

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 194**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01) **A61P 3/08** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2010 PCT/EP2010/051737**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10092126**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2010 E 10703652 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024 EP 2395968**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende derivados de glucopiranosilo, difenilmetano, forma de dosificación farmacéutica de la misma, proceso para su preparación y usos de la misma para el control glucémico mejorado en un paciente**

30 Prioridad:

13.02.2009 US 152317 P
22.10.2009 US 254033 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2024

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
 GMBH (100.0%)
 Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**EISENREICH, WOLFRAM;
 LADYZHYNSKY, NADIA S.;
 LI, DANPING;
 SCHULTZ, LEON;
 WANG, ZEREN;
 MACHA, SREERAJ y
 BARTA, ALBERT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 982 194 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende derivados de glucopiranosilo, difenilmetano, forma de dosificación farmacéutica de la misma, proceso para su preparación y usos de la misma para el control glucémico mejorado en un paciente

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de SGLT-2 como ingrediente farmacéutico activo. Además, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende tal composición farmacéutica. Además, la invención se refiere a un proceso para la preparación de tal forma de dosificación farmacéutica.

10 **Antecedentes de la invención**

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor que, debido a la alta frecuencia de las complicaciones, conduce a una reducción significativa de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, la diabetes de tipo 2 es, en la actualidad, la causa más frecuente de la pérdida de visión de aparición en la vida adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de la diabetes de tipo 2 está asociada con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 finalmente no responden a la terapia oral y se hacen dependientes de insulina, necesitando inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de la glucosa.

20 El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study; "Estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido") demostró que un tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina producía sólo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c de ~0,9 %). Además, incluso en pacientes dentro del brazo de tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioraba significativamente a lo largo del tiempo y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células β . De forma importante, el tratamiento intensivo no se asoció con una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares, es decir, eventos cardiovasculares. Por lo tanto, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 siguen siendo tratados inadecuadamente, en parte debido a las limitaciones en la eficacia a largo plazo, la tolerabilidad y el inconveniente de la dosificación de las terapias antihiper glucémicas existentes.

30 Los fármacos antidiabéticos orales usados convencionalmente en terapia (tal como, p. ej., terapia de primera o segunda línea y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o añadida)) incluyen, sin estar restringidos a los mismos, metformina, sulfonilureas, tiazolidinodionas, glinidas e inhibidores de la α -glucosidasa.

La alta incidencia de fracaso terapéutico es una contribución principal a la alta tasa de complicaciones asociadas con la hiperglucemia o daños crónicos a largo plazo (incluyendo complicaciones micro y macrovasculares tales como, p. ej., nefropatía, retinopatía o neuropatía diabética o complicaciones cardiovasculares) en pacientes con diabetes de tipo 2.

35 Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia en relación con el control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y que al mismo tiempo muestren un mejor perfil de seguridad.

40 Los inhibidores de SGLT2 representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2. El derivado de benceno sustituido con glucopiranosil se describe en la técnica anterior como inhibidores de SGLT2, por ejemplo, en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en la orina y como medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

45 La filtración renal y la recaptación de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a la concentración de la glucosa plasmática en estado estacionario y, por lo tanto, pueden servir como un objetivo antidiabético. La recaptación de glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón tiene lugar a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (los SGLT, por sus siglas en inglés) localizados en las membranas de borde en cepillo de los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Existen al menos 3 isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión, así como en sus propiedades fisicoquímicas. El SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 se expresa además en otros tejidos, como el intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Se ha descubierto que el SGLT3 es un detector de glucosa en células intersticiales del intestino, sin ninguna función transportadora. Potencialmente, otros genes relacionados, pero aún no caracterizados, pueden contribuir también a la recaptación renal de la glucosa. En la normoglucemia, la glucosa es completamente reabsorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura con concentraciones de glucosa mayores de

10 mM, dando como resultado la glucosuria ("diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede disminuirse mediante la inhibición de SGLT2. Se ha mostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina, que la inhibición de SGLT inhibirá parcialmente la recaptación de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre, conduciendo a una disminución en la concentración de glucosa sanguínea y a la glucosuria.

5 **Objetivo de la presente invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 que evite o reduzca la fijación durante el proceso de producción de la composición.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 que evite o reduzca la formación de películas durante el proceso de producción de la composición.

10 Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 que tenga un tiempo de disgregación corto, que presente buenas propiedades de disolución y/o que permita una alta biodisponibilidad del inhibidor de SGLT-2 en un paciente.

15 Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 que presente una alta uniformidad de contenido y/o que permita una producción eficaz con respecto al tiempo y al coste de las formas de dosificación farmacéuticas.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT2, con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular de diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG) y/o hiperglucemia, que tenga propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o físico-químicas buenas a muy buenas.

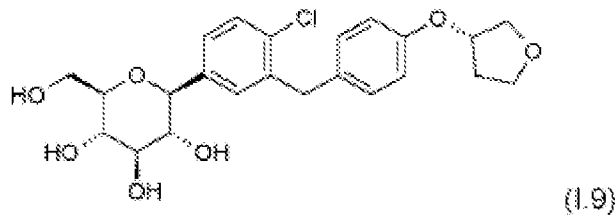
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que sea eficaz en coste y/o tiempo.

Otros objetos de la presente invención serán obvios para el experto en la técnica a partir de la anterior descripción y en lo sucesivo y por los ejemplos.

25 **Sumario de la invención**

30 Las realizaciones anteriores y posteriores de la presente memoria se aplican como realizaciones de acuerdo con la invención siempre que estén abarcadas por las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones anteriores y posteriores de la presente memoria no abarcadas por las reivindicaciones adjuntas se aplican como realizaciones de acuerdo con esta divulgación. Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren al compuesto particular o composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento del paciente.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno de la fórmula (I.9),



35 en donde la distribución del tamaño de partícula del compuesto de la fórmula (I.9) en dicha composición es $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ y $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser, y en donde dicho compuesto de la fórmula (I.9) representa del 1,0 % al 20 % del peso de dicha composición. En un aspecto adicional de la presente invención, la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes, en particular uno o más diluyentes, y/o uno o más disgregantes. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende además uno o más aglutinantes. En un aspecto, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica sólida, por ejemplo, una composición farmacéutica sólida para administración oral.

Incluso más preferiblemente, el ingrediente activo representa del 2,0 % al 15 % del peso de la composición farmacéutica.

45 Dentro del alcance de la presente invención, se ha encontrado que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 como ingrediente farmacéutico activo con una distribución de tamaños de partícula de $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, en particular con una distribución de tamaños de partícula de $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$, muestra un perfil de disolución ventajoso y/o una buena biodisponibilidad y permite una alta uniformidad de contenido y una producción

eficaz con respecto al tiempo y coste de las formas de dosificación farmacéuticas.

5 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 como ingrediente farmacéutico activo y uno o más excipientes, en donde el ingrediente activo tiene una distribución de tamaños de partícula de $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ y $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, determinada en volumen por el método de difracción láser.

10 En una realización, la relación de disgregante(s) a aglutinante(s) en una composición de la presente invención está entre 1,5:3,5 y 1:1. En una realización, un disgregante en la composición farmacéutica es la croscarmelosa sódica. En una realización, un aglutinante en la composición farmacéutica es la hidroxipropilcelulosa. En una realización, un diluyente en la composición farmacéutica es lactosa monohidratada o celulosa microcristalina. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un antiapelmazante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o talco. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un lubricante.

15 En una realización, un aglutinante en una composición de acuerdo con la presente invención es un aglutinante con tamaño de partícula fino. En una realización, al menos el 99 % de las partículas del aglutinante (en peso) son de $250 \mu\text{m}$ o más pequeñas. En una realización, al menos el 99,5 % de las partículas del aglutinante (en peso) son de $250 \mu\text{m}$ o más pequeñas. En una realización, el 99,9 % de las partículas del aglutinante (en peso) pasan a través de un tamiz con tamaño de malla de 60, es decir, son de $250 \mu\text{m}$ o más pequeñas.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación, por ejemplo, un comprimido, que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

20 En las cuatro formas de dosificación descritas posteriormente en la presente memoria, la cantidad del ingrediente activo que es el compuesto de la fórmula (1.9) puede elegirse dentro de los rangos dados con la limitación de que no exceda el rango del 1,0 % al 20 % del peso de la composición de acuerdo con la invención.

En una realización, la forma de dosificación, por ejemplo, comprimido, comprende:

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Uno o más Diluyente(s)	65-90
Uno o más Aglutinantes	1-5
Uno o más Disgregantes	1-3
Opcionalmente Aditivos adicionales	hasta 100 %

25 En otra realización, la forma de dosificación, por ejemplo, comprimido, comprende:

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Uno o más Diluyente(s)	65-93
Uno o más Aglutinantes	1-5
Uno o más Disgregantes	1-4
Opcionalmente Aditivos adicionales	hasta 100 %

En una realización, la forma de dosificación, por ejemplo, comprimido, comprende por mg de forma de dosificación:

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Lactosa monohidratada	35-90
Celulosa microcristalina	0-30
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-3

Opcionalmente Aditivos adicionales	hasta 100 %
------------------------------------	-------------

En otra realización, la forma de dosificación, por ejemplo, comprimido, comprende por mg de forma de dosificación:

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Lactosa monohidratada	28-70
Celulosa microcristalina	20-50
Hidroxipropilcelulosa	1 -5
Croscarmelosa de sodio	1 -4
Opcionalmente Aditivos adicionales	hasta 100 %

5 En una realización, la forma de dosificación, por ejemplo, comprimido, comprende además un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, por ejemplo, en una concentración del 0,25-2 %.

En una realización, la forma de dosificación, por ejemplo, comprimido, comprende además un antiapelmazante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, en una concentración del 0,25-2 %.

10 Una forma de dosificación, por ejemplo, comprimido, de acuerdo con la invención puede estar recubierta de película. Típicamente, un recubrimiento pelicular representa el 2-5 % en peso de la composición total y comprende preferiblemente un agente formador de película, un plastificante, un antiapelmazante y opcionalmente uno o más pigmentos. Un ejemplo de composición de recubrimiento puede comprender hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y opcionalmente óxido de hierro, incluyendo óxido de hierro rojo y/o amarillo.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso de granulación húmeda para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde dicho proceso comprende las etapas de:

- (1) Premezclado del ingrediente activo y la porción principal de los excipientes incluyendo el aglutinante en un mezclador para obtener una premezcla;
- (2) granulación de la premezcla de la etapa (1) por adición del líquido de granulación, preferiblemente agua purificada;
- 20 (3) secado de los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluidizado o en una estufa de secado;
- (4) opcionalmente tamizado en seco de los gránulos secos de la etapa (3);
- (5) mezclado de los gránulos secos de la etapa (4) con los excipientes restantes como antiapelmazante y lubricante, en un mezclador para obtener la mezcla final;
- 25 (6) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (5) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
- (7) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (6) con un recubrimiento no funcional.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso de compresión directa para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde dicho proceso comprende las etapas de:

- 30 (1) Premezclado del ingrediente activo y la porción principal de los excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;
- (2) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;
- 35 (3) mezclado de la premezcla de la etapa (1) o (2) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición de los excipientes restantes a la mezcla y continuando con el mezclado;
- (4) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (3) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;

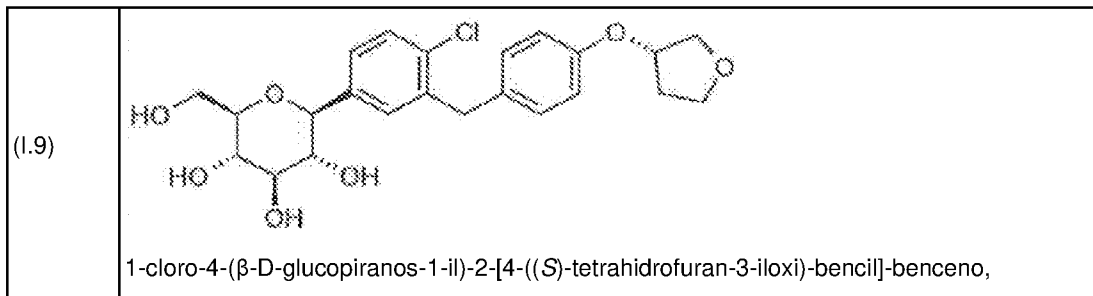
- (5) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (4) con un recubrimiento no funcional.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso de granulación en seco para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde dicho proceso comprende las etapas de:

- 5 (1) mezclado del ingrediente activo con todos o una parte de los excipientes en un mezclador;
- (2) compactación de la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;
- (3) reducción de las tiras obtenidas durante la etapa (2) a gránulos, preferiblemente pequeños gránulos, mediante unas etapas de trituración o tamizado adecuadas;
- 10 (4) opcionalmente mezclado de los gránulos de la etapa (3) con los excipientes restantes en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (5) formación de comprimidos de los gránulos de la etapa (3) o la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir los núcleos de comprimidos;
- (6) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (5) con un recubrimiento no funcional.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica obtenible por el proceso anterior.

El inhibidor de SGLT2 es el compuesto (I.9):



20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención permiten una uniformidad de contenido alta y una producción eficaz con respecto al tiempo y al coste de las formas de dosificación farmacéuticas, tales como comprimidos y cápsulas. Además, en una realización, estas formas farmacéuticas son en particular comprimidos.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En un aspecto, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención son una forma de dosificación farmacéutica sólida, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica sólida para administración oral.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende uno o más procesos de granulación en donde se granula el ingrediente farmacéutico activo junto con uno o más excipientes.

30 En otro aspecto, una composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, presenta un perfil farmacocinético distintivo después de la administración a un sujeto, en particular después de la administración a un ser humano, como se describe más adelante en la presente memoria.

35 Se puede encontrar que se puede usar ventajosamente una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 como se define posteriormente en la presente memoria para prevenir, disminuir su progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en los pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y de los estados de enfermedad cercanos.

40 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), glucemia alterada en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucemia plasmática en ayunas, glucosa plasmática posprandial y/o hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

- 5 La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede tener también valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o invertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

Mediante el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, se puede conseguir una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesitan, también pueden tratarse las afecciones y/o enfermedades relacionadas con o causadas por un aumento del nivel de glucemia.

- 15 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar su progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, pie diabético, arteriosclerosis, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, apoplejía, enfermedad arterial periférica oclusiva, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, trastorno del ritmo cardíaco y restenosis vascular, en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención. En particular, se puede tratar uno o más aspectos de la nefropatía diabética tales como: hiperperusión, proteinuria y albuminuria, ralentizar su progresión o retrasar o prevenir su comienzo. El término "isquemia de tejidos" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, curación dificultosa de heridas y
20
25 úlcera diabética. Los términos "enfermedades micro y macrovasculares" y "complicaciones micro y macrovasculares" se usan de manera indistinta en esta solicitud.

Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y debido a la actividad del inhibidor de SGLT2, los niveles de glucemia excesivos no se convierten en formas de almacenamiento insolubles, tales como grasa, sino que se excretan por medio de la orina del paciente. Por lo tanto, como resultado
30 no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción en el peso corporal.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para reducir el peso corporal o prevenir un aumento de peso corporal o facilitar la reducción del peso corporal en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

- 35 El efecto farmacológico del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, es independiente de insulina. Por lo tanto, es posible una mejora del control glucémico sin una carga adicional sobre las células beta pancreáticas. Mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede retardarse o prevenirse la degeneración de las células beta y el deterioro de la funcionalidad de las células beta tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, puede
40 mejorarse o restablecerse la funcionalidad de las células pancreáticas y aumentar el número y el tamaño de células beta pancreáticas. Puede mostrarse que el estado de diferenciación e hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia puede normalizarse por tratamiento con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente una
45 composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, puede reducirse o inhibirse una acumulación anómala de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente un inhibidor de SGLT2 como se definió anteriormente en la presente memoria y como se define posteriormente en la presente memoria. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen
50 a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente del grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

Como resultado del mismo, otro aspecto de la divulgación proporciona un método para mantener y/o mejorar la

sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

5 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona el uso de una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención para la fabricación de un medicamento para:

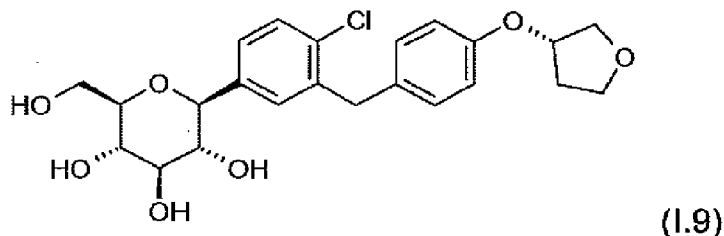
- prevenir, ralentizar su progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucemia en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
- 10 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión desde una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucemia (IFG), la resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- 15 - prevenir, ralentizar su progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como la nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejido, pie diabético, arteriosclerosis, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad arterial periférica oclusiva, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y
- 20 restenosis vascular; o
- reducir el peso corporal o prevenir un aumento en el peso corporal o facilitar una reducción en el peso corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- 25 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática; o
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;

30 en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra el inhibidor de SGLT2, como se definió anteriormente en la presente memoria y se define posteriormente en la presente memoria.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona el uso de una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención de acuerdo con la presente invención para la preparación de un medicamento por un método terapéutico y preventivo como se describió anteriormente en la presente memoria y se describe posteriormente en la presente memoria

35 De acuerdo con esto, la presente divulgación proporciona:

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),

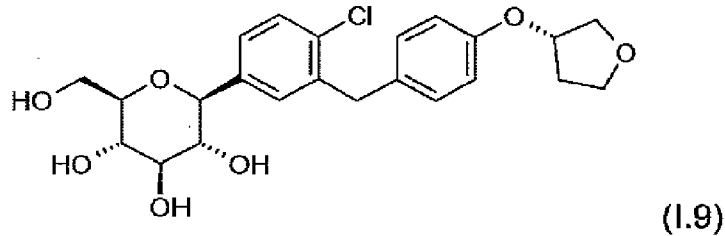


que, cuando se administra a un ser humano en ayunas:

- a. a una dosis de 2,5 mg presenta:
 - 40 i. una $C_{\text{máx}}$ de 40,3 a 96,3 nmoles/L; y
 - ii. una AUC de 283 a 677 nmoles*h/L; y/o
- b. a una dosis de 5,0 mg presenta:

- i. una $C_{\text{máx}}$ de 123 a 230 nmoles/L; y
 - ii. una AUC de 1.000 a 1.310 nmoles*h/L; y/o
- c. a una dosis de 10,0 mg presenta:
- i. una $C_{\text{máx}}$ de 143 a 796 nmoles/L; y
 - ii. una AUC de 1.170 a 3.190 nmoles*h/L; y/o
- d. a una dosis de 25,0 mg presenta:
- i. una $C_{\text{máx}}$ de 334 a 1.030 nmoles/L; y
 - ii. una AUC de 2.660 a 7.640 nmoles*h/L; y/o
- e. a una dosis de 50,0 mg presenta:
- i. una $C_{\text{máx}}$ de 722 a 2.020 nmoles/L; y
 - ii. una AUC de 6.450 a 14.100 nmoles*h/L;

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



que, cuando se administra a un ser humano en ayunas:

- a. a una dosis de 2,5 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 52,9 a 66,6 nmoles/L; y
 - ii. una AUC media geométrica de 394 a 468 nmoles*h/L; y/o
- b. a una dosis de 10,0 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 221 a 372 nmoles/L; y
 - ii. una AUC media geométrica de 1.690 a 2.660 nmoles*h/L; y/o
- c. a una dosis de 25,0 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 490 a 709 nmoles/L; y
 - ii. una AUC media geométrica de 3.750 a 6.130 nmoles*h/L; y/o
- d. a una dosis de 50,0 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 1.080 a 1,140 nmoles/L; y
 - ii. una AUC media geométrica de 8.310 a 8.460 nmoles*h/L.

