

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53076 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/26; A61K 45/06; A61P 3/10; A61K 9/20; A61K 47/12**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **53076**
- (22) Date de Dépôt : **01.02.2019**
- (30) Données de Priorité : **02.02.2018 EP 18154913**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/052487 01.02.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Novo Nordisk A/S, Novo Allé 2880 Bagsværd (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **PEDERSEN, Betty, Lomstein ; NISSEN, Birgitte**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19702275.9

-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS SOLIDES COMPORTANT UN AGONISTE GLP-1, DU SEL D'ACIDE N-(8-(2-HYDROXYBENZOYL)AMINO)CAPRYLATE ET UN LUBRIFIANT**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant un peptide, un tel peptide GLP -1 et un sel d'acide N- (8- (2-hydroxybenzoyl) amino) caprylique. L'invention concerne en outre des procédés pour la préparation de telles compositions, et leur utilisation en médecine.

EP3746111

1

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant
 - a) 0,5 à 50 mg d'un agoniste GLP-1 et
 - 5 b) 20 à 800 mg, par exemple 50 à 500 mg, d'un sel de l'acide N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylique et
 - c) 0,6 à 20 mg, par exemple 1 à 10 mg, de lubrifiant,dans laquelle ledit sel d'acide N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylique constitue au moins 95 % p/p des excipients de la composition.
10
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le lubrifiant est le stéarate de magnésium ou le dibéhénate de glycéryle.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le lubrifiant est le
15 stéarate de magnésium.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, la revendication 2 ou la revendication 3, composée de :
 - a) 0,5 à 50 mg d'un agoniste GLP-1,
 - 20 b) 20 à 800 mg, par exemple 50 à 500 mg, d'un sel de l'acide N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylique et
 - c) 0,6 à 20 mg, par exemple 1 à 10 mg, de lubrifiant.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
25 laquelle ledit sel d'acide N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylique constitue au moins 90 % p/p de la composition.
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
30 laquelle les compositions comprennent 1 à 8 mg, par exemple 2-5 mg ou par exemple 2 à 3 mg de stéarate de magnésium pour 100 mg dudit sel d'acide N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylique.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
35 laquelle l'agoniste GLP-1 est un peptide de GLP-1 substitué par un acide gras ou un diacide gras.

EP3746111

2

8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agoniste GLP-1 est le sémaglutide.
9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 6, dans laquelle l'agoniste GLP-1 est $N^{\epsilon 26}\{2-[2-(2-\{2-[2-(2-\{(S)-4\text{-Carboxy-4-[10-(4-carboxyphénoxy)décanoylamino]butyrylamino}\}-éthoxy)éthoxy]acétylamino\}éthoxy)éthoxy]acétyl\}$, $N^{\epsilon 37}\{2-[2-(2-\{2-[2-(2-\{(S)-4\text{-carboxy-4-[10-(4-carboxyphénoxy)décanoylamino]butyrylamino\}éthoxy)éthoxy]acétylamino\}-éthoxy)éthoxy]-acétyl\}-[Aib^8,Arg^{34},Lys^{37}]GLP-1(7-37)\}$ -peptide (agoniste GLP-1 B).
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 6, dans laquelle l'agoniste GLP-1 est $N^{\epsilon 27}\{2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4\text{-carboxy-4-[10-(4-carboxyphénoxy)décanoylamino]butanoyl]-amino]éthoxy]éthoxy]acétyl]amino]éthoxy]éthoxy]-acétyl\}$, $N^{\epsilon 36}\{2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4\text{-carboxy-4-[10-(4-carboxyphénoxy)décanoylamino]butanoyl]amino]éthoxy]éthoxy]acétyl]-amino]éthoxy]éthoxy]acétyl\}-[Aib^8,Glu^{22},Arg^{26},Lys^{27},Glu^{30},Arg^{34},Lys^{36}]GLP-1-(7-37)\}$ -peptidyl-Glu-Gly (agoniste GLP-1 C).
11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit sel d'acide N-(8-(2-hydroxybenzoyl)-amino)caprylique est du sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino) caprylate (SNAC).
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend au moins un granulat comprenant ledit sel d'acide N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylique.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, dans laquelle l'au moins un granulat comprend en outre ledit lubrifiant.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 ou 13, dans laquelle l'au moins un granulat comprend en outre l'agoniste GLP-1.
15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes 12 à 14, dans laquelle l'au moins un granulat est préparé par granulation sèche, par exemple par compactage au rouleau.

EP3746111

3

16. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, dans laquelle la composition comprend une partie extragranulaire.

5 17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle la partie extragranulaire de la composition comprend un lubrifiant ou un agent de glissement, par exemple le stéarate de magnésium et/ou l'agoniste GLP-1.

10 18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 7 et 11 à 17, dans laquelle une dose unitaire comprend ;
a) 0,5 à 20 mg de sémaglutide,
b) 50 à 400 mg de SNAC et
c) 1 à 10 mg de lubrifiant.

15 19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 7 et 11 à 17, dans laquelle une dose unitaire comprend ;
a) 1 à 10 mg de sémaglutide,
b) 50 à 300 mg de SNAC et
c) 1 à 10 mg de stéarate de magnésium.

20 20. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 7 et 11 à 17, dans laquelle une dose unitaire comprend ;
a) 0,5 à 20 mg de l'agoniste GLP-1 C,
b) 50 à 400 mg de SNAC et
c) 1 à 10 mg de lubrifiant.

25 21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 7 et 11 à 17, dans laquelle une dose unitaire comprend ;
a) 1 à 10 mg de l'agoniste GLP-1 C,
b) 50 à 300 mg de SNAC et
30 c) 1 à 10 mg de stéarate de magnésium.

35 22. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition est une composition solide, par exemple un comprimé pour administration orale.

EP3746111

4

23. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour une utilisation en médecine.

5 24. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation dans le traitement du diabète et/ou de l'obésité.