0027] In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende un **lubrificante**, per esempio acido stearico, stearato di magnesio, stearato di calcio o altro stearato metallico, talco, cere, gliceridi, olio minerale leggero, behenato di glicerile, oli vegetali idrogenati, stearil fumarato di sodio, polietilenglicoli, alchil

solfati, o benzoato di sodio. In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende un lubrificante, per esempio silicato di magnesio, talco, o silice colloidale. In alcune forme di realizzazione il lubrificante è stearato di magnesio.

[0028] In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende uno o più eccipienti selezionati tra **ritardanti di cristallizzazione**, per esempio Povidone, eccetera; **agenti di solubilizzazione** (altresì noti come tensioattivi), per esempio tensioattivi anionici (per esempio Pluronic o Povidone), tensioattivi cationici, tensioattivi non ionici, e/o tensioattivi zwitterionici; **agenti coloranti**, inclusi coloranti e pigmenti, per esempio ossido di ferro rosso o giallo, biossido di titanio, e/o talco; e/o **agenti di controllo del pH**, per esempio acido citrico, acido tartarico, acido fumarico, citrato di sodio, fosfato di calcio dibasico, e/o fosfato di sodio dibasico.

[0029] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende almeno il 60% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di legante, il 5-40% (p/p) di riempitivo, e meno del 10% (p/p) di lubrificante.

[0030] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende almeno il 60% (p/p), per esempio il 65-75% (p/p), il 60-80% (p/p), o il 50-90% (p/p), di agente di distribuzione. In alcune forme di realizzazione la

composizione comprende almeno il 70% (p/p), per esempio il 70-80% (p/p), di agente di distribuzione.

[0031] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende lo 0,1-10% (p/p), per esempio lo 0,2-4% (p/p) o lo 0,5-3% (p/p), di legante. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende l'1,5-2,5% (p/p), per esempio l'1,7-2,3% (p/p), l'1,8-2,2% (p/p), o l'1,9-2,1% (p/p), di legante. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende l'1% (p/p) o il 2% (p/p) di legante.

[0032] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende il 5-40% (p/p), per esempio il 10-30% (p/p) o il 5-25% (p/p), di riempitivo. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende il 10-25% (p/p), per esempio il 17-23% (p/p), il 18-22% (p/p), o il 19-21% (p/p), di riempitivo. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende il 10,9% (p/p) o il 18% (p/p) di riempitivo, o comprende il 19,5% (p/p) o il 20,5 (p/p) di riempitivo.

[0033] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende lo 0,1-10% (p/p) o lo 0,5-5% (p/p), per esempio l'1-3,5% (p/p) o l'1% (p/p), di lubrificante. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende l'1,5-3% (p/p), per esempio il 2,1-2,7% (p/p), il 2,2-2,6% (p/p) o il 2,3-2,5% (p/p), di lubrificante.

[0034] Ancora ulteriormente, la composizione o il granulo

dell'invenzione può essere formulata/o come è noto nella tecnica delle formulazioni orali di composti insulintropici.

[0035] La composizione o il granulo può essere somministrata/o in svariate forme di dosaggio, per esempio come compressa; una capsula come capsule dure, bustina o polvere. La composizione o il granulo può inoltre essere formata/o in un composto con un carrier farmacologico o un sistema di distribuzione di farmaco, per esempio al fine di migliorare la stabilità e/o la solubilità o migliorare ulteriormente la biodisponibilità.

[0036] In alcune forme di realizzazione il peso della compressa è nell'intervallo da 150 mg a 1000 mg, per esempio nell'intervallo da 300-600 mg o 350-450 mg.

[0037] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a un primo granulo comprendente almeno il 75% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, e facoltativamente meno del 20% di riempitivo e nessun peptide GLP-1. In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a un primo granulo comprendente almeno l'80% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, e facoltativamente meno del 20% di riempitivo e nessun peptide GLP-1. In alcune forme di realizzazione il primo granulo comprende il 75-90% (p/p), per esempio il 78-88% (p/p), l'80-86% (p/p) o l'82-84%

(p/p), di agente di distribuzione. In alcune forme di realizzazione il primo granulo comprende meno del 10% (p/p), per esempio l'1-3% (p/p), l'1,5-2,5% (p/p) o l'1,9-2,3% (p/p), di lubrificante. In alcune forme di realizzazione il primo granulo comprende meno del 20%, per esempio il 10-20% (p/p), il 12-18% (p/p) o il 14-17% (p/p), di riempitivo. In alcune forme di realizzazione il primo granulo non comprende alcun peptide GLP-1. In alcune forme di realizzazione il granulo comprende almeno l'80% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, e facoltativamente meno del 20% di riempitivo.

[0038] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a un secondo granulo comprendente un peptide GLP-1, almeno il 15% (p/p) di riempitivo e meno del 40% (p/p) di legante e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico. In alcune forme di realizzazione il secondo granulo comprende almeno l'1%, per esempio l'1-70% (p/p), il 2-40% (p/p) o il 4-30% (p/p), di peptide GLP-1. In alcune forme di realizzazione il secondo granulo comprende almeno il 20%, per esempio il 40-80% (p/p) o il 50-75% (p/p), di riempitivo. In alcune forme di realizzazione il secondo granulo comprende meno del 30%, per esempio il 5-30% (p/p), il 10-28% (p/p) o il 15-25% (p/p), di legante. In alcune forme di realizzazione il

secondo granulo non comprende sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico. In alcune forme di realizzazione il granulo comprende un peptide GLP-1, almeno il 15% (p/p) di riempitivo e meno del 40% (p/p) di legante. In alcune forme di realizzazione il granulo comprende un peptide GLP-1, almeno il 50% (p/p) di riempitivo e meno del 40% (p/p) di legante.

[0039] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione comprendente un primo e un secondo tipo di granuli, in cui il primo tipo di granuli comprende almeno il 75% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, facoltativamente meno del 20% di riempitivo e nessun peptide GLP-1, e in cui il secondo tipo di granulo comprende un peptide GLP-1, almeno il 15% (p/p) di riempitivo, meno del 40% (p/p) di legante e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico. In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione comprendente un primo e un secondo tipo di granuli, in cui il primo tipo di granuli comprende almeno il 75% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, meno del 20% di riempitivo e nessun peptide GLP-1, e in cui il secondo tipo di granulo comprende un peptide GLP-1, almeno il 15% (p/p) di riempitivo, meno del 40% (p/p) di legante e nessun sale dell'acido N-(8-(2-

idrossibenzoil)ammino)caprilico. In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione comprendente un primo e un secondo tipo di granuli, in cui il primo tipo di granuli comprende almeno il 75% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, e nessun peptide GLP-1, e in cui il secondo tipo di granulo comprende un peptide GLP-1, almeno il 15% (p/p) di riempitivo, meno del 40% (p/p) di legante e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico.

#### Metodi di preparazione di composizioni farmaceutiche

**[0040]** La composizione dell'invenzione può essere preparata come è noto nella tecnica. In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo può essere preparata/o come descritto negli esempi nella presente. In alcune forme di realizzazione la composizione può essere granulata prima di essere appiattita in compresse. In alcune forme di realizzazione i granuli dell'invenzione vengono fabbricati mediante granulazione a secco, per esempio mediante compattazione a rullo. In alcune forme di realizzazione gli stampi provenienti dal procedimento di compattazione a rullo vengono sminuzzati in granuli. La composizione può comprendere una o più parti intragranulari e una parte extragranulare, in cui le parti intragranulari sono state granulate, e in cui la parte extragranulare è stata aggiunta a seguito di granulazione. Una prima parte

intragranulare può comprendere il peptide GLP-1 e uno o più eccipienti, e una seconda parte intragranulare può comprendere l'agente di distribuzione e facoltativamente uno o più eccipienti. Una prima parte intragranulare può comprendere il peptide GLP-1, riempitivo e/o un legante e una seconda parte intragranulare può comprendere l'agente di distribuzione, lubrificante e riempitivo. Una prima parte intragranulare può comprendere il peptide GLP-1, riempitivo e/o legante e una seconda parte intragranulare può comprendere l'agente di distribuzione, lubrificante e/o riempitivo. In alcune forme di realizzazione la prima parte intragranulare comprende l'agonista GLP-1 (vale a dire il peptide GLP-1), cellulosa microcristallina e/o povidone e la seconda parte intragranulare comprende l'agente di distribuzione, stearato di magnesio e cellulosa microcristallina. In alcune forme di realizzazione la prima parte intragranulare comprende l'agonista GLP-1 (vale a dire il peptide GLP-1), cellulosa microcristallina e/o povidone e la seconda parte intragranulare comprende l'agente di distribuzione, stearato di magnesio e/o cellulosa microcristallina. La parte extragranulare può comprendere un lubrificante. In alcune forme di realizzazione la parte extragranulare comprende stearato di magnesio. In alcune forme di realizzazione l'espressione "riempitivo e/o legante" o "riempitivo e/o un legante" si

riferisce a un riempitivo e facoltativamente un legante. In alcune forme di realizzazione l'espressione "lubrificante e riempitivo" o "lubrificante e/o riempitivo" si riferisce a un lubrificante e facoltativamente un riempitivo.

[0041] Per preparare una **miscela** secca di materiale di pastigliatura, i vari componenti vengono pesati, facoltativamente privati dei grumi e in seguito combinati. La miscelazione dei componenti può essere realizzata finché non viene ottenuta una miscela omogenea.

[0042] Se i granuli devono essere usati nel materiale di pastigliatura, i granuli possono essere prodotti in modo noto a una persona esperta nella tecnica, per esempio mediante tecniche di **granulazione a secco** in cui l'agente farmaceuticamente attivo e/o gli agenti di distribuzione vengono compattati con gli eccipienti per formare stampi di dimensioni relativamente cospicue, per esempio spezzoni o nastri, che vengono sminuzzati mediante macinazione, e il materiale macinato serve come materiale di pastigliatura da appiattare successivamente in compresse. Idonee attrezzature per la granulazione a secco includono in via non limitativa attrezzature di compattazione a rullo di Gerteis, per esempio MINI-FACTOR di Gerteis.

[0043] Per **comprimere** il materiale di pastigliatura in una forma di dosaggio orale solida, per esempio una compressa, è possibile usare una pastigliatrice. In una

pastigliatrice, il materiale di pastigliatura viene riempito (per esempio alimentato con forza o alimentato per gravità) in una cavità di stampo. Il materiale di pastigliatura viene in seguito compresso mediante un punzone con pressione. Successivamente, il risultante materiale compatto, o compressa, viene espulso dalla pastigliatrice. Il summenzionato procedimento di compressione è di seguito denominato nella presente "procedimento di compressione". Idonee **pastigliatrici** includono, in via non limitativa, pastigliatrici rotanti e pastigliatrici eccentriche. Esempi di pastigliatrici includono, in via non limitativa, la pastigliatrice rotante Fette 102i (Fette GmbH), Korsch XL100, Korsch PH 106 (Korsch AG, Germania), la pastigliatrice eccentrica Korsch EK-O (Korsch AG, Germania) e la Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., Regno Unito).

[0044] In alcune forme di realizzazione il metodo di preparazione della compressa comprende i) granulazione a secco di una miscela comprendente l'agonista GLP-1 (vale a dire il peptide GLP-1), il riempitivo e un legante; ii) granulazione a secco di una miscela comprendente l'agente di distribuzione, il lubrificante e il riempitivo; iii) miscelazione dei granuli con un lubrificante; e in seguito iv) compressione della miscela in compresse. In alcune forme di realizzazione il metodo di preparazione della

compressa comprende i) granulazione a secco di una miscela comprendente l'agonista GLP-1 (vale a dire il peptide GLP-1), il riempitivo e un legante; ii) granulazione a secco di una miscela comprendente l'agente di distribuzione, il lubrificante e/o riempitivo; iii) miscelazione dei granuli con un lubrificante; e in seguito iv) compressione della miscela in compresse.

[0045] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante; b) granulazione a secco della miscela di fase a; c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino) caprilico; e d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante. In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo; b) granulazione a secco della miscela di fase

a; c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un peptide GLP-1; e d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante. In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante; b) granulazione a secco della miscela di fase a; c) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, facoltativamente un lubrificante e/o un riempitivo; d) granulazione a secco della miscela di fase c; e) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con i granuli ottenuti nella fase d; e f) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante.

[0046] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante; b) granulazione a secco della miscela di fase a; c) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, facoltativamente un lubrificante e/o un riempitivo; d)

granulazione a secco della miscela di fase c; e) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con i granuli ottenuti nella fase d; e f) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante, in cui la miscela di fase a non comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino) caprilico e in cui la miscela di fase c non comprende un peptide GLP-1.

[0047] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, un lubrificante, facoltativamente un riempitivo, e nessun peptide GLP-1. In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico (per esempio SNAC) con un lubrificante e/o un riempitivo; e b) granulazione a secco della miscela di fase a, in cui la miscela di fase a non comprende un peptide GLP-1.

[0048] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a un granulo comprendente un peptide GLP-1, un riempitivo, un legante, e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico. In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a un procedimento per produrre un granulo comprendente un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un

peptide GLP-1, facoltativamente un riempitivo e/o un legante; e b) compattare a rullo la miscela di fase a, in cui la miscela di fase a non comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico.