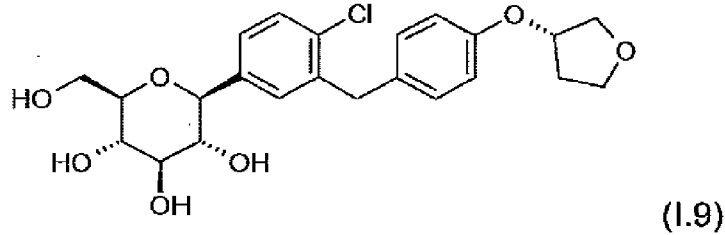
Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9), que, cuando se administra a un ser humano en ayunas como:

- a. una dosis única de 2,5 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ de 42,8 a 81,2 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{0-\text{inf}}$ de 326 a 631 nmoles*h/L; y/o
- b. una dosis única de 5,0 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ de 123 a 230 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{0-\text{inf}}$ de 1.000 a 1.310 nmoles*h/L; y/o

- c. una dosis única de 10,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x}$ de 143 a 796 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_{0-inf} de 1.170 a 3.190 nmoles*h/L; y/o
- d. una dosis única de 25,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x}$ de 334 a 1.030 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_{0-inf} de 2.660 a 7.170 nmoles*h/L; y/o
- 5 e. una dosis única de 50,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x}$ de 722 a 2.020 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_{0-inf} de 6.450 a 14.100 nmoles*h/L.
- 10 Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9), que, cuando se administra a un ser humano en ayunas como:
- a. una dosis única de 2,5 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 52,9 a 61,3 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_{0-inf} media geométrica de 394 a 468 nmoles*h/L; y/o
- 15 b. una dosis única de 10,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 221 a 372 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_{0-inf} media geométrica de 1.690 a 2.660 nmoles*h/L; y/o
- c. una dosis única de 25,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 490 a 709 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_{0-inf} media geométrica de 3.750 a 6.130 nmoles*h/L; y/o
- 20 d. una dosis única de 50,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 1.080 a 1.140 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_{0-inf} media geométrica de 8.310 a 8.460 nmoles*h/L.
- 25 Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9), que, cuando se administra a un ser humano en ayunas:
- a. en dosis múltiples de 2,5 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x,ss}$ de 40,3 a 96,3 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{\tau,ss}$ de 283 a 677 nmoles*h/L; y/o
- b. en dosis múltiples de 10,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x,ss}$ de 166 a 479 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{\tau,ss}$ de 1.350 a 2.600 nmoles*h/L; y/o
- 30 c. en dosis múltiples de 25,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x,ss}$ de 443 a 907 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{\tau,ss}$ de 2.790 a 7.640 nmoles*h/L.
- 35 Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9), que, cuando se administra a un ser humano en ayunas:
- a. en dosis múltiples de 10,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x,ss}$ media geométrica de 252 a 272 nmoles/L; y

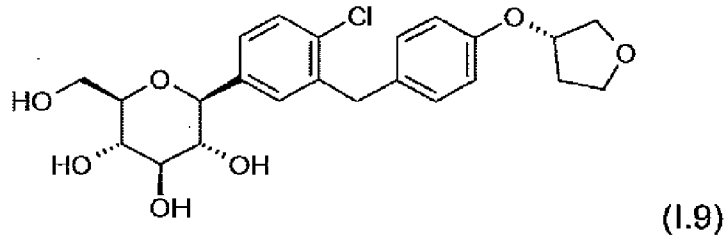
- ii. una $AUC_{\tau,ss}$ media geométrica de \square 1.850 a 2.000 nmoles*h/L; y/o
- b. en dosis múltiples de 25,0 mg presenta:
 - i. una $C_{m\acute{a}x,ss}$ media geométrica de 622 a 676 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{\tau,ss}$ media geométrica de 4.640 a 4.890 nmoles*h/L.

5 Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



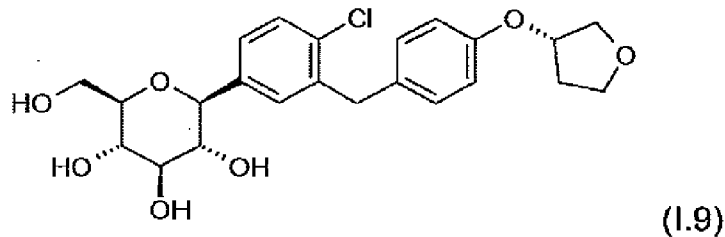
10 que, cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis, de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 306 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9).

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



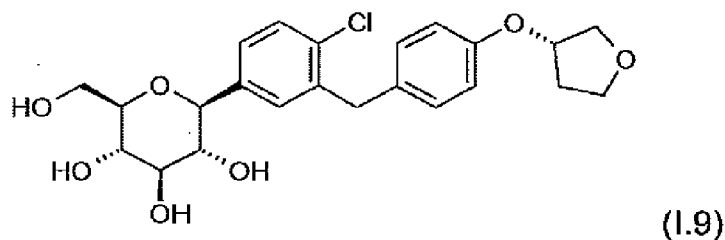
15 que, cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis, de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 306 nmol*h/L/mg sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9).

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



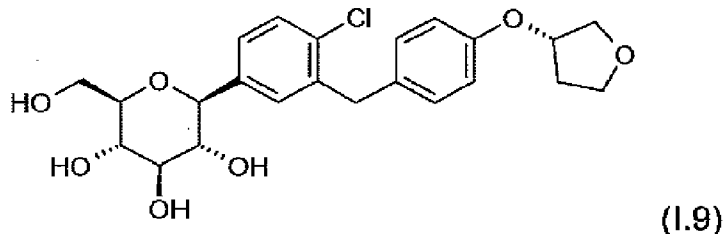
20 que, cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9).

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



que, cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 nmol*h/L/mg sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9).

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),

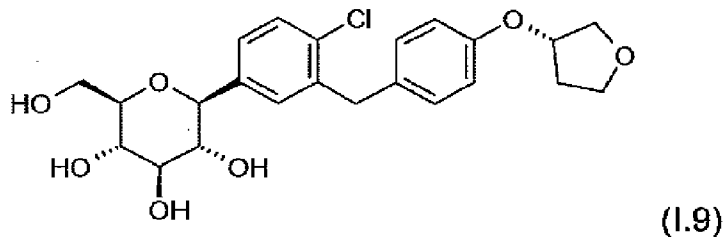


5

que, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis, de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 287 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9) cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única.

10

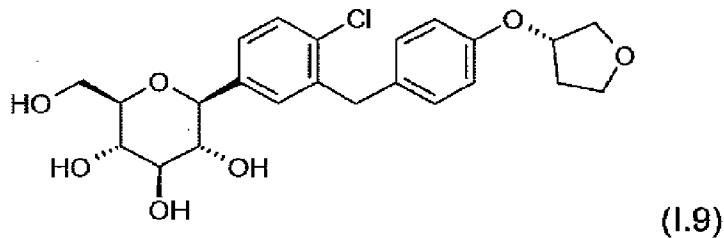
Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



15

que, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 287 nmol*h/L/mg sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9).

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),

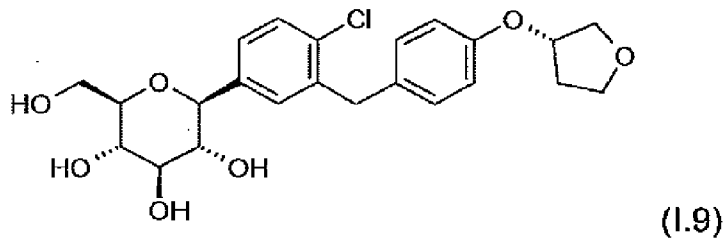


20

que, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 nmol*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9) cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única.

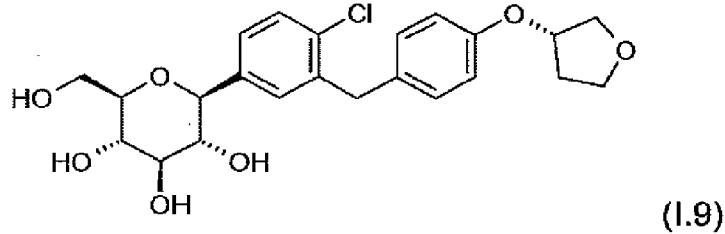
25

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



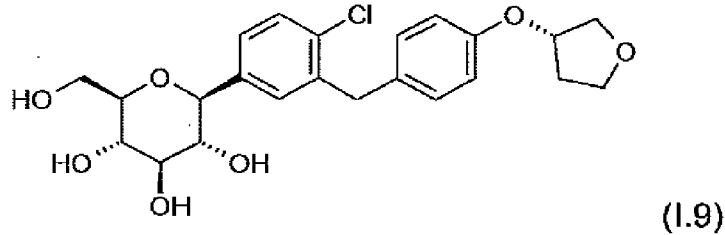
que, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{\max, \text{norm}}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 $\text{nmol}\cdot\text{h}/\text{L}/\text{mg}$ sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9).

- 5 Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



- 10 que, cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples presenta una $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ normalizada para la dosis, de 16 a 48 nmoles/L/mg; y una $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ normalizada para la dosis de 112 a 306 $\text{nmoles}\cdot\text{h}/\text{L}/\text{mg}$. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ normalizada para la dosis y dicha $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 25 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9) cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples.

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I.9),



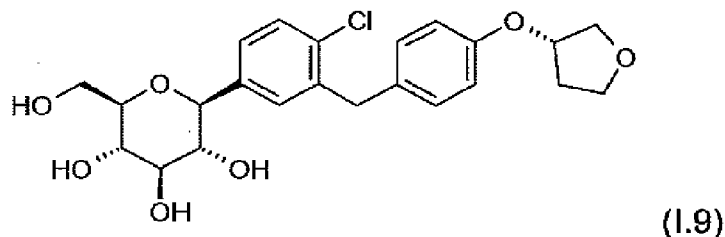
- 15 que, cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples presenta una $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ media geométrica normalizada para la dosis, de 25 a 27 nmoles/L/mg; y una $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ media geométrica normalizada para la dosis de 184 a 200 $\text{nmoles}\cdot\text{h}/\text{L}/\text{mg}$. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ media geométrica normalizada para la dosis y dicha $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ media geométrica normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 25 mg de dicho compuesto de la fórmula (I.9) cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples.

- 20 Se divulga una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde la distribución del tamaño de partícula en dicha composición es $X_{90} < 200 \mu\text{m}$.

Se divulga una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicho compuesto de la fórmula (I.9) representa el 25 % o menos del peso de dicha composición.

La presente invención proporciona:

- 25 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno de la fórmula (I.9),



- 30 en donde la distribución del tamaño de partícula del compuesto es $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser, y en donde dicho compuesto de la fórmula (I.9) representa del 1,0 % al 20 % del peso de dicha composición

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicha composición comprende una forma cristalina (I.9X) de dicho compuesto de la fórmula (I.9).

ES 2 982 194 T3

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicha composición comprende un disgregante y un aglutinante, en donde la relación de dicho disgregante a dicho aglutinante está entre 1,5 : 3,5 y 1 : 1 (peso/peso).

5 Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde al menos el 99 % de las partículas de dicho aglutinante (en peso) son de 250 µm o más pequeñas.

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicho aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

10 Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicha composición se obtiene mediante granulación húmeda de alto cizallamiento, en donde dicha composición comprende además un diluyente, en donde 5-20 % (en peso) de dicho diluyente se añade a dicha composición como una adición seca después de dicha granulación húmeda.

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicho diluyente es celulosa microcristalina.

15 Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicha granulación húmeda de alto cizallamiento comprende las etapas de:

- (1) Premezclado del compuesto de la fórmula (I.9) y la porción principal de los excipientes incluyendo el aglutinante en un mezclador para obtener una premezcla;
- (2) granulación de la premezcla de la etapa (1) por adición del líquido de granulación, preferiblemente agua;
- (3) secado de los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluidizado o en una estufa de secado;
- 20 (4) opcionalmente tamizado en seco de los gránulos secos de la etapa (3);
- (5) mezclado de los gránulos secos de la etapa (4) con los excipientes restantes como antiapelmazante y lubricante, en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (6) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (5) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
- 25 (7) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (6) con un recubrimiento de película.

En las dos composiciones farmacéuticas como se describe posteriormente en la presente memoria, la cantidad del compuesto de la fórmula (I.9) puede elegirse dentro de los rangos dados con la limitación de que no exceda el rango del 1,0 % al 20 % del peso de la composición de acuerdo con la invención.

30 Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicha composición comprende:

	Cantidad (% en peso)
el compuesto de la fórmula (I.9)	0,5-25
uno o más diluyentes	65-93
uno o más aglutinantes	1-5
uno o más disgregantes	1-4
opcionalmente uno o más aditivos adicionales	hasta 100 %

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicha composición comprende:

	Cantidad (% en peso)
el compuesto de la fórmula (I.9)	0,5-25
Lactosa monohidratada	28-70
Celulosa microcristalina	20-50
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-4
Aditivos adicionales	hasta 100 %

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, que además comprende uno o más lubricantes.

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.

5 Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, que además comprende uno o más antiapelmazantes.

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicho antiapelmazante es dióxido de silicio coloidal.

Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, que además comprende uno o más revestimientos de película.

10 Una composición farmacéutica como se proporciona anteriormente, en donde dicho revestimiento de película se aplica a una concentración del 1-5 % y comprende hipromelosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxidos de hierro y opcionalmente colorantes adicionales.

Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cualquiera de las composiciones farmacéuticas proporcionadas anteriormente. Por ejemplo, la forma de dosificación farmacéutica es un comprimido.

15 Un proceso de granulación húmeda para preparar una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende un compuesto de la fórmula (I.9) y uno o más excipientes, en donde dicho proceso comprende las etapas de

(1) Premezclado de dicho compuesto de la fórmula (I.9) y la porción principal de los excipientes incluyendo un aglutinante en un mezclador para obtener una premezcla;

20 (2) granulación de la premezcla de la etapa (1) por adición de un líquido de granulación, preferiblemente agua;

(3) secado de los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluidizado o en una estufa de secado;

(4) opcionalmente tamizado en seco de los gránulos secos de la etapa (3);

25 (5) mezclado de los gránulos secos de la etapa (4) con los excipientes restantes en un mezclador para obtener la mezcla final;

(6) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (5) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;

(7) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (6) con un recubrimiento de película.

30 En una realización, al menos el 99 % de las partículas de dicho aglutinante (en peso) son de 250 μm o más pequeñas. En una realización, los excipientes en dicha etapa (1) incluyen también un diluyente, en donde el 80-95% (en peso) del diluyente se premezcla con el compuesto de la fórmula (I.9) en la etapa (1) y el 5-20% (en peso) del diluyente se añade a dicha composición como una adición seca en la etapa (5).

35 Un proceso de compresión directa para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende un compuesto de la fórmula (I.9) y uno o más excipientes, en donde dicho proceso comprende las etapas de:

(1) Premezclado de dicho compuesto de la fórmula (I.9) y la porción principal de los excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;

40 (2) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;

(3) mezclado de la premezcla de la etapa (1) o (2) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición de los excipientes restantes a la mezcla y continuando con el mezclado;

(4) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (3) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;

45 (5) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (4) con un recubrimiento de película.

Un proceso de granulación seca para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende un compuesto de la fórmula (I.9) y uno o más excipientes, en donde dicho proceso comprende las

etapas de:

- (1) mezclado de dicho compuesto de la fórmula (1.9) con todo o una parte de los excipientes en un mezclador;
- (2) compactación de la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;
- 5 (3) reducción de las tiras obtenidas durante la etapa (2) a gránulos mediante etapas de trituración o tamizado adecuadas;
- (4) opcionalmente mezclado de los gránulos de la etapa (3) con los excipientes restantes en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (5) formación de comprimidos de los gránulos de la etapa (3) o la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir los núcleos de comprimidos;
- 10 (6) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (5) con un recubrimiento de película.

Definiciones

15 El término "**ingrediente activo**" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención significa el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención. Un "ingrediente activo" también se refiere a veces en la presente memoria como una "sustancia activa".

El término "**índice de masa corporal**" o "**IMC**" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, de forma que el IMC tiene unidades de kg/m².

El término "**sobrepeso**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC mayor de o de 25 kg/m² y menor de 30 kg/m². Las terminologías "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.

20 El término "**obesidad**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual a o mayor de 30 kg/m². Según una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse como sigue: el término "obesidad de clase I" es la afección en la que el IMC es igual a o mayor de 30 kg/m², pero menor de 35 kg/m²; el término "obesidad de clase II" es la afección en la que el IMC es igual a o mayor de 35 kg/m², pero menor de 40 kg/m²; el término "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual a o mayor de 40 kg/m².

25 El término "**obesidad visceral**" se define como la afección en la que se mide una proporción de cintura a cadera mayor de o igual a 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

30 El término "**obesidad abdominal**" se define, normalmente, como la afección en la que la circunferencia de cintura es > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y es > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, p. ej., el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

35 El término "**euglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal, mayor de 70 mg/dL (3,89 mmoles/L) y menor de 110 mg/dL (6,11 mmoles/L). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

El término "**hiperglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, mayor de 110 mg/dl (6,11 mmoles/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

40 El término "**hipoglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal de 60 a 115 mg/dl (de 3,3 a 6,3 mmoles/l).

El término "**hiperglucemia posprandial**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o de glucosa sérica a las 2 horas, mayor de 200 mg/dl (11,11 mmoles/l).

45 El término "**alteración de la glucemia en ayunas**" o "**IFG**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o una concentración de glucosa sérica en ayunas en un intervalo de 100 a 125 mg/dl (es decir, de 5,6 a 6,9 mmoles/l), en particular mayor de 110 mg/dl y menor de 126 mg/dl (7,00 mmoles/l). Un sujeto con "glucosa en ayunas normal" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor de 100 mg/dl, es decir, menor de 5,6 mmoles/l.

50 El término "**alteración de la tolerancia a la glucosa**" o "**IGT**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en la sangre posprandial o una concentración de glucosa en suero, a las 2 horas, mayor de 140 mg/dl (7,78 mmoles/l) y menor de 200 mg/dl (11,11 mmoles/l). La alteración de la tolerancia a la

glucosa, es decir, la concentración de glucosa en la sangre posprandial o de glucosa en suero a las 2 horas, puede medirse como el nivel de azúcar en la sangre en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después del ayuno. Un sujeto con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o de glucosa sérica, a las 2 horas, menor de 140 mg/dl (7,78 mmoles/l).

- 5 El término “**hiperinsulinemia**” se define como la afección en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o plasma, en ayunas o posprandial, elevada por encima de lo normal, teniendo los individuos delgados sin resistencia a la insulina una relación entre cintura y cadera < 1,0 (para los hombres) o < 0,8 (para las mujeres).

10 Los términos "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimos y se utilizan de forma intercambiable.

15 El término “**resistencia a la insulina**” se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa, para mantener el estado euglucémico (Ford ES, *et al.*, *JAMA.*, (2002), **287**:356-9). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se determina que existe resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25º de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Un poco menos laborioso que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y, a partir de éstos, se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia hepática y periférica a la insulina.

25 Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de “valoración del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés)”, un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A, *et al.* *Diabetes Care* 2001; 24; 362-5). Se hace referencia adicional a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (*Matthews et al.*, *Diabetologia* 1985, 28:412-19), de la relación de proinsulina intacta a insulina (*Forst et al.*, *Diabetes* 2003, 52(Supl.1): A459) y a un estudio de pinzamiento euglucémico. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina pueden monitorizarse como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, *Diabet. Med.*, 1992, 9:921-928):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa en plasma en ayunas (mmoles/L)/22,5}]$$

Como norma, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, puesto que unos niveles mayores de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

35 Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG o de diabetes de tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de presencia de prediabetes. Por lo tanto, es posible que, para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto produzca síntomas clínicos.

40 Los métodos para investigar la **función de las células beta pancreáticas** son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: Una mejora de la función celular beta se puede medir, por ejemplo, mediante la determinación de un índice HOMA para la función celular beta (*Matthews et al.*, *Diabetologia* 1985, 28:412-19), la relación de proinsulina intacta a insulina (*Forst et al.*, *Diabetes* 2003, 52(Supl.1):A459), la secreción insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia a la glucosa oral o un ensayo de tolerancia al alimento, o empleando un estudio de pinzamiento hiperglucémico y/o un modelo mínimo después de un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenoso con toma de muestras frecuentes (*Stumvoll et al.*, *Eur J Clin Invest* 2001, 31:380-81).

50 El término “**prediabetes**” es la afección en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición de alteración de la tolerancia a la glucosa para incluir individuos con una glucemia en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (J. B. Meigs, *et al.*, *Diabetes*, 2003, 52: 1.475-1.484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración de insulina plasmática elevada). La base científica y médica para identificar la prediabetes como amenaza grave para la salud se expone en un Informe de Opinión titulado "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por la Asociación Americana de la Diabetes y el Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y del Riñón (*Diabetes Care*, 2002, 25: 742-749).

Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesos, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de 1º grado con un diagnóstico de IGT o IFG o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina puede confirmarse en estos individuos

calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la afección clínica en la que un individuo tiene una puntuación HOMA-IR > 4,0 o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, definido por el laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.

5 El término "**diabetes de tipo 2**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor de 125 mg/dl (6,94 mmoles/l). La medición de los valores de la glucosa en la sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético excederá 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmoles/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está ensayando después de 10-12 horas de ayuno y el nivel sanguíneo de azúcar se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel sanguíneo de azúcar antes de tomar la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, será menor de 200 mg por dl 1 hora después de tomar la glucosa y será menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está comprendido entre 140 y 200 mg, se considera una tolerancia anómala a la glucosa.

