

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 063**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010** **E 16195805 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3150200**

54 Título: **Método para preparar un comprimido que comprende un inhibidor de SGLT-2 y metformina**

30 Prioridad:

02.10.2009 EP 09172081

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

04.11.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHNEIDER, PETER;
EISENREICH, WOLFRAM y
PEARNOB, NANTHARAT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 985 063 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

Método para preparar un comprimido que comprende un inhibidor de SGLT-2 y metformina

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un método de fabricación de un comprimido monocapa que comprende una composición farmacéutica que comprende un fármaco inhibidor de SGLT-2.

Antecedentes de la invención

10 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 con 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 a un aumento de dos a cinco veces del riesgo de enfermedad cardiovascular.

15 Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 finalmente no responden al tratamiento 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 aproximadamente 0,9%). Además, incluso en pacientes dentro del 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, acontecimientos cardiovasculares. Por lo tanto, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 siguen sin un tratamiento adecuado, en parte debido a las limitaciones en la eficacia a largo plazo, tolerancia e inconvenientes de dosificación de las terapias antihiper glucémicas existentes.

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

30 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 diabética, retinopatía o neuropatía 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 SGLT-2 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. En la técnica anterior, se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, como inhibidores de SGLT-2, por ejemplo en las patentes internacionales 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 mantener en estado estable la concentración de la glucosa plasmática y, por lo tanto, pueden servir como un objeto antidiabético. La recaptación de la glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón se realiza a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) localizados en las membranas de bordes en cepillo de los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Existen al menos tres isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión, así como en sus propiedades físico-químicas. El SGLT-2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 que se expresa además en otros tejidos, como el intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Se ha encontrado 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 que 10 mM, dando como resultado la glucosuria ("diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede disminuirse mediante la inhibición de SGLT-2. Se ha demostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de

55

SGLT inhibe parcialmente la recaptación de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre, conduciendo a una disminución en las concentraciones de glucosa sanguínea y a la glucosuria.

Objeto de la presente invención

5 El objeto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que tiene alta uniformidad de contenido para el inhibidor de SGLT-2 y el fármaco acompañante.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que tiene una carga farmacéutica muy alta para el fármaco acompañante y una carga farmacéutica muy baja para el inhibidor de SGLT-2.

10 Otro objeto de la invención es proporcionar un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que permite una producción eficaz de las formas farmacéuticas con respecto al tiempo y al coste.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que evita o reduce la adherencia y el apelmazamiento durante el procedimiento de producción de la composición.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que evita o reduce la formación de películas durante el procedimiento de producción de la composición.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que tiene un tamaño aceptable.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que tiene un tiempo de disgregación corto, que presenta buenas propiedades de disolución y/o que permite una alta biodisponibilidad del inhibidor de SGLT-2 en un paciente.

25 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante, con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular, de la diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucesmia en ayunas alterada (IFG) y/o hiperglucemia, que tiene propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o físico-químicas de buenas a muy buenas.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica según la invención que es efectiva en costes y/o tiempo.

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

Sumario de la invención

35 Las realizaciones anteriores y posteriores se aplican como realizaciones según la invención siempre que estén cubiertas por las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones anteriores y posteriores no cubiertas por las reivindicaciones adjuntas se aplican como realizaciones según esta divulgación.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona un método de fabricación de un comprimido monocapa que comprende una composición farmacéutica que comprende formar comprimidos de una o más mezclas finales en forma de gránulos,

45 en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de SGLT-2, un fármaco acompañante, y uno o más excipientes farmacéuticos, en donde el fármaco acompañante es hidrocloreuro de metformina y en donde el inhibidor de SGLT-2 es 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, en donde la cantidad del inhibidor de SGLT-2 es de 1 a 25 mg y en donde la fuerza de dosificación unitaria del hidrocloreuro de metformina es de 100 mg a 2000 mg,

en donde los gránulos se preparan según un proceso de granulación que comprende

- i.) combinar (por ejemplo, disolviendo o dispersando) un aglutinante y el inhibidor de SGLT-2 en un disolvente o mezcla de disolventes tal como agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;
- 50 ii.) mezclar HCl de metformina y una carga en un mezclador adecuado (por ejemplo, granulador de lecho fluido) para producir una premezcla, en donde el inhibidor de SGLT-2 está disperso en el líquido de granulación y está

ausente en la premezcla;

iii.) pulverizar el líquido de granulación en la premezcla y granular la mezcla, por ejemplo, en un granulador de lecho fluido, preferiblemente en condiciones secas;

5 iv.) secar el granulado, p.ej. a aproximadamente 70°C de temperatura del aire de entrada hasta que se obtenga el valor de pérdida por secado deseado en el intervalo de 1-3%, por ejemplo 0,8-2%;

v.) desmenuzar el granulado seco, por ejemplo, tamizándolo a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm;

vi.) mezclar el granulado tamizado y preferiblemente el deslizante tamizado en una mezcladora adecuada;

10 vii.) añadir lubricante preferiblemente tamizado al granulado para la mezcla final, por ejemplo en el mezclador de caída libre.

Por lo general, los excipientes farmacéuticos que se pueden utilizar se pueden seleccionar del grupo que consiste en una o más cargas, uno o más ligantes o diluyentes, uno o más lubricantes, uno o más disgregantes, uno o más deslizantes, uno o más agentes de recubrimiento de película, uno o más plastificantes, uno o más pigmentos y similares.

15 En más detalle, las composiciones farmacéuticas (comprimidos) en el método de esta invención comprenden normalmente una o más cargas (por ejemplo, D-manitol, almidón de maíz y/o almidón pregelatinizado y/o celulosa microcristalina), un ligante (copovidona), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio), y un deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal).

20 De forma adecuada, los excipientes farmacéuticos usados dentro de esta invención son materiales convencionales tales como D-manitol, almidón de maíz, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado como sustancia de carga, copovidona como ligante, estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio como lubricante, sílice anhidro coloidal como deslizante, hipromelosa como agente de recubrimiento de película, propilenglicol como plastificante, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas como pigmento, y talco, etc.

25 Una composición típica en el método de acuerdo de la presente invención comprende el ligante copovidona (también conocido como copolividona o Kollidon VA64).

Además, una composición típica en el método de acuerdo con la presente invención comprende almidón de maíz como sustancia de carga, copovidona como ligante, estearato de magnesio como lubricante y sílice anhidro coloidal como deslizante.

30 Además, una composición típica en el método de acuerdo con la presente invención comprende la sustancia de carga celulosa microcristalina, el ligante copovidona, el lubricante estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio, y el deslizante sílice anhidro coloidal y opcionalmente el disgregante crospovidona o croscarmelosa de sodio.