[0049] In alcune forme di realizzazione la fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco ha una durata di almeno 20 minuti. In alcune forme di realizzazione la fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco ha una durata di almeno 30 minuti o almeno 40 minuti, per esempio 50 minuti. In alcune forme di realizzazione la fase di miscelazione comprendente la miscelazione del primo tipo di granuli comprendente un peptide GLP-1 con il secondo tipo di granuli comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico ha una durata di almeno 15 minuti o almeno 20 minuti, per esempio almeno 25 minuti o almeno 30 minuti.

[0050] In alcune forme di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica ottenuta mediante il procedimento come definito nella presente.

[0051] In alcune forme di realizzazione la presente

illustrazione si riferisce a un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un lubrificante. Il granulo illustrato nella presente può comprendere un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, un lubrificante, e un riempitivo. Il granulo può comprendere un peptide GLP-1, un riempitivo e un legante. Il granulo può essere preparato secondo il procedimento come definito nella presente.

[0052] In alcune forme di realizzazione la presente illustrazione si riferisce a un procedimento per produrre un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico (per esempio SNAC) con un lubrificante e/o un riempitivo; e b) granulazione a secco della miscela di fase a. La fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco può avere una durata di almeno 20 minuti. La fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco può avere una durata di almeno 30 minuti o almeno 40 minuti, per esempio 50 minuti.

[0053] In alcune forme di realizzazione la presente illustrazione si riferisce a un procedimento per produrre un granulo comprendente un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di: a) miscelare un peptide GLP-1, facoltativamente un riempitivo e/o un legante; e b) compattare a rullo la miscela di fase a.

[0054] In alcune forme di realizzazione la presente illustrazione si riferisce a un granulo ottenuto mediante il procedimento come definito nella presente.

[0055] In alcune forme di realizzazione il lubrificante è stearato di magnesio. In alcune forme di realizzazione il riempitivo è cellulosa microcristallina. In alcune forme di realizzazione il legante è povidone.

[0056] In alcune forme di realizzazione l'espressione "resistenza allo schiacciamento delle compresse" ha il significato definito nella sezione 2.9.8 nella Farmacopea europea 7.5, 7° edizione 2012; la resistenza allo schiacciamento può essere misurata tra gli altri in Newton (N) o kilopond (kP) usando una velocità della mascella di 20 N/s (1 kP equivale a 9,807 N).

[0057] In alcune forme di realizzazione l'espressione "forza di compattazione a rullo" indica la forza tra i rulli del compattatore a rullo quando vengono compattati materiali in una striscia continua di materiale compresso come determinato mediante un trasduttore di pressione che

converte la pressione idraulica in segnale elettrico; la forza di compattazione a rullo può essere misurata in kiloNewton (kN) o in kiloNewton per larghezza di rullo (kN/cm).

#### Metodi in vitro

[0058] La dissoluzione delle composizioni dell'invenzione può essere determinata come descritto nel Saggio (I) nella presente. In alcune forme di realizzazione i test di dissoluzione usando il Saggio (I) vengono effettuati in corrispondenza di uno qualsiasi dei pH 1,0-8,0. In alcune forme di realizzazione i test di dissoluzione usando il Saggio (I) vengono effettuati in corrispondenza del pH 1,0. In alcune forme di realizzazione i test di dissoluzione usando il Saggio (I) vengono effettuati in corrispondenza del pH 2,5. In alcune forme di realizzazione i test di dissoluzione usando il Saggio (I) vengono effettuati in corrispondenza del pH 6,8.

#### Peptidi GLP-1

[0059] In una forma di realizzazione la composizione dell'invenzione comprende un peptide GLP-1. L'espressione "peptide GLP-1" come usata nella presente si riferisce a un composto, che attiva completamente o parzialmente il recettore di GLP-1 umano. In alcune forme di realizzazione, il "peptide GLP-1" si lega a un recettore GLP-1, per esempio, con una costante di affinità ( $K_D$ ) o attiva il

recettore con una potenza ( $EC_{50}$ ) al di sotto di 1  $\mu$ M, per esempio al di sotto di 100 nM come misurato mediante metodi noti nella tecnica (si veda, per esempio WO 98/08871) e presenta attività insulinotropica, in cui l'attività insulinotropica può essere misurata mediante saggi *in vivo* o *in vitro* noti alle persone mediamente esperte nella tecnica. Per esempio, il peptide GLP-1 può essere somministrato a un animale con glucosio del sangue aumentato (per esempio ottenuto usando un test endovenoso di tolleranza al glucosio (IVGTT), una persona esperta nella tecnica sarà in grado di determinare un idoneo dosaggio del glucosio e un idoneo regime di campionamento del sangue, per esempio a seconda della specie dell'animale, per il IVGTT) e la concentrazione di insulina nel plasma misurata nel tempo. In alcune forme di realizzazione il peptide GLP-1 è denominato agonista di GLP-1.

[0060] In alcune forme di realizzazione il peptide GLP-1 è un analogo di GLP-1, facoltativamente comprendente un sostituyente. Il termine "analogo" come usato nella presente facendo riferimento a un peptide GLP-1 (più avanti "peptide") indica un peptide in cui almeno un residuo amminoacidico del peptide è stato sostituito con un altro residuo amminoacidico e/o in cui almeno un residuo amminoacidico è stato cancellato dal peptide e/o in cui

almeno un residuo amminoacidico è stato aggiunto al peptide e/o in cui almeno un residuo amminoacidico del peptide è stato modificato. Tale aggiunta o delezione di residui amminoacidici può avere luogo in corrispondenza dell'N-terminale del peptide e/o in corrispondenza del C-terminale del peptide. In alcune forme di realizzazione, una semplice nomenclatura è usata per descrivere il peptide GLP-1, per esempio, [Aib8] GLP-1(7-37) designa un analogo di GLP-1(7-37) in cui l'Ala naturalmente presente in posizione 8 è stato sostituito con Aib. In alcune forme di realizzazione il peptide GLP-1 comprende un massimo di dodici, per esempio un massimo di 10, 8 o 6, amminoacidi che sono stati alterati, per esempio, mediante sostituzione, delezione, inserimento e/o modifica, rispetto a per esempio GLP-1(7-37). In alcune forme di realizzazione l'analogo comprende fino a 10 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni, per esempio fino a 9 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni, fino a 8 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni, fino a 7 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni, fino a 6 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni, fino a 5 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni, fino a 4 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni o fino a 3 sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni, rispetto a per esempio GLP-1(7-37). A meno che non sia specificato diversamente il GLP-1 comprende

soltanto L-amminoacidi.

[0061] In alcune forme di realizzazione l'espressione "analogo di GLP-1" o "analogo del GLP-1" come usata nella presente si riferisce a un peptide, o un composto, che è una variante del peptide umano simile al glucagone 1 (GLP-1(7-37)). GLP-1(7-37) ha la sequenza HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID No: 1). In alcune forme di realizzazione il termine "variante" si riferisce a un composto che comprende una/o o più sostituzioni, delezioni, aggiunte e/o inserzioni amminoacidici.

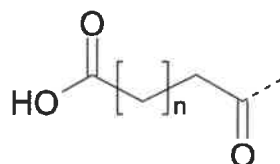
[0062] In una forma di realizzazione il peptide GLP-1 presenta almeno il 60%, 65%, 70%, 80% o 90% di identità di sequenza a GLP-1(7-37) sull'intera lunghezza di GLP-1(7-37). Come esempio di un metodo per la determinazione dell'identità di sequenza tra due analoghi i due peptidi [Aib8]GLP-1(7-37) e GLP-1(7-37) vengono allineati. L'identità di sequenza di [Aib8]GLP-1(7-37) relativamente a GLP-1(7-37) è data dal numero di residui identici allineati meno il numero dei residui diversi diviso per il numero totale di residui in GLP-1(7-37). Di conseguenza, in detto esempio l'identità di sequenza è  $(31-1)/31$ .

[0063] In una forma di realizzazione il C-terminale del peptide GLP-1 è un'ammide.

[0064] In alcune forme di realizzazione il peptide GLP-1 è GLP-1(7-37) o GLP-1(7-36)ammide. In alcune forme di

realizzazione il peptide GLP-1 è exendina-4, la cui sequenza è HEGGTFITSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID No: 2).

[0065] In alcune forme di realizzazione il peptide GLP-1 comprende un sostituente che è fissato in modo covalente al peptide. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende un acido grasso o un diacido grasso. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende un acido grasso C16, C18 o C20. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende un diacido grasso C16, C18 o C20. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende la formula (X)



(X), in cui n è almeno 13, per esempio n è 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende la formula (X), in cui n è nell'intervallo da 13 a 19, per esempio nell'intervallo da 13 a 17. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende la formula (X), in cui n è 13, 15 o 17. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende la formula (X), in cui n è 13. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende la formula (X), in cui n è 15. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende la

formula (X), in cui n è 17. In alcune forme di realizzazione il sostituente comprende uno o più acido 8-ammino-3,6-diossaottanoico (OEG), per esempio due OEG.

[0066] In alcune forme di realizzazione il sostituente è [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-carbossieptadecanoilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)acetile].

[0067] In alcune forme di realizzazione il sostituente è [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-[(19-carbossinonadecanoilammino)metil]cicloesancarboxilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)acetile].

[0068] In alcune forme di realizzazione il peptide GLP-1 è semaglutide, altresì noto come N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-carbossieptadecanoilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37), che può essere preparato come descritto in WO2006/097537, Esempio 4.

[0069] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende il peptide GLP-1 o un sale, un'amide, o un relativo estere farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione la composizione comprende il peptide GLP-1 o uno o più controioni farmaceuticamente accettabili.

[0070] In alcune forme di realizzazione il dosaggio del

peptide GLP-1 è nell'intervallo da 0,01 mg a 100 mg. In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende una quantità di un peptide GLP-1 nell'intervallo di almeno 1 mg, per esempio almeno 5 mg o almeno 10 mg. In alcune forme di realizzazione la composizione o il granulo comprende 10 mg di peptide GLP-1.

[0071] In alcune forme di realizzazione la composizione comprende una quantità di un peptide GLP-1 nell'intervallo da 0,05 a 25  $\mu\text{mol}$ , per esempio nell'intervallo da 0,5 a 20  $\mu\text{mol}$ .

[0072] In alcune forme di realizzazione peptide il peptide GLP-1 è selezionato tra uno o più dei peptidi GLP-1 menzionati in WO93/19175, WO96/29342, WO98/08871, WO99/43707, WO99/43706, WO99/43341, WO99/43708, WO2005/027978, WO2005/058954, WO2005/058958, WO2006/005667, WO2006/037810, WO2006/037811, WO2006/097537, WO2006/097538, WO2008/023050, WO2009/030738, WO2009/030771 e WO2009/030774.

[0073] In alcune forme di realizzazione il peptide GLP-1 è selezionato dal gruppo che consiste di N-epsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carbossi-3-{[1-(19-carbossinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]ammino}propionilammino)etossi]etossi}acetilammino)etossi]etossi}acetil [desamminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1 (7-37) ammidato;

N-epsilon26{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carbossi-3-{[1-(19-  
 carbossinonadecanoil) piperidin-4-carbonil]ammino}  
 propionilammino)etossi]etossi}acetilammino)etossi]  
 etossi}acetil [desamminoHis7, Arg34] GLP-1-(7-37); N-  
 epsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-carbossi-3-{[1-(19-carbossi-  
 nonadecanoil) piperidin-4-  
 carbonil]ammino}propionilammino)etossi] etossi}  
 acetilammino)etossi]  
 etossi}acetil [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-(7-  
 37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-  
 carbossieptadecanoil)piperidin-4-ilcarbonilammino]3-  
 carbossipropionilammino)etossi)etossi]acetilammino)etossi]  
 etossi)acetil [,DesamminoHis7, Glu22 Arg26, Arg 34, Phe(m-  
 CF3)28] GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon26-[(S)-4-carbossi-4-  
 ({trans-4-[(19-carbossinonadecanoilammino)metil]  
 cicloesancarbonil}ammino)butirrile] [Aib8, Arg34] GLP-1-(7-  
 37); N-epsilon26-{4-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-[(19-  
 carbossinonadecanoilammino) metil]cicloesancarbonil}  
 ammino)butirrilammino]butirrile} [Aib8, Arg34] GLP-1-(7-37);  
 N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-[(19-  
 carbossi-nonadecanoilammino) metil]cicloesancarbonil}  
 ammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetile] [Aib8, Arg34] GLP  
 -1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-  
 ({trans-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]  
 cicloesancarbonil}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)aceti

lammino]etossi}etossi) acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]cicloesancarbone}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi) acetil] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]cicloesancarbone}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi) acetil] [DesamminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({4-[(trans-19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]cicloesancarbone}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi) acetil] [DesamminoHis7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]cicloesancarbone}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi) acetil] [DesamminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]cicloesancarbone}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)