15 El término "**diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado**" incluye pacientes con un fallo secundario a los fármacos, una indicación para la terapia con insulina y un progreso a complicaciones micro y macrovasculares, p. ej., nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

20 El término "**HbA1c**" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por el experto en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Puesto que su producción depende esencialmente del nivel sanguíneo de azúcar y la vida de los eritrocitos, la HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar en sangre", refleja los niveles medios de azúcar en sangre de las 4-6 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está consistentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, < 6,5 % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí misma consigue una mejora media en el valor de HbA1c en el diabético del orden del 1,0-1,5 %. Esta reducción del valor de HbA1c no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de < 6,5 % y preferiblemente < 6 % de HbA1c.

25 El término "**control glucémico insuficiente**" o "control glucémico inadecuado" en el alcance de la presente invención significa una afección en la que los pacientes muestran valores de HbA1c por encima del 6,5 %, en particular por encima del 7,0 %, incluso más preferiblemente por encima del 7,5 %, especialmente por encima del 8 %.

30 El "**síndrome metabólico**", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica fundamental de presentar resistencia a la insulina (Laaksonen D.E., *et al.*, *Am J Epidemiol* 2002;**156**:1070-7). De acuerdo con las líneas directrices de ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001), **285**: 2.486-2.497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

- 35 1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres; o con respecto a la etnia japonesa o pacientes japoneses, se define como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres, y ≥ 90 cm en mujeres;
- 40 2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres
4. Presión sanguínea ≥ 130/85 mm Hg (SBP ≥ 130 o DBP ≥ 85)
5. Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl

45 Las definiciones de NCEP se han validado (Laaksonen DE, *et al.* *Am J Epidemiol.* (2002), **156**: 1.070-1.077). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre también pueden determinarse mediante métodos convencionales en el análisis médico y se describen, por ejemplo, en Thomas L. (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

50 De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica **hipertensión** si la presión sanguínea sistólica (SBP, por sus siglas en inglés) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP, por sus siglas en inglés) excede de un valor de 90 mm Hg. Si un paciente padece diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 130 mm Hg y reducir la presión sanguínea diastólica por debajo de 80 mm Hg.

55 El término "**inhibidor de SGLT2**" en el alcance de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I.9) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno. El término "inhibidor de SGLT2"

también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las respectivas formas cristalinas.

5 Los términos "**tratamiento**" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las afecciones de la indicación o detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las composiciones y los métodos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico a lo largo de un periodo de tiempo, así como para una terapia crónica.

10 Los términos "**tratar profilácticamente**", "tratar preventivamente" y "prevenir" se usan de forma intercambiable y comprenden un tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo, por lo tanto, dicho riesgo.

15 El término "**comprimido**" comprende comprimidos sin recubrimiento y comprimidos con uno o más recubrimientos. Además, el término "comprimido" comprende comprimidos que tienen una, dos, tres o incluso más capas y comprimidos recubiertos con prensa, en donde cada uno de los tipos de comprimidos mencionados anteriormente puede estar sin o con uno o más recubrimientos. El término "comprimido" también comprende comprimidos mini, fundidos, masticables, efervescentes y que se pueden disgregar por vía oral.

Los términos "**farmacopea**" y "**farmacopeas**" se refieren a farmacopeas clásicas tales como la "USP 31–NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopeial Convention) o la "Farmacopea Europea 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

20 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9).

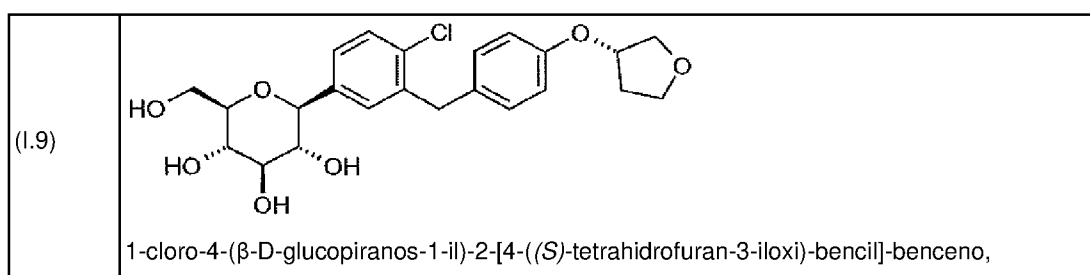
La Figura 2 muestra el análisis térmico y la determinación del punto de fusión por DSC, de la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)

La Figura 3 muestra los resultados de la administración de un compuesto de la invención a ratas ZDF.

25 Descripción detallada

Los aspectos y divulgaciones de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, los métodos y usos, se refieren al inhibidor de SGLT2 como se ha definido anteriormente en la presente memoria y como se define posteriormente en la presente memoria.

30 Se describe el compuesto de la fórmula (I) y métodos para su síntesis, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patentes: WO 2005/092877, WO 2006/117359, WO 2006/120208. El inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la invención es el compuesto (I.9)



35 De acuerdo con esta invención, debe entenderse que la definición del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo enumerado anteriormente de la fórmula (I.9) también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas del mismo y profármacos del mismo. En relación con el compuesto (I.9), en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 se describe una forma cristalina ventajosa. Esta forma cristalina posee buenas propiedades de solubilidad que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, la forma cristalina es físico-químicamente estable y, por lo tanto, proporciona buena estabilidad durante el almacenamiento de la composición farmacéutica.

40 Se puede caracterizar una forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 18,84; 20,36 y 25,21 grados 2θ (±0,1 grados 2θ), en donde dicho patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) se realiza usando radiación de CuK_{α1}.

En particular, dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 14,69, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36 y 25,21 grados 2θ (±0,1 grados 2θ), en donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando

ES 2 982 194 T3

radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

En particular, dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 14,69, 17,95, 18,43, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36, 22,71, 23,44, 24,81, 25,21 y 25,65 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

- 5 Más específicamente, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X, realizado usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), como se incluye en la Tabla 1. Son particularmente característicos los picos con una intensidad relativa I/I_0 por encima de 20.

Tabla 1: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina (I.9X) (sólo se enumeran picos hasta 30° en 2θ):

2θ [°]	valor d [Å]	Intensidad I/I_0 [%]
4,46	19,80	8
9,83	8,99	4
11,68	7,57	4
13,35	6,63	14
14,69	6,03	42
15,73	5,63	16
16,20	5,47	8
17,95	4,94	30
18,31	4,84	22
18,43	4,81	23
18,84	4,71	100
19,16	4,63	42
19,50	4,55	31
20,36	4,36	74
20,55	4,32	13
21,18	4,19	11
21,46	4,14	13
22,09	4,02	19
22,22	4,00	4
22,71	3,91	28
23,44	3,79	27
23,72	3,75	3
24,09	3,69	3
24,33	3,66	7
24,81	3,59	24
25,21	3,53	46
25,65	3,47	23
26,40	3,37	2
26,85	3,32	8
27,26	3,27	17
27,89	3,20	2

28,24	3,16	3
29,01	3,08	4
29,41	3,03	18

Incluso más específicamente, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X, realizado usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a 2θ grados ($\pm 0,1$ grados 2θ) como se muestra en la Figura 1.

- 5 Además, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente $149\text{ }^\circ\text{C} \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min). La curva DSC obtenida se muestra en la Figura 2.

10 Se registran los patrones de difracción de polvo de rayos X dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE-STADI P en modo de transmisión equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación de $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056\text{ \AA}$, 40 kV , 40 mA). En la Tabla 1 anterior, los valores " 2θ [°]" indican el ángulo de difracción en grados y los valores " d [Å]" indican las distancias especificadas en Å entre los planos de la red cristalina. La intensidad mostrada en la Figura 1 se da en unidades de cps (cuentas por segundo).

15 Para permitir un error experimental, se deberían considerar los valores 2θ descritos anteriormente, precisos a $\pm 0,1$ grados 2θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2θ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto (I.9) es la forma cristalina de acuerdo con la invención, un valor 2θ que se observe experimentalmente para la muestra debe considerarse idéntico a un valor característico descrito anteriormente si está dentro del intervalo de $\pm 0,1$ grados 2θ del valor característico, en particular si está dentro del intervalo de $\pm 0,05$ grados 2θ del valor característico.

20 El punto de fusión se determina por DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido, por sus siglas en inglés) usando un DSC 821 (Mettler Toledo).

25 En una realización, una composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende el compuesto (I.9), en el que al menos el 50 % en peso del compuesto (I.9) está en forma de su forma cristalina (I.9X) como se definió anteriormente en la presente memoria. Preferiblemente, en dicha composición o forma de dosificación farmacéutica al menos el 80 % en peso, más preferiblemente al menos el 90 % en peso del compuesto (I.9) está en forma de su forma cristalina (I.9X) como se definió anteriormente en la presente memoria.

30 Con respecto a los ingredientes farmacéuticos activos, se puede encontrar que las propiedades de disolución de la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica se ven afectadas *inter alia* por el tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula del respectivo ingrediente farmacéutico activo. En la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, los ingredientes farmacéuticos activos presentan preferiblemente una distribución de tamaños de partícula de manera que al menos el 90 % de las respectivas partículas de ingredientes farmacéuticos activos, con respecto a la distribución en volumen, presenta un tamaño de partícula de $5\text{ }\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\text{ }\mu\text{m}$ en donde la distribución de tamaños de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser.

35 En particular, con respecto al compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X), se encontró que el tamaño de partícula, en particular el tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula, influye en la aptitud para ser elaborado, en particular que partículas demasiado pequeñas, especialmente demasiadas partículas muy pequeñas, (por ejemplo denominadas "finos", es decir, partículas que son más pequeñas de $63\text{ }\mu\text{m}$) influyen en la aptitud para su elaboración por fijación o formación de películas durante la formación de comprimidos. Por otra parte, demasiadas partículas grandes afectan negativamente a las propiedades de disolución de la composición farmacéutica y la forma de dosificación y así la biodisponibilidad. En lo siguiente, se describen intervalos preferidos de la distribución de tamaños de partícula.

40 Por lo tanto, en un aspecto, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, el compuesto (I.9), preferiblemente su forma cristalina (I.9X), presenta preferiblemente una distribución de tamaños de partícula (en volumen) de manera que al menos el 90 % del respectivo ingrediente farmacéutico activo tenga un tamaño de tamaño de partículas incluso más preferiblemente $10\text{ }\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\text{ }\mu\text{m}$. Un ejemplo preferido es $20\text{ }\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50\text{ }\mu\text{m}$. Otro tamaño de partículas de acuerdo con la presente invención es $10\text{ }\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 75\text{ }\mu\text{m}$.

45 Además, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención el compuesto (I.9), preferiblemente su forma cristalina (I.9X), presenta preferiblemente una distribución de tamaños de partícula (en volumen) de manera que $X_{50} \leq 90\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{50} \leq 75\text{ }\mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $X_{50} \leq 50\text{ }\mu\text{m}$, lo más preferiblemente $X_{50} \leq 40\text{ }\mu\text{m}$. Además, la distribución de tamaños de partícula es preferiblemente de manera que $X_{50} \geq 1\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{50} \geq 5\text{ }\mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $X_{50} \geq 8\text{ }\mu\text{m}$. Por lo tanto,

las distribuciones de tamaños de partícula preferidas son de manera que $1 \mu\text{m} \leq X50 \leq 90 \mu\text{m}$, particularmente $1 \mu\text{m} \leq X50 \leq 75 \mu\text{m}$, más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X50 \leq 75 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X50 \leq 50 \mu\text{m}$. Un ejemplo preferido es $8 \mu\text{m} \leq X50 \leq 40 \mu\text{m}$.

5 Además, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, el compuesto (I.9), preferiblemente su forma cristalina (I.9X), presenta preferiblemente una distribución de tamaños de partícula (en volumen) de manera que $X10 \geq 0,1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X10 \geq 0,5 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $X10 \geq 1 \mu\text{m}$, en particular $X10 \geq 2 \mu\text{m}$. Además, la distribución de tamaños de partícula es preferiblemente de manera que $X10 \leq 10 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X10 \leq 5 \mu\text{m}$. Por lo tanto, las distribuciones de tamaños de partícula, preferidas, son de manera que $0,5 \mu\text{m} \leq X10 \leq 10 \mu\text{m}$, particularmente $1 \mu\text{m} \leq X10 \leq 5 \mu\text{m}$.

10 Por lo tanto, una composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con esta invención se puede caracterizar preferiblemente por las distribuciones de tamaños de partícula especificadas anteriormente X90, X50 y/o X10 o la siguiente realización:

Realización	el compuesto (I.9)
4	$10 \mu\text{m} \leq X90 \leq 100 \mu\text{m}$

15 El valor X90 se refiere al valor del 90 % de la distribución por volumen medida utilizando un difractor láser. En otras palabras, para los fines de la presente invención, el valor X90 indica el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 90 % de la cantidad de partículas basada en la distribución en volumen. Análogamente, el valor X50 se refiere al valor del 50 % (mediana) de la distribución por volumen medida utilizando un difractor láser. En otras palabras, para los fines de la presente invención, el valor X50 indica el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 50 % de la cantidad de partículas basada en la distribución en volumen. Análogamente, el valor X10 se refiere al valor del 10 % de la distribución por volumen medida utilizando un difractor láser. En otras palabras, para los fines de la presente invención, el valor X10 indica el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 10 % de la cantidad de partículas basada en la distribución en volumen.

20 Preferiblemente, todos los valores X90, X50, X10 anteriores en la presente memoria y posteriores en la presente memoria son en volumen y se determinan por el método de difracción por láser, en particular dispersión de luz láser de ángulo bajo, es decir, difracción de Fraunhofer. Se describe un ensayo preferido en la sección experimental. El método de difracción láser es sensible al volumen de una partícula y proporciona un tamaño de partícula promedio en volumen, que es equivalente al tamaño de partícula medio en peso si la densidad es constante. El experto sabe que los resultados de la determinación de la distribución de tamaños de partícula por una técnica se pueden correlacionar con la de otra técnica, por ejemplo, sobre una base empírica por experimentación de rutina. Alternativamente, la distribución de tamaños de partícula en la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica se puede determinar por microscopía, en particular microscopía electrónica o microscopía electrónica de barrido.

25 En lo siguiente, se describen con más detalle los excipientes y vehículos adecuados en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

30 Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende típicamente uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y opcionalmente uno o más aglutinantes. Algunos de los excipientes pueden tener dos o más funciones al mismo tiempo, p. ej., actúan como una carga y un aglutinante.

35 Los diluyentes adecuados (también referidos como cargas) de acuerdo con la invención son, por ejemplo, lactosa, en particular lactosa monohidratada, celulosa y derivados tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina o microcristalina solidificada, acetato de celulosa, almidones y derivados tales como almidón pregelatinizado, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, maíz esterilizable, cloruro de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, particularmente fosfato cálcico dibásico, sulfato de calcio, fosfato de dicalcio o tricalcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, azúcares y derivados tales como azúcar glasé, fructosa, sacarosa, dextratos, dextrina, D-sorbitol sulfobutil éter β -ciclodextrina, dextrosa, polidextrosa, trehalosa, maltosa, maltitol, manitol, maltodextrina, sorbitol, inulina, xilitol, eritritol, isomalt, caolín y lactitol. Son diluyentes preferidos la lactosa monohidratada y la celulosa microcristalina.

40 Los disgregantes adecuados de acuerdo con la invención son, por ejemplo, celulosa en polvo, croscovidona, croscarmelosa sódica, docusato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, silicato de magnesio y aluminio, celulosa microcristalina, polacrílina de potasio, glicolato de almidón sódico, almidón, almidón pregelatinizado en particular y almidón de maíz. Un disgregante preferido es la croscarmelosa sódica.

45 Se puede usar cualquier aglutinante empleado normalmente en composiciones farmacéuticas en el contexto de la presente invención. Los aglutinantes son, por ejemplo, polímeros naturales o parcial o totalmente sintéticos, seleccionados de goma arábiga, agar, ácido alginico, carbómeros, carmelosa sódica, carragenina, acetato-ftalato de celulosa, ceratonia, quitosán, azúcar glasé, copovidona, povidona, aceite de semilla de algodón, dextrato, dextrina, dextrosa, polidextrosa, maltodextrina, maltosa, celulosa y sus derivados, tales como celulosa microcristalina,

metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, hipromelosas (hidroxipropil metil éter de celulosa), almidón y sus derivados, tales como almidón pregelatinizado, hidroxipropilalmidón, almidón de maíz, gelatina, behenato de glicerilo, tragacanto, goma guar, aceites vegetales hidrogenados, inulina, poloxámero, policarbófilos, poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polimetacrilatos, polietilenglicoles, alginatos tales como alginato de sodio, gelatina, sacarosa, aceite de girasol, zeína así como sus derivados y mezclas. Los aglutinantes preferidos son celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa.

En un aspecto, la cantidad de partículas pequeñas se reduce por el uso de un aglutinante con tamaño de partícula fino para la preparación de la composición farmacéutica o forma de dosificación. De acuerdo con esto, en una realización, un aglutinante en una composición de acuerdo con la presente invención, es un aglutinante con tamaño de partícula fino y la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X) y un aglutinante con tamaño de partícula fino. En una realización, al menos el 99 % de las partículas del aglutinante (en peso) son de 250 µm o más pequeñas. En una realización, al menos el 99,5 % de las partículas del aglutinante son de 250 µm o más pequeñas. Por ejemplo, el aglutinante en una composición de acuerdo con la presente invención es hidroxipropilcelulosa Klucel EXF. Otro ejemplo de aglutinante con tamaño de partícula pequeño es Copovidona Kollidon VA 64 fina.

En un aspecto, se usa hidroxipropilcelulosa con baja viscosidad, en la presente invención. Están disponibles diversos grados de hidroxipropilcelulosa con diferentes valores de pesos moleculares, p. ej., 80.000, 95.000, 140.000, 370.000, 850.000, y 1.150.000. La hidroxipropilcelulosa con bajo peso molecular presenta baja viscosidad, la hidroxipropilcelulosa con alto peso molecular da como resultado alta viscosidad. Para una composición farmacéutica o forma de dosificación de la presente invención, se prefieren bajos valores de la viscosidad para la hidroxipropilcelulosa. De acuerdo con esto, en una realización, se usan grados de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de no más de 370.000 en una composición farmacéutica o forma de dosificación de la presente invención. En otra realización, se usan grados de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de no más de 140.000 en una composición farmacéutica o forma de dosificación de la presente invención. En otra realización, se usan grados de hidroxipropilcelulosa con valores del peso molecular de 80.000 ó 95.000 en una composición farmacéutica o forma de dosificación de la presente invención.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede comprender uno o más lubricantes. Los lubricantes adecuados de acuerdo con la invención son ácido esteárico, así como sales de los mismos incluyendo: talco, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, monoestearato de glicerilo, en particular estearato de magnesio, polietilenglicoles, en particular polietilenglicol con un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 4.400 a aproximadamente 9.000, aceite de ricino hidrogenado, ácido graso, por ejemplo, ácido fumárico y sales de ácidos grasos, en particular las sales de calcio, magnesio, sodio o potasio de los mismos, por ejemplo, behenato de calcio, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio o estearato de magnesio (por ejemplo (p. ej., HyQual®, Mallinckrodt), glicéridos tales como behenato de glicerilo (Compritol® 888), Dynasan® 118 o Boeson® VP.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede comprender uno o más antiapelmazantes. Los antiapelmazantes adecuados de acuerdo con la invención son dióxido de silicio, en particular dióxido de silicio coloidal (p. ej., Aerosil®, Cab-O-Sil®), ácido esteárico, así como sus sales incluyendo estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearato de magnesio, silicato de magnesio, silicato de calcio, trisilicato de magnesio y talco. Los antiapelmazantes preferidos son dióxido de silicio coloidal y talco.

En las nueve composiciones farmacéuticas descritas posteriormente en la presente memoria, la cantidad del ingrediente activo que es el compuesto de la fórmula (I.9) puede elegirse dentro de los rangos dados con la limitación de que no exceda el rango del 1,0 % al 20 % del peso de la composición de acuerdo con la invención.