Así, en particular, la presente invención se refiere a un método de fabricación de un comprimido monocapa que comprende una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-, hidrocloreuro de metformina y una o más cargas, uno o más ligantes, uno o más deslizantes, y/o uno o más lubricantes.

35 Más particularmente, la composición farmacéutica sólida comprende el inhibidor de SGLT-2, hidrocloreuro de metformina, copovidona como un aglutinante y uno o más excipientes farmacéuticos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas típicas en el método de esta invención pueden comprender en la porción del inhibidor de SGLT-2 (% en peso de porción del inhibidor de SGLT-2 total):

- 40
- 0,1-10% inhibidor de SGLT-2,
 - 0,1-3% inhibidor de SGLT-2,
 - 0,4-2,2% inhibidor de SGLT-2, o
 - 0,1-2,11% inhibidor de SGLT-2.

Las composiciones farmacéuticas típicas en el método de esta invención pueden comprender también en la porción del inhibidor de SGLT-2 (% en peso de porción del inhibidor de SGLT-2 total):

- 45
- 0,1-10% inhibidor de SGLT-2,
 - 0,1-3% inhibidor de SGLT-2,
 - 0,4-2,2% inhibidor de SGLT-2, o
 - 0,1-2,12% inhibidor de SGLT-2.

Las composiciones farmacéuticas típicas en el método de la presente invención pueden comprender una o más de las cantidades siguientes (% en peso de la masa total del comprimido recubierto):

- 5 0,1-2,11% inhibidor de SGLT-2,
- 47-88% hidrocloreuro de metformina,
- 3,9-8,3% ligante (por ejemplo, copovidona),
- 2,3-8,0% carga 1 (por ejemplo, almidón de maíz),
- 0-4.4% carga 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado),
- 0-33% carga 3 (por ejemplo, D-manitol),
- 0,7-1,5% lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),
- 10 0,05-0,5% deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal),
- 0,00-3,0% disgregante (por ejemplo, crospovidona o croscarmelosa de sodio).

Las composiciones farmacéuticas típicas en el método de la presente invención pueden comprender una o más de las cantidades siguientes (% en peso de la masa total del comprimido recubierto):

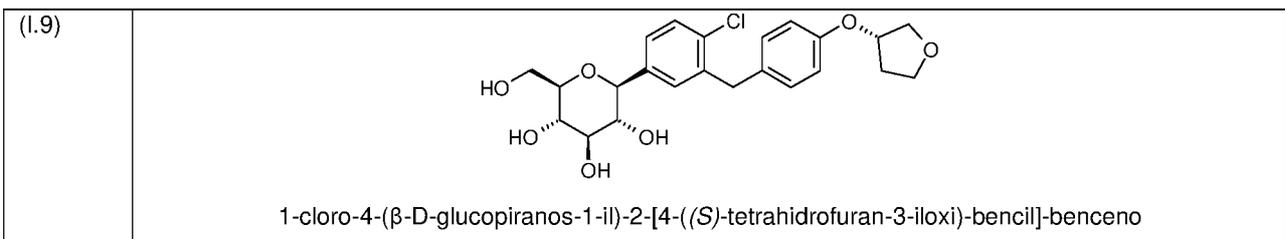
- 15 0,1-2,12% inhibidor de SGLT-2,
- 47-88% hidrocloreuro de metformina,
- 3,9-8,3% ligante (por ejemplo, copovidona),
- 2,3-8,0% carga 1 (por ejemplo, almidón de maíz),
- 0-4.4% carga 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado),
- 0-33% carga 3 (por ejemplo, D-manitol),
- 20 0,7-1,5% lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),
- 0,05-0,5% deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal),
- 0,00-3,0% disgregante (por ejemplo, crospovidona o croscarmelosa de sodio).

25 En una realización, las formulaciones FDC son químicamente estables y, o bien a) muestran perfiles de disolución similares in vitro y/o son bioequivalentes frente a la combinación libre, o b) permiten ajustar su rendimiento in vitro e in vivo en los niveles deseados. En una realización preferida, la invención se refiere a formulaciones de FDC químicamente estables que mantienen los perfiles de disolución originales de los correspondientes comprimidos que solo contienen cada entidad individual, con un tamaño de comprimido razonable.

En una realización, la composición farmacéutica en el método de esta invención se produce usando granulación en lecho fluidizado.

30 Más detalles sobre las formulaciones FDC en el método de esta invención, por ejemplo, los ingredientes, la proporción de los ingredientes (tal como, por ejemplo, la proporción del inhibidor de SGLT-2, hidrocloreuro de metformina, y/o excipientes), particularmente con respecto a las formas farmacéuticas (comprimidos) especiales utilizadas en la presente invención, así como su preparación, resultan evidentes para el experto en la técnica a partir de la descripción que antecede y que sigue (incluidos a modo de ejemplo en los ejemplos siguientes).

35 El inhibidor de SGLT-2 es el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I.9):



El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo es el compuesto (I.9) o una forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9).

40 Las composiciones farmacéuticas en el método de acuerdo con la invención permiten una alta uniformidad de contenido y una producción eficaz con respecto al tiempo y al coste de los comprimidos.

Se puede encontrar que una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-2 y el fármaco acompañante como se define aquí en lo sucesivo, se puede usar ventajosamente para evitar, desacelerar 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 prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y las enfermedades cercanas.

Definiciones

La terminología "ingrediente activo" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se refiere al inhibidor de SGLT-2 de acuerdo con la presente invención. Un "ingrediente activo" también se refiere a veces en la presente memoria a una "sustancia activa".

10 La terminología "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/m^2 .

La terminología "sobrepeso" se define como el trastorno en el que el individuo tiene un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ o mayor y menor que $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Las terminologías "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.

15 La terminología "obesidad" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor que $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Según una definición de la OMS, la terminología obesidad puede clasificarse como sigue: la terminología "obesidad de clase I" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ pero menor que $35 \text{ kg}/\text{m}^2$; la terminología "obesidad de clase II" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que $35 \text{ kg}/\text{m}^2$, pero menor que $40 \text{ kg}/\text{m}^2$; la terminología "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que $40 \text{ kg}/\text{m}^2$.