acetil] [Aib8, Lys 26] GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon26 [2-(2-  
 [2-(2-[2-(2-((S)-2-[trans-4-((9-carbossinonadecanoilammino)  
 metil) cicloesilcarbonilammino]-4-  
 carbossibutanoilammino)etossi)etossi]acetilammino)  
 etossi]etossi)acetil] [Aib8, Lys26] GLP-1 (7-37)ammide; N-  
 epsilon37- [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-  
 [(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil] cicloesan-  
 carbonil}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]e  
 tossi}etossi) acetil] [DesamminoHis7,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-  
 1-(7-37); N-epsilon37- [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-  
 ({trans-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]  
 cicloesancarbonil}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)aceti  
 lammino]etossi}etossi)  
 acetil] [DesamminoHis7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37] GLP-1-  
 (7-37); N-epsilon26- [2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-  
 carbossi-4-{4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)-  
 esadecanoilsulfamoil)butirrilammino]-  
 butirrilammino}butirrilammino) butirrilammino]  
 etossi}etossi)acetil] [Aib8,Arg34] GLP-1-(7-37); N-epsilon26-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-{12-[4-(16-  
 (1H-tetrazol-5-il)-esadecanoil-  
 sulfamoil)butirrilammino]dodecanoilammino}butirrilammino)  
 butirrilammino]etossi}etossi)acetil] [Aib8,Arg34] GLP-1-(7-  
 37); N-epsilon26- [2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-  
 carbossi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)esadecanoil-

sulfamoil)butirrilammino]esanoilammino}butirrilammino)butir  
 rilammino]etossi}etossi) acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);  
 N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-  
 {4-[4-(16-(1H-tetrazol-5-  
 il)esadecanoilsulfamoil)butirrilammino]  
 butirrilammino}butirrilammino)butirrilammino]  
 etossi}etossi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-epsilon26-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-{12-[4-(16-  
 (1H-tetrazol-5-il)esadecanoilsulfamoil)butirrilammino]  
 dodecanoilammino}butirrilammino) butirrilammino]  
 etossi}etossi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34); N-epsilon26-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-{6-[4-(16-(1H-  
 tetrazol-5-  
 il)esadecanoilsulfamoil)butirrilammino]esanoilammino}butirr  
 ilammino)  
 butirrilammino]etossi}etossi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-  
 34); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-  
 carbossi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)-esadecanoil-  
 sulfamoil)butirrilammino]dodecanoilammino}butirrilammino)  
 butirrilammino]etossi}etossi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-  
 35); N-epsilon26-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-  
 carbossi-4-{6-[4-(16-(1H-tetrazol-5-  
 il)esadecanoilsulfamoil)butirrilammino]esanoilammino}butirr  
 ilammino)butirrilammino]  
 etossi}etossi)acetil] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35); N-epsilon26-



no]etossi}etossi)acetile] [Aib8,Lys26,Arg34]GLP-1-(7-36)ammide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)esadecanoilsulfamoil)butirrilammino]dodecanoilammino}butirrilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetil] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)esadecanoilsulfamoil)butirrilammino]dodecanoilammino}butirrilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetil] [DesamminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-carbossi-3-{[1-(19-carbossi-nonadecanoil) piperidin-4-carbonil]ammino}propionilammino)etossi]etossi}acetilammino)etossi]etossi}acetil [desamminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)ammide; N-epsilon37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-carbossi-3-{[1-(19-carbossinonadecanoil) piperidin-4-carbonil]ammino}propionilammino)etossi]etossi}acetilammino)etossi]etossi}acetil [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-carbossiepta-decanoil)piperidin-4-ilcarbonilammino]3-carbossi-propionilammino)etossi)etossi]acetilammino)etossi]etossi)acetil] [,DesamminoHis7, Glu22,Arg26, Arg34,Phe(m-CF3)28] GLP-1-(7-37)ammide; N-epsilon37-[2-(2-{2-

[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-({trans-4-[(19-carbossi-  
 nonadecanoilammino)metil] cicloesancarbonil}  
 ammino)butirrilammino]etossi) etossi)acetilammino]  
 etossi}etossi) acetil] [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-  
 (7-37) ammidide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-  
 carbossi-4-({trans-4-[(19-carbossi-  
 nonadecanoilammino)metil] cicloesan-carbonil}  
 ammino)butirrilammino]etossi}etossi)  
 acetilammino]etossi}etossi)  
 acetil] [DesamminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-(7-  
 37) ammidide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-  
 ({trans-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil]  
 cicloesancarbonil}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)  
 acetilammino]etossi}  
 etossi)acetil] [DesamminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-  
 1-(7-37); N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-  
 ({trans-4-[(19-carbossi-nonadecanoilammino)metil] cicloesan-  
 carbonil}ammino)butirrilammino]etossi}etossi)  
 acetilammino]etossi}etossi)  
 acetil] [DesamminoHis7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys37] GLP-1-  
 (7-37); N-epsilon37-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-((S)-4-  
 carbossi-4-{12-[4-(16-(1H-tetrazol-5-il)esadecanoil-  
 sulfamoil)butirrilammino]dodecanoilammino}butirrilammino)bu-  
 tirrilammino]etossi}etossi)acetil]  
 [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-(7-37) ammidide; N-

epsilon37- [2- (2- {2- [(S)-4-carbossi-4- ((S)-4-carbossi-4- {12-  
 [4- (16- (1H-tetrazol-5-il) esadecanoilsulfamoil)  
 butirrilammino] dodecanoilammino} butirrilammino)  
 butirrilammino] etossi} etossi) acetil]  
 [DesamminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1- (7-37) ammido;  
 N-epsilon37- (3- ((2- (2- (2- (2- (2-  
 esadecilossietossi) etossi) etossi) etossi) etossi))  
 propionil) [DesamminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1 (7-  
 37) -ammido; N-epsilon37- {2- (2- (2- (2- [2- (2- (4-  
 (esadecanoilammino) -4-carbossibutirril-ammino) etossi)  
 etossi] acetil) etossi) etossi) acetil) }-  
 [desamminoHis7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys37] GLP-1- (7-  
 37) ammido; N-epsilon37- {2- (2- (2- (2- [2- (2- (4-  
 (esadecanoilammino) -4-carbossi-butirril-ammino)  
 etossi) etossi] acetil) etossi) etossi) acetil) }- [desammino  
 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1- (7-37) ammido; N-  
 epsilon37- (2- (2- (2- (2- (2- (2- (2- (2- (2- (ottadecanoil-  
 ammino) etossi) etossi) acetilammino) etossi)  
 etossi) acetilammino) etossi) etossi)  
 acetil) [desamminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1 (7-  
 37) ammido; N-epsilon37- [4- (16- (1H-Tetrazol-5-  
 il) esadecanoilsulfamoil)  
 butirril] [DesamminoHis7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1- (7-  
 37) ammido; N-epsilon37- [2- (2- {2- [2- (2- {2- [(S)-4-carbossi-4-  
 (19-carbossinonadecanoilammino) butirrilammino]

etossi}etossi) acetilammino]etossi} etossi)acetil]  
 [DesamminoHis7,Glu22,Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-  
 epsilon37-(2-{2-[2-((S)-4-carbossi-4-{(S)-4-carbossi-4-  
 [(S)-4-carbossi-4-(19-carbossi-  
 nonadecanoilammino)butirrilammino]  
 butirrilammino}butirrilammino)etossi]etossi}  
 acetil)[DesamminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37);  
 N-epsilon37-{2-[2-(2-{(S)-4-[(S)-4-(12-{4-[16-(2-terz-  
 butil-2H-tetrazol-5-il)-esadecanoilsulfamoil]  
 butirrilammino}dodecanoilammino)-4-carbossibutirrilammino]-  
 4-carbossibutirrilammino}  
 etossi)etossi]acetil}[DesamminoHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37  
 ] GLP-1 (7-37); N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-  
 carbossi-4-(17-carbossi-eptadecanoilammino)-  
 butirrilammino]-etossi}-etossi)-acetilammino]-etossi}-  
 etossi)-acetil] [Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-  
 37); N-alfa37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-  
 carbossi-eptadecanoilammino)-butirrilammino]-etossi}-  
 etossi)-acetilammino]-etossi}-etossi)-acetil]  
 [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,epsilon-Lys37]GLP-1-(7-37)peptide;  
 N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-  
 carbossi-eptadecanoilammino)-butirrilammino]-etossi}-  
 etossi)-acetilammino]-etossi}-etossi)-acetil]  
 [desamminoHis7, Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37); N-  
 epsilon36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(15-carbossi-

pentadecanoilammino)-butirrilammino]-etossi}-etossi)-  
 acetilammino]-etossi}-etossi)-acetil] [desamminoHis7,  
 Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys36] GLP-1-(7-37)-Glu-Lys  
 peptide; N-epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-  
 ({trans-4-[(19-  
 carbossinonadecanoilammino)metil]cicloesancarboxil}ammino)butirril-  
 ammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)  
 acetil] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-  
 epsilon37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-carbossi-  
 eptadecanoilammino)-butirrilammino]-etossi}-etossi)-  
 acetilammino]-etossi}-etossi)-acetil]-[Aib8,Glu22,  
 Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37); N-epsilon37-[(S)-4-  
 carbossi-4-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(17-  
 carbossieptadecanoilammino) etossi] etossi} acetilammino)  
 etossi] etossi} acetilammino) butirril]  
 [Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37] GLP-1 (7-37); N-epsilon37-[2-  
 (2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carbossieptadecanoilammino)-4(S)-  
 carbossibutirrilammino]etossi)etossi]acetilammino)etossi]et  
 ossi)acetil] [ImPr7,Glu22, Arg26,34,Lys37], GLP-1-(7-37);  
 N-epsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-  
 carbossifenossi)  
 decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]  
 acetilammino}etossi) etossi]acetile}, N-epsilon37-{2-[2-(2-  
 {2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-carbossi-fenossi)  
 decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]acetilammino}et

ossi) etossi] acetile} - [Aib8, Arg34, Lys37] GLP-1 (7-37) -OH; N-  
 epsilon26 (17-carbossiepta-decanoil) - [Aib8, Arg34] GLP-1 - (7-  
 37) -peptide; N-epsilon26 - (19-carbossinonadecanoil) -  
 [Aib8, Arg34] GLP-1 (7-37); N-epsilon26 - (4 - { [N - (2-  
 carbossietil) -N - (15-carbossipenta-  
 decanoil) ammino] metil} benzoile [Arg34] GLP-1 - (7-37); N-  
 epsilon26 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2 - [4 - (17-  
 carbossieptadecanoilammino) -4 (S) -  
 carbossibutirrilammino] etossi) etossi] acetilammino)  
 etossi] etossi] acetile] [Aib8, Arg34] GLP-1 - (7-37); N-  
 epsilon26 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2 - [4 - (19-  
 carbossinonadecanoilammino) -4 (S) -  
 carbossibutirrilammino] etossi) etossi]  
 acetilammino) etossi] etossi] acetile] [Aib8, Arg34] GLP-1 - (7-  
 37); N-epsilon26 - [2 - (2 - [2 - (2 - [2 - (2 - [4 - (17-  
 carbossieptadecanoilammino) -4 (S) -  
 carbossibutirrilammino] etossi) etossi] acetilammino)  
 etossi] etossi] acetile] [3 - (4-  
 Imidazolil) Propionil7, Arg34] GLP-1 - (7-37); N-epsilon26 - [2-  
 (2 - [2 - (2 - [2 - (2 - [4 - (17-carbossieptadecanoilammino) -  
 (carbossimetil-  
 ammino) acetilammino] etossi) etossi] acetilammino) etossi] etoss  
 i] acetile] [Aib8, Arg34] GLP-1 - (7-37); N-epsilon26 - [2 - (2 - [2-  
 (2 - [2 - (2 - [4 - (17-carbossieptadecanoilammino) -3 (S) -  
 Sulfopropionilammino] etossi) etossi] acetilammino) etossi] etos

si)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-  
 (2-[2-(2-[4-(17-carbossieptadecanoilammino)-4(S)-  
 carbossibutirrilammino]etossi)etossi]acetilammino)etossi]et  
 ossi)acetile] [Gly8,Arg34] GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-  
 [2-(2-[2-(2-[4-(17-carbossieptadecanoilammino)-4(S)-  
 carbossibutirrilammino]etossi)etossi] acetilammino)  
 etossi]etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ammide; N-  
 epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-  
 carbossieptadecanoilammino)-4(S)-  
 carbossibutirrilammino]etossi)etossi] acetilammino)  
 etossi]etossi)acetile] [Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-  
 37)ammide; Aib8,Lys26(N-epsilon26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-  
 (pentadecanoilammino)-4-  
 carbossibutirrilammino)etossi)etossi]acetil)etossi)  
 etossi)acetile})), Arg34)GLP-1 H(7-37)-OH; N-epsilon26-[2-  
 (2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-carbossietil)-N-(17-  
 carbossieptadecanoil)ammino]metil}benzoil)ammino]etossi)  
 etossi]acetilammino)etossi]etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-  
 1(7-37); N-alfa7-formile, N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-  
 (17-carbossieptadecanoil-ammino)-4(S)-carbossi-  
 butirrilammino]etossi)etossi]acetilammino)etossi]etossi)ace  
 tile] [Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon2626-[2-(2-[2-(2-[2-(2-  
 [4-(17-carbossieptadecanoilammino)-4(S)-carbossi-  
 butirrilammino]etossi)etossi]acetilammino)etossi]etossi)ace  
 tile] [Aib8, Glu22, Arg34] GLP-1-(7-37); N-epsilon26{3-[2-

(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-dicarbossipropil) carbamoil)pentadecanoilammino)-(S)-4-carbossibutirrilammino] etossi)etossi] etossi}etossi)etossi]etossi}etossi)etossi]propionile} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-carbossietil)-N-(17-carbossieptadecanoil)ammino]metil}benzoil)ammino](4(S)-carbossibutirril-ammino)etossi) etossi]acetilammino)etossi]etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-epsilon26-((S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-((S)-4-carbossi-4-(19-carbossinonadecanoilammino)butirrilammino)butirrilammino)butirrilammino) butirrilammino} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-4-(17-carbossieptadecanoil-ammino)-4(S)-carbossibutirril-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(17-carbossieptadecanoilammino)-4(S)-carbossibutirrilammino]etossi)etossi] etossi} etossi)etossi]etossi}etossi)etossi]propionile} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-carbossieptadecanoilammino)-4-carbossibutirrilammino) etossi)etossi]acetil)etossi)etossi)acetil)}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37, Lys26] GLP-1 (7-37)ammide; N-epsilon26-[2-(2-[2-[4-(21-carbossiuneicosanoilammino)-4(S)-carbossibutirrilammino]etossi]etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GL

P-1-(7-37); ed N-epsilon26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-carbossiuneicosanoilammino)-4(S)-carbossibutirrilammino]etossi)etossi]acetilammino)etossi]etossi]acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37). In una forma di realizzazione il peptide GLP-1 è N-epsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-carbossifenossi)decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]acetilammino}etossi) etossi]acetile}, N-epsilon37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-carbossi-fenossi)decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]acetilammino}etossi) etossi]acetile}- [Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH (Composto A).