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Uno o más diluyentes	65-93
Uno o más aglutinantes	1-5
Uno o más disgregantes	1-4
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100%

El ingrediente activo es el compuesto de la la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

ES 2 982 194 T3

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Uno o más diluyentes	65-90
Uno o más aglutinantes	1-5
Uno o más disgregantes	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-17
Uno o más diluyentes	70-90
Uno o más aglutinantes	1-5
Uno o más disgregantes	1-4
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

5 El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	1-25
Uno o más diluyentes	69-93
Uno o más aglutinantes	1-3
Uno o más disgregantes	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Lactosa monohidratada	28-70
Celulosa microcristalina	20-50
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-4
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

10

El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

ES 2 982 194 T3

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Lactosa monohidratada	35-90
Celulosa microcristalina	0-30
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-25
Lactosa monohidratada	35-70
Celulosa microcristalina	20-40
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

5

El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,5-17
Lactosa monohidratada	28-60
Celulosa microcristalina	30-50
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-4
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

10 En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	1-25
Lactosa monohidratada	39-63
Celulosa microcristalina	20-40
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

ES 2 982 194 T3

El ingrediente activo es el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En una realización, la relación de dicho disgregante a dicho aglutinante en una composición farmacéutica de la presente invención está entre 1,5:3,5 y 1:1 (peso/peso).

5 En un aspecto, con respecto al compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X), se encontró que la cantidad de ingrediente activo influye en la aptitud para la elaboración de la composición farmacéutica o forma de dosificación, en particular que una alta concentración del ingrediente activo influye en la aptitud para su elaboración por fijación o formación de películas durante la formación de comprimidos. De acuerdo con esto, el ingrediente activo representa del 1,0 % al 20 % del peso de la composición farmacéutica. Incluso más preferiblemente, el ingrediente activo representa del 2,0 % al 15 % del peso de la composición farmacéutica.

10 En lo que sigue, se describen intervalos preferidos de la cantidad del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo a emplear en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se tienen que administrar al día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo, de aproximadamente 70 kg de peso corporal y se puede adaptar de acuerdo con esto, con respecto a una administración 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Los intervalos de la dosificación y las cantidades se calculan para el ingrediente activo.

15 Una cantidad preferida del compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X) está en un intervalo de 0,5 a 100 mg, preferiblemente de 0,5 a 50 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 25 mg, incluso más preferiblemente 5 a 25 mg. Las dosificaciones preferidas del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo son, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 50 mg.

20 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede estar comprendida en un comprimido, una cápsula o un comprimido recubierto por una película.

En una realización, un comprimido que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende un lubricante, tal como estearato de magnesio. Dicho lubricante puede estar presente en una concentración de 0,25-2 % en dicho comprimido.

25 En una realización, un comprimido que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende un antiapelmazante, tal como dióxido de silicio coloidal. Dicho antiapelmazante puede estar presente en una concentración de 0,25-2 % en dicho comprimido.

30 Un comprimido de acuerdo con la invención puede estar recubierto por una película. Típicamente, un recubrimiento pelicular representa el 2-5 % en peso de la composición total y comprende preferiblemente un agente formador de película, un plastificante, un agente antipegajosidad y opcionalmente uno o más pigmentos. Un ejemplo de composición de recubrimiento puede comprender hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y opcionalmente óxido de hierro, incluyendo óxido de hierro rojo y/o amarillo. Por ejemplo, un recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención comprende un 50 % de hipromelosa, 5 % de macrogol, 24,75 % de óxido de titanio, 20 % de talco y 0,25 % de óxido de hierro amarillo (amarillo Opadry 02B38190).

35 En un aspecto, un recubrimiento pelicular de acuerdo con la presente invención comprende

	Cantidad (% en peso)
Agente formador de película	30-70
Uno o más plastificantes	1-10
Uno o más agentes anti-pegajosidad	5-30
Uno o más colorantes	0-30
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100%

40 En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención presenta propiedades de disolución de manera que se disuelve después de 45 minutos al menos el 75 %, preferiblemente al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico. En otra realización, después de 30 minutos se disuelve al menos el 75 %, preferiblemente al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico. En otra realización, después de 15 minutos se disuelve al menos el 65 %, preferiblemente al menos el 75 %, preferiblemente al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico. Se pueden determinar las propiedades de disolución en un ensayo de disolución estándar, por ejemplo, como se describe en las farmacopeas, tales como la USP31-NF26 S2, capítulo 711 (disolución).

45 En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, presenta propiedades de disgregación de manera que la forma de dosificación farmacéutica se disgrega en 40 minutos, alternativamente en

30 minutos, preferiblemente en 20 minutos, más preferiblemente en 15 minutos, incluso más preferiblemente en 10 minutos. Se pueden determinar las propiedades de disgregación en un ensayo de disgregación estándar, por ejemplo, como se describe en las farmacopeas, tales como la USP31-NF26 S2, capítulo 701 (disgregación).

5 En una realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención presenta una alta uniformidad de contenido, preferiblemente en un intervalo de 85 a 115 %, más preferiblemente de 90 a 110 %, incluso más preferiblemente de 95 a 105 % en peso con respecto al ingrediente farmacéutico. Se puede determinar la uniformidad de contenido en un ensayo estándar usando, por ejemplo, aleatoriamente 10 formas de dosificación farmacéuticas seleccionadas, por ejemplo, como se describe en las farmacopeas.

10 Se puede preparar una forma de dosificación de acuerdo con esta invención, tal como un comprimido, cápsula o comprimido recubierto de película, por métodos bien conocidos para un experto en la técnica.

Los métodos adecuados de fabricación de un comprimido incluyen la compresión de la composición farmacéutica en forma de polvo, es decir, compresión directa, o compresión de la composición farmacéutica en forma de gránulos y, si es necesario, con excipientes adicionales.

15 Se pueden preparar gránulos de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención por métodos bien conocidos para el experto en la técnica. Los métodos preferidos para la granulación de los ingredientes activos junto con los excipientes incluyen granulación húmeda, por ejemplo, granulación húmeda de alto cizallamiento y granulación húmeda de lecho fluidizado, granulación seca, también denominada compactación con rodillo.

20 En el proceso de granulación húmeda, el líquido de granulación es el disolvente solo o una preparación de uno o más aglutinantes en un disolvente o mezcla de disolventes. Anteriormente en la presente memoria, se describieron aglutinantes adecuados. Los ejemplos son hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, povidona y copovidona. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua purificada, etanol, metanol, isopropanol, acetona, preferiblemente agua purificada, incluyendo mezclas de los mismos. El disolvente es un componente volátil que no queda en el producto final. Se premezcla uno o más ingredientes activos y los otros excipientes, en particular el uno o más diluyentes y el uno o más disgregantes, normalmente excepto el lubricante y se granulan con el líquido de granulación, por ejemplo, usando un granulador de alto cizallamiento. La etapa de granulación húmeda va seguida normalmente por una o más etapas de secado y tamizado. Por ejemplo, se puede usar entonces para el secado una estufa de secado o un secador de lecho fluidizado.

25 Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición opcional de los otros excipientes, en particular disgregante, aglutinante, carga y/o antiapelmazante, excepto el lubricante se mezcla la mezcla en un mezclador adecuado, por ejemplo, un mezclador de caída libre, seguido por la adición del uno o más lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio y mezclado final en el mezclador.

Un proceso ejemplar de granulación húmeda para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de:

- 35
- (1) Premezclado del ingrediente activo y la porción principal de los excipientes incluyendo el aglutinante en un mezclador para obtener una premezcla;
 - (2) granulación de la premezcla de la etapa (1) por adición del líquido de granulación, preferiblemente agua purificada;
 - (3) secado de los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluidizado o en una estufa de secado;
 - (4) opcionalmente tamizado en seco de los gránulos secos de la etapa (3);

40

 - (5) mezclado de los gránulos secos de la etapa (4) con los excipientes restantes como carga (también referida como diluyentes), aglutinante, disgregante y/o antiapelmazante, en un mezclador, para obtener la mezcla principal;
 - (6) mezclado de la mezcla principal de la etapa (5) con el lubricante en un mezclador, para obtener la mezcla final;

45

 - (7) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (6) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
 - (8) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (7) con un recubrimiento no funcional.

50 En un aspecto, se encontró que proporcionando una porción de un diluyente después de granulación húmeda, por ejemplo, como un añadido seco, se reduce la fijación y/o la formación de películas durante la fabricación de la composición farmacéutica o forma de dosificación. La adición de diluyentes adicionales después de la granulación húmeda también puede mejorar la estabilidad física de la forma de dosificación (dureza del comprimido). De acuerdo con esto, en una realización, en un proceso de granulación húmeda de acuerdo con la presente invención, se añade

5 un diluyente después de la granulación húmeda, por ejemplo, como añadido seco, tal como, por ejemplo, en la etapa (5) anterior. En una realización, la cantidad de diluyente añadida después de la granulación húmeda, por ejemplo, como añadido seco, tal como, por ejemplo, en la etapa (5) anterior, es el 1 % al 20 % del peso de un comprimido (sin recubrimiento pelicular), preferiblemente del 2,5 % al 10 % del peso de un comprimido (sin recubrimiento pelicular). Dicho diluyente es, por ejemplo, celulosa microcristalina. Se puede añadir dicho diluyente en la etapa (1) y en la etapa (5) anterior.

En un aspecto, se produce una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención por granulación húmeda de alto cizallamiento.

10 La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que se puede obtener por un proceso anterior.

Un proceso ejemplar de compresión directa de acuerdo con la presente invención para preparar una composición farmacéutica comprende las etapas de:

- (1) Premezclado del ingrediente activo y la porción principal de los excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;
- 15 (2) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;
- (3) mezclado de la premezcla de la etapa (1) o (2) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición de los excipientes restantes a la mezcla y continuando con el mezclado,
- 20 (4) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (3) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
- (5) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (4) con un recubrimiento no funcional.

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que se puede obtener por el proceso anterior.

25 Un proceso ejemplar de granulación seca de acuerdo con la presente invención para preparar una composición farmacéutica, comprende las etapas de:

- (1) mezclado del ingrediente activo con todos o una parte de los excipientes en un mezclador;
- (2) compactación de la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;
- 30 (3) reducción de las tiras obtenidas durante la etapa (2) a gránulos, preferiblemente pequeños gránulos, mediante etapas de trituración o tamizado adecuadas;
- (4) opcionalmente mezclado de los gránulos de la etapa (3) con los excipientes restantes en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (5) formación de comprimidos de los gránulos de la etapa (3) o la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
- 35 (6) opcionalmente recubrimiento de película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (5) con un recubrimiento no funcional.

40 En una realización, el tamaño de los gránulos de acuerdo con la presente invención está en el intervalo de 25 a 800 μm , por ejemplo, de 40 μm a 500 μm . El tamaño de los gránulos se puede medir por análisis de tamices, por ejemplo, con un cernedor sónico. En una realización, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 % en peso de los gránulos está en el intervalo dado.

En una realización, una composición farmacéutica o forma de dosificación de acuerdo con la presente invención, presenta un perfil farmacocinético distintivo después de la administración a un sujeto, en particular después de la administración a un ser humano, como se describe, por ejemplo, más adelante en la presente memoria.

45 De acuerdo con esto, en una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 2,5 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ de 40,3 a 96,3 nmoles/L; y una AUC de 283 a 677 nmoles*h/L.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 2,5 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 52,9 a 66,6 nmoles/L; y una AUC media geométrica de 394 a 468 nmoles*h/L.

- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 5,0 mg exhibe una $C_{m\acute{a}x}$ de 123 a 230 nmoles/L; y una AUC_{0-inf} de 1.000 a 1.310 nmoles*h/L
- 5 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 10,0 mg exhibe una $C_{m\acute{a}x}$ de 143 a 796 nmoles/L; y una AUC de 1.170 a 3.190 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 10,0 mg exhibe una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 221 a 372 nmoles/L; y una AUC media geométrica de 1.690 a 2.660 nmoles*h/L;
- 10 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 25,0 mg exhibe una $C_{m\acute{a}x}$ de 334 a 1.030 nmoles/L; y una AUC de 2.660 a 7.640 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 25,0 mg exhibe una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 490 a 709 nmoles/L; y una AUC media geométrica de 3.750 a 6.130 nmoles*h/L;
- 15 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 50,0 mg exhibe una $C_{m\acute{a}x}$ de 722 a 2.020 nmoles/L; y una AUC de 6.450 a 14.100 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas a una dosis de 50,0 mg exhibe una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 1.080 a 1.140 nmoles/L; y una AUC_{0-inf} media geométrica de 8.310 a 8.460 nmoles*h/L;
- 20 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas:
- a) a una dosis de 2,5 mg presenta:
- 25 i. $C_{m\acute{a}x}$ de 40,3 a 96,3 nmoles/L; y
- ii. AUC de 283 a 677 nmoles*h/L; y/o
- b) a una dosis de 5,0 mg presenta:
- i. $C_{m\acute{a}x}$ de 123 a 230 nmoles/L; y
- ii. AUC de 1.000 a 1.310 nmoles*h/L; y/o
- 30 c) a una dosis de 10,0 mg presenta:
- i. $C_{m\acute{a}x}$ de 143 a 796 nmoles/L; y
- ii. AUC de 1.170 a 3.190 nmoles*h/L; y/o
- d) a una dosis de 25,0 mg presenta:
- i. $C_{m\acute{a}x}$ de 334 a 1,030 nmoles/L; y
- 35 ii. AUC de 2.660 a 7.640 nmoles*h/L; y/o
- e) a una dosis de 50,0 mg presenta:
- i. $C_{m\acute{a}x}$ de 722 a 2.020 nmoles/L; y
- ii. AUC de 6.450 a 14.100 nmoles*h/L;
- 40 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas:
- a. a una dosis de 2,5 mg presenta:
- iii. una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 52,9 a 66,6 nmoles/L; y
- iv. una AUC media geométrica de 394 a 468 nmoles*h/L; y/o

- b. a una dosis de 10,0 mg presenta:
- i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 221 a 372 nmoles/L; y
 - ii. una AUC_t media geométrica de 1.690 a 2.660 nmoles*h/L; y/o
- c. a una dosis de 25,0 mg presenta:
- i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 490 a 709 nmoles/L; y
 - ii. una AUC media geométrica de 3.750 a 6.130 nmoles*h/L; y/o
- d. a una dosis de 50,0 mg presenta:
- i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 1.080 a 1.140 nmoles/L; y
 - ii. una AUC media geométrica de 8.310 a 8.460 nmoles*h/L.
- 10 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 2,5 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ de 42,8 a 81,2 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ de 326 a 631 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 2,5 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 52,9 a 61,3 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 394 a 468 nmoles*h/L.
- 15 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 5,0 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ de 123 a 230 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ de 1.000 a 1.310 nmoles*h/L;
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 10,0 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ de 143 a 796 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ de 1.170 a 3.190 nmoles*h/L.
- 20 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 10,0 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 221 a 372 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 1.690 a 2.660 nmoles*h/L.
- 25 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 25,0 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ de 334 a 1.030 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ de 2.660 a 7.170 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 25,0 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 490 a 709 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 3.750 a 6.130 nmoles*h/L.
- 30 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 50,0 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ de 722 a 2.020 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ de 6.450 a 14.100 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única de 50,0 mg exhibe una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 1.080 a 1.140 nmoles/L; y una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 8.310 a 8.460 nmoles*h/L.
- 35 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como:
- a) una dosis única de 2,5 mg presenta:
- i. $C_{\text{máx}}$ de 42,8 a 81,2 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{0-\text{inf}}$ de 326 a 631 nmoles*h/L; y/o
- b) una dosis única de 5,0 mg presenta:
- i. $C_{\text{máx}}$ de 123 a 230 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{0-\text{inf}}$ de 1.000 a 1.310 nmoles*h/L; o

- c) una dosis única de 10,0 mg presenta:
- i. $C_{\text{máx}}$ de 143 a 796 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{0-\text{inf}}$ de 1.170 a 3.190 nmoles*h/L; y/o
- d) una dosis única de 25,0 mg presenta:
- i. $C_{\text{máx}}$ de 334 a 1,030 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{0-\text{inf}}$ de 2.660 a 7.170 nmoles*h/L; y/o
- e) una dosis única de 50,0 mg presenta:
- i. $C_{\text{máx}}$ de 722 a 2.020 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{0-\text{inf}}$ de 6.450 a 14.100 nmoles*h/L.
- 10 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando se administra a un ser humano en ayunas como:
- a. una dosis única de 2,5 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 52,9 a 61,3 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 394 a 468 nmoles*h/L; y/o
 - b. una dosis única de 10,0 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 221 a 372 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 1.690 a 2.660 nmoles*h/L; y/o
 - c. una dosis única de 25,0 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 490 a 709 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 3.750 a 6.130 nmoles*h/L; y/o
 - d. una dosis única de 50,0 mg presenta:
 - i. una $C_{\text{máx}}$ media geométrica de 1.080 a 1.140 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{0-\text{inf}}$ media geométrica de 8.310 a 8.460 nmoles*h/L.
- 25 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas en múltiples dosis de 2,5 mg exhibe una $C_{\text{máx,ss}}$ de 40,3 a 96,3 nmoles/L; y una $AUC_{\tau,ss}$ de 283 a 677 nmoles*h/L.
- 30 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas en múltiples dosis de 10,0 mg exhibe una $C_{\text{máx,ss}}$ de 166 a 479 nmoles/L; y una $AUC_{\tau,ss}$ de 1.350 a 2.600 nmoles*h/L.
- 35 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas en múltiples dosis de 10,0 mg exhibe una $C_{\text{máx,ss}}$ media geométrica de 252 a 272 nmoles/L; y una $AUC_{\tau,ss}$ media geométrica de 1.850 a 2.000 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas en múltiples dosis de 25,0 mg exhibe una $C_{\text{máx,ss}}$ de 443 a 907 nmoles/L; y una $AUC_{\tau,ss}$ de 2.790 a 7.640 nmoles*h/L.
- 40 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas en múltiples dosis de 25,0 mg exhibe una $C_{\text{máx,ss}}$ media geométrica de 622 a 676 nmoles/L; y una $AUC_{\tau,ss}$ media geométrica de 4.640 a 4.890 nmoles*h/L.
- En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas:

- 5 a) en dosis múltiples de 2,5 mg presenta:
- i. $C_{m\acute{a}x,ss}$ de 40,3 a 96,3 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{\tau,ss}$ de 283 a 677 nmoles*h/L; y/o
- b) en dosis múltiples de 10,0 mg presenta:
- i. $C_{m\acute{a}x,ss}$ de 166 a 479 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{\tau,ss}$ de 1.350 a 2.600 nmoles*h/L; y/o
- c) en dosis múltiples de 25,0 mg presenta:
- i. $C_{m\acute{a}x,ss}$ de 443 a 907 nmoles/L; y
 - ii. $AUC_{\tau,ss}$ de 2.790 a 7.640 nmoles*h/L.
- 10 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas:
- a. en dosis múltiples de 10,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x,ss}$ media geométrica de 252 a 272 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{\tau,ss}$ media geométrica de 1.850 a 2.000 nmoles*h/L; y/o
- 15 b. en dosis múltiples de 25,0 mg presenta:
- i. una $C_{m\acute{a}x,ss}$ media geométrica de 622 a 676 nmoles/L; y
 - ii. una $AUC_{\tau,ss}$ media geométrica de 4.640 a 4.890 nmoles*h/L.

20 En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 306 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de ingrediente activo.

25 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 306 nmoles*h/L/mg sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de ingrediente activo.

30 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ geométrica media normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de ingrediente activo.

35 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 nmoles*h/L/mg sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de ingrediente activo.

40 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 287 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de ingrediente activo cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única.

45 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ normalizada para la dosis de 13 a 80 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ normalizada para la dosis de 106 a 287 nmoles*h/L/mg sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de ingrediente activo.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 nmoles*h/L/mg.

En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis y dicha $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 50 mg de ingrediente activo cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única.

5 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas como una dosis única presenta una $C_{m\acute{a}x, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 20 a 37 nmoles/L/mg; y una $AUC_{0-inf, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 150 a 266 nmoles*h/L/mg sobre un intervalo de dosis de 5 mg a 25 mg de ingrediente activo.

10 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples presenta una $C_{m\acute{a}x,ss, norm}$ normalizada para la dosis de 16 a 48 nmoles/L/mg; y una $AUC_{\tau,ss, norm}$ normalizada para la dosis de 112 a 306 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x,ss, norm}$ normalizada para la dosis y dicha $AUC_{\tau,ss, norm}$ normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 25 mg de ingrediente activo cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples.

15 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples presenta una $C_{m\acute{a}x,ss, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 25 a 27 nmoles/L/mg; y una $AUC_{\tau,ss, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis de 184 a 200 nmoles*h/L/mg. En una realización, dicha composición farmacéutica presenta dicha $C_{m\acute{a}x,ss, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis y dicha $AUC_{\tau,ss, norm}$ media geométrica normalizada para la dosis sobre un intervalo de dosis de 2,5 mg a 25 mg de ingrediente activo cuando se administra a un ser humano en ayunas en dosis múltiples.