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

25 La terminología "obesidad abdominal" se define, normalmente, como el trastorno en el que la circunferencia de cintura es $> 102 \text{ cm}$ (40 pulgadas) en hombres y es $> 94 \text{ cm}$ (35 pulgadas) en mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura $\geq 85 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 90 \text{ cm}$ en mujeres (véase, por ej., el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

La terminología "euglucemia" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal, mayor que $70 \text{ mg}/\text{dl}$ ($3,89 \text{ mmoles}/\text{L}$) y menor que $110 \text{ mg}/\text{dl}$ ($6,11 \text{ mmoles}/\text{L}$). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

30 La terminología "hiperglucemia" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, mayor que $110 \text{ mg}/\text{dl}$ ($6,11 \text{ mmoles}/\text{L}$). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

La terminología "hipoglucemia" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal de 60 a $115 \text{ mg}/\text{dl}$ (de $3,3$ a $6,3 \text{ mmoles}/\text{L}$).

35 La terminología "hiperglucemia posprandial" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o de glucosa sérica a las 2 horas, mayor que $200 \text{ mg}/\text{dl}$ ($11,11 \text{ mmoles}/\text{L}$).

40 La terminología "alteración de la glucemia en ayunas" o "IFG" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o una concentración de glucosa sérica en ayunas en un intervalo de 100 a $125 \text{ mg}/\text{dl}$ (es decir, de $5,6$ a $6,9 \text{ mmoles}/\text{L}$), en particular mayor que $110 \text{ mg}/\text{dl}$ y menor que $126 \text{ mg}/\text{dl}$ ($7,00 \text{ mmoles}/\text{L}$). Un individuo con "niveles normales de glucosa en ayunas" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor que $100 \text{ mg}/\text{dl}$, es decir, menor que $5,6 \text{ mmoles}/\text{L}$.

45 La terminología "alteración de la tolerancia a la glucosa" o "IGT" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en la sangre posprandial o una concentración de glucosa en suero, a las 2 horas, mayor que $140 \text{ mg}/\text{dl}$ ($7,78 \text{ mmoles}/\text{L}$) y menor que $200 \text{ mg}/\text{dl}$ ($11,11 \text{ mmoles}/\text{L}$). 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 individuo con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o de glucosa sérica, a las 2 horas, menor que $140 \text{ mg}/\text{dl}$ ($7,78 \text{ mmoles}/\text{L}$).

50 La terminología "hiperinsulinemia" se define como la afección en la que un individuo 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 $< 1,0$ (en el caso de los hombres) o $< 0,8$ (en el caso de las mujeres).

Las terminologías "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimas y se utilizan de forma intercambiable.

La terminología "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 trabajosos 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 a la insulina hepática y periférica.

Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina al tratamiento, 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). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, *Diabetologia*, 1985, 28: 412-19), de la proporción 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 controlarse 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 el aumento de los niveles de triglicéridos se correlaciona significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

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 la presencia de pre-diabetes. 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.

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 de las células beta puede medirse, por ejemplo, por medio de la determinación del índice HOMA para la función de las células beta (Matthews *et al.*, *Diabetologia* 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, *Diabetes*, 2003, 52 (Supl.1): A459), de la secreción de insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa o un ensayo de tolerancia a los alimentos 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: 380-381).

La terminología "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: 1475-1484) 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 American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*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 obesidad, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT, IFG o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina se puede confirmar 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.

La terminología "diabetes de tipo 2" se define como la afección en la que un individuo 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 será superior a 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmol/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 de azúcar en la sangre 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

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 anormal a la glucosa.

5 La terminología "diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado" incluye pacientes con un fallo secundario a los fármacos, una indicación para el tratamiento con insulina y un progreso a complicaciones micro- y macrovasculares, por ej., nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

10 La terminología "HbA1c" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los especialistas en la materia. 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 coherentemente 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 microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí misma consigue una mejora media en el valor de HbA1c en el diabético, del orden de 1,0 – 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo objeto deseado de < 6,5% y preferiblemente < 6% de HbA1c.

La terminología "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 de 6,5%, en particular por encima de 7,0%, incluso más preferiblemente por encima de 7,5%, especialmente por encima de 8%.

20 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 DE., *et al.*, *Am. J. Epidemiol.*, 2002, 156: 1070-1077). 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: 2486-2497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

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 cintura \geq 85 cm en hombres y \geq 90 cm en mujeres;
- 30 2. Triglicéridos \geq 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en los hombres
4. Presión sanguínea \geq 17/11 kPa (130/85 mm Hg) (SBP \geq 130 o DBP \geq 85)
5. Glucemia en ayunas \geq 110 mg/dl

35 Las definiciones de NCEP se han validado (Laaksonen DE, *et al.* *Am J Epidemiol.* (2002), 156: 1070-1077). 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. (Autor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

40 De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica hipertensión si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP) 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 17 kPa (130 mm Hg) y reducir la presión sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 11 kPa (80 mm Hg).

45 La terminología "inhibidor de SGLT-2" en el alcance de la presente invención, se refiere al compuesto de la fórmula (I.9), es decir, 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, que muestra un efecto inhibidor sobre el transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT-2, por sus siglas en inglés), en particular el SGLT-2 humano. El efecto inhibidor sobre hSGLT-2 medido como IC50 está preferiblemente por debajo de 1000 nM, incluso más preferiblemente por debajo de 100 nM, lo más preferiblemente por debajo de 50 nM. Se puede determinar el efecto inhibidor en hSGLT-2 por métodos conocidos en la bibliografía, en particular como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 o la patente internacional WO 2007/093610 (páginas 23/24). La terminología "inhibidor de SGLT-2" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las respectivas formas cristalinas.

55 Las terminologías "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 condiciones de la indicación o detener o desacelerar el avance de la enfermedad. Así, 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 un tratamiento crónico.

5 Las terminologías "tratar profilácticamente", "tratar preventivamente" y "prevenir" se emplean de forma intercambiable y comprenden el tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo, así, dicho riesgo.

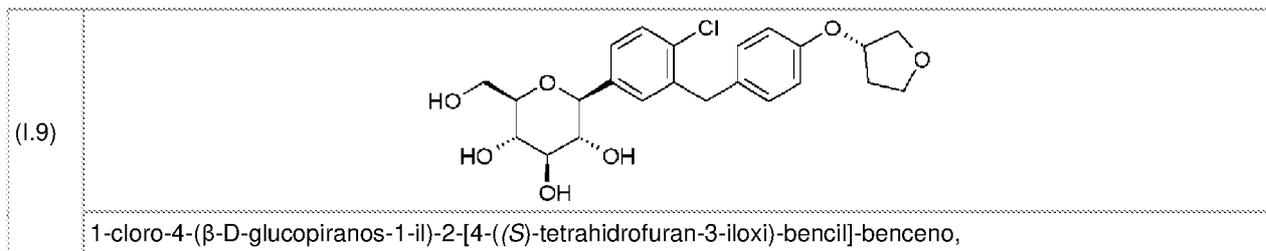
10 La terminología "comprimido" comprende comprimidos sin recubrimiento y comprimidos con uno o más recubrimientos. Además la "terminología" comprimido comprende comprimidos que tienen una, dos, tres o incluso más capas y comprimidos precubiertos, en la que cada uno de los tipos mencionados de comprimidos puede estar sin o con uno o más recubrimientos. La terminología "comprimido" también comprende comprimidos mini, fundidos, masticables, efervescentes y comprimidos de disgregación por vía oral.