[0074] In una forma di realizzazione il peptide GLP-1 è N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-carbossieptadecanoilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37), altresì noto come semaglutide.

[0075] In una forma di realizzazione i peptidi GLP-1 possono essere prodotti mediante appropriata derivatizzazione di un appropriato scheletro peptidico che è stato prodotto mediante tecnologia di DNA ricombinante o mediante sintesi dei peptidi (per esempio, sintesi in fase solida di tipo Merrifield) come noto nella tecnica della sintesi dei peptidi e della composizione chimica dei

peptidi.

[0076] In una forma di realizzazione la produzione di peptidi come GLP-1(7-37) e analoghi di GLP-1 è nota nella tecnica. La frazione GLP-1 del peptide GLP-1 dell'invenzione (o relativi frammenti) può essere per esempio prodotta mediante tradizionale sintesi peptidica, per esempio sintesi peptidica in fase solida usando la chimica di t-Boc o Fmoc o altre tecniche consolidate, si vedano, per esempio, Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, e "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", edito da W.C. Chan e P.D. White, Oxford University Press, 2000.

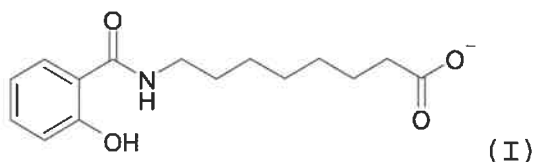
[0077] In una forma di realizzazione i peptidi GLP-1 possono essere prodotti mediante metodi ricombinanti, vale a dire sottoponendo a coltura una cellula ospite contenente una sequenza di DNA codificante il peptide GLP-1 e in grado di esprimere il peptide in un terreno nutritivo idoneo in condizioni che permettono l'espressione del peptide. Esempi non limitativi di cellule ospiti idonee per l'espressione di questi peptidi sono: Escherichia coli, Saccharomyces cerevisiae, nonché linee cellulari di mammifero BHK o CHO.

[0078] In una forma di realizzazione i peptidi GLP-1 dell'invenzione che includono amminoacidi non naturali e/o

un mimetico mono- o dipeptidico N-terminale legato in modo covalente possono essere prodotti, per esempio, come descritto nella parte sperimentale. Oppure, si vedano, per esempio, Hodgson et al: "The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids", Chemical Society Reviews, vol. 33, n° 7 (2004), pagg. 422-430; e WO 2009/083549 A1 intitolato "Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues".

Sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico

[0079] L'agente di distribuzione usato nella presente invenzione è un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico. In alcune forme di realizzazione l'agente di distribuzione è un potenziatore di assorbimento. La formula strutturale di N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilato è mostrata nella formula (I).



[0080] In alcune forme di realizzazione il sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è sotto forma di acido caprilico e/o sotto forma di caprilato. In alcune forme di realizzazione il sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico comprende un catione monovalente, due cationi monovalenti o un catione bivalente. In alcune forme di realizzazione il sale

dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è selezionato dal gruppo che consiste di sale di sodio, sale di potassio e sale di calcio dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico.

[0081] I sali di N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilato possono essere preparati usando il metodo descritto in, per esempio, WO96/030036, WO00/046182, WO01/092206 o WO2008/028859.

[0082] Il sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico può essere cristallino e/o amorfo. In alcune forme di realizzazione l'agente di distribuzione comprende l'anidrato, monoidrato, diidrato, triidrato, un solvato o un terzo di un idrato del sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino) caprilico nonché relative combinazioni. In alcune forme di realizzazione l'agente di distribuzione è un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico come descritto in WO2007/121318. Il sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico può essere un qualsiasi relativo polimorfo.

[0083] In alcune forme di realizzazione l'agente di distribuzione è N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilato di sodio (denominato "SNAC" nella presente), altresì noto come 8-(saliciloilammino) ottanoato di sodio.

[0084] In alcune forme di realizzazione la quantità del

sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil) ammino)caprilico nella composizione è nell'intervallo di 0,6-3,5 mmol. In alcune forme di realizzazione la quantità del sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil) ammino)caprilico nella composizione è almeno 0,6 mmol, per esempio selezionato dal gruppo di almeno 0,8 mmol o almeno 0,9 mmol. In alcune forme di realizzazione la quantità del sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil) ammino)caprilico nella composizione è fino a 2,5 mmol. In alcune forme di realizzazione la quantità del sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil) ammino)caprilico nella composizione è 0,6-2,0 mmol. In alcune forme di realizzazione la quantità del sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil) ammino)caprilico è 1 mmol, per esempio 1,08 mmol.

[0085] In alcune forme di realizzazione la quantità di SNAC nella composizione è nell'intervallo di 100-1000 mg. In alcune forme di realizzazione la quantità di SNAC nella composizione è almeno 150 mg o almeno 250 mg. In alcune forme di realizzazione la quantità di SNAC nella composizione è fino a 800 mg, per esempio fino a 700 mg o fino a 600 mg. In alcune forme di realizzazione la quantità di SNAC nella composizione è 300 mg.

[0086] In alcune forme di realizzazione il rapporto molare tra agonista di GLP-1 (vale a dire peptide GLP-1) e agente di distribuzione nella composizione è inferiore a 10, per

esempio inferiore a 5 o inferiore a 1. In alcune forme di realizzazione il rapporto molare tra agonista di GLP-1 (vale a dire peptide GLP-1) e agente di distribuzione nella composizione è inferiore a 1/10, per esempio inferiore a 1/100 o inferiore a 5/1000.

#### Indicazioni farmaceutiche

[0087] La presente invenzione si riferisce anche a una composizione o un granulo dell'invenzione per l'uso in qualità di medicinale. In una forma di realizzazione la composizione o il granulo viene somministrata/o per via orale.

[0088] In particolari forme di realizzazione, la composizione o un granulo dell'invenzione può essere usata/o per i seguenti trattamenti medici, tutti preferibilmente relativi in un modo o nell'altro al diabete:

(i) prevenzione e/o trattamento di tutte le forme di diabete, come iperglicemia, diabete di tipo 2, tolleranza al glucosio compromessa, diabete di tipo 1, diabete non insulino-dipendente, MODY (diabete giovanile con insorgenza nella maturità), diabete gestazionale, e/o per la riduzione di HbA1C;

(ii) ritardo o prevenzione della progressione di una malattia diabetica, come la progressione del diabete di tipo 2, ritardo della progressione della tolleranza

al glucosio compromessa (UGT) rispetto al diabete di tipo 2 richiedente insulina, e/o ritardo della progressione del diabete di tipo 2 non richiedente insulina rispetto al diabete di tipo 2 richiedente insulina;

(iii) miglioramento della funzione delle cellule  $\beta$ , come riduzione dell'apoptosi delle cellule  $\beta$ , aumento della funzione delle cellule  $\beta$  e/o massa di cellule  $\beta$ , e/o per il ripristino della sensibilità al glucosio delle cellule  $\beta$ ;

(iv) prevenzione e/o trattamento di disturbi cognitivi;

(v) prevenzione e/o trattamento di disturbi alimentari, come l'obesità, per esempio riducendo l'assunzione di cibo, riducendo il peso corporeo, sopprimendo l'appetito, inducendo il senso di sazietà; trattando o prevenendo il disturbo di alimentazione incontrollata, la bulimia nervosa, e/o l'obesità indotta dalla somministrazione di un antipsicotico o uno steroide; la riduzione della motilità gastrica; e/o ritardando lo svuotamento gastrico;

(vi) prevenzione e/o trattamento delle complicanze diabetiche, come una neuropatia, inclusa la neuropatia periferica; una nefropatia; o una retinopatia;

(vii) miglioramento dei parametri lipidici, come

prevenzione e/o trattamento della dislipidemia, abbassamento dei lipidi sierici totali; abbassamento di HDL; abbassamento di LDL minimo e denso; abbassamento di VLDL: abbassamento dei trigliceridi; abbassamento del colesterolo; aumento di HDL; abbassamento dei livelli plasmatici della lipoproteina a (Lp(a)) in un essere umano; inibizione della generazione della apolipoproteina a (apo(a)) in vitro e/o in vivo;

(iix) prevenzione e/o trattamento di malattie cardiovascolari, come sindrome X; aterosclerosi; infarto del miocardio; cardiopatia coronarica; ictus, ischemia cerebrale; una malattia cardiaca precoce o cardiovascolare precoce, come l'ipertrofia del ventricolo sinistro; malattia coronarica; ipertensione essenziale; emergenza ipertensiva acuta; cardiomiopatia; insufficienza cardiaca; tolleranza dell'esercizio fisico; insufficienza cardiaca cronica; aritmia; aritmia cardiaca; sincope; aterosclerosi; insufficienza cardiaca cronica blanda; angina pectoris; riocclusione del bypass cardiaco; claudicatio intermittens (aterosclerosi obliterante); disfunzione diastolica; e/o disfunzione sistolica;

(ix) prevenzione e/o trattamento di malattie gastrointestinali, come sindrome dell'intestino

infiammato; sindrome dell'intestino tenue, o morbo di Crohn; dispepsia; e/o ulcere gastriche;

(x) prevenzione e/o trattamento di una malattia critica, come il trattamento di un paziente malato a livello critico, un paziente affetto da una malattia critica poli-nefropatica (CIPNP), e/o un paziente affetto da potenziale CIPNP; prevenzione di una malattia critica o dello sviluppo di CIPNP; prevenzione, trattamento e/o cura di una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) in un paziente; e/o per la prevenzione o la riduzione della possibilità che un paziente sia affetto da batteriemia, setticemia, e/o shock settico durante il ricovero; e/o

(xi) prevenzione e/o trattamento della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

[0089] In una particolare forma di realizzazione, l'indicazione viene selezionata dal gruppo che consiste di (i)-(iii) e (v)-(iix), come le indicazioni (i), (ii), e/o (iii); o l'indicazione (v), l'indicazione (vi), l'indicazione (vii), e/o l'indicazione (iix).

[0090] In un'altra particolare forma di realizzazione, l'indicazione è (i). In un'ulteriore forma di realizzazione particolare, l'indicazione è (v). In ancora un'ulteriore forma di realizzazione particolare, l'indicazione è (iix).

[0091] In una forma di realizzazione l'invenzione si riferisce a una composizione o un granulo dell'invenzione per il trattamento di diabete o obesità, in cui detto granulo viene somministrato per via orale.

[0092] Le seguenti indicazioni sono particolarmente preferite: diabete di tipo 2, e/od obesità.

#### PARTICOLARI FORME DI REALIZZAZIONE

[0093] Le seguenti sono particolari forme di realizzazione dell'invenzione

1. Una composizione farmaceutica comprendente un primo tipo e un secondo tipo di granuli, in cui detto primo tipo di granuli comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, e in cui detto secondo tipo di granuli comprende un peptide GLP-1.

2. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto primo tipo di granuli non comprende un peptide GLP-1.

3. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto secondo tipo di granuli non comprende sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico.

4. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto primo tipo di granuli comprende inoltre un

lubrificante, per esempio stearato di magnesio.

5. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto primo tipo di granuli comprende inoltre un riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina.

6. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto secondo tipo di granuli comprende inoltre un riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina.

7. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto secondo tipo di granuli comprende inoltre un legante, per esempio povidone.

8. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui i granuli vengono fabbricati mediante granulazione a secco, per esempio mediante compattazione a rullo.

9. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è simultaneo o più rapido rispetto al rilascio di detto peptide GLP-1.

10. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-

idrossibenzoil)ammino)caprilico e/o detto peptide GLP-1 viene determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) e in cui detto rilascio viene facoltativamente determinato entro 30 minuti di detto test di dissoluzione.

11. Una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è simultaneo o più rapido rispetto al rilascio di detto peptide GLP-1 come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I).

12. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro i primi 60 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

13. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro 55 minuti, per esempio entro 50, 45, 40,

39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, o 31 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

14. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro i primi 30 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

15. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro 31 minuti, per esempio entro 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, o 60 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

16. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15, 10, o 5 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

17. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a uno qualsiasi di pH 1,0-8,0.

18. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a pH 1,0.

19. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a pH 2,5.

20. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a pH 6,8.

21. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui il sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC.

22. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui il peptide GLP-1 comprende una frazione legante l'albumina.

23. Una composizione farmaceutica secondo una

qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui il peptide GLP-1 è N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-carbossieptadecanoilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37).

24. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione comprende inoltre uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

25. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di forma di dosaggio solida.

26. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di compressa.

27. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di capsula.

28. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di bustina.

29. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione comprendente inoltre una qualsiasi combinazione delle

caratteristiche secondo le forme di realizzazione 1-28.

30. Un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante;
- b) granulazione a secco della miscela di fase a;
- c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico; e
- d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante.

31. Un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo;
- b) granulazione a secco della miscela di fase a;

- c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un peptide GLP-1; e
- d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante.

32. Un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante;
- b) granulazione a secco della miscela di fase a;
- c) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, facoltativamente un lubrificante e/o un riempitivo;
- d) granulazione a secco della miscela di fase c;
- e) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con i granuli ottenuti nella fase d; e
- f) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante.

33. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-32, in cui detta granulazione a secco è rappresentata dalla compattazione a rullo.

34. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-33, in cui detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC.
35. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-34, in cui detto peptide GLP-1 è semaglutide.
36. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-35, in cui detto lubrificante e/o detto ulteriore lubrificante è stearato di magnesio.
37. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-36, in cui detto riempitivo è cellulosa microcristallina.
38. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-37, in cui detto legante è povidone.
39. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-38, in cui detta fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco ha una durata di almeno 20 minuti, per esempio almeno 30 minuti o almeno 40 minuti, per esempio 50 minuti.
40. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-39, in cui detta miscelazione

comprendente la miscelazione del primo tipo di granuli comprendente un peptide GLP-1 con il secondo tipo di granuli comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico ha una durata di almeno 15 minuti o almeno 20 minuti, per esempio almeno 25 minuti o almeno 30 minuti.

41. Una composizione farmaceutica ottenuta mediante il procedimento come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-40.

42. Una composizione farmaceutica come definita in una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-29 o 41 per l'uso in medicina.

43. Una composizione farmaceutica come definita in una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-29 o 41 per il trattamento di diabete od obesità.

44. Una composizione farmaceutica secondo la forma di realizzazione 42 o 43, in cui detta composizione farmaceutica viene somministrata per via orale.

45. Una composizione farmaceutica come definita in una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-29 o 41 per l'uso nel trattamento di diabete od obesità.

46. Una composizione per l'uso secondo la forma di realizzazione 45, in cui detta composizione viene somministrata per via orale.

47. Un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-

(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, un lubrificante, e un riempitivo.

48. Un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un lubrificante.

49. Un granulo comprendente un peptide GLP-1, un riempitivo e un legante.

50. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-49, in cui detto lubrificante è stearato di magnesio.

51. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-50, in cui detto riempitivo è cellulosa microcristallina.

52. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-51, in cui detto legante è povidone.

53. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-52, in cui detto granulo viene preparato secondo il procedimento come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 30-40.

54. Un procedimento per produrre un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, in cui il procedimento comprende le fasi di:

a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico (per esempio SNAC) con un lubrificante e/o un riempitivo; e

b) granulazione a secco della miscela di fase a.

55. Un procedimento secondo la forma di realizzazione 54, in cui detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC.

56. Un procedimento secondo la forma di realizzazione 54 o 55, in cui detto lubrificante è stearato di magnesio.

57. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 54-56, in cui detta fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco ha una durata di almeno 20 minuti, per esempio almeno 30 minuti o almeno 40 minuti, per esempio 50 minuti.

58. Un procedimento per produrre un granulo comprendente un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

a) miscelare un peptide GLP-1, facoltativamente un riempitivo e/o un legante; e

b) compattare a rullo la miscela di fase a.

59. Un procedimento secondo la forma di realizzazione 58, in cui detto peptide GLP-1 è semaglutide.

60. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme

di realizzazione 58-59, in cui detto legante è povidone.

61. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 58-60, in cui detto riempitivo è cellulosa microcristallina.

62. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 58-61, in cui detta granulazione a secco è rappresentata dalla compattazione a rullo.

63. Un granulo ottenuto mediante il procedimento come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 58-62.

64. Un metodo per aumentare la biodisponibilità orale di un peptide GLP-1 comprendente la somministrazione a un paziente che ne ha necessità di una composizione come definita in una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-29 o 41.

65. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione in cui detto rilascio simultaneo o più rapido è determinato entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15 o 10 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I).

66. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione in cui detto rilascio simultaneo o più rapido è

determinato entro 30 minuti, per esempio entro 25, 20, 15 o 10 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

#### ULTERIORI PARTICOLARI FORME DI REALIZZAZIONE

[0094] Le seguenti sono ulteriori particolari forme di realizzazione dell'invenzione:

1. Una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è simultaneo o più rapido rispetto al rilascio di detto peptide GLP-1 come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I).
2. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il picco entro i primi 30 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.
3. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui la quantità di sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico dissolto raggiunge il

picco entro 31 minuti, per esempio entro 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, o 60 minuti come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I) a pH 2,5.

4. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a uno qualsiasi di pH 1,0-8,0.

5. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a pH 1,0.

6. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a pH 2,5.

7. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I) viene effettuato a pH 6,8.

8. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui il sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC.

9. Una composizione farmaceutica secondo una

qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui il peptide GLP-1 comprende una frazione legante l'albumina.

10. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui il peptide GLP-1 è N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-carbossieptadecanoilammino)butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37).

11. Una composizione farmaceutica comprendente un primo tipo e un secondo tipo di granuli, in cui detto primo tipo di granuli comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e detto secondo tipo di granuli comprende un peptide GLP-1.

12. Una composizione farmaceutica secondo la forma di realizzazione 11, in cui detto primo tipo di granuli comprende inoltre un lubrificante, per esempio stearato di magnesio.

13. Una composizione farmaceutica secondo la forma di realizzazione 11 o 12, in cui detto primo tipo di granuli comprende inoltre un riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina.

14. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 11-13, in cui detto secondo tipo di granuli comprende inoltre un

riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina.

15. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 11-14, in cui detto secondo tipo di granuli comprende inoltre un legante, per esempio povidone.

16. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 11-15, in cui i granuli vengono fabbricati mediante granulazione a secco, per esempio mediante compattazione a rullo.

17. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 11-16 comprendente inoltre una qualsiasi combinazione delle caratteristiche secondo le forme di realizzazione 1-10.

18. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione comprende inoltre uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

19. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di forma di dosaggio solida.

20. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di compressa.

21. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di capsula.

22. Una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in cui detta composizione è sotto forma di bustina.

23. Un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante;
- b) granulazione a secco della miscela di fase a;
- c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico; e
- d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante.

24. Un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-

idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo;

b) granulazione a secco della miscela di fase a;

c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un peptide GLP-1; e

d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante.

25. Un procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante;

b) granulazione a secco della miscela di fase a;

c) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, facoltativamente un lubrificante e/o un riempitivo;

d) granulazione a secco della miscela di fase c;

e) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con i granuli ottenuti nella fase d; e

f) facoltativamente aggiungere ulteriore

lubrificante.

26. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-25, in cui detta granulazione a secco è rappresentata dalla compattazione a rullo.

27. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-26, in cui detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC.

28. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-27, in cui detto peptide GLP-1 è semaglutide.

29. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-28, in cui detto lubrificante e/o detto ulteriore lubrificante è stearato di magnesio.

30. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-29, in cui detto riempitivo è cellulosa microcristallina.

31. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-30, in cui detto legante è povidone.

32. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-31, in cui detta fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco ha una durata di almeno 30 minuti

o almeno 40 minuti, per esempio 50 minuti.

33. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-32, in cui detta miscelazione comprendente la miscelazione del primo tipo di granuli comprendente un peptide GLP-1 con il secondo tipo di granuli comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico ha una durata di almeno 15 minuti o almeno 20 minuti, per esempio almeno 25 minuti.

34. Una composizione farmaceutica ottenuta mediante il procedimento come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-33.

35. Una composizione farmaceutica come definita in una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-22 o 34 per l'uso in medicina.

36. Una composizione farmaceutica come definita in una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-22 o 34 per il trattamento di diabete od obesità.

37. Una composizione farmaceutica secondo la forma di realizzazione 35 o 36, in cui detta composizione farmaceutica viene somministrata per via orale.

38. Una composizione farmaceutica come definita in una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-22 o 34 per l'uso nel trattamento di diabete od obesità.

39. Una composizione per l'uso secondo la forma di

realizzazione 38, in cui detta composizione viene somministrata per via orale.

40. Un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, un lubrificante, e un riempitivo.

41. Un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un lubrificante.

42. Un granulo comprendente un peptide GLP-1, un riempitivo e un legante.

43. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 40-42, in cui detto lubrificante è stearato di magnesio.

44. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 40-43, in cui detto riempitivo è cellulosa microcristallina.

45. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 40-44, in cui detto legante è povidone.

46. Un granulo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 40-45, in cui detto granulo viene preparato secondo il procedimento come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 23-34.

47. Un procedimento per produrre un granulo comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico (per esempio SNAC) con un lubrificante e/o un riempitivo; e
- b) granulazione a secco della miscela di fase a.

48. Un procedimento secondo la forma di realizzazione 47, in cui detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC.

49. Un procedimento secondo la forma di realizzazione 47 o 48, in cui detto lubrificante è stearato di magnesio.

50. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-49, in cui detta fase di miscelazione comprendente la miscelazione di un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo prima della granulazione a secco ha una durata di almeno 30 minuti o almeno 40 minuti, per esempio 50 minuti.

51. Un procedimento per produrre un granulo comprendente un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un peptide GLP-1, facoltativamente un riempitivo e/o un legante; e
- b) compattare a rullo la miscela di fase a.

52. Un procedimento secondo la forma di realizzazione

- 51, in cui detto peptide GLP-1 è semaglutide.
53. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 51-52, in cui detto legante è povidone.
54. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-53, in cui detto riempitivo è cellulosa microcristallina.
55. Un procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-54, in cui detta granulazione a secco è rappresentata dalla compattazione a rullo.
56. Un granulo ottenuto mediante il procedimento come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 47-55.
57. Un granulo come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 40-46 o 56 per l'uso in medicina.
58. Un granulo come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 40-46 o 56 per il trattamento di diabete od obesità.
59. Un granulo secondo la forma di realizzazione 57 o 58, in cui detto granulo viene somministrato per via orale in una composizione farmaceutica.
60. Una composizione farmaceutica comprendente il granulo come definito in una qualsiasi delle forme di realizzazione 40-46 o 56 per l'uso nel trattamento di

diabete od obesità.

61. Una composizione per l'uso secondo la forma di realizzazione 60, in cui detta composizione farmaceutica viene somministrata per via orale.

#### **ESEMPI**

Materiali e metodi

Metodi generali di preparazione

*Granulazione a secco*

[0095] La granulazione a secco è stata realizzata mediante compattazione a rullo su un MINI-FACTOR Gerteis usando rulli lisci e le impostazioni elencate nella Tabella 1.

Tabella 1. Impostazioni per la granulazione a secco sul compattatore a rullo

Parametro	Impostazione
Velocità dell'agitatore	5,0 rpm
Velocità del rullo	1,5 o 3,0 rpm
Spazio	1,0 mm
Forza	5,0 o 6,0 kN/cm
Griglia del granulatore	Griglia metallica da 0,63 mm
Velocità del granulatore	60 rpm

[0096] La forza di compattazione a rullo, vale a dire la forza tra i rulli del compattatore a rullo quando vengono compattati materiali in una striscia continua di materiale compresso, è stata determinata mediante un trasduttore di

pressione che converte la pressione idraulica in segnale elettrico; la forza di compattazione a rullo può essere misurata in kiloNewton (kN) o in kiloNewton per larghezza di rullo (kN/cm).

[0097] Successivamente alla granulazione a secco è stato realizzato lo sminuzzamento degli stampi in granuli.

#### *Preparazione delle compresse*

[0098] Le compresse sono state prodotte su un Korsch PH106 o un Fette 102i montato con un alimentatore per gravità e un singolo insieme di punzoni avendo come risultato compresse ovali convesse di 13 mm x 7,5 mm non aventi tacche. La velocità della pressa del Korsch PH106 è stata impostata intorno a 25 rpm e la contropressione è stata regolata a 40 kN. La velocità della pressa del Fette 102i è stata impostata intorno a 20 rpm. Il volume di riempimento è stato regolato per ottenere compresse aventi un peso bersaglio di 407,7 mg. La forza di compressione è stata impostata per ottenere compresse con una resistenza alla compressione di approssimativamente  $180 \pm 20$  N per il Korsch PH106 e di approssimativamente 128 N per il Fette 102i.

#### *Resistenza allo schiacciamento delle compresse*

[0099] La resistenza allo schiacciamento delle compresse è stata determinata secondo la sezione 2.9.8 nella Farmacopea europea 7.5, 7° edizione 2012 e ad una velocità della

mascella di 20 N/s.