20 Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también puede utilizarse de conformidad con la medicina veterinaria en los mamíferos. En el alcance de esta invención, los pacientes adultos son preferiblemente seres humanos de 18 años o mayores.

25 Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, por medio de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular en vista de la elevada actividad inhibidora de SGLT2 de los inhibidores de SGLT2 en la misma, el exceso de glucosa en sangre se excreta por medio de la orina del paciente, de forma que como resultado no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es ventajosamente adecuado en aquellos pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis, que tienen un diagnóstico de una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además de un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención, es ventajosamente adecuado en aquellos pacientes en los que está contraindicado un aumento de peso. La composición farmacéutica, así como los métodos de acuerdo con la presente invención, permiten una reducción del valor de HbA1c a un intervalo objetivo deseado, por ejemplo < 7 % y preferiblemente < 6,5 %, para un número de pacientes mayor y durante un tiempo mayor de tratamiento terapéutico comparado con una correspondiente monoterapia o una terapia usando solo dos de los compañeros de la combinación.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular el inhibidor de SGLT2 en la misma, presenta una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular en vista de una reducción de la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Administrando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se consigue una reducción de HbA1c igual a o mayor de preferiblemente el 0,5 %, incluso más preferiblemente igual a o mayor del 1,0 % y la reducción está particularmente en el intervalo del 1,0 % al 2,0 %.

Además, el método y/o uso de acuerdo con esta divulgación es aplicable ventajosamente en aquellos pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- 45
- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa sérica en ayunas mayor de 110 mg/dl, en particular mayor de 125 mg/dl;
 - (b) una glucosa plasmática posprandial igual a o mayor de 140 mg/dl;
 - (c) un valor de HbA1c igual a o mayor del 6,5 %, en particular igual a o mayor del 7,0 %, especialmente igual a o mayor del 7,5 %, incluso más en particular igual a o mayor del 8,0 %.

50 La presente divulgación también divulga el uso de la composición farmacéutica para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes de tipo 2 o que muestran los primeros signos de prediabetes. Por lo tanto, la divulgación también incluye la prevención de la diabetes. Por lo tanto, si se usa una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención para mejorar el control glucémico en el momento en el que estén presentes los signos de prediabetes mencionados anteriormente, puede retrasarse o prevenirse la aparición de una diabetes mellitus de tipo 2 manifiesta.

55 Además, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, es particularmente adecuada en el tratamiento

de pacientes con dependencia de la insulina, es decir, en pacientes que se tratan o que por otra parte deberían tratarse o que necesitan tratamiento con insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

5 Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir el nivel de glucosa en plasma en ayunas, glucosa en plasma posprandial y/o hemoglobina HbA_{1c} glucosilada en un paciente que lo necesite, al que le hayan diagnosticado tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus de tipo 2 o de tipo 1 caracterizado por que se administra al paciente un inhibidor de SGLT2 como se definió anteriormente en la presente memoria y posteriormente en la presente memoria.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico en pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus de tipo 2 como un adyuvante a la dieta y ejercicio.

15 Puede encontrarse que, usando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, se puede conseguir una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con un fármaco antidiabético, por ejemplo, a pesar de la dosis máxima recomendada o tolerada de monoterapia oral con metformina. Una dosis máxima recomendada con respecto a la metformina es, por ejemplo, 2.000 mg al día u 850 mg tres veces diarias o cualquier equivalente de esto.

20 Por lo tanto, el método y/o uso de acuerdo con esta divulgación es aplicable ventajosamente a esos pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- (a) insuficiente control glucémico con dieta y ejercicio sólo;
- (b) insuficiente control glucémico a pesar de monoterapia oral con metformina, en particular a pesar de monoterapia oral a una dosis tolerada máxima de metformina;
- (c) insuficiente control glucémico a pesar de monoterapia oral con otro agente antidiabético, en particular a pesar de monoterapia oral a una dosis máxima tolerada del otro agente antidiabético.

La reducción del nivel de glucosa en sangre por medio de la administración de un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención es independiente de insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen una o más de las siguientes afecciones:

- 30 - resistencia a la insulina,
- hiperinsulinemia,
- prediabetes,
- diabetes mellitus de tipo 2, en particular que tengan una diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado,
- diabetes mellitus de tipo 1.

35 Además, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen una o más de las siguientes afecciones:

- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos en sangre ≥ 150 mg/dL,
- (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino y < 50 mg/dl en pacientes de sexo masculino,
- (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm Hg y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm Hg,
- (e) un nivel de glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.

45 Se asume que los pacientes a los que se les ha diagnosticado alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto agudo de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, eventos tromboembólicos. Un control glucémico de acuerdo con esta invención, puede producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención muestra un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, es ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación, en aquellos pacientes para los

que está contraindicada una monoterapia con otro fármaco antidiabético, tal como, por ejemplo, metformina y/o que tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, puede ser ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación en aquellos pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis por lactato o pacientes del sexo femenino que estén embarazadas o durante la lactancia.

Además, puede encontrarse que la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención no produce riesgo o produce un bajo riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, también es ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación en aquellos pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente en la presente memoria y posteriormente en la presente memoria, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

El término "a largo plazo" como se utilizó anteriormente en la presente memoria y posteriormente en la presente memoria, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor de 12 semanas, preferiblemente mayor de 25 semanas, incluso más preferiblemente mayor de 1 año.

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente divulgación proporciona un método de terapia, preferiblemente de terapia oral, para mejorar, especialmente mejorar a largo plazo, el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado, en particular en pacientes con un diagnóstico adicional de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención que se va a administrar al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o la profilaxis de acuerdo con la presente invención variará según la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación concomitante y quedará en último término a criterio del médico. En general, sin embargo, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención, está incluido en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente tal que por su administración mejore el control glucémico en el paciente que se tiene que tratar.

A continuación, se describen intervalos preferidos de la cantidad de inhibidor de SGLT2 que se tiene que emplear en la composición farmacéutica y los métodos y usos de acuerdo con esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se tienen que administrar al día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo, de aproximadamente 70 kg de peso corporal y se puede adaptar de acuerdo con esto, con respecto a una administración 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Dentro del alcance de la presente invención, la composición farmacéutica se administra preferiblemente por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describirán posteriormente en la presente memoria. Preferiblemente, la una o más formas de dosificación que comprenden el inhibidor de SGLT2 es oral o normalmente bien conocida.

En general, la cantidad del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica y los métodos de acuerdo con esta invención, es preferiblemente la cantidad normalmente recomendada para una monoterapia usando dicho inhibidor de SGLT2.

El intervalo de dosificación preferido del inhibidor de SGLT2 está en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 100 mg, lo más preferiblemente de 1 a 50 mg al día. Se prefiere la administración oral. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades mencionadas anteriormente, en particular de 1 a 50 mg o 1 a 25 mg, incluso más preferiblemente 5 a 25 mg. Las potencias de las dosificaciones particulares (p. ej., por comprimido o cápsula) son, por ejemplo, 1, 2, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 ó 50 mg del compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X). La aplicación del ingrediente activo puede tener lugar hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día, lo más preferiblemente una vez al día.

Una composición farmacéutica que está presente como forma de dosificación separada o múltiple, preferiblemente como un kit de partes, es útil en terapia de combinación para adaptarse de forma flexible a las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

De acuerdo con una primera realización, un kit de partes preferido comprende un contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto más de la presente invención es una divulgación que comprende que esté presente la composición farmacéutica como formas de dosificación separadas de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que las formas de dosificación separadas deben administrarse en combinación o alternadas.

De acuerdo con una primera realización, una fabricación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones del medicamento que se va a administrar.

5 La dosis deseada de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede presentarse, de forma conveniente, en una dosis única una vez al día o como una dosis dividida administrada en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres o más dosis al día.

10 La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) en una forma líquida o sólida o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. Se prefiere la administración oral. Cuando sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse, de forma conveniente, en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

15 La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, disoluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, comprimidos medicinales, comprimidos efervescentes, gotas, suspensión, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de dispersión rápida orales, etc.

20 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de acuerdo con esta invención se pueden envasar usando blísteres de PVC, blísteres de PVDC, blísteres de PVC/PVDC o un material de envasado a prueba de la humedad, tal como envases blíster de hojas de aluminio, blíster de alu/alu, blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, botellas de vidrio, botellas de PP y botellas de HDPE, que opcionalmente contienen un rasgo resistente a los niños o pueden estar asegurados. El material de envasado primario puede comprender un secante tal como un tamiz molecular o gel de sílice para mejorar la estabilidad química del o de los ingredientes activos farmacéuticos. Se puede utilizar un envasado opaco, tal como materiales blíster coloreados, tubos, frascos de vidrio de color pardo o similar para prolongar la vida media del o de los ingredientes activos farmacéuticos mediante la reducción de la fotodegradación.

25 La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferiblemente uno o más vehículos farmacéuticos aceptables que deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos por el experto en la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse de forma conveniente como unidades discretas tales como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, sellos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución, una suspensión o como una emulsión, por ejemplo, como jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés). Los ingredientes activos también pueden presentarse como un bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también puede formularse para la administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y puede presentarse en una forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de una disolución, para su constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril, sin pirógenos, antes de su uso.

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, en las que el vehículo es un sólido, se presentan lo más preferiblemente como supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales utilizados habitualmente en la técnica y los supositorios pueden formarse, de modo conveniente, mediante la mezcla del o de los compuestos activos con el o los vehículos ablandados o fundidos, seguido de un enfriamiento e introducción en moldes para dar la forma.

45 Las composiciones farmacéuticas y los métodos de acuerdo con esta invención muestran efectos ventajosos en el tratamiento y la prevención de esas enfermedades y afecciones, como se describió anteriormente. Pueden

observarse efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a la eficacia, potencia de la dosificación, frecuencia de la dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menos efectos adversos, conveniencia, adhesión al tratamiento, etc.

5 Los métodos para la fabricación del inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención y de sus profármacos son conocidos por el experto en la técnica. Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con esta invención se pueden preparar usando métodos sintéticos, como se describe en la bibliografía, incluyendo solicitudes de patente como se citó anteriormente. Se describen métodos de fabricación preferidos en WO 2006/120208 y WO 2007/031548. En relación con el compuesto (I.9), en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 se describe una forma cristalina ventajosa.

10 Los ingredientes activos pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a éstas, sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales pueden formarse combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y agentes de descomposición. También pueden obtenerse mediante un intercambio catiónico o aniónico a partir de la forma de otras sales.

Los ingredientes activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden estar presentes en forma de un solvato tal como un hidrato o aducto de alcohol.

20 Cualquiera de las composiciones farmacéuticas y los métodos mencionados anteriormente dentro del alcance de la invención se puede probar en modelos animales conocidos en la técnica. A continuación, se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente relevantes de composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con esta invención:

25 Las composiciones farmacéuticas y los métodos de acuerdo con esta invención, se pueden ensayar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker obesas (fa/fa) o ratas Zucker obesas diabéticas (ZDF, por sus siglas en inglés). Además, se pueden ensayar en animales con diabetes inducida experimentalmente como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

30 El efecto sobre el control glucémico de acuerdo con esta invención se puede ensayar después de la dosificación única del inhibidor de SGLT2 en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en modelos animales descritos anteriormente. Se sigue el transcurso de tiempo de la glucosa en la sangre después de una estimulación de glucosa oral en animales en ayunas durante la noche. Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención mejoran significativamente la salida de la glucosa, comparado, por ejemplo, con otra monoterapia, cuando se mide por la reducción de las concentraciones máximas de glucosa o la reducción del valor de AUC de la glucosa. Además, después de la dosificación múltiple del inhibidor de SGLT2 en los modelos animales descritos anteriormente, el efecto sobre el control de la glucemia se puede determinar por medición del valor de HbA1c en la sangre. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención reducen significativamente HbA1c, por ejemplo, en comparación con otra monoterapia o comparado con una terapia de combinación dual.

35 La independencia de la insulina mejorada del tratamiento de acuerdo con esta invención, se puede mostrar después de la dosificación única en los ensayos de tolerancia oral a la glucosa en los modelos animales descritos anteriormente. Se sigue la evolución a lo largo del tiempo de la insulina en el plasma después de una estimulación de glucosa en animales en ayunas durante la noche.

40 El aumento de los niveles de GLP-1 activo por el tratamiento de acuerdo con esta divulgación después de una dosificación única o múltiple, se puede determinar midiendo los niveles en el plasma de los modelos animales descritos anteriormente, en ayunas o en estado posprandial. De forma similar, se puede medir una reducción de los niveles de glucagón en el plasma en las mismas condiciones.

45 Puede determinarse el efecto del inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención, sobre la regeneración de las células beta y la neogénesis, después de la dosificación múltiple en los modelos animales descritos anteriormente, midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática o midiendo el aumento de masa de células beta por un análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas o midiendo el aumento de secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

Ejemplos

Ejemplos farmacológicos

Los siguientes ejemplos muestran el efecto beneficioso sobre el control de la glucemia de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1:

De acuerdo con un primer ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en ratas macho Zucker obesas diabéticas (ZDF) de 9 semanas de edad en ayunas durante una noche (ZDF/Crl-Lepr^{fa}). Se obtiene una muestra de sangre antes de la dosis por medio de sangrado de la cola. Se mide la glucemia con un glucómetro y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucemia (n = 5 / grupo). Con posterioridad, los grupos reciben una única administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5 % que contiene HCl 3 mM y Polisorbato 80 al 0,015 %) o vehículo que contiene el inhibidor de SGLT2. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. La glucosa en sangre se mide en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, y 180 min después de la administración de la glucosa. Se cuantifica la salida de glucosa calculando el valor de AUC de glucosa reactiva. Los datos se presentan como media ± SEM. La prueba de la *t* de Student bilateral para datos independientes se usa para una comparación estadística del grupo control y los grupos activos.

Se muestra un experimento representativo en las Figuras 3A y 3B. Se administró por vía oral el compuesto (I.9) (1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno) a ratas ZDF en dosis de 0,3 mg/kg, 3 mg/kg o 30 mg/kg de peso corporal. Los animales recibieron después un bolo de glucosa por vía oral y se muestra el perfil glucosa-tiempo resultante en la Figura 3A. El área bajo las curvas glucosa-tiempo corregida por la línea base se muestra en la Figura 3B. El compuesto (I.9) redujo la salida de la glucosa un 15 % a 0,3 mg/kg (no significativo), un 62 % a 3 mg/kg (p < 0,001) y un 89 % a 30 mg/kg (p < 0,001).

Ejemplo 2:

De acuerdo con un segundo ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en ratas macho Sprague Dawley en ayuno durante la noche (Crl:CD(SD)) con un peso corporal de aproximadamente 200 g. Se obtiene una muestra de sangre antes de la dosis por medio de sangrado de la cola. Se mide la glucemia con un glucómetro y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucemia (n = 5 / grupo). Con posterioridad, los grupos reciben una única administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5 % que contiene Polisorbato 80 al 0,015 %) o vehículo que contiene el inhibidor de SGLT2. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. La glucosa en sangre se mide en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min y 120 min después de la administración de la glucosa. Se cuantifica la salida de glucosa calculando el valor de AUC de glucosa reactiva. Los datos se presentan como media ± SEM. Se realizan comparaciones estadísticas mediante prueba de la *t* de Student.

Ejemplo 3: Tratamiento de prediabetes

Se puede ensayar la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de prediabetes caracterizada por glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia alterada a la glucosa, usando estudios clínicos. En estudios durante un periodo más corto (p. ej., 2-4 semanas) se examinó el éxito del tratamiento por la determinación de los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de un ensayo de carga (ensayo de tolerancia oral a la glucosa o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) después del final del periodo de terapia para el estudio y comparándolo con los valores después del comienzo del estudio y/o con los de un grupo placebo. Además, el valor de la fructosamina se puede determinar antes y después de la terapia y compararlo con el valor inicial y/o el valor de placebo. Una caída significativa en los niveles de glucosa en ayunas y no en ayunas demuestra la eficacia del tratamiento. En estudios durante un periodo más largo (12 semanas o más) el éxito del tratamiento se ensaya determinando el valor de HbA1c por comparación con el valor inicial y/o con el valor del grupo placebo. Un cambio significativo en el valor de HbA1c comparado con el valor inicial y/o el valor del placebo demuestra la eficacia de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para el tratamiento de la prediabetes.

Ejemplo 4: Prevención de la diabetes de tipo 2 manifiesta

El tratamiento de los pacientes con glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia alterada a la glucosa (prediabetes) es también una persecución del objetivo de la prevención de la transición a la diabetes de tipo 2 manifiesta. Se puede investigar la eficacia de un tratamiento en un estudio clínico comparativo en el que se trataron pacientes con prediabetes durante un periodo largo (p. ej., 1-5 años) con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención o con placebo o con terapia no farmacológica u otros medicamentos. Durante y al final de la terapia, por determinación de la glucosa en ayunas y/o un ensayo de carga (p. ej., oGTT), se hace un control para determinar cuántos pacientes presentan diabetes de tipo 2 manifiesta, es decir, un nivel de glucosa en ayunas de >125 mg/dl y/o un valor de 2 h de acuerdo con oGTT de >199 mg/dl. Una reducción significativa en el número de pacientes que presenta diabetes de tipo 2 manifiesta cuando se tratan con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, cuando se compara con una de las otras formas de tratamiento, demuestra la eficacia en la prevención de una transición de prediabetes a diabetes manifiesta.

Ejemplo 5: Tratamiento de la diabetes de tipo 2

El tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, además de producir una mejora aguda en la situación metabólica de la glucosa, previene un deterioro en la situación

del metabolismo a largo plazo. Esto se puede observar si se trata a los pacientes durante un periodo más largo, p. ej., 3 meses a 1 año o incluso 1 a 6 años, con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención y cuando se compara con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos. Hay evidencia de éxito terapéutico comparado con pacientes tratados con otros medicamentos antidiabéticos si no se observa aumento o si es sólo un ligero aumento de la glucosa en ayunas y/o el valor de HbA1c. Se obtiene una evidencia adicional del éxito terapéutico si un porcentaje de los pacientes significativamente menor tratados con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, comparado con pacientes que se han tratado con otros medicamentos, experimenta un deterioro en la posición metabólica de la glucosa (p. ej., un incremento en el valor de HbA1c a >6,5 % o >7 %) hasta el punto en el que se indica el tratamiento con un medicamento antidiabético oral adicional o con insulina o con un análogo de insulina.

Ejemplo 6: Tratamiento de la resistencia a la insulina

En estudios clínicos realizados durante diferentes extensiones de tiempo (p. ej., 2 semanas a 12 meses) se comprueba el éxito del tratamiento usando un estudio de pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico de glucosa. Un aumento significativo en la velocidad de infusión de la glucosa al final del estudio, comparado con el valor inicial o comparado con un grupo placebo o un grupo al que se proporciona una terapia diferente, demuestra la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

Ejemplo 7: Tratamiento de la hiperglucemia

En estudios clínicos realizados durante diferentes extensiones de tiempo (p. ej., 1 día a 24 meses) se comprueba el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglucemia determinando la glucosa en ayunas o glucosa no en ayunas (p. ej., después de una comida o un ensayo de carga con oGTT o una comida definida). Un descenso significativo en estos valores de la glucosa durante o al final del estudio, comparado con el valor inicial o comparado con un grupo placebo o un grupo al que se proporciona una terapia diferente, demuestra la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de la hiperglucemia.

Ejemplo 8: Prevención de complicaciones micro o macrovasculares

El tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 o prediabetes con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención previene o reduce o reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (p. ej., neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, pie diabético, úlcera diabética) o complicaciones macrovasculares (p. ej., infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad arterial periférica oclusiva, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, restenosis vascular). Los pacientes con diabetes de tipo 2 o pacientes con prediabetes se tratan a largo plazo, p. ej., durante 1-6 años, con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención y se comparan con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo. Se puede encontrar evidencia del éxito terapéutico comparado con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo en el menor número de complicaciones solas o múltiples. En el caso de eventos macrovasculares, pie diabético y/o úlcera diabética, las cifras se cuentan por anamnesis y diversos métodos de ensayo. En el caso de retinopatía diabética, el éxito del tratamiento se determina por iluminación controlada por ordenador y evaluación del fondo de ojo u otros métodos oftálmicos. En el caso de neuropatía diabética, además de anamnesis y examen clínico, se puede medir la velocidad de conducción de los nervios usando un diapasón calibrado, por ejemplo. Con respecto a la nefropatía diabética, se pueden investigar los siguientes parámetros antes del comienzo, durante y al final del estudio: secreción de albúmina, aclaramiento de creatinina, valores de creatinina en suero, tiempo empleado para que se doblen los valores de creatinina en suero, tiempo empleado hasta que la diálisis se hace necesaria.