Las terminologías "farmacopea" y "farmacopeas" se refieren a farmacopeas clásicas tales como la patente de EE.UU. "USP 31–NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopeial Convention) o la "European Pharmacopoeia 6,3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

Descripción Detallada

15 Los aspectos de acuerdo con la presente invención se refieren al inhibidor de SGLT-2, como se define anteriormente y a continuación en el presente documento.

El inhibidor de SGLT-2 es el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo (I.9):



20 De acuerdo con esta invención, debe entenderse que la definición del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo anteriormente listado también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos y profármacos de los mismos. Con relación al compuesto (I.9) se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359. La forma cristalina posee buenas propiedades de solubilidad, que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT-2. Además, la forma cristalina es físico-químicamente estable y, así, proporciona buena estabilidad durante el almacenamiento de la composición farmacéutica.

25 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 ($\pm 0,1$ grados 2Θ), en la que dicho patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) se realiza usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

30 En particular, dicho patrón de difracción de polvo de rayos X comprende picos a 14,69; 18,84; 19,16; 19,50; 20,36 y 25,21 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), donde dicho patrón de difracción de polvo de rayos X se realiza usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

En particular, dicho patrón de difracción de polvo de rayos X 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), donde dicho patrón de difracción de polvo de rayos X se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.

35 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 los grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ) contenidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina (I.9X) (sólo se presentan 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

ES 2 985 063 T3

2 θ [°]	valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
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 CuK α_1 , que comprende picos a los grados 2 θ grados ($\pm 0,1$ grados 2 θ) indicados en la Figura 1 del documento WO 2006/117359.

- 5 Además, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente 151°C \pm 5°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 del documento WO 2006/117359.

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 CuK α_1 , $\lambda = 1,54056$ Å, 40 kV, 40 mA). En la Tabla 1 anterior, los valores "2 θ [°]" indican el ángulo de difracción en grados y los valores "d [Å]" indican las distancias especificadas en Å entre los planos de la red. La intensidad demostrada en la Figura 1 del documento WO 2006/117359 se da en unidades de cps (cuentas por segundo).

5 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.

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

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

15 Se prefiere la administración oral. Una composición farmacéutica en el método de la presente invención puede comprender incluso más preferiblemente 2,5 a 12,5 mg del inhibidor de SGLT-2. Las fuerzas de dosificación particulares para uso en la presente invención son, por ejemplo, 1, 1,25, 2, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20 o 25 mg del compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9x) o 12,5 mg del inhibidor de SGLT-2 (I.9) o su forma cristalina (I.9X). Fuerzas de dosificación particularmente preferidas (por ejemplo, por comprimido) son por ejemplo 1, 1,25, 2,5, 5, 10, o 12,5, mg del compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

20 El fármaco acompañante dentro del significado de esta invención es hidrocloreto de metformina (hidrocloreto de 1,1-dimetilbiguanida o HCl metformina).

25 El antihiper glucemante biguanídico metformina se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 3.174.901. La preparación de la metformina (dimetildiguanida) y su sal de hidrocloreto está en el estado actual de la técnica y fue descrito primero por Emil A. Werner y James Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1922, 1790-1794. Otras sales farmacéuticamente aceptables de metformina se pueden encontrar en la solicitud de EE. UU. No. de serie 09/262,526 presentada el 4 de marzo de 1999 o la patente de EE. UU. No. 3,174,901. Se prefiere que la metformina empleada en el presente documento sea sal de hidrocloreto de metformina.

La metformina se proporciona generalmente en dosis que varían de aproximadamente 250 mg a 3000 mg, particularmente de 500 mg a 2000 mg hasta 2500 mg por día usando diversos regímenes de dosificación.

30 Un intervalo de dosificación del fármaco de acompañamiento metformina es generalmente de 100 mg a 500 mg o 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día) o de 300 mg a 1000 mg una o dos veces al día.

35 Las fuerzas de dosificación unitaria del hidrocloreto de metformina en el método de la presente invención son de 100 mg a 2000 mg o pueden ser de 100 mg a 1500 mg, preferiblemente de 250 mg a 1000 mg. Fuerzas de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de hidrocloreto de metformina. Estas fuerzas de dosificación unitaria de hidrocloreto de metformina representan las fuerzas de dosificación aprobadas en el US for marketing para tratar la diabetes tipo 2. Más particularmente, las fuerzas de dosificación unitaria de hidrocloreto de metformina para su incorporación en las composiciones farmacéuticas de combinación en dosis fija en el método de la presente invención 500, 850 y 1000 mg de hidrocloreto de metformina.

40 En un aspecto más de la presente invención, la composición farmacéutica en el método de esta invención está sustancialmente libre, o solo marginalmente, comprende impurezas y/o productos de degradación; lo que significa, por ejemplo, que la composición, formulación, mezcla o forma de dosificación farmacéutica incluye aproximadamente <5%, o aproximadamente <4%, o aproximadamente <3%, o menos de aproximadamente 2%, preferiblemente menos de aproximadamente 1%, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,2% de cualquier impureza individual o total o producto(s) de degradación por peso total.

Formas de dosificación para las formulaciones FDC en el método de la presente invención:

Otro fin de esta divulgación es desarrollar las formulaciones FDC de esta invención con un tamaño de comprimido razonable, con buenas propiedades del comprimido (por ejemplo, estabilidad, dureza, friabilidad, disgregación, perfil de disolución, uniformidad de contenido y similares).

50 Así, se ha encontrado que las formas farmacéuticas adecuadas para las formulaciones FDC en el método de esta invención son comprimidos monocapa cuyas formas de dosificación son buenas medidas para conseguir el objetivo en consideración de los deseados perfiles farmacéuticos y características de un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante usado.

55 Se ha encontrado que dichas formas farmacéuticas son aplicables a las formulaciones FDC tanto por mantener los perfiles de disolución originales de cada mono comprimido o por ajustar los perfiles a niveles deseados, y un tamaño

de comprimido razonable.