Metodi generali per la rilevazione e la caratterizzazione

*Saggio (I): Test di dissoluzione*

[0100] Il test di dissoluzione è stato condotto con l'apparecchio 2 in conformità con la Farmacopea statunitense 35 usando una velocità di rotazione delle pale di 50 rpm. Per l'esecuzione di test a pH 1,0, 2,5 o 6,8, i 500 ml di mezzo di dissoluzione rispettivamente di acido cloridrico 0,1 N (pH 1,0), tampone ftalato 0,05 M (pH 2,5), o tampone fosfato 0,05 M (pH 6,8), sono stati usati a una temperatura di 37 °C. Tutti i mezzi di dissoluzione avevano un contenuto di Tween80 allo 0,1%. Aliquote di campione sono state rimosse in corrispondenza di intervalli appropriati e i campioni con mezzo acido sono stati neutralizzati con fosfato di sodio tribasico per impedire la precipitazione. I contenuti di campione sono stati determinati usando un metodo di RP-HPLC per il rilevamento duale di SNAC e GLP-1 (per esempio semaglutide) Il metodo di HPLC era basato su eluizione a gradiente su una colonna C8. Il sistema di solvente era acido trifluoroacetico e acetonitrile con rilevazione UV a 210 e 335 nm. I contenuti di campione sono stati calcolati in base all'area di picco dei picchi di SNAC e GLP-1 (per esempio semaglutide) nel cromatogramma rispetto alle aree di picco dei riferimenti di SNAC e GLP-1 (per esempio semaglutide), rispettivamente.

Le quantità rilasciate di SNAC e GLP-1 (per esempio semaglutide) sono state calcolate come percentuali dei contenuti nominali nella compressa vale a dire 300 mg/compressa di SNAC e 10 mg/compressa di GLP-1 (per esempio semaglutide) e in seguito facoltativamente corrette per i contenuti effettivi nelle compresse. I contenuti effettivi nelle compresse sono stati determinati usando il Saggio (III). *Saggio (II):*

*Biodisponibilità nei cani*

[0101] Animali, dosaggio e campionamento di sangue: Cani beagle maschi e femmine, con peso approssimativo di 6-22 kg durante il periodo dello studio, sono stati inclusi nello studio. I cani hanno ricevuto dosaggi in stato di digiuno e i cani sono stati nutriti approssimativamente 4 ore post dosaggio. Le formulazioni sono state somministrazione mediante somministrazione orale ai cani in gruppi di tipicamente 8 (per esempio 4 maschi e 4 femmine).

[0102] Gli studi di biodisponibilità sono stati condotti come studi su dose singola (SD) o dosi multiple (MD). Negli studi su MD la formulazione è stata somministrata con cinque occasioni di dosaggio consecutive in ciascuno studio (dosaggio di una volta al giorno).

[0103] I campioni di sangue sono stati prelevati per coprire il profilo farmacocinetico. Un esempio di un regime di campionamento di sangue SD può essere rappresentato dai

seguenti punti temporali: pre-dose, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 e 240 ore post dosaggio. Un esempio di un regime di campionamento di sangue MD può essere rappresentato dai seguenti punti temporali: pre-dose, 0,5, 1,5 e 3 ore post dosaggio a seguito di ciascuna occasione di dosaggio e un regime di campionamento di sangue equivalente a un regime di campionamento di sangue SD successivamente all'ultima occasione di dosaggio.

[0104] Preparazione del plasma: Tutti i campioni di sangue sono stati raccolti in provette contenenti EDTA per la stabilizzazione e tenuti su ghiaccio fino alla centrifugazione. Il plasma è stato separato dal sangue intero mediante centrifugazione e il plasma è stato conservato a -20 °C o meno fino all'analisi.

[0105] Analisi di campioni di plasma: Il plasma è stato analizzato per semaglutide usando un saggio immunologico luminescente a canalizzazione di ossigeno (LOCI). Il saggio LOCI impiega sfere donatrici rivestite con streptavidina e perle accettrici coniugate con un anticorpo monoclonale che si lega a una regione medio-molecolare di GLP-1 (per esempio semaglutide). L'altro anticorpo monoclonale, specifico per un epitopo N-terminale, è stato biotinilato. Nel saggio i tre reagenti sono stati combinati con il GLP-1 (per esempio semaglutide) i quali formano un immuno-

complesso a due siti. L'illuminazione del complesso rilascia atomi di ossigeno singoletto dalle perle donatrici che vengono incanalati nelle perle accettrici e innescano la chemiluminescenza che è stata misurata nel lettore di piastre EnVision. La quantità di luce era proporzionale alla concentrazione di semaglutide e il limite inferiore di quantificazione (LLOQ) nel plasma era 100 pM.

[0106] Calcoli farmacocinetici: I dati di concentrazione plasmatica di GLP-1 (per esempio semaglutide) sono stati sottoposti ad analisi farmacocinetica non compartimentale usando il software basato su PC WinNonlin, v. 5,2 o successiva (Pharsight, Mountain View, CA. 94041, Stati Uniti). Per ogni singolo cane sono stati stimati i seguenti parametri farmacocinetici: Area sotto la curva (AUC), e AUC normalizzata in base alla dose (AUC/D). La biodisponibilità (F) è stata calcolata come la frazione assorbita (in %) in base alla AUC normalizzata in base alla dose (AUCinf./D) successivamente alla somministrazione orale ed endovenosa. Statistiche riassuntive dei risultati farmacocinetici sono state presentate come media aritmetica.

*Saggio (III): Analisi della quantità di GLP-1 e SNAC*

[0107] Per l'analisi del saggio le compresse sono state dissolte usando  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0,05 M con Tween20 allo 0,01% come tampone di estrazione. Il contenuto di campione è stato determinato usando un metodo di RP-HPLC per il rilevamento

doppio di SNAC e GLP-1 (per esempio semaglutide). Il metodo di HPLC era basato su eluizione a gradiente su una colonna C8. Il sistema di solvente era acido trifluoroacetico e acetonitrile con rilevazione UV a 210 e 335 nm. I contenuti di campione sono stati calcolati in base all'area di picco dei picchi di SNAC e GLP-1 (per esempio semaglutide) nel cromatogramma rispetto alle aree di picco dei riferimenti di SNAC e GLP-1 (per esempio semaglutide), rispettivamente. Il contenuto è stato riportato come media di 10 compresse.

**Esempio 1: Preparazione di composizioni per le compresse comprendenti GLP-1 e SNAC**

[0108] Composizioni di compresse comprendenti GLP-1 e SNAC sono state preparate con i componenti mostrati nella Tabella 2. Il Composto A è N-epsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-carbossifenossi) decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]acetilammino}etossi) etossi]acetile}, N-epsilon37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-carbossi-fenossi) decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]acetilammino}etossi) etossi]acetile}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH.

Tabella 2. Composizione delle composizioni per le compresse

Componente	Quantità (mg/compressa)	Funzione
Semaglutide	10	Principio attivo
Composto A		

SNAC	300	Agente di distribuzione
Cellulosa microcristallina (Avicel PH 101)	80	Riempitivo
Povidone K 90 (Kollidon 90F)	8	Legante
Stearato di magnesio	9,7	Lubrificante
Quantità totale	407,7	

[0109] Le composizioni per le compresse sono state preparate miscelando i componenti elencati nella Tabella 2 in modi differenti. Le composizioni per le compresse erano costituite da un primo tipo di granuli, in alcuni casi un secondo tipo di granuli, nonché ingredienti extragranulari miscelati con il primo tipo di granuli e, se presente, il secondo tipo di granuli. La preparazione dei granuli mediante compattazione a rullo e la preparazione delle compresse a partire da composizioni per le compresse erano come descritto nella sezione Metodi generali di preparazione. La progettazione delle composizioni per le compresse è mostrata nella Tabella 3.

Tabella 3. Progettazione di composizioni per le compresse  
(la quantità di ciascun componente in mg/compressa è mostrata tra parentesi)

<i>Composizione delle compresse</i>	<i>Composizione del primo tipo di granuli (mg/compressa)</i>	<i>Composizione del secondo tipo di granuli (mg/compressa)</i>	<i>Ingredienti extragranulari (mg/compressa)</i>
B	SNAC (300), stearato di magnesio (7,7)	semaglutide (10), cellulosa microcristallina (80), povidone (8)	stearato di magnesio (2)
C:	SNAC (300), semaglutide (10), stearato di magnesio (7,7)	-	cellulosa microcristallina (80), povidone (8), stearato di magnesio (2)
D	SNAC (300), semaglutide (10), povidone (8), stearato di magnesio (7,7)	-	cellulosa microcristallina (80), stearato di magnesio (2)
E	SNAC (300), semaglutide (10),	-	stearato di magnesio (2)

<i>Composizione delle compresse</i>	<i>Composizione del primo tipo di granuli (mg/compressa)</i>	<i>Composizione del secondo tipo di granuli (mg/compressa)</i>	<i>Ingredienti extragranulari (mg/compressa)</i>
	cellulosa microcristallina (80), povidone (8), stearato di magnesio (7,7)		
F	SNAC (300), cellulosa microcristallina (57), stearato di magnesio (7,7)	semaglutide (10), cellulosa microcristallina (23), povidone (8)	stearato di magnesio (2)
G	SNAC (300), stearato di magnesio (7,7)	Composto A (10), cellulosa microcristallina (80), povidone (8)	stearato di magnesio (2)
H	SNAC (300), cellulosa microcristallina (57),	Composto A (10), cellulosa microcristallina (23),	stearato di magnesio (2)

<i>Composizione delle compresse</i>	<i>Composizione del primo tipo di granuli (mg/compressa)</i>	<i>Composizione del secondo tipo di granuli (mg/compressa)</i>	<i>Ingredienti extragranulari (mg/compressa)</i>
	stearato di magnesio (7,7)	povidone (8)	

[0110] Ulteriori dettagli della preparazione delle composizioni di compresse sono forniti di seguito.

*Composizione B delle compresse*

[0111] Lo stearato di magnesio per la prima frazione di granuli è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$ . Lo stearato di magnesio è stato miscelato manualmente con SNAC in una ciotola di acciaio inossidabile in volumi corrispondenti. Due cicli di diluizione geometrica sono stati applicati miscelando per approssimativamente 60 s finché la miscela non era visivamente omogenea. La rimanente quantità di SNAC è stata trasferita in un miscelatore ed è stata pre-miscelata per 2 min a 25 rpm. La pre-miscela di SNAC e stearato di magnesio è stata aggiunta al miscelatore e la miscelazione è stata realizzata per 20 min a 25 rpm. La miscela è stata compattata a rullo. I granuli sono stati setacciati attraverso una maglia da 180  $\mu\text{m}$ .

[0112] Semaglutide, cellulosa microcristallina e povidone per la seconda frazione di granuli sono stati pesati

direttamente in una ciotola di acciaio inossidabile nell'ordine di quantità decrescenti e miscelati manualmente per almeno 3 min finché visivamente omogenei prima di trasferire la pre-miscela a un flacone Duma da 1000 ml. Il flacone Duma è stato chiuso con un coperchio e scosso manualmente in un movimento tipo Turbula per 1 min. La miscela è stata compattata a rullo.

[0113] I due tipi di granuli sono stati aggiunti a un contenitore di miscelazione in ordine di contenuto decrescente e miscelati per 5 minuti a 32 rpm. Lo stearato di magnesio extragranulare è stato miscelato con la miscela di granuli mediante miscelazione manuale usando il raddoppiamento del volume seguito da 30 s di miscelazione nel miscelatore Turbula a 32 rpm. Le compresse sono state preparate a partire da questa composizione.

#### *Composizione C delle compresse*

[0114] Lo stearato di magnesio per la frazione di granuli è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$ . Lo stearato di magnesio è stato miscelato manualmente con SNAC in una ciotola di acciaio inossidabile in volumi corrispondenti. Due cicli di diluizione geometrica sono stati applicati miscelando per approssimativamente 60 s finché la miscela non era visivamente omogenea. La rimanente quantità di SNAC è stata trasferita in un miscelatore ed è stata pre-miscelata per 2 min a 25 rpm. La

pre-miscela di SNAC e stearato di magnesio è stata aggiunta al miscelatore e la miscelazione è stata realizzata per 20 min a 25 rpm. Il semaglutide è stato diluito geometricamente usando lo SNAC e stearato di magnesio miscelati a partire dal miscelatore miscelando lo stesso manualmente per almeno 60 s finché non risultava visivamente omogeneo. La pre-miscela è stata in seguito aggiunta allo SNAC e stearato di magnesio miscelati. La fase di miscelazione è stata finalizzata mediante miscelazione nel miscelatore per 10 min a 25 rpm. La miscela è stata compattata a rullo.

[0115] I granuli e tutti gli altri costituenti eccetto lo stearato di magnesio extragranulare sono stati aggiunti a un contenitore di miscelazione nell'ordine di contenuto decrescente e miscelati per 5 minuti a 32 rpm. Lo stearato di magnesio extragranulare è stato miscelato con la miscela di granuli mediante miscelazione manuale usando il raddoppiamento del volume seguito da 30 s di miscelazione nel miscelatore Turbula a 32 rpm. Le compresse sono state preparate a partire da questa composizione.