Ejemplo 9: Tratamiento del síndrome metabólico

Se puede ensayar la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en estudios clínicos con tiempos de operación variables (p. ej., 12 semanas a 6 años) por determinación de la glucosa en ayunas o la glucosa no en ayunas (p. ej., después de una comida o un ensayo de carga con oGTT o una comida definida) o el valor HbA1c. Un descenso significativo en estos valores de la glucosa o valores de HbA1c durante o al final del estudio, comparado con el valor inicial o comparado con un grupo placebo o un grupo al que se proporciona una terapia diferente, demuestra la eficacia de una sustancia activa en el tratamiento del Síndrome Metabólico. Son ejemplos de esto una reducción en la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, una disminución de los triglicéridos en plasma, una reducción en el colesterol total o LDL, un incremento en el colesterol HDL o una reducción en el peso, comparado con el valor de partida al comienzo del estudio o en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo o una terapia diferente.

Ejemplos de formulaciones

Los siguientes ejemplos de formulaciones, que pueden obtenerse de forma análoga a métodos conocidos en la técnica, sirven para ilustrar la presente invención más en profundidad sin restringirla a los contenidos de estos ejemplos. El término "sustancia activa" indica el compuesto de la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

El ingrediente farmacéutico activo o sustancia activa, es decir, el compuesto (I.9), preferiblemente en la forma

crystalina (I.9X), se muele con un molino adecuado como molino de vástagos o de chorro para obtener la distribución de tamaños de partícula deseada antes de fabricar la composición farmacéutica o dosificación farmacéutica.

En la tabla, a continuación, se muestran ejemplos de valores típicos de distribución de tamaños de partícula X90, X50 y X10 para el ingrediente farmacéutico activo preferido de acuerdo con la invención.

5 Resultados de las distribuciones de tamaños de partícula típicas

	Lote 1 de sustancia activa	Lote 2 de sustancia activa
X10	1,8 µm	1,7 µm
X50	18,9 µm	12,1 µm
X90	45,3 µm	25,9 µm

Ejemplo 1: Ampolla seca que contiene 50 mg de sustancia activa por 10 ml

Composición:

Sustancia activa	50,0 mg
Manitol	50,0 mg
agua para inyecciones	hasta 10,0 ml

Preparación:

10 Se disuelven en agua la sustancia activa y el manitol. Después de envasar, se liofiliza la solución. Para producir la solución lista para usar, se disuelve el producto en agua para inyecciones.

Ejemplo 2: Ampolla seca que contiene 25 mg de sustancia activa por 2 ml

Composición:

Sustancia activa	25,0 mg
Manitol	100,0 mg
agua para inyecciones	hasta 2,0 ml

Preparación:

Se disuelven en agua la sustancia activa y el manitol. Después de envasar, se liofiliza la solución.

Para producir la solución lista para usar, se disuelve el producto en agua para inyecciones.

15 **Ejemplo 3:** Comprimido que contiene 50 mg de sustancia activa

Composición:

(1) Sustancia activa	50,0 mg
(2) Manitol	98,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnesio	2,0 mg
	215,0 mg

Preparación:

Se mezclan conjuntamente (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla, se forman comprimidos prensados, biplanos, facetados en ambos lados y con una ranura de división en un lado.

20 Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 4: Cápsulas que contienen 50 mg de sustancia activa

Composición:

(1) Sustancia activa	50,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
(3) Manitol	50,0 mg
(4) Estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

Preparación:

Se tritura (1) con (3). Esta trituration se añade a la mezcla de (2) y (4) con mezclado vigoroso. Esta mezcla en polvo se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 en una máquina de llenado de cápsulas.

5 **Ejemplo 5:** Comprimidos que contienen 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg de sustancia activa

Sustancia activa	2,5 mg mg/por comprimido	5 mg mg/por comprimido	10 mg mg/por comprimido	25 mg mg/por comprimido	50 mg mg/por comprimido
Granulación húmeda					
sustancia activa	2,5000	5,000	10,00	25,00	50,00
Lactosa Monohidratada	40,6250	81,250	162,50	113,00	226,00
Celulosa Microcristalina	12,5000	25,000	50,00	40,00	80,00
Hidroxipropilcelulosa	1,8750	3,750	7,50	6,00	12,00
Croscarmelosa Sódica	1,2500	2,500	5,00	4,00	8,00
Agua Purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Añadido Seco					
Celulosa Microcristalina	3,1250	6,250	12,50	10,00	20,00
Dióxido de silicio coloidal	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Estearato de magnesio	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Núcleo total	62,5000	125,000	250,00	200,00	400,00
Recubrimiento Pelicular:					
Premezcla de recubrimiento pelicular	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00
Agua Purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

Ejemplo 6: (a) Proceso de fabricación para los comprimidos

Se prepara un comprimido de acuerdo con el Ejemplo 5 anterior, por ejemplo, como se indica a continuación.

ES 2 982 194 T3

Etapa	EQUIPO	MATERIALES	OPERACIÓN	CONTROLES EN EL PROCESO
1	Tamiz, mezclador y granulador de alto cizallamiento	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Sustancia activa</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Hidroxipropilcelulosa (tamizada)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Croscarmelosa Sódica</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Parte de Celulosa Microcristalina (PH102)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Lactosa Monohidratada</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;">MEZCLADO</div>	
2	Granulador de alto cizallamiento	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Agua Purificada</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">GRANULADO</div>	
3	Secador de lecho fluidizado		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">DESCARGA SOBRE SECADOR Y SECADO</div>	<p>LOD ≤ 2,0 %, preferiblemente ≤ 1,5 %, a 100 °C</p>
4	Molino		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">MOLIENDA SECA</div>	
5	Molino, mezclador	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Dióxido de Silicio Coloidal + Celulosa Microcristalina (PH102)</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;">MEZCLADO</div>	
6	Molino, mezclador	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Estearato de Magnesio</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">MEZCLADO</div>	
			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Mezcla de comprimido final</div>	
7	Prensa para comprimidos		<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;">COMPRIMIR EN COMPRIMIDOS</div>	<p>Peso de comprimido, altura, resistencia a la trituración, friabilidad, disgregación</p>
			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Comprimidos de núcleo</div>	
8	Agitador de Propulsión Recubridor de tambor	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Sistema de recubrimiento de película suspendido en agua y mezclado</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">RECUBRIMIENTO PELICULAR:</div>	
			<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;">Comprimidos recubiertos de película finales</div>	<p>Peso de comprimido, altura, resistencia a la trituración, disgregación</p>

ES 2 982 194 T3

Ejemplo 6: (b) Proceso de fabricación para los comprimidos

Se prepara un comprimido de acuerdo con el Ejemplo 5 anterior, por ejemplo, como se indica a continuación.

Etapa	EQUIPO	MATERIALES	OPERACIÓN	CONTROLES EN EL PROCESO
1	Tamiz, mezclador y granulador de alto cizallamiento	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Lactosa Monohidratada</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Sustancia activa</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Croscarmelosa Sódica</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Hidroxipropilcelulosa</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Parte de Celulosa Microcristalina (PH102)</div>	→ <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">MEZCLADO</div>	
2	Granulador de alto cizallamiento	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Agua Purificada</div>	→ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Granulado</div> ↓	
3	Secador de lecho fluidizado		↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">DESCARGA SOBRE SECADOR Y SECADO</div> ↓	LOD ≤ 2,0 %, preferiblemente ≤ 1,5 %, a 100 °C
4	Molino		↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">MOLIENDA SECA</div> ↓	
5	Tamiz, mezclador	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Dióxido de Silicio Coloidal + Celulosa Microcristalina (PH102)</div>	→ <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">MEZCLADO</div> ↓	
6	Tamiz, mezclador	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Estearato de Magnesio</div>	→ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">MEZCLADO</div> ↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Mezcla de comprimido final</div> ↓	
7	Prensa comprimidos para		↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">COMPRIMIR EN COMPRIMIDOS</div> ↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Comprimidos de núcleo</div> ↓	Aspecto, peso del comprimido, altura, resistencia a la trituración, friabilidad, disgregación
8	Agitador de Propulsión Recubridor de tambor	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Premezcla Sistema de recubrimiento de película suspendido en agua y mezcla</div>	→ <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">RECUBRIMIENTO PELICULAR:</div> ↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Comprimidos recubiertos de película finales</div>	Aspecto, peso de comprimido, altura, resistencia a la trituración, disgregación

Granulado de sustancia activa

Se tamiza la sustancia activa, p. ej., el compuesto (I.9), preferiblemente en la forma cristalina (I.9X), Lactosa Monohidratada, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa y Celulosa microcristalina y se premezclan con posterioridad en un mezclador de alto cizallamiento apropiado.

- 5 Se humedece la premezcla con agua purificada y se granula usando un mezclador de alto cizallamiento apropiado. El granulado se seca en un secador de lecho fluidizado. Se tamiza el granulado con posterioridad a través de un tamiz adecuado.

Mezcla final

- 10 Se añade sílice coloidal anhidra pretamizada, y celulosa microcristalina al granulado y se mezcla en un mezclador de caída libre apropiado.

Se añade estearato de magnesio pretamizado a la mezcla y se realiza el mezclado final con posterioridad en un mezclador de caída libre apropiado.

Núcleos de comprimido

Se comprime la mezcla final en núcleos de comprimido usando una prensa para comprimidos rotatoria clásica.

- 15 **Suspensión de recubrimiento pelicular**

Se dispersa una suspensión acuosa de 02B38190 amarillo opadry (suspensión de tinte) en agua purificada.

Comprimidos recubiertos de película

Se recubren los núcleos de los comprimidos con la suspensión de recubrimiento pelicular en un recubridor de tambor para producir comprimidos recubiertos de película.

- 20 **Proceso de fabricación:**

1. Granulado

1.1. Granulación húmeda

- 25 Después de dispersión, se tamizan previamente las siguientes materias primas usando una máquina para tamizar adecuada a un mezclador/granulador de alto cizallamiento adecuado o mezclador de difusión o mezclador de difusión y premezcla hasta que sea homogéneo:

- aprox. 20-80 % (por ejemplo, 50 %) de la cantidad total de Lactosa
- Sustancia activa
- 50-90 % (por ejemplo, 80 %) de la cantidad total de
- Hidroxipropilcelulosa
- 30 - Croscarmelosa de sodio
- el resto de la cantidad total de Lactosa
- Celulosa microcristalina.

Alternativamente, los excipientes mencionados anteriormente se transfieren a un mezclador/granulador de alto cizallamiento adecuado o mezclador de difusión sin tamizado previo.

- 35 Alternativamente, los excipientes mencionados anteriormente se transfieren individualmente a un mezclador/granulador de alto cizallamiento adecuado o mezclador de difusión sin tamizado previo y se transfieren individualmente los excipientes mencionados anteriormente a un mezclador/granulador de alto cizallamiento adecuado o mezclador de difusión con tamizado previo.

- 40 Para los casos en los que se realiza el mezclado en un mezclador de difusión, el producto premezclado se transfiere a un mezclador/granulador de alto cizallamiento antes de la granulación húmeda.

Para el tamizado previo de excipientes, se puede usar un molino de tamizado con un tamiz de 0,5 mm a 1,5 mm (por ejemplo, 0,8 mm) a 50 rpm a 2.500 rpm (por ejemplo, 970 rpm).

Alternativamente, se usa un tamiz de mano con un tamiz de 0,5 mm a 1,5 mm (por ejemplo, 0,8 mm).

Después, se humedece la mezcla con agua purificada en el intervalo del 26 al 35 % (p/p) de agua purificada (por ejemplo, 28 % (p/p) de agua purificada) del peso total de los excipientes premezclados.

Para el premezclado en un mezclador/granulador de alto cizallamiento, son aplicables los siguientes parámetros del proceso:

5 Duración: 3-12,5 min (por ejemplo, 5 min)

Ajuste de la velocidad del rotor: 100-600 rpm (por ejemplo, 114 min)

Ajuste de la velocidad del disco de corte: 0 a 3.000 rpm (por ejemplo, 1,450 rpm)

Alternativamente, para el premezclado en un mezclador de difusión, son aplicables los siguientes parámetros del proceso:

10 Duración: 5 -30 min

Velocidad de rotación: 5- 30 rpm

Para la humidificación en un mezclador/granulador de alto cizallamiento, son aplicables los siguientes parámetros del proceso:

Humidificación: Duración: 2 a 5 min (por ejemplo, 2,5 min)

15 Ajuste de la velocidad del rotor: 50-600 rpm (por ejemplo, 114 min)

Ajuste de la velocidad del disco de corte: 1.500 a 3.000 rpm (por ejemplo, 2.900 rpm)

Granulación: Duración: 2 a 5 min (por ejemplo, 2,5 min)

Ajuste de la velocidad del rotor: 100-600 rpm (por ejemplo, 114 min)

Ajuste de la velocidad del disco de corte: 1.500 a 3.000 rpm (por ejemplo, 2.900 rpm)

20 Se pulveriza agua purificada en el mezclador/granulador de alto cizallamiento, usando una boquilla con un ángulo de pulverización de 45-90° (por ejemplo, 60°) o alternativamente se vierte agua purificada en el mezclador/granulador de alto cizallamiento.

1.2. Secado

25 Se seca el granulado húmedo en un secador de lecho fluidizado adecuado. Se realiza el secado con o alternativamente sin precalentamiento del secador de lecho fluidizado.

Para el secado en un secador de lecho fluidizado, son aplicables los siguientes parámetros del proceso:

Volumen de aire: 100-5.000 m³/h

Temperatura del aire de entrada: 50-75 °C (por ejemplo, 70 °C)

Punto final del proceso: Cuando la temperatura del producto está en el intervalo de 40 a 50 °C

30 Se monitoriza el punto final por un control del proceso de pérdida en el secado:

Valores adecuados para pérdida en el secado: 0,5-5,0 % (por ejemplo, ≤ 1,5 %).

1.3. Tamizado seco

35 Se tamiza el granulado seco usando un molino de tamización adecuado con un tamiz de 0,5 mm a 2,0 mm (por ejemplo, 1,0 mm) a 50 rpm a 2.500 rpm (por ejemplo, 970 rpm) o se usa un tamiz de mano con un tamiz de 0,5 mm a 1,5 mm (por ejemplo, 0,8 mm).

2. Preparación de la mezcla final

2.1. Etapa de mezclado principal

40 En un mezclador de difusión adecuado, se mezcla el granulado seco, tamizado, con Sílice anhidra coloidal (tamizada previamente usando un molino de tamizado o una máquina de tamiz de mano) y Celulosa microcristalina (cantidad restante) (tamizada previamente usando un molino de tamizado o una máquina de tamiz de mano).

Para tamizar la sílice anhidra coloidal y celulosa microcristalina se puede usar un molino de tamizado con un tamiz de 0,5 mm a 1,5 mm (por ejemplo, 0,8 mm) a 50 rpm a 2.500 rpm (por ejemplo, 970 rpm). Alternativamente, se usa

un tamiz de mano con un tamiz de 0,5 mm a 1,5 mm (por ejemplo, 0,8 mm).

Para el mezclado, es aplicable un mezclador de difusión a los siguientes parámetros del proceso:

Duración: 5-30 min (por ejemplo, 15 min)

Velocidad de rotación: 5- 30 rpm (por ejemplo, 10 rpm)

- 5 Alternativamente, para el mezclado en un mezclador/granulador de alto cizallamiento, son aplicables los siguientes parámetros del proceso:

Duración: 3-30 min

Ajuste de la velocidad del rotor: 50-600 rpm

Ajuste de la velocidad del disco de corte: 0 a 3000 rpm

10 2.2. Etapa de mezclado final

Se pone la mezcla principal en un mezclador de difusión adecuado. Se añade estearato de magnesio (tamizado previamente usando un tamiz de mano de 0,5 mm o alternativamente no tamizado previamente) a la mezcla principal.

Para el mezclado final, es aplicable un mezclador de difusión con los siguientes parámetros del proceso:

- 15 Duración: 5 -30 min (por ejemplo, 10 min)

Velocidad de rotación: 5- 30 rpm (por ejemplo, 10 rpm)

3. Núcleos de comprimido

Se comprime en núcleos de comprimidos la mezcla final en una prensa para comprimidos rotatoria adecuada.

Son aplicables para la formación de comprimidos los siguientes parámetros del proceso:

- 20 Velocidad de formación de comprimidos: 20.000-300.000 comprimidos por hora dependiendo del rendimiento de la máquina para formar los comprimidos.

Velocidad de la cuchilla del agitador: 10-50 rpm (por ejemplo, 40 rpm)

Fuerza de compresión: 5-26 KN (por ejemplo, 8-20 KN, dependiendo del tamaño del comprimido)

4. Suspensión de recubrimiento pelicular

- 25 Se pone agua purificada en un recipiente mezclador adecuado, se añade AMARILLO OPADRY 02B38190 y se agita usando un agitador de paletas hasta la disolución total

5. Recubrimiento pelicular

- 30 En una bandeja de recubrimiento adecuada se recubren los núcleos de los comprimidos con suspensión de recubrimiento pelicular. Se usa una bandeja de recubrimiento de tamaño adecuado para el recubrimiento pelicular de los núcleos de comprimidos. Se realiza el recubrimiento en un proceso de cuatro etapas: precalentamiento de comprimidos, recubrimiento pelicular, secado y enfriamiento

Son aplicables los siguientes parámetros del proceso para el recubrimiento pelicular dependiendo del tamaño del equipo:

Velocidad del tambor: 6-18 rpm

- 35 Caudal del aire de entrada: 50-2000 m³/h

Temperatura del aire de salida: 40-54 °C

Velocidad de pulverización: 3-500 g / min.

Ejemplo 7: Composición farmacéutica que contiene otras cargas

- 40 Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan en un mezclador adecuado un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz, para producir una premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo a través de

un tamiz adecuado. El granulado se seca a aproximadamente 60 °C de temperatura del aire de entrada en un secador de lecho fluido hasta que se obtiene una pérdida en el valor de secado del 1-4 %. Se tamiza el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

5 Se hace pasar estearato de magnesio por un tamiz de desagrupamiento y se añade al granulado. Con posterioridad, se produce la mezcla final por mezclado final en un mezclador adecuado durante tres minutos y se comprime en núcleos de comprimidos.

10 Se suspenden en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro, para producir una suspensión de recubrimiento. Se recubren los núcleos de los comprimidos con la suspensión de recubrimiento para una ganancia de peso de aproximadamente un 3 % para producir comprimidos recubiertos de película. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

Ingrediente	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido
Sustancia activa	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Manitol	133,4	130,9	125,9	110,9	221,8
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0	18,0	18,0	36,0
Almidón de maíz	18,0	18,0	18,0	18,0	36,0
Copovidona	5,4	5,4	5,4	5,4	10,8
Estearato de magnesio	2,7	2,7	2,7	2,7	5,4
Recubrimiento pelicular	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0
Total	185,0	185,0	185,0	185,0	370,0

Ejemplo 8: Composición farmacéutica que contiene otro disgregante

15 Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan en un mezclador adecuado, un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz, para producir una premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo a través de un tamiz adecuado. El granulado se seca a aproximadamente 60 °C de temperatura del aire de entrada en un secador de lecho fluido hasta que se obtiene una pérdida en el valor de secado del 1-4 %. Se tamiza el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

20 Se añade crosopovidona al granulado seco y se mezcla durante 5 minutos para producir la mezcla principal. Se hace pasar estearato de magnesio por un tamiz de desagrupamiento y se añade a la mezcla principal. Con posterioridad, se produce la mezcla final por mezclado final en un mezclador adecuado, durante tres minutos y se comprime en núcleos de comprimidos redondos de 8 mm con una fuerza de compresión de 16 kN.

25 Se suspenden en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro, para producir una suspensión de recubrimiento. Se recubren los núcleos de los comprimidos con la suspensión de recubrimiento para una ganancia de peso de aproximadamente un 3 % para producir comprimidos recubiertos de película. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

Ingrediente	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido
Sustancia activa	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Manitol	127,5	125,0	120,0	105,0	210,0
Celulosa Microcristalina	39,0	39,0	39,0	39,0	78,0
Crosopovidona	2,0	2,0	2,0	2,0	4,0
Copovidona	5,4	5,4	5,4	5,4	10,8
Estearato de magnesio	3,6	3,6	3,6	3,6	7,2
Recubrimiento pelicular	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0
Total	185,0	185,0	185,0	185,0	370,0

Se determina la dureza del comprimido, la friabilidad, la uniformidad del contenido, el tiempo de disgregación y las propiedades de disolución, como se describió anteriormente en la presente memoria.