Un comprimido monocapa típico de esta invención comprende el inhibidor de SGLT-2, hidrocloreuro de metformina, una o más cargas (tal como por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (tal como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tal como por ejemplo, sílice anhídrico coloidal) y uno o más lubricantes (tal como por ejemplo, estearato de magnesio).

5 En una realización de la presente invención, el método de la presente invención se refiere a un comprimido monocapa, en el que se aplica uno o más de lo siguiente:

- el porcentaje del hidrocloreuro de metformina es de aproximadamente el 84% en peso del núcleo del comprimido total;
- 10 - el porcentaje del inhibidor de SGLT-2 es aproximadamente 0,1% - 2,12% en peso del núcleo del comprimido total, por ejemplo 0,1 - 2,11% en peso del núcleo del comprimido total,
- la fuerza de compresión del comprimido es mayor o igual a 100 N,
- la friabilidad del comprimido es inferior o igual al 0,5%,
- el peso del núcleo del comprimido es de aproximadamente 560 a aproximadamente 1180 mg, y
- 15 - el tiempo de disgregación del comprimido es menor o igual a 15 min.

El inhibidor de SGLT-2 es el compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En una realización preferida de la presente invención, el método de la presente invención se refiere a un comprimido monocapa que comprende o está hecho de un compuesto de fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), en una cantidad según la reivindicación 1, por ejemplo, en una cantidad de 1, 1,25, 2,5, 5, 10 o 12,5 mg,

20 hidrocloreuro de metformina, en una cantidad según la reivindicación 1, por ejemplo, en una cantidad de 500 mg, 850 mg o 1000 mg,

y una o más cargas (por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (por ejemplo, sílice anhídrico coloidal) y/o uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio),

25 así como, opcionalmente, un revestimiento de película por ejemplo, que comprende uno o más agentes de recubrimiento de película (por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol o citrato de trietilo), uno o más pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y/o uno o más deslizantes (por ejemplo, talco).

30 En un aspecto adicional de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona métodos de fabricación de las composiciones, formulaciones, mezclas o formas de dosificación de esta divulgación, tales como, por ejemplo, mediante el uso de métodos conocidos por un experto en la técnica y/o de la manera descrita en el presente documento, por ejemplo, pueden obtenerse mediante procesos que comprenden usar (por ejemplo, mezclar, combinar, mezclar y/o componer) los componentes y/o ingredientes, o premezclas de los mismos, mencionadas anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, así como la presente divulgación proporciona además composiciones, formulaciones, mezclas o formas de dosificación que se pueden obtener mediante estos métodos o procesos y/o que se pueden obtener a partir de los componentes, ingredientes, premezclas y/o mezclas mencionadas. en lo anterior y en lo sucesivo en el presente documento.

40 Un método para preparar un comprimido de esta invención comprende componer (por ejemplo, por compresión) una o más mezclas finales en forma de gránulos. Los gránulos de la(s) mezcla(s) (final) de acuerdo con esta invención se preparan por el método según la reivindicación 1, por ejemplo, granulación en húmedo a alta cizalla o granulación en lecho fluidizado). Los gránulos de acuerdo con esta invención así como los detalles de los procedimientos de granulación (incluyendo sus etapas por separado) para la preparación de gránulos de esta invención se describen de forma ilustrativa en los siguientes ejemplos.

Un procedimiento de granulación ilustrativo para la preparación de gránulos que comprende la composición monocapa comprende:

- 45 i.) combinar (por ejemplo, disolviendo o dispersando) un ligante (por ejemplo, copovidona) y el inhibidor de SGLT-2 (fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X)) en un disolvente o mezcla de disolventes tales como agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;
- ii.) mezclar HCl metformina y una carga (por ejemplo, almidón de maíz) en una mezcladora adecuada (por ejemplo, un granulador de lecho fluido) para producir una pre-mezcla;
- 50 en donde el inhibidor de SGLT-2 se dispersa en el líquido de granulación y está ausente en la pre-mezcla;

- iii.) pulverizar la granulaci3n-líquida en la pre-mezcla y granular la mezcla por ejemplo en un granulador de lecho fluidificado, preferiblemente bajo condiciones secas;
- iv.) secar el granulado, por ejemplo, a aproximadamente 70° C de temperatura del aire de entrada hasta que se obtiene la pérdida deseada sobre el valor en seco en el intervalo de 1-3%, por ejemplo 0,8-2%;
- 5 v.) desaglomerar el granulado seco por ejemplo tamizando a través de un tamiz con un tamaño de criba de 0,5 a 1,0 mm;
- vi.) mezclar el granulado tamizado y preferiblemente el deslizante tamizado (por ejemplo, sílice anhidro coloidal) en una mezcladora adecuada;
- 10 vii.) ańadir preferiblemente el lubricante tamizado (por ejemplo, estearato de magnesio) al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en la mezcladora por gravedad.

15 Preferiblemente, estos comprimidos antes mencionados (comprimidos monocapa) adem1s se sobrerrecubren con un recubrimiento de pel1cula final, que comprende un agente de recubrimiento de pel1cula (tal como, por ejemplo, hipromelosa), un plastificante (tal como, por ejemplo, propilenglicol, Macrogol 400, Macrogol 6000 o Macrogol 8000), pigmentos (tal como, por ejemplo, di3xido de titanio, 3xido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y un deslizante (tal como por ejemplo, talco). Normalmente, esta pel1cula adicional de sobrerrecubrimiento puede representar del 1 a 4%, preferiblemente del 1 al 2%, de la masa total de la composici3n.

Una composici3n o forma de dosificaci3n farmac3utica en el m3todo de acuerdo con la presente invenci3n puede ser una composici3n o forma de dosificaci3n farmac3utica de liberaci3n inmediata, o una composici3n o forma de dosificaci3n farmac3utica de liberaci3n con el tiempo.

20 Las formas de dosificaci3n farmac3uticas de liberaci3n inmediata en el m3todo de esta invenci3n preferiblemente tienen propiedades disolventes tales como que despu3s de 45 minutos para cada uno de los ingredientes activos se disuelve al menos el 75%, incluso m1s preferiblemente al menos el 90% en peso del ingrediente activo respectivo. En una realizaci3n particular, despu3s de 30 minutos para cada uno de los ingredientes activos del comprimido monocapa de acuerdo con esta invenci3n se disuelve al menos el 70-75% (preferiblemente al menos el 80%) en peso del ingrediente activo respectivo. En una realizaci3n particular, despu3s de 15 minutos para cada uno de los ingredientes activos del comprimido monocapa de acuerdo con esta invenci3n al menos se disuelve el 55-60% en peso del ingrediente activo respectivo. Las propiedades disolventes pueden determinarse en ensayos de disoluci3n est1ndar, por ejemplo, de acuerdo con las farmacopeas est1ndar (por ejemplo, usando el m3todo del agitador de paletas con una velocidad de agitaci3n de 50 3 75 3 100 rpm, medio de disoluci3n pH 6,8 a una temperatura de 37°C).