#### *Composizione D delle compresse*

[0116] Lo stearato di magnesio per la frazione di granuli è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$ . Lo stearato di magnesio è stato miscelato manualmente con SNAC in una ciotola di acciaio inossidabile in volumi

corrispondenti. Due cicli di diluizione geometrica sono stati applicati miscelando per approssimativamente 60 s finché la miscela non era visivamente omogenea. La rimanente quantità di SNAC è stata trasferita in un miscelatore ed è stata pre-miscelata per 2 min a 25 rpm. La pre-miscela di SNAC e stearato di magnesio è stata aggiunta al miscelatore e la miscelazione è stata realizzata per 20 min a 25 rpm. Semaglutide e povidone sono stati pesati in una ciotola di acciaio inossidabile nell'ordine di quantità decrescenti e i componenti sono stati miscelati manualmente finché non erano visivamente omogenei. Una diluizione geometrica è stata in seguito realizzata usando lo SNAC e stearato di magnesio miscelati a partire dal miscelatore miscelando lo stesso manualmente per almeno 60 s finché non risultava visivamente omogeneo. La pre-miscela è stata in seguito aggiunta allo SNAC e stearato di magnesio miscelati. La fase di miscelazione è stata finalizzata nel miscelatore miscelando per 10 min a 25 rpm. La miscela è stata compattata a rullo.

[0117] I granuli e la cellulosa microcristallina sono stati aggiunti a un contenitore di miscelazione in ordine di contenuto decrescente e miscelati per 5 minuti a 32 rpm. Lo stearato di magnesio extragranulare è stato miscelato con la miscela di granuli mediante miscelazione manuale usando il raddoppiamento del volume seguito da 30 s di

miscelazione nel miscelatore Turbula a 32 rpm. Le compresse sono state preparate a partire da questa composizione.

*Composizione E delle compresse*

[0118] Lo stearato di magnesio per la frazione di granuli è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$ . Lo stearato di magnesio è stato miscelato manualmente con SNAC in una ciotola di acciaio inossidabile in volumi corrispondenti. Due cicli di diluizione geometrica sono stati applicati miscelando per approssimativamente 60 s finché la miscela non era visivamente omogenea. La rimanente quantità di SNAC è stata trasferita in un miscelatore ed è stata pre-miscelata per 2 min a 25 rpm. La pre-miscela di SNAC e stearato di magnesio è stata aggiunta al miscelatore e la miscelazione è stata realizzata per 20 min a 25 rpm. Semaglutide, cellulosa microcristallina e povidone sono stati pesati in una ciotola di acciaio inossidabile nell'ordine di quantità decrescenti e i componenti sono stati miscelati manualmente finché non erano visivamente omogenei. Una diluizione geometrica è stata in seguito realizzata usando lo SNAC e stearato di magnesio miscelati a partire dal miscelatore miscelando lo stesso manualmente per almeno 60 s finché non risultava visivamente omogeneo. La pre-miscela è stata in seguito aggiunta allo SNAC e stearato di magnesio miscelati. La fase di miscelazione è stata finalizzata nel miscelatore

miscelando per 10 min a 25 rpm. La miscela è stata compattata a rullo.

[0119] Lo stearato di magnesio extragranulare è stato miscelato con la miscela di granuli mediante miscelazione manuale usando il raddoppiamento del volume seguito da 30 s di miscelazione nel miscelatore Turbula a 32 rpm. Le compresse sono state preparate a partire da questa composizione.

#### *Composizione F delle compresse*

[0120] Lo stearato di magnesio per la frazione di granuli uno è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$ . Lo stearato di magnesio è stato miscelato manualmente con SNAC in una ciotola di acciaio inossidabile in volumi corrispondenti. Due cicli di diluizione geometrica sono stati applicati miscelando per approssimativamente 60 s finché la miscela non era visivamente omogenea. La rimanente quantità di SNAC è stata trasferita in un miscelatore ed è stata pre-miscelata per 2 min a 25 rpm. La pre-miscela di SNAC e stearato di magnesio è stata aggiunta al miscelatore e la miscelazione è stata realizzata per 20 min a 25 rpm. La cellulosa microcristallina è stata diluita geometricamente usando lo SNAC e stearato di magnesio miscelati a partire dal miscelatore miscelando lo stesso manualmente per almeno 60 s finché non risultava visivamente omogeneo. La pre-miscela è stata in seguito

aggiunta allo SNAC e stearato di magnesio miscelati. La fase di miscelazione è stata finalizzata mediante miscelazione nel miscelatore per 10 min a 25 rpm. La miscela è stata compattata a rullo.

[0121] Semaglutide, cellulosa microcristallina (Avicel PH 101, FMC Biopolymer) e povidone (Kollidon 90F, BASF) per la frazione di granuli due sono stati pesati direttamente in una ciotola di acciaio inossidabile nell'ordine di quantità decrescenti e miscelati manualmente per almeno 3 min finché visivamente omogenei prima di trasferire la pre-miscela a un flacone Duma da 500 ml. Il flacone Duma è stato chiuso con un coperchio e scosso manualmente in un movimento tipo Turbula per 1 min. La miscela è stata compattata a rullo.

[0122] I due tipi di granuli sono stati aggiunti a un contenitore di miscelazione in ordine di contenuto decrescente e miscelati per 5 minuti a 32 rpm. Lo stearato di magnesio extragranulare è stato miscelato con la miscela di granuli mediante miscelazione manuale usando il raddoppiamento del volume seguito da 30 s di miscelazione nel miscelatore Turbula a 32 rpm. Le compresse sono state preparate a partire da questa composizione.

*Composizione G delle compresse*

[0123] Lo stearato di magnesio per la prima frazione di granuli è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$ . Lo stearato di magnesio è stato miscelato manualmente

con SNAC in un sacchetto di plastica in volumi corrispondenti. Due cicli di diluizione geometrica sono stati applicati mediante miscelazione per approssimativamente 60 s. La pre-miscela di SNAC e stearato di magnesio è stata aggiunta al miscelatore successivamente all'aggiunta del rimanente SNAC e la miscelazione è stata realizzata per 50 min a 25 rpm. La miscela è stata compattata a rullo. I granuli sono stati setacciati attraverso una maglia da 1000 e 90  $\mu\text{m}$ .

[0124] Il composto A, cellulosa microcristallina e povidone per la seconda frazione di granuli sono stati pesati direttamente in una ciotola di acciaio inossidabile nell'ordine di quantità decrescenti e miscelati manualmente per almeno 3 min finché visivamente omogenei prima di trasferire la pre-miscela a un flacone Duma da 500 ml. Il flacone Duma è stato chiuso con un coperchio e scosso manualmente in un movimento tipo Turbula per 3 min. La miscela è stata compattata a rullo.

[0125] I due tipi di granuli sono stati aggiunti a un contenitore di miscelazione e miscelati per 20 minuti a 25 rpm. Lo stearato di magnesio extragranulare è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$  e miscelato con la miscela di granuli mediante miscelazione manuale usando il raddoppiamento del volume seguito da 2 min di miscelazione nel miscelatore Turbula a 25 rpm. Le compresse sono state

preparate a partire da questa composizione.

*Composizione H delle compresse*

[0126] Lo stearato di magnesio per la frazione di granuli uno è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$ . Lo stearato di magnesio è stato miscelato manualmente con SNAC in un sacchetto di plastica in volumi corrispondenti. Due cicli di diluizione geometrica sono stati applicati mediante miscelazione per approssimativamente 60 s. La pre-miscela di SNAC e stearato di magnesio è stata aggiunta al miscelatore successivamente all'aggiunta del rimanente SNAC e la miscelazione è stata realizzata per 50 min a 25 rpm. La cellulosa microcristallina è stata in seguito aggiunta allo SNAC e stearato di magnesio miscelati e la fase di miscelazione è stata finalizzata mediante miscelazione nel miscelatore per 20 min a 25 rpm. La miscela è stata compattata a rullo.

[0127] Composto A, cellulosa microcristallina (Avicel PH 101, FMC Biopolymer) e povidone (Kollidon 90F, BASF) per la frazione di granuli due sono stati pesati direttamente in una ciotola di acciaio inossidabile nell'ordine di quantità decrescenti e miscelati manualmente per almeno 3 min finché visivamente omogenei prima di trasferire la pre-miscela a un flacone Duma da 500 ml. Il flacone Duma è stato chiuso con un coperchio e scosso manualmente in un movimento tipo Turbula per almeno 3 min. La miscela è stata compattata a

rullo.

[0128] I due tipi di granuli sono stati aggiunti a un contenitore di miscelazione e miscelati per 20 minuti a 25 rpm. Lo stearato di magnesio extragranulare è stato fatto passare attraverso un setaccio da 355  $\mu\text{m}$  e miscelato con la miscela di granuli mediante miscelazione manuale usando il raddoppiamento del volume seguito da 2 minuti di miscelazione nel miscelatore Turbula a 25 rpm. Le compresse sono state preparate a partire da questa composizione.

**Esempio 2: Dissoluzione di GLP-1 e SNAC dalla composizione B delle compresse**

[0129] La dissoluzione di semaglutide e SNAC a partire dalla composizione B delle compresse è stata determinata usando il Saggio (I) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 4. I risultati corretti vengono regolati per il contenuto di semaglutide o SNAC determinato mediante analisi usando il Saggio (III) descritto nella presente. I risultati corretti mostrano che SNAC viene rilasciato più rapidamente rispetto al semaglutide durante i 20 min iniziali di dissoluzione. Inoltre, mostrano che la differenza tra il rilascio più rapido di SNAC rispetto a semaglutide è la massima nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 2,5. Infine, i dati mostrano che nei mezzi di dissoluzione con valori di pH di 1,0 e 2,5 la quantità di SNAC dissolto raggiunge il picco rispettivamente entro i

45 e 30 min iniziali.

Tabella 4. Dissoluzione di semaglutide e SNAC dalla  
composizione B delle compresse

Tempo di dissoluzione (min)	pH dei mezzi di dissoluzione											
	1,0				2,5				6,8			
	Semaglutide rilasciata (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)		Semaglutide rilasciata (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)		Semaglutide rilasciata (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)	
Corretto per il contenuto effettivo	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No

**Esempio 3: Dissoluzione di GLP-1 e SNAC dalla composizione C delle compresse**

[0130] La dissoluzione di semaglutide e SNAC a partire dalla composizione C delle compresse è stata determinata usando il Saggio (I) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 5. I risultati mostrano che SNAC viene rilasciato più lentamente rispetto al

semaglutide dopo i 5 min iniziali di dissoluzione nei mezzi di dissoluzione con valori di pH bassi di 1,0 e 2,5. I risultati corretti vengono regolati per il contenuto di semaglutide o SNAC determinato mediante analisi usando il Saggio (III) descritto nella presente. Durante i 5 min iniziali di dissoluzione corretta nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 2,5 SNAC viene rilasciato in modo ugualmente rapido rispetto al semaglutide. Inoltre, i valori di dissoluzione corretti mostrano che SNAC viene rilasciato più rapidamente rispetto al semaglutide nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 6,8.

Tabella 5. Dissoluzione di semaglutide e SNAC dalla composizione C delle compresse

Tempo di dissoluzione (min)	pH dei mezzi di dissoluzione											
	1,0				2,5				6,8			
	Semaglutide rilasciata (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)		Semaglutide rilasciata (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)		Semaglutide rilasciata (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)	
Corretto per il contenuto	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No

to												
effetti												
vo												

**Esempio 4: Dissoluzione di GLP-1 e SNAC dalla composizione D delle compresse**

[0131] La dissoluzione di semaglutide e SNAC a partire dalla composizione D delle compresse è stata determinata usando il Saggio (I) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 6. I risultati mostrano che SNAC viene rilasciato più lentamente rispetto al semaglutide dopo i 5 min iniziali di dissoluzione nei mezzi di dissoluzione con valori di pH bassi di 1,0 e 2,5. I risultati corretti vengono regolati per il contenuto di semaglutide o SNAC determinato mediante analisi usando il Saggio (III) descritto nella presente. Durante i 5 min iniziali di dissoluzione corretta nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 2,5 SNAC viene rilasciato in modo ugualmente rapido con semaglutide. Inoltre, i valori di dissoluzione corretti mostrano che SNAC viene rilasciato più rapidamente rispetto al semaglutide nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 6,8.

Tabella 6. Dissoluzione di semaglutide e SNAC dalla composizione D delle compresse

Tempo di dissoluz	pH dei mezzi di dissoluzione		
	1,0	2,5	6,8

ione (min)	Semaglutide rilasciato (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)		Semaglutide rilasciato (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)		Semaglutide rilasciato (% del totale)		SNAC rilasciato (% del totale)	
	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No
Corretto per il contenuto o effettivo												

**Esempio 5: Dissoluzione di GLP-1 e SNAC dalla composizione E delle compresse**

[0132] La dissoluzione di semaglutide e SNAC a partire dalla composizione E delle compresse è stata determinata usando il Saggio (I) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 7. I risultati corretti vengono regolati per il contenuto di semaglutide o SNAC determinato mediante analisi usando il Saggio (III) descritto nella presente. I risultati mostrano che SNAC viene rilasciato più lentamente rispetto al semaglutide durante l'intero tempo di dissoluzione in un mezzo di dissoluzione con un valore di pH di 1,0. In un mezzo di dissoluzione con un valore di pH di 2,5 i risultati mostrano che SNAC

inizialmente viene rilasciato più rapidamente rispetto al semaglutide durante i 10 - 15 min iniziali di dissoluzione prima di diventare più lento. Inoltre, i dati mostrano che nel mezzo di dissoluzione con un valore di pH di 2,5 la quantità di SNAC dissolto raggiunge il picco entro i 20 min iniziali. Infine, i valori di dissoluzione corretti mostrano che SNAC viene rilasciato più rapidamente rispetto al semaglutide nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 6,8.

Tabella 7. Dissoluzione di semaglutide e SNAC dalla composizione E delle compresse

Tempo di dissoluzione (min)	pH dei mezzi di dissoluzione													
	1,0				2,5				6,8					
	Semaglutide rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)	Semaglutide rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)	Semaglutide rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)	Semaglutide rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)	Semaglutide rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)	Semaglutide rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)		
Corretto per il contenuto	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No
effetti														

vo												
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Esempio 6: Dissoluzione di GLP-1 e SNAC dalla composizione F delle compresse**

[0133] La dissoluzione di semaglutide e SNAC a partire dalla composizione F delle compresse è stata determinata usando il Saggio (I) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 8. I risultati corretti vengono regolati per il contenuto di semaglutide o SNAC determinato mediante analisi usando il Saggio (III) descritto nella presente. I risultati corretti mostrano che SNAC viene rilasciato più rapidamente rispetto al semaglutide durante i 20 - 30 min iniziali di dissoluzione. Inoltre, mostrano che la differenza tra il rilascio più rapido di SNAC rispetto a semaglutide è la massima nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 2,5. Inoltre, i dati mostrano che in un mezzo di dissoluzione con un valore di pH di 2,5 la quantità di SNAC dissolto raggiunge il picco entro i 30 min iniziali.

Tabella 8. Dissoluzione di semaglutide e SNAC dalla composizione F delle compresse

Tempo di dissoluzione (min)	pH dei mezzi di dissoluzione					
	1,0		2,5		6,8	
	Semaglutide	SNAC	Semaglutide	SNAC	Semaglutide	SNAC
	rilascia	rilasciato	rilascia	rilasciato	rilascia	rilasciato

	to (% del totale)		(% del totale)		to (% del totale)		(% del totale)		to (% del totale)		(% del totale)	
	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No
Corrett o per il contenu to effetti vo												

**Esempio 7: Biodisponibilità di GLP-1 nei cani a partire dalle composizioni B-F delle compresse**

[0134] La biodisponibilità di GLP-1 a partire dalle composizioni B-F delle compresse è stata determinata nei cani secondo il Saggio (II) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 9.

Tabella 9. Biodisponibilità di GLP-1 nei cani a partire dalle composizioni B-F delle compresse

Composizione delle compresse	Biodisponibilità di GLP-1 nei cani
	(%F)
B	0,7
C	0,5
D	0,3
E	0,4

F	1,0
---	-----

[0135] I risultati mostrano che la composizione F delle compresse forniva una biodisponibilità dell'1,0%. I risultati mostrano che la composizione B delle compresse forniva una biodisponibilità dello 0,7%. I risultati mostrano che la composizione C delle compresse forniva una biodisponibilità dello 0,5%. I risultati mostrano che la composizione E delle compresse forniva una biodisponibilità dello 0,4%. I risultati mostrano che la composizione D delle compresse forniva una biodisponibilità dello 0,3%.

**Esempio 8: Dissoluzione di GLP-1 e SNAC dalla composizione G delle compresse**

[0136] La dissoluzione di Composto A e SNAC a partire dalla composizione G delle compresse è stata determinata usando il Saggio (I) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 10. I risultati mostrano che SNAC viene rilasciato più rapidamente rispetto al Composto A durante i 20 min iniziali di dissoluzione. Inoltre, mostrano che la differenza tra il rilascio più rapido di SNAC rispetto a Composto A è la massima nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 2,5. Infine, i dati mostrano che in mezzi di dissoluzione con un valore di pH di 2,5 la quantità di SNAC dissolto raggiunge il picco entro i 45 min iniziali, rispettivamente.

Tabella 10. Dissoluzione di Composto A e SNAC dalla

composizione G delle compresse

Tempo di dissoluzione (min)	pH dei mezzi di dissoluzione			
	2,5		6,8	
	Composto A rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)	Composto A rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)

**Esempio 9: Dissoluzione di GLP-1 e SNAC dalla composizione H delle compresse**

[0137] La dissoluzione di Composto A e SNAC a partire dalla composizione H delle compresse è stata determinata usando il Saggio (I) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 11. I risultati mostrano che SNAC viene rilasciato più rapidamente rispetto al Composto A durante i 20 min iniziali di dissoluzione. Inoltre, mostrano che la differenza tra il rilascio più rapido di SNAC rispetto a Composto A è la massima nel mezzo di dissoluzione con il valore di pH di 2,5. Inoltre, i dati mostrano che in un mezzo di dissoluzione con un valore di pH di 2,5 la quantità di SNAC dissolto raggiunge il picco entro i 30 min iniziali.

Tabella 11. Dissoluzione di Composto A e SNAC dalla composizione H delle compresse

Tempo di	pH dei mezzi di dissoluzione	
	2,5	6,8

dissolu zione (min)	Composto A rilasciat o (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)	Composto A rilasciato (% del totale)	SNAC rilasciato (% del totale)
---------------------------	--	---	---	-----------------------------------

**Esempio 10: Biodisponibilità di GLP-1 nei cani a partire dalle composizioni G-H delle compresse**

[0138] La biodisponibilità di GLP-1 a partire dalle composizioni G-H delle compresse è stata determinata nei cani secondo il Saggio (II) descritto nella presente. I risultati sono mostrati nella Tabella 12.

Tabella 12. Biodisponibilità di GLP-1 nei cani a partire dalle composizioni G-H delle compresse

Composizione delle compresse	Biodisponibilità di GLP-1 nei cani
	(%F)
G	2,1
H	2,5

[0139] I risultati mostrano che la composizione G delle compresse forniva una biodisponibilità del 2,1%. I risultati mostrano che la composizione H delle compresse forniva una biodisponibilità del 2,5%.





## RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente un primo tipo di granuli e un secondo tipo di granuli, in cui detto primo tipo di granuli comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e nessun peptide GLP-1, e in cui detto secondo tipo di granuli comprende un peptide GLP-1 e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, e in cui detta composizione è sotto forma di una forma di dosaggio solida selezionata dal gruppo che consiste di una compressa, una capsula, e una bustina.
2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in cui il rilascio di detto sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è simultaneo o più rapido rispetto al rilascio di detto peptide GLP-1 come determinato mediante test di dissoluzione usando il Saggio (I), come descritto nella presente, e in cui detto rilascio viene facoltativamente determinato entro 30 minuti di detto test di dissoluzione.
3. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la quantità dissolta del sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico raggiunge il picco entro i primi 60 minuti, per esempio entro 55, 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, o 30 minuti, come determinato mediante test di dissoluzione

usando il Saggio (I), come descritto nella presente, a pH 2,5.

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 3, in cui la quantità dissolta del sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico raggiunge il picco entro i primi 50 minuti, i primi 40 minuti, o i primi 30 minuti.
5. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto test di dissoluzione usando il Saggio (I), come descritto nella presente, viene effettuato in corrispondenza di uno qualsiasi dei pH 1,0-8,0, per esempio pH 1,0, 2,5, o 6,8.
6. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto primo tipo di granuli e detto secondo tipo di granuli comprende almeno il 50% (p/p) di detta composizione.
7. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC.
8. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il peptide GLP-1 comprende una porzione legante l'albumina.
9. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il peptide GLP-1 è N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carbossi-4-(17-carbossi-eptadecanoilammino)

butirrilammino]etossi}etossi)acetilammino]etossi}etossi)acetile] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37) o N-epsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-carbossifenossi)decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]acetilammino}etossi) etossi]acetile}, N-epsilon37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carbossi-4-[10-(4-carbossi-fenossi)decanoilammino]butirrilammino}etossi)etossi]acetilammino}etossi)etossi]acetile}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH.

10. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto primo tipo di granuli comprende inoltre (i) un lubrificante, per esempio stearato di magnesio, e/o (ii) un riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina.
11. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto secondo tipo di granuli comprende inoltre (i) un riempitivo, per esempio cellulosa microcristallina, e/o (ii) un legante, per esempio povidone.
12. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto primo granulo comprende almeno il 75% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, e facoltativamente meno del 20% di riempitivo e nessun peptide GLP-1.
13. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle

rivendicazioni precedenti, in cui detto primo granulo comprende almeno l'80% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, e facoltativamente meno del 20% di riempitivo e nessun peptide GLP-1.

14. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto primo granulo comprende il 75-90% (p/p), per esempio il 78-88% (p/p), l'80-86% (p/p) o l'82-84% (p/p), di agente di distribuzione.
15. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto primo granulo comprende meno del 10% (p/p), per esempio l'1-3% (p/p), l'1,5-2,5% (p/p) o l'1,9-2,3% (p/p), di lubrificante.
16. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto primo granulo comprende meno del 20%, per esempio il 10-20% (p/p), il 12-18% (p/p) o il 14-17% (p/p), di riempitivo.
17. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto secondo granulo comprende un peptide GLP-1, almeno il 15% (p/p) di riempitivo e meno del 40% (p/p) di legante e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico.
18. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto secondo granulo comprende almeno l'1%, per esempio l'1-70% (p/p), il 2-40%

(p/p) o il 4-30% (p/p), di peptide GLP-1.

19. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto secondo granulo comprende almeno il 20%, per esempio il 40-80% (p/p) o il 50-75% (p/p), di riempitivo.
20. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto secondo granulo comprende meno del 30%, per esempio il 5-30% (p/p), il 10-28% (p/p) o il 15-25% (p/p), di legante.
21. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende un primo e un secondo tipo di granuli, in cui il primo tipo di granuli comprende almeno il 75% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di lubrificante, facoltativamente meno del 20% di riempitivo e nessun peptide GLP-1, e in cui il secondo tipo di granulo comprende un peptide GLP-1, almeno il 15% (p/p) di riempitivo, meno del 40% (p/p) di legante e nessun sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico.
22. Procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:
  - a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante;

- b) granulazione a secco della miscela di fase a;
- c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico; e
- d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante,

in cui la miscela di fase a non comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, e in cui detta composizione è sotto forma di una forma di dosaggio solida selezionata dal gruppo che consiste di una compressa, una capsula, e una bustina.

23. Procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico con un lubrificante e/o un riempitivo;
- b) granulazione a secco della miscela di fase a;
- c) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con una composizione comprendente un peptide GLP-1; e
- d) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante

in cui la miscela di fase a non comprende un peptide GLP-1, e in cui detta composizione è sotto forma di una forma di

dosaggio solida selezionata dal gruppo che consiste di una compressa, una capsula, e una bustina.

24. Procedimento per produrre una composizione farmaceutica comprendente un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e un peptide GLP-1, in cui il procedimento comprende le fasi di:

- a) miscelare un peptide GLP-1 con un riempitivo e/o un legante;
- b) granulazione a secco della miscela di fase a;
- c) miscelare un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico, facoltativamente un lubrificante e/o un riempitivo;
- d) granulazione a secco della miscela di fase c;
- e) miscelare i granuli ottenuti nella fase b con i granuli ottenuti nella fase d; e
- f) facoltativamente aggiungere ulteriore lubrificante,

in cui la miscela di fase a non comprende un sale dell'acido N-(8-(2-idrossibenzoil)ammino)caprilico e in cui la miscela di fase c non comprende un peptide GLP-1, e in cui detta composizione è sotto forma di una forma di dosaggio solida selezionata dal gruppo che consiste di una compressa, una capsula, e una bustina.

25. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 22-24, in cui (i) detto sale dell'acido N-(8-(2-

idrossibenzoil)ammino)caprilico è SNAC, (ii) detto peptide GLP-1 comprende una porzione legante l'albumina, e/o (iii) detto peptide GLP-1 è semaglutide.

26. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 22-25, in cui (i) detto lubrificante è stearato di magnesio, (ii) detto legante è povidone, e/o (iii) detto riempitivo è cellulosa microcristallina.
27. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 22-26, in cui detta granulazione a secco è la compattazione a rullo.
28. Composizione farmaceutica ottenuta mediante il procedimento come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 22-27.
29. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione è sotto forma di compressa e in cui il peso della compressa è nell'intervallo da 150 mg a 1000 mg, come ad esempio nell'intervallo di 300-600 mg o 350-450 mg.
30. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende almeno il 60% (p/p) di agente di distribuzione, meno del 10% (p/p) di legante, il 5-40% (p/p) di riempitivo, e meno del 10% (p/p) di lubrificante.
31. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende almeno il 60% (p/p), per esempio il 65-75% (p/p),

il 60-80% (p/p) o il 50-90% (p/p), di agente di distribuzione.

32. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende almeno il 70% (p/p), per esempio il 70-80% (p/p), di agente di distribuzione.
33. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende lo 0,1-10% (p/p), per esempio lo 0,2-4% (p/p) o lo 0,5-3% (p/p), di legante.
34. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende il 5-40% (p/p), per esempio il 10-30% (p/p) o il 5-25% (p/p), di riempitivo.
35. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende lo 0,1-10% (p/p) o lo 0,5-5% (p/p), per esempio l'1-3,5% (p/p) o l'1% (p/p), di lubrificante.
36. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto peptide GLP-1 è semaglutide.
37. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-21 o 29-36 per l'uso in medicina, per esempio per il trattamento di diabete o obesità, in cui detta composizione viene somministrata per via orale.

38. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 37, in cui detto diabete è diabete di tipo 2.

\*\*\* \*\*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

  
Marco Giovanni Mari  
USBM - CPI-090