Ejemplo 9: Formulación de compresión directa

- 5 1. Tamizar el ingrediente activo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio e hidroxipropilcelulosa o polvo de polietilenglicol a través de un tamiz de mano de malla 20.
2. Añadir los artículos anteriores al mezclador de alto cizallamiento y mezclar durante dos minutos.
3. Hacer una premezcla (~1/1) de la lactosa y dióxido de silicio coloidal.
4. Tamizar la premezcla a través de un tamiz de mano de malla 20 y añadir al mezclador.
5. Tamizar la lactosa restante a través de un tamiz de mano de malla 20 y añadir al mezclador.
- 10 6. Mezclar en componentes en el mezclador durante 2 minutos.
7. Tamizar el estearato de magnesio a través de un tamiz de mano de malla 30 y añadir al mezclador.
8. Mezclar durante 1 minuto 30 segundos para obtener la mezcla final.
9. Formar comprimidos de la mezcla final en una prensa para comprimir comprimidos adecuada.
10. Opcionalmente recubrir con película los núcleos de comprimidos.

Ingrediente	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido
Sustancia activa	2,5000	5,000	10,00	25,0	50,0
Lactosa Monohidratada	43,7500	87,500	175,00	74,0	148,0
Celulosa Microcristalina	12,5000	25,000	50,00	80,0	160,0
Polietilenglicol	-	-	-	10,0	20,0
Croscarmelosa de sodio	1,2500	2,500	5,00	8,0	16,0
Hidroxipropilcelulosa	1,8750	3,750	7,50	-	-
Dióxido de Silicio coloidal	0,3125	0,625	1,25	1,0	2,0
Estearato de magnesio	0,3125	0,625	1,25	2,0	4,0
Recubrimiento pelicular	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

15

Ejemplo 10: Comprimidos que contienen 0,5 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg de sustancia activa

Sustancia activa	0,5 mg mg/comprimido	5 mg mg/comprimido	25 mg mg/comprimido	100 mg mg/comprimido
Granulación húmeda				
sustancia activa	2,5000	5,000	25,00	100,00
Lactosa Monohidratada	60,00	55,00	42,00	168,00
Celulosa Microcristalina	20,00	20,00	38,00	152,00
Hidroxipropilcelulosa	5,00	5,00	7,50	30,00
Croscarmelosa Sódica	4,00	4,00	6,00	24,00
Agua Purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Añadido Seco				

ES 2 982 194 T3

Celulosa Microcristalina	10,00	10,00	30,00	120,00
Dióxido de silicio coloidal	--	0,50	0,75	3,00
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,75	3,00
Total	100,00	100,00	150,00	600,00

- Se mezclan en un mezclador la sustancia activa, p. ej., el compuesto (I.9), preferiblemente en la forma cristalina (I.9X), hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa sódica. Se mezcla esta premezcla con lactosa monohidratada y una parte de celulosa microcristalina. Se granula la mezcla resultante con agua purificada. Se pueden producir múltiples subpartes de granulación para un lote individual de comprimidos cuando se requiera, dependiendo del tamaño del lote y del equipo usado. Se descarga la granulación sobre bandejas secadoras y se seca. Después, se muele la granulación. Se añade el resto de la celulosa microcristalina (como premezcla con el dióxido de silicio coloidal para todos los contenidos distintos de 0,5 mg) a la granulación molida y se mezcla. Se premezcla el estearato de magnesio con una parte de la mezcla, se tamiza en el resto de la granulación y se mezcla.
- 5
- 10 Se comprime la mezcla de comprimidos final en comprimidos usando una prensa para comprimidos. Se envasan los comprimidos acabados usando un sistema de cierre de envases adecuado.

Ejemplo 11: Comprimidos que contienen 1 mg, 5 mg, 25 mg de sustancia activa, en donde la composición farmacéutica que comprende 25 mg sirve como un ejemplo de referencia.

Sustancia activa	1 mg mg/por comprimido	5 mg mg/por comprimido	25 mg mg/por comprimido
Granulación húmeda			
sustancia activa	1,00	5,00	25,00
Lactosa Monohidratada	63,00	59,00	39,00
Celulosa Microcristalina	20,00	20,00	20,00
Hidroxipropilcelulosa	3,00	3,00	3,00
Croscarmelosa Sódica	2,00	2,00	2,00
Agua Purificada	c.s.	c.s.	c.s.
Añadido Seco			
Celulosa Microcristalina	10,00	10,00	10,00
Dióxido de silicio coloidal	0,50	0,50	0,50
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50
Total	100,00	100,00	100,00

- 15 Se hace pasar la sustancia activa, p. ej., el compuesto (I.9), preferiblemente en la forma cristalina (I.9X), a través de un tamiz y se añade a un mezclador o un granulador de alto cizallamiento. Se pasa la hidroxipropilcelulosa y la croscarmelosa sódica a través de un tamiz, se añade a la sustancia fármaco y se mezcla. Se hace pasar la parte intragranular de la celulosa microcristalina a través de un tamiz a un granulador de alto cizallamiento y se mezcla con la premezcla de sustancia fármaco. Después, se añade lactosa haciendo pasar el material a través de un tamiz al granulador y mezclando. Se granula la mezcla resultante con agua purificada. Se pueden producir subpartes de múltiple granulación para lotes más grandes, para un lote de comprimidos individuales, cuando se requiera, dependiendo del tamaño del lote y del equipo usado.
- 20
- 25 Se descarga la granulación sobre bandejas secadoras y se seca. Se hace pasar después la granulación por un molino a un mezclador. Se premezcla el dióxido de silicio coloidal con una parte de la celulosa microcristalina extragranular. Se hace pasar esta premezcla por un molino al mezclador, seguido por la celulosa microcristalina extragranular restante y se mezcla con la granulación molida. Se premezcla el estearato de magnesio con una parte de la mezcla, se hace pasar por un molino al resto de la granulación y se mezcla.
- Se comprime la mezcla de comprimidos final en comprimidos usando una prensa para comprimidos. Se envasan los comprimidos acabados usando un sistema de cierre de envases adecuado.

Ejemplos de Ensayos con respecto a las Propiedades de las Composiciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación Farmacéuticas

1. Ensayo de Disgregación

5 Se llevó a cabo el ensayo de disgregación como se describe en USP31-NF26 S2, capítulo 701 (disgregación). Las tablas a continuación indican el tiempo de disgregación medio (en minutos) para comprimidos producidos al comienzo, en la mitad y al final de la producción realizada para los comprimidos. La sustancia activa en los comprimidos es el compuesto (I.9), preferiblemente en la forma cristalina (I.9X).

1.1. Disgregación de los Comprimidos del Ejemplo 10 (sección Ejemplos de formulaciones)

mg sustancia activa por comprimido	Disgregación promedio Minutos	
0,5	Comienzo	1:33
	Mitad	1:23
	Final	1:20
5	Comienzo	1:38
	Mitad	1:50
	Final	1:09
25	Comienzo	0:45
	Mitad	0:53
	Final	0:45
100	Comienzo	1:15
	Mitad	1:15
	Final	1:06

10 **1.2. Disgregación de los Comprimidos del Ejemplo 11 (sección Ejemplos de formulaciones)**

mg sustancia activa por comprimido	Disgregación promedio Minutos	
1	Comienzo	3:21
	Mitad	2:58
	Final	2:45
5	Comienzo	2:49
	Mitad	2:34
	Final	2:36

ES 2 982 194 T3

5	Comienzo	2:18
	Mitad	2:16
	Final	1:55
25	Comienzo	2:11
	Mitad	2:22
	Final	1:55
5	Comienzo	3:33
	Mitad	4:02
	Final	3:56
5	Comienzo	2:35
	Mitad	2:30
	Final	2:30
25	Comienzo	1:29
	Mitad	1:36
	Final	1:48
5	Comienzo	3:18
	Mitad	2:57
	Final	3:01
5	Comienzo	1:35
	Mitad	2:28
	Final	2:13
5	Comienzo	2:16
	Mitad	2:07
	Final	2:12
25	Comienzo	2:03
	Mitad	1:57
	Final	2:00

2. Ensayo de disolución

5 Se describe el ensayo de disolución estándar en USP31-NF26 S2, capítulo 711 (disolución). Se usó el método de paletas (Aparato 2) con una velocidad de agitación de 50 rpm. El medio de disolución es 900 ml de tampón de Fosfato de potasio 0,05 M o Fosfato de sodio, pH 6,8, a una temperatura de 37 °C. Las muestras se tomaron después de 45 minutos. Se analizaron las muestras por HPLC. La sustancia activa en los comprimidos es el compuesto (I.9), preferiblemente en la forma cristalina (I.9X).

Se usó el mismo método para el ejemplo de la sección 2.3, con la excepción de que la velocidad de agitación fue 75 rpm.

10 **2.1. Disolución de los Comprimidos del Ejemplo 10 (sección Ejemplos de las formulaciones)**

mg/comprimido	% promedio disuelto en el punto de tiempo (minutos)	
0,5	10 min.	74
	20 min.	83
	30 min.	87
	45 min.	91
5	10 min.	79
	20 min.	85
	30 min.	88
	45 min.	91
25	10 min.	60
	20 min.	73
	30 min.	81
	45 min.	92
100	15 min.	68
	30 min.	76
	45 min.	79

2.2. Disolución de los Comprimidos del Ejemplo 11 (sección Ejemplos de las formulaciones)

mg/comprimido	% promedio disuelto en el punto de tiempo (minutos)	
1	15 min.	80
	30 min.	91
	45 min.	96
5	15 min.	92
	30 min.	102
	45 min.	102
5	15 min.	92
	30 min.	102
	45 min.	106
25	15 min.	66
	30 min.	83
	45 min.	91
5	15 min.	90
	30 min.	100
	45 min.	102
5	15 min.	91
	30 min.	101
	45 min.	103
25	15 min.	78
	30 min.	92
	45 min.	96
5	15 min.	97
	30 min.	103
	45 min.	102

5	15 min.	91
	30 min.	99
	45 min.	99
5	15 min.	100
	30 min.	101
	45 min.	102
25	15 min.	86
	30 min.	94
	45 min.	97

2.3. Disolución de los Comprimidos del Ejemplo 5 (sección Ejemplos de las formulaciones)

mg/comprimido	% promedio disuelto en el punto de tiempo (minutos)	
2,5 mg	15 min	100
	30 min	100
	45 min	101
5 mg	15 min	98
	30 min	99
	45 min	99
10 mg	15 min	98
	30 min	99
	45 min	99
25 mg	15 min	100
	30 min	101
	45 min	101
50 mg	15 min	99
	30 min	101
	45min	101

3. Medición de la Distribución de Tamaños de Partícula por Difracción Láser

- 5 Se llevó a cabo la medición de la distribución de tamaños de partícula, por ejemplo, mediante la técnica de dispersión de la luz o difracción láser. Para determinar el tamaño de partícula se alimenta el polvo en un espectrómetro de difracción láser, por ejemplo, por medio de una unidad de dispersión. Se describe a continuación el método de ensayo con detalle:

ES 2 982 194 T3

	Equipamiento	Espectrómetro de Difracción Láser Clasificador de Tamaños de Partícula Sympatec HELOS.
	Lente:	R31 (0,5/0,9 µm-175 µm)
	Unidad de Dispersión de la Muestra:	Dispensador Seco RODOS/M
5	Vacío:	Nilfisk
	Alimentador:	ASPIROS
	Velocidad de la Alimentación:	60,00 mm/s
	Presión principal:	2,00 bar
	Depresión del inyector:	maximizar (mbar) ²
10	Medición de Referencia:	10 segundos
	Tiempo del Ciclo:	100 ms
	Condiciones de Funcionamiento:	Inicio 0.0 segundos después de la concentración óptica ≥ 1 % válido siempre.
		Parada después de 5,0 segundos, concentración óptica ≤ 1 % o después de 30 segundos en tiempo real.
	Concentración óptica:	Intervalo aproximadamente 3-12 %
15	Evaluación:	HRLD
	Tamaño de la Muestra:	Aproximadamente 100 mg
	Número de mediciones:	2 (duplicado)

El instrumento se ajusta según las recomendaciones del fabricante y se usa el programa informático proporcionado por el fabricante. Se mezcla cuidadosamente el envase de la mezcla y se voltea previamente a la retirada de una porción de la muestra para asegurar que se ensaya una muestra representativa. Se preparan muestras por duplicado usando una espátula para transferir aproximadamente 100 mg de una muestra a viales de vidrio ASPIROS y se tapan los viales. Se ponen los viales tapados en el alimentador.

4. Dureza y friabilidad del comprimido

Se determinó la dureza y la friabilidad del comprimido como se describe en USP31-NF26 S2, capítulo 1217 (fuerza de rotura del comprimido).

5. Parámetros farmacocinéticos

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación farmacéuticas en poblaciones de voluntarios sanos y pacientes. En los estudios mostrados a continuación, los participantes se mantuvieron en ayunas el día de la toma de la muestra, a menos que se indique de otro modo (véase por ejemplo el estudio 3). La sustancia activa en los estudios a continuación es el compuesto (I.9), preferiblemente en la forma cristalina (I.9X) y la dosis del ingrediente activo se indica en mg. Para la cuantificación de concentraciones en plasma del ingrediente activo, se recogieron 2,7 ml de sangre y se transfirieron a un tubo de extracción de sangre con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). Se centrifugaron las muestras de sangre anticoagulada con EDTA inmediatamente después de la recogida. La centrifugación duró durante aproximadamente 10 minutos (a aproximadamente 2.000 x fg a 4.000 x fg) a 4-8 °C o en 30 minutos mientras se almacenaba sobre hielo. Las concentraciones de sustancia activa en muestras de plasma humano con EDTA se cuantificaron usando un método HPLC/MS/MS. El método de ensayo comprendía una extracción líquido-líquido soportada sobre fase sólida de plasma humano acoplado con determinación por HPLC/MS/MS de las muestras extraídas. El ensayo de HPLC/MS/MS se validó para el intervalo de 1,11 a 1.110 nM en plasma humano.

Estudio .1: Estudio de dosis única en una población de voluntarios sanos de N = 72. Se administraron comprimidos a voluntarios sanos como se describe en el Ejemplo 10 (sección Ejemplos de formulaciones).

Estudio .2: Ensayo de dosis crecientes múltiples en una población de pacientes diabéticos de N = 48, administración una vez al día durante 8 días. Se administraron comprimidos a pacientes como se describe en el Ejemplo 10 (sección Ejemplos de formulaciones).

Estudio .3: Estudio del efecto de los alimentos, cruzado, de dosis única, en una población de voluntarios sanos de N = 14. Se administraron comprimidos a voluntarios sanos como se describe en el Ejemplo 10 (sección Ejemplos de formulaciones).

Estudio .4: Tratamiento de 4 semanas de una población de pacientes diabéticos de N = 78, administración una vez al día durante 4 semanas. Se administraron comprimidos a pacientes como se describe en el Ejemplo 10 (sección Ejemplos de formulaciones).

5 **Estudio 5:** Estudio de dosis única en una población de voluntarios sanos de N = 48 (voluntarios japoneses). Se administraron comprimidos a voluntarios sanos como se describe en el Ejemplo 11 (sección Ejemplos de formulaciones).

AUC_{0-inf}: área bajo la curva concentración-tiempo del analito en plasma durante el intervalo de tiempo de 0 extrapolado al infinito.

C_{máx}: concentración máxima del analito en plasma.

10 T_{máx}: tiempo desde la dosificación a la concentración máxima.

AUC_{t,ss}: área bajo la curva concentración-tiempo del analito en plasma durante el intervalo de tiempo de 0 a 24 h en estado estacionario.

C_{máx,ss}: concentración máxima del analito en plasma en estado estacionario durante un intervalo de dosificación uniforme.

15 t_{máx,ss}: tiempo desde la dosificación a la concentración máxima en estado estacionario.

5.1. Parámetros farmacocinéticos, dosis única

Tabla: Parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva concentración en plasma-tiempo desde 0 horas a infinito (AUC_{0-inf})

Dosis (mg)	Estudio	AUC _{0-inf} (nmoles*h/l)							
		Media	SD	%CV	Media g	%CV g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.1	396	43,4	11,0	394	11,2	336	398	448
	.2	476	89,4	18,8	468	19,6	326	501	631
5	.5	1.140	117	10,2	1.140	10,2	1.000	1.150	1.310
10	.1	1.730	377	21,8	1.690	23,5	1.170	1.780	2.180
	.5	2.670	284	10,6	2.660	10,3	2.340	2.640	3.190
	.2	1.910	290	15,1	1.890	14,7	1.600	1.830	2.400
	.4	1.740	284	16,4	1.720	15,9	1.390	1.730	2.410
25	.1	3.830	825	21,5	3.750	23,0	2.660	3.980	4.910
	.5	6.180	825	13,4	6.130	13,8	5.040	6.340	7.150
	.2	4.900	1.190	24,3	4.780	23,7	3.690	4.640	6.920
	.4	4.340	1.000	23,1	4.240	22,0	2.840	4.270	7.170
50	.1	8.580	1.680	19,6	8.460	18,2	7.270	8.290	11.500
	.3/en ayunas	8.510	2.060	24,2	8.310	22,1	6.450	7.930	14.100
	.3/alimenta-dos	7.590	1.450	19,1	7.460	19,3	5.060	7.490	10.800

20 **Tabla: Parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en plasma (C_{máx})**

Dosis (mg)	Estudio	C _{máx} (nmoles/l)							
		Media	SD	%CV	Media g	%CV g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.1	53,2	6,23	11,7	52,9	12,3	42,8	55	60,8
	.2	62,4	12,3	19,8	61,3	20,5	43,3	62,6	81,2
5	.5	166	44,2	26,6	161	26,4	123	153	230
10	.1	226	46,0	20,4	221	23,6	143	239	268
	.5	379	73,5	19,4	372	22,6	242	398	454
	.2	245	51,5	21,0	240	21,2	163	233	344
	.4	309	140	45,2	291	33,4	205	271	796
25	.1	505	130	25,9	490	27,7	334	520	678
	.5	661	68,8	10,4	658	9,93	605	643	790

	.2	606	147	24,2	592	23,7	420	569	905
	.4	722	144	20,0	709	19,9	496	697	1.030
50	.1	1.110	274	24,6	1.080	26,9	722	1.100	1.450
	.3/en ayunas	1,180	340	28,9	1.140	26,1	878	1.010	2.020
	.3/alimenta-dos	824	167	20,3	806	23,3	436	830	1.070

Tabla: Parámetros farmacocinéticos; tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma ($t_{m\acute{a}x}$)

Dosis (mg)	Estudio	$t_{m\acute{a}x}$ (h)							
		Media	SD	%CV	Media g	%CV g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.1	1,83	0,684	37,4	1,72	38,9	0,983	1,75	2,98
	.2	1,41	0,278	19,7	1,37	27,5	0,667	1,50	1,50
5	.5	1,63	0,586	36,1	1,51	46,4	0,750	2,00	2,00
10	.1	1,42	0,387	27,2	1,38	28,1	0,983	1,50	2,03
	.5	1,67	0,753	45,2	1,54	44,1	1,00	1,50	3,00
	.2	1,50	0,254	17,0	1,48	18,2	0,983	1,50	2,00
	.4	1,50	0,447	29,8	1,44	30,2	1,00	1,50	2,50
25	.1	2,19	0,747	34,1	2,06	41,8	1,00	2,05	3,02
	.5	2,33	1,03	44,3	2,14	49,6	1,00	2,00	4,00
	.2	1,72	0,872	50,7	1,60	38,5	0,983	1,50	4,00
	.4	1,39	0,399	28,7	1,33	30,6	0,750	1,50	2,00
50	.1	1,75	0,832	47,5	1,59	54,3	0,750	1,50	3,00
	.3/en ayunas	1,53	1,00	65,8	1,29	62,2	0,750	1,02	4,07
	.3/alimenta-dos	2,46	1,18	48,0	2,18	57,4	1,00	2,48	4,00

5.2. Parámetros farmacocinéticos, estado estacionario

5 Tabla: Parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva concentración en plasma-tiempo en un intervalo de dosificación en estado estacionario ($AUC_{\tau,ss}$)

Dosis (mg)	Estudio	$AUC_{\tau,ss}$ (nmoles*h/l)							
		Media	SD	%CV	Media g	%CV g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.2	471	108	23	460	24,3	283	458	677
10	.2	2.030	362	17,8	2.000	17,4	1.640	1.940	2.580
	.4	1.870	298	15,9	1.850	15,8	1.350	1.840	2.600
25	.2	4.990	1.080	21,5	4.890	21,5	3.440	4.560	6.650
	.4	4.740	1.000	21,2	4.640	20,8	2.790	4.480	7.640

Tabla: Parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en plasma en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x,ss}$)