30 Una forma de dosificaci3n farmac3utica de liberaci3n con el tiempo se refiere a una f3rmula que no es una forma de dosificaci3n farmac3utica de liberaci3n inmediata. En una forma de dosificaci3n farmac3utica de liberaci3n con el tiempo la liberaci3n del ingrediente activo es lenta y ocurre a lo largo del tiempo. Las formas farmac3uticas de liberaci3n con el tiempo tambi3n se conocen como de liberaci3n sostenida (por sus siglas en ingl3s, "sustained release", SR), de acci3n sostenida ("sustained-action", SA), de liberaci3n ampliada ("extended-release", ER, XR, o XL), de liberaci3n con el tiempo o de liberaci3n temporalizada, de liberaci3n controlada ("controlled-release", CR), de liberaci3n modificada ("modified release" MR), o de liberaci3n continua ("continuous-release" CR o Contin). En un aspecto, en una composici3n farmac3utica y forma de dosificaci3n farmac3utica de acuerdo con la invenci3n el inhibidor de SGLT-2, es decir, el compuesto con la f3rmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), o el f1rmaco acompańante, es decir, hidrocloreuro de metformina, es de liberaci3n con el tiempo.

40 En otro aspecto, en una composici3n farmac3utica y forma de dosificaci3n farmac3utica de acuerdo con la invenci3n el inhibidor de SGLT-2, es decir, el compuesto con la f3rmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), y el f1rmaco acompańante, hidrocloreuro de metformina, son de liberaci3n con el tiempo.

45 En las composiciones farmac3uticas y en las formas de dosificaci3n farmac3uticas en el m3todo de acuerdo con la invenci3n el inhibidor de SGLT-2, es decir, el compuesto de f3rmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), preferiblemente tiene una distribuci3n de tamańo de part1cula (preferiblemente por volumen) de tal modo que al menos el 90% del respectivo ingrediente farmac3utico activo tiene un tamańo de part1cula inferior a 200 μm , es decir $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, m1s preferiblemente $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$. M1s preferiblemente, la distribuci3n del tamańo de part1cula es tal que $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, m1s preferiblemente $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$, incluso m1s preferiblemente $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$. En adici3n, la distribuci3n del tamańo de part1cula es preferiblemente tal, que $X_{90} > 1 \mu\text{m}$, m1s preferiblemente $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$, lo m1s preferiblemente $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$. Por lo tanto, las distribuciones de tamańos de part1cula preferidas son de manera que $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$, particularmente $1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, m1s preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, incluso m1s preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, incluso m1s preferiblemente $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$. Un ejemplo preferido de una distribuci3n del tamańo de part1cula del inhibidor de SGLT-2 es $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$. Puede encontrarse que una composici3n farmac3utica que comprende el compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) con una distribuci3n del tamańo de part1cula como se indica anteriormente en este documento muestra las propiedades deseadas (por ejemplo, con respecto a la disoluci3n, uniformidad de contenido, producci3n o similares). Las propiedades del tamańo de part1cula indicadas se determinar por el m3todo de difracci3n l1ser, en particular dispersi3n de luz l1ser de bajo 1ngulo, es decir la difracci3n de Fraunhofer. De forma alternativa, las

propiedades del tamaño de partícula también pueden determinarse por microscopía (por ejemplo, microscopía electrónica o microscopía electrónica de dispersión). Los resultados de la distribución del tamaño de partícula determinados por técnicas diferentes pueden correlacionarse con otros.

Formulación optimizada de la porción del hidrocloreuro de metformina:

- 5 Otro propósito de la presente invención es dar a conocer formulaciones mejoradas de la porción del hidrocloreuro de metformina de las composiciones farmacéuticas en el método según la presente invención.

Para la parte del hidrocloreuro de metformina, es ventajoso conseguir una elevada carga del fármaco como requisito para que el comprimido tenga un tamaño pequeño y razonable.

- 10 Por lo tanto, se ha encontrado que la carga de fármaco del hidrocloreuro de metformina y la compactibilidad (perfil de fuerza de compresión-resistencia a la compresión) de los comprimidos de la presente invención se puede mejorar mediante el tratamiento de la superficie del hidrocloreuro de metformina con un polímero hidrosoluble, en particular copolividona.

- 15 Se pueden probar varios polímeros hidrosolubles, incluidos alcohol de polivinilo (PVA), hipromelosa (HPMC), hidroxipropil-celulosa (HPC), metil-celulosa (MC), povidona (PVP) y copolividona, para mejorar la compatibilidad (perfil de fuerza de compresión-resistencia a la compresión). Como resultado, el PVA muestra el mejor efecto en términos de compatibilidad, pero la manufacturabilidad puede ser mala debido a un problema de adherencia durante la granulación en lecho fluido. Además, el PVA no se pudo seleccionar finalmente debido a su impacto negativo sobre la estabilidad de algunos inhibidores de SGLT-2 de esta invención.

- 20 Los estudios de optimización de la formulación han identificado una composición con una carga de fármaco por encima del 83% del hidrocloreuro de metformina y han mejorado la resistencia al aplastamiento mediante el tratamiento de la superficie de hidrocloreuro de metformina con el polímero hidrosoluble copolividona.

Por lo tanto, finalmente, se seleccionó la copolividona y lo que da lugar ventajosamente a formulaciones estables y a que la viscosidad de la solución de granulación sea suficientemente baja para preparar la solución acuosa y atomizarla mediante un granulador con lecho fluido.

- 25 Cuando esta divulgación 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 igual manera en medicina veterinaria con mamíferos. En el alcance de esta invención, los pacientes adultos son preferiblemente seres humanos de 18 años o mayores.

- 30 Como se ha descrito anteriormente, por medio de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta divulgación y en particular a la vista de la elevada actividad inhibidora de SGLT-2 de los inhibidores de SGLT-2 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 los pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis, que tienen un diagnóstico de una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que
35 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, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es ventajosamente adecuado en los pacientes en los que está contraindicado un aumento de peso. La composición farmacéutica así como los métodos de acuerdo con la presente divulgación permiten una reducción del valor de HbA1c a un intervalo objeto deseado, por ejemplo < 7% y preferiblemente < 6,5%, para un número de pacientes
40 mayor y durante un tiempo mayor de tratamiento terapéutico comparado con un correspondiente monoterapia o una terapia que usa solo dos de los acompañantes de combinación.

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

- Por lo tanto, según una realización preferida de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas de la glucosa en plasma postprandial y/o de hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente que lo necesite que está diagnosticado de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa alterada en sangre en ayunas (IFG) con resistencia a la insulina, síndrome metabólico, y/o diabetes mellitus de tipo 1 o tipo 2, caracterizado porque se administra al paciente un inhibidor de SGLT-2 como se define anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento.
50

- De acuerdo con otra realización preferida de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico en los pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus de tipo 2 como coadyuvante para la dieta y el ejercicio.
55

- Una composición farmacéutica de acuerdo con un método de esta invención muestra un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, es ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación, en los pacientes para los que está contraindicado un monoterapia con otro fármaco antidiabético, tal como por ejemplo metformina y/o en los que tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, puede ser
- 5 ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención, en los 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 divulgación 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 invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.
- 10 Una composición farmacéutica de acuerdo con esta divulgación es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente y que se describen aquí en lo sucesivo, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.
- 15 La terminología "a largo plazo" como se utilizó anteriormente y se indicará aquí en lo sucesivo, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor que 12 semanas, preferiblemente mayor que 25 semanas, incluso más preferiblemente mayor que 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 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.
- 20 Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con el método de esta invención que se va a administrar al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente divulgación, 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 lugar a criterio del médico. En general, sin embargo, el inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante de acuerdo con esta invención está incluido en la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica en una cantidad suficiente tal que por su administración mejore el control glucémico en el paciente que se tiene que tratar.
- 25 A continuación se describen intervalos preferidos de la cantidad de inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante a ser empleados en la composición farmacéutica en el método de esta invención 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 pueden 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.
- 35 Dentro del alcance de la presente divulgación, la composición farmacéutica se administra preferiblemente por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describirán aquí en lo sucesivo. Preferiblemente, la forma o formas farmacéuticas que comprenden el inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante son orales o normalmente muy conocidas.
- 40 La dosis deseada de la composición farmacéutica de acuerdo con esta divulgación 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.
- La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, en una forma sólida. Se prefiere la administración oral.
- 45 La composición farmacéutica y las formas farmacéuticas comprenden preferiblemente uno o más portadores 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. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables son conocidos por los especialistas en la materia.
- 50 Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.
- Las composiciones farmacéuticas en el método 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, fuerza de la dosificación, frecuencia de la dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menos efectos secundarios, comodidad, aceptación por los pacientes, etc.
- 55

5 Los métodos para la fabricación del inhibidor de SGLT-2 de acuerdo con esta invención y sus profármacos son conocidos por los especialistas en la técnica. Ventajosamente, el compuesto de acuerdo con esta invención puede prepararse usando métodos sintéticos como los descritos en la bibliografía, incluyendo solicitudes de patente como las citadas anteriormente en la presente memoria. En los documentos WO 2006/120208 y WO 2007/031548. Con relación al compuesto (I.9), en la solicitud de patente internacional WO 2006/1 17359 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 ellas, tales como sales de ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácido carboxílico orgánico 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 ácido sulfónico orgánico como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales se pueden formar combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y agente de descomposición. También se pueden obtener mediante intercambio catiónico o aniónico a partir 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.

15 Cualquiera de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en el método 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 pertinentes de composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con esta invención:

20 Las composiciones farmacéuticas en el método según 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.

25 El efecto sobre el control glucémico de acuerdo con esta divulgación se puede mostrar después de la dosificación individual en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en modelos animales descritos anteriormente. Se sigue la evolución a lo largo del tiempo de la glucosa en la sangre después de una estimulación de glucosa oral en animales en ayunas durante la noche. Las combinaciones farmacéuticas en el método 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 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 en el método de acuerdo con esta invención reducen significativamente HbA1c, por ejemplo en comparación con otra monoterapia o comparado con un tratamiento asociado dual.

35 La independencia de la insulina mejorada del tratamiento de acuerdo con esta divulgación, se puede mostrar después de la dosificación individual 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 activos por el tratamiento de acuerdo con esta divulgación después de una dosis individual 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 de un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante 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.

50 El alcance de la presente invención no está limitado por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Pueden resultar evidentes para los especialistas en la técnica diversas modificaciones de la invención además de las descritas en la presente memoria a partir de la presente descripción. Se pretende que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Otras realizaciones, características y ventajas de la presente invención pueden resultar evidentes a partir de los ejemplos siguientes. Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar, a modo de ejemplo, los principios de la invención, sin restringirla.

Ejemplos

1. Comprimido monocapa

Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa para el inhibidor de SGLT-2 de esta invención (compuesto (I.9), o una forma cristalina (I.9X) de compuesto (I.9)) + HCl metformina FDC (Comprimidos con recubrimiento de película) se muestran en las Tablas 1.1 a 1.11.

5

Tabla 1.1: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	12,5 / 500		12,5 / 850		12,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	12,50	2,11	12,50	1,25	12,50	1,06
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,0	85,0	1000,0	84,75
Almidón de maíz	22,63	3,83	44,5	4,45	57,7	4,89
Copovidona	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Estearato de magnesio	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

Tabla 1.2: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	12,5 / 500		12,5 / 850		12,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	12,50	2,12	12,50	1,25	12,50	1,06
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,75	850,0	85,0	1000,0	84,75
Almidón de maíz	22,63	3,83	44,5	4,45	57,76	4,89
Copovidona	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Estearato de magnesio	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Óxido de hierro, negro	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

ES 2 985 063 T3

Tabla 1.3: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	30,13	5,09	52,00	5,20	65,26	5,53
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

Tabla 1.4: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	30,13	5,10	52,00	5,20	65,26	5,53
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Óxido de hierro, negro	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

ES 2 985 063 T3

Tabla 1.5: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	12,5 / 500		12,5 / 850		12,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	12,50	2,12	12,50	1,25	12,50	1,06
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,75	850,0	85,0	1000,0	84,75
Almidón de maíz	22,63	3,83	44,5	4,45	57,76	4,89
Copovidona	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Estearato de magnesio	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Óxido de hierro, negro	0,0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0,0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

Tabla 1.6: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	30,13	5,10	52,00	5,20	65,26	5,53
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
Óxido de hierro, negro	0.0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0.0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

ES 2 985 063 T3

Tabla 1.7: Ejemplos de la composición de comprimidos moncapa de inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	1,25 / 500		1,25 / 850		1,25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	1,25	0,21	1,25	0,125	1,25	0,10
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	33,88	5,73	55,75	5,575	69,01	5,85
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

Tabla 1.8: Ejemplos de la composición de comprimidos moncapa de inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	1,25 / 500		1,25 / 850		1,25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	1,25	0,21	1,25	0,125	1,25	0,10
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	33,88	5,73	55,75	5,575	69,01	5,85
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,52	21,00	3,36	21,00	3,78	21,00
Óxido de hierro, negro	0,24	2,00	0,32	2,00	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0,24	2,00	0,32	2,00	0,36	2,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

ES 2 985 063 T3

Tabla 1.9: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa de inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC con MCC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	1,25 / 500		1,25 / 850		1,25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	1,25	0,21	1,25	0,125	1,25	0,10
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Celulosa microcristalina	33,88	5,73	55,75	5,575	69,01	5,85
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	23,00	4,14	23,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

5 Tabla 1.10: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC con MCC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg					
	12,5 / 500		12,5 / 850		12,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	12,50	2,11	12,50	1,25	12,50	1,06
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Celulosa microcristalina	22,63	3,83	44,50	4,45	57,70	4,89
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	23,00	4,14	23,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (recubrimiento de película)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

ES 2 985 063 T3

Tabla 1.11: Ejemplos de la composición de comprimidos monocapa del inhibidor de SGLT-2 + HCl metformina FDC

Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg			
Material	mg/comprimido (Suma)		
Compuesto (1.9), o forma cristalina (1.9X) del compuesto (1.9)	5,000 mg	5,000 mg	5,000 mg
HCl metformina, molida	500,000 mg	850,000 mg	1000,000 mg
Almidón de maíz, no secado	30,130 mg	54,721 mg	65,260 mg
Copovidona	47,200 mg	80,240 mg	94,400 mg
Agua purificada*	175,000 mg	297,500 mg	350,000 mg
Sílice anhidro coloidal	2,950 mg	5,015 mg	5,900 mg
Estearato de magnesio	4,720 mg	8,024 mg	9,440 mg
Total (núcleo)	590,000 mg	1003,000 mg	1180,000 mg
Hipromelosa 2910	6,000 mg	8,500 mg	9,500 mg
Macrogol 400	0,600 mg	0,850 mg	0,950 mg
Dióxido de titanio	2,880 mg	4,216 mg	3,990 mg
Talco	2,400 mg	3,400 mg	3,800 mg
Óxido de hierro, negro	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Óxido de hierro rojo	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Agua purificada*	84,000 mg	119,000 mg	133,000 mg
Total (comprimido recubierto con película)	602,000 mg	1020,000 mg	1199,000 mg
* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.			
Nombre de colores: (o desplazamiento de colores entre fuerzas de dosis)	de marrón grisáceo palo a rubí grisáceo palo	blanco rosáceo	de marrón grisáceo oscuro a rubí grisáceo oscuro

Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg			
Material	mg/comprimido (Suma)		
Compuesto (1.9), o forma cristalina (1.9X) del compuesto (1.9)	12,500 mg	12,500 mg	12,500 mg
HCl metformina, molida	500,000 mg	850,000 mg	1000,000 mg
Almidón de maíz, no secado	22,630 mg	47,221 mg	57,760 mg
Copovidona	47,200 mg	80,240 mg	94,400 mg
Agua purificada*	175,000 mg	297,500 mg	350,000 mg
Sílice anhidro coloidal	2,950 mg	5,015 mg	5,900 mg
Estearato de magnesio	4,720 mg	8,024 mg	9,440 mg
Total (núcleo)	590,000 mg	1003,000 mg	1180,000 mg
Hipromelosa 2910	6,000 mg	8,500 mg	9,500 mg
Macrogol 400	0,600 mg	0,850 mg	0,950 mg
Dióxido de titanio	2,880 mg	4,216 mg	3,990 mg
Talco	2,400 mg	3,400 mg	3,800 mg
Óxido de hierro, negro	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Óxido de hierro rojo	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Agua purificada*	84,000 mg	119,000 mg	133,000 mg
Total (comprimido recubierto con película)	602,000 mg	1020,000 mg	1199,000 mg
* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.			
Nombre de colores: (o desplazamiento de colores entre fuerzas de dosis)	de marrón grisáceo palo a rubí grisáceo palo	blanco rosáceo	de marrón grisáceo oscuro a rubí grisáceo oscuro

ES 2 985 063 T3

Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg			
Material	5/500	5/850	5/1000
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	0,85%	0,50%	0,42%
HCl metformina, molida	84,75%	84,75%	84,75%
Almidón de maíz, no secado	5,11%	5,46%	5,53%
Copovidona	8,00%	8,00%	8,00%
Agua purificada*			
Sílice anhidro coloidal	0,50%	0,50%	0,50%
Estearato de magnesio	0,80%	0,80%	0,80%
Total (núcleo)	100,00%	100,00%	100,00%
Hipromelosa 2910	50,00%	50,00%	50,00%
Macrogol 400	5,00%	5,00%	5,00%
Dióxido de titanio	24,00%	24,80%	21,00%
Talco	20,00%	20,00%	20,00%
Óxido de hierro, negro	0,50%	0,10%	2,00%
Óxido de hierro rojo	0,50%	0,10%	2,00%
Agua purificada*			
Total (comprimido recubierto con película)	100,00%	100,00%	100,00%

* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.

Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg			
Material	12,5/500	12,5/850	12,5/1000
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	2,12%	1,25%	1,06%
HCl metformina, molida	84,75%	84,75%	84,75%
Almidón de maíz, no secado	3,84%	4,71%	4,89%
Copovidona	8,00%	8,00%	8,00%
Agua purificada*			
Sílice anhidro coloidal	0,50%	0,50%	0,50%
Estearato de magnesio	0,80%	0,80%	0,80%
Total (núcleo)	100,00%	100,00%	100,00%
Hipromelosa 2910	50,00%	50,00%	50,00%
Macrogol 400	5,00%	5,00%	5,00%
Dióxido de titanio	24,00%	24,80%	21,00%
Talco	20,00%	20,00%	20,00%
Óxido de hierro, negro	0,50%	0,10%	2,00%
Óxido de hierro rojo	0,50%	0,10%	2,00%
Agua purificada*			
Total (comprimido recubierto con película)	100,00%	100,00%	100,00%

* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.

Podría usarse un ancho intervalo de dosis de inhibidor de SGLT-2, por ej. 1,25, 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del ligante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

Procedimiento de fabricación