Dosis (mg)	Estudio	$C_{m\acute{a}x,ss}$ (nmoles/L)							
		Media	SD	%CV	Media g	%CV g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.2	68,5	16,8	24,5	66,6	26,7	40,3	72	96,3
10	.2	283	90,1	31,9	272	30,1	172	279	479
	.4	259	64,3	24,8	252	25,7	166	251	367
25	.2	630	106	16,8	622	17,4	443	603	793
	.4	687	126	18,4	676	18,7	481	671	907

Tabla: Parámetros farmacocinéticos: tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma en estado estacionario ($t_{m\acute{a}x,ss}$)

Dosis (mg)	Estudio	$t_{m\acute{a}x,ss}$ (h)							
		Media	SD	%CV	Media g	%CV g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.2	1,33	0,362	27,3	1,28	27,4	0,983	1,50	2,00
	.4	1,72	0,731	42,5	1,61	36,7	0,983	1,50	4,00
25	.2	2,26	1,21	53,5	1,97	62,6	0,667	2,00	4,20
	.4	1,55	0,771	49,9	1,40	46,3	0,750	1,50	3,02

5.3. Parámetros farmacocinéticos, dosis única, normalizada para la dosis

5 **Tabla: Parámetros farmacocinéticos: área normalizada para la dosis bajo la curva concentración en plasma-tiempo desde 0 horas al infinito ($AUC_{0-inf, norm}$) y concentración en plasma máxima normalizada para la dosis ($C_{m\acute{a}x, norm}$)**

Dosis (mg)	Estudio	$AUC_{0-inf, norm}$ (nmoles*h/L/mg)				$C_{m\acute{a}x, norm}$ (nmoles/L/mg)			
		Media g	Mín	Mediana	Máx	Media g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.1	158	134	159	179	21	17	22	24
	.2	187	130	200	252	25	17	25	32
5	.5	228	200	230	262	32	25	31	46
10	.1	169	117	178	218	22	14	24	27
	.5	266	234	264	319	37	24	40	45
	.2	189	160	183	240	24	16	23	34
	.4	172	139	173	241	29	21	27	80
25	.1	150	106	159	196	20	13	21	27
	.5	245	202	254	286	26	24	26	32
	.2	191	148	186	277	24	17	23	36
	.4	170	114	171	287	28	20	28	41
50	.1	169	145	166	230	22	14	22	29
	.3/en ayunas	166	129	159	282	23	18	20	40
	.3/alimentados	149	101	150	216	16	9	17	21

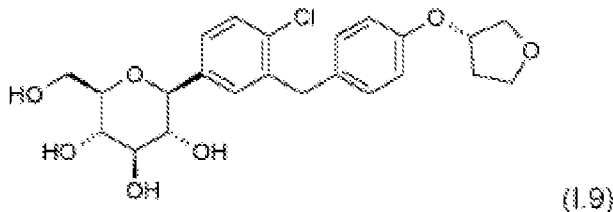
5.4. Parámetros farmacocinéticos, estado estacionario

10 **Tabla: Parámetros farmacocinéticos: área normalizada para la dosis bajo la curva concentración en plasma-tiempo durante un intervalo de dosificación en estado estacionario ($AUC_{1,ss, norm}$) y concentraciones en plasma máximas normalizadas para la dosis en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x,ss, norm}$)**

Dosis (mg)	Estudio	$AUC_{1,ss, norm}$ (nmoles*h/L/mg)				$C_{m\acute{a}x,ss, norm}$ (nmoles/L/mg)			
		Media g	Mín	Mediana	Máx	Media g	Mín	Mediana	Máx
2,5	.2	184	113	183	271	27	16	29	39
10	.2	200	164	194	258	27	17	28	48
	.4	185	135	184	260	25	17	25	37
25	.2	196	138	182	266	25	18	24	32
	.4	186	112	179	306	27	19	27	36

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno de la fórmula (I.9),



- 5 en donde la distribución del tamaño de partícula del compuesto de la fórmula (I.9) en dicha composición es $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser, y en donde dicho compuesto de la fórmula (I.9) representa del 1,0 % al 20 % del peso de dicha composición.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I.9) representa del 2,0 % al 15 % del peso de la composición farmacéutica.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde la distribución del tamaño de partícula del compuesto de la fórmula (I.9) en dicha composición $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser.
- 15 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde dicha composición comprende una forma cristalina de dicho compuesto de la fórmula (I.9), preferiblemente en donde la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I.9) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 18,84; 20,36 y 25,21 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en donde dicho patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) se realiza usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.
- 20 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde al menos el 50 % en peso, en particular al menos el 80 % en peso del compuesto (I.9) está en la forma de su forma cristalina.
6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha composición comprende un disgregante y un aglutinante, en donde la relación de dicho disgregante a dicho aglutinante está entre 1,5: 3,5 y 1:1 (peso/peso).
- 25 7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde un disgregante en la composición farmacéutica es croscarmelosa de sodio.
8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde un aglutinante en la composición farmacéutica es hidroxipropil celulosa.
9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde al menos el 99 % de las partículas de dicho aglutinante (en peso) es de $250 \mu\text{m}$ o menos.
- 30 10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha composición se obtiene por granulación húmeda de alto cizallamiento, en donde dicha composición que comprende además un diluyente, en donde el 5-20 % (en peso) de dicho diluyente se añade a dicha composición como un añadido seco después de dicha granulación húmeda.
- 35 11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha composición comprende:

	Cantidad (% en peso)
el compuesto de la fórmula (I.9)	1,0-20
uno o más diluyentes	65-93
uno o más aglutinantes	1-5
uno o más disgregantes	1-4
opcionalmente uno o más aditivos adicionales	hasta 100 %

o

ES 2 982 194 T3

	Cantidad (% en peso)
El compuesto de la fórmula (I.9)	1,0-20
Uno o más diluyentes	65-90
Uno o más aglutinantes	1-5
Uno o más disgregantes	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

o

	Cantidad (% en peso)
El compuesto de la fórmula (I.9)	1,0-20
Lactosa monohidratada	35-90
Celulosa microcristalina	0-30
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

o

	Cantidad (% en peso)
El compuesto de la fórmula (I.9)	1,0-20
Lactosa monohidratada	35-70
Celulosa microcristalina	20-40
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

o

	Cantidad (% en peso)
El compuesto de la fórmula (I.9)	1,0-17
Lactosa monohidratada	28-60
Celulosa microcristalina	30-50
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-4

o

	Cantidad (% en peso)
El compuesto de la fórmula (I.9)	1-20
Lactosa monohidratada	39-63
Celulosa microcristalina	20-40
Hidroxipropilcelulosa	1-5
Croscarmelosa de sodio	1-3
Opcionalmente aditivos adicionales	hasta 100 %

5

12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además uno o más lubricantes.

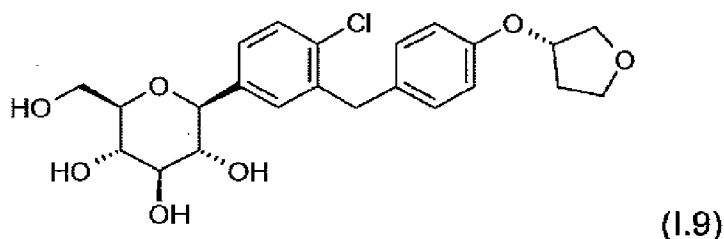
13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además uno o más antiapelmazantes.

14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la cantidad del compuesto de la fórmula (I.9) es 1 a 25 mg, en particular 1, 2,5, 5, 10 o 25 mg.

5 15. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 15, en donde dicha forma de dosificación es una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, preferiblemente un comprimido, una cápsula o un comprimido recubierto con película.

10 17. Un proceso de granulación húmeda para preparar una forma de dosificación farmacéutica, que comprende el compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno de la fórmula (I.9), y uno o más excipientes,

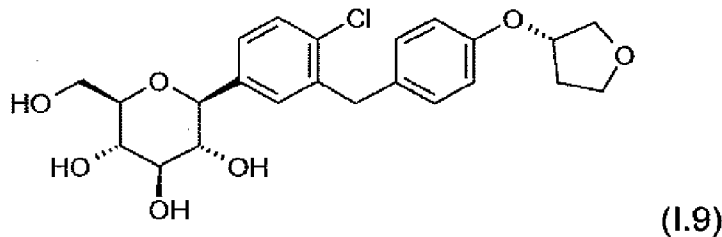


15 en donde la distribución del tamaño de partícula del compuesto de la fórmula (I.9) en dicha composición es $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser, y en donde dicho compuesto de la fórmula (I.9) representa del 1,0 % al 20 % del peso de dicha composición,

en donde dicho proceso comprende las etapas de:

- 20 (1) Premezclado de dicho compuesto de la fórmula (I.9) y la porción principal de los excipientes incluyendo un aglutinante en un mezclador para obtener una premezcla;
- (2) granulación de la premezcla de la etapa (1) por adición de un líquido de granulación, preferiblemente agua;
- (3) secado de los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluidizado o en una estufa de secado;
- (4) opcionalmente tamizado en seco de los gránulos secos de la etapa (3);
- 25 (5) mezclado de los gránulos secos de la etapa (4) con los excipientes restantes en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (6) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (5) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
- (7) opcionalmente recubrimiento con película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (6) con un recubrimiento de película.

30 18. Un proceso de compresión directa para preparar una composición farmacéutica, que comprende el compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno de la fórmula (I.9), y uno o más excipientes,

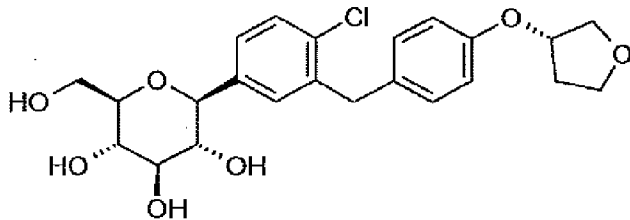


35 en donde la distribución del tamaño de partícula del compuesto de la fórmula (I.9) en dicha composición es $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser, y en donde dicho compuesto de la fórmula (I.9) representa del 1,0 % al 20 % del peso de dicha composición,

en donde dicho proceso comprende las etapas de:

- (1) Premezclado de dicho compuesto de la fórmula (I.9) y la porción principal de los excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;
- 5 (2) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;
- (3) mezclado de la premezcla de la etapa (1) o (2) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición de los excipientes restantes a la mezcla y continuando con el mezclado;
- (4) formación de los comprimidos de la mezcla final de la etapa (3) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
- 10 (5) opcionalmente recubrimiento con película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (4) con un recubrimiento de película.

19. Un proceso de granulación seca para preparar una composición farmacéutica, que comprende el compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno de la fórmula (I.9) y uno o más excipientes,



(I.9)

15 en donde la distribución del tamaño de partícula del compuesto de la fórmula (I.9) en dicha composición es $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de partícula es por volumen y se determina por un método de difracción láser, y en donde dicho compuesto de la fórmula (I.9) representa del 1,0 % al 20 % del peso de dicha composición,

20 en donde dicho proceso comprende las etapas de:

- (1) mezclado de dicho compuesto de la fórmula (I.9) con bien todo o una parte de los excipientes en un mezclador;
- (2) compactación de la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;
- (3) reducción de las tiras obtenidas durante la etapa (2) a gránulos mediante etapas de molienda o tamizado adecuadas;
- 25 (4) opcionalmente mezclado de los gránulos de la etapa (3) con los excipientes restantes en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (5) formación de comprimidos de los gránulos de la etapa (3) o la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir núcleos de comprimidos;
- 30 (6) opcionalmente recubrimiento con película de los núcleos de los comprimidos de la etapa (5) con un recubrimiento de película.

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina

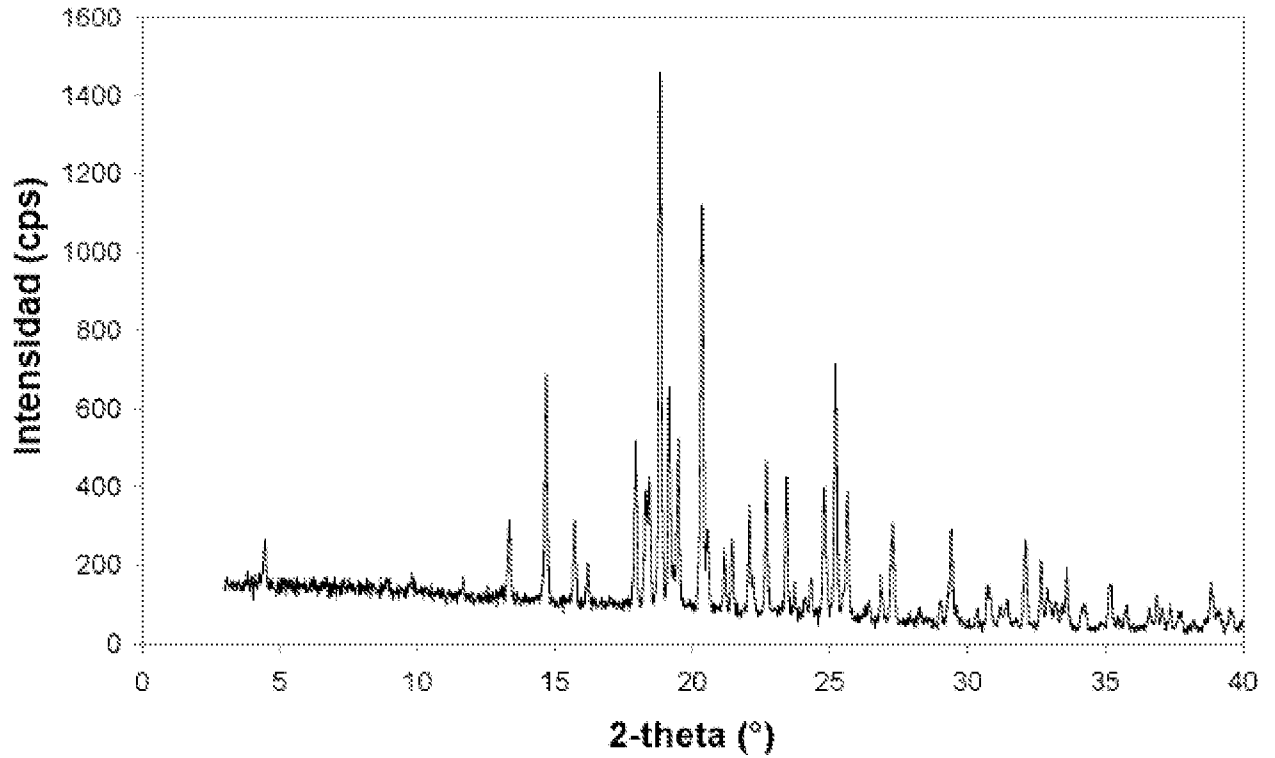
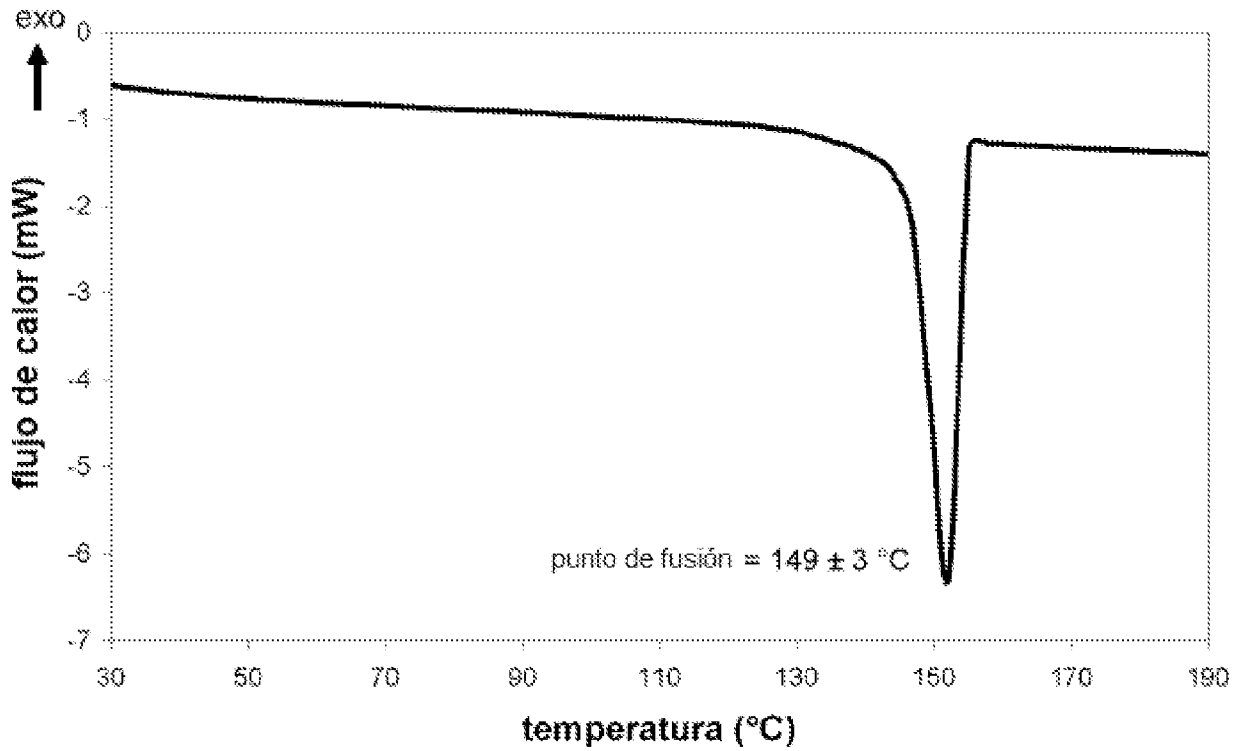


Figura 2: Diagrama de DSC y TG de la forma cristalina



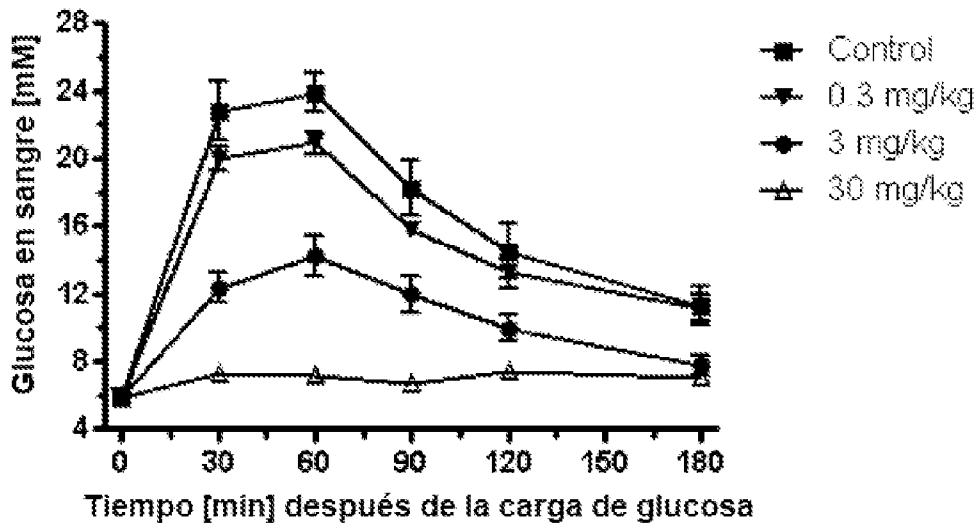


Fig. 3A

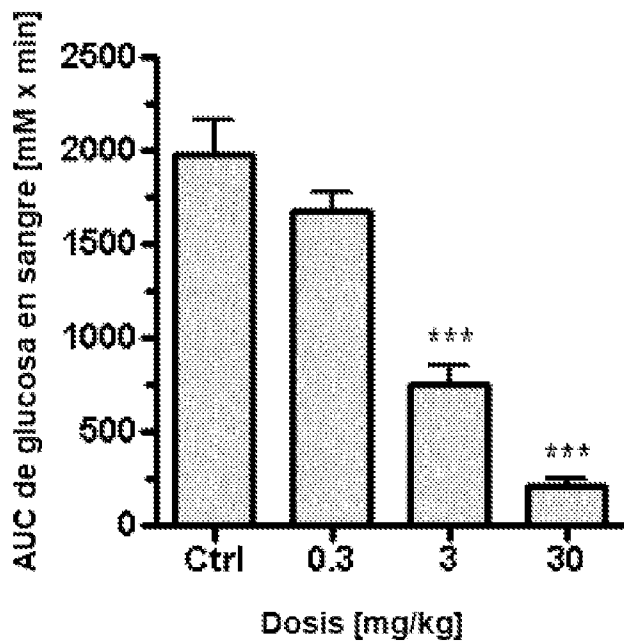


Fig. 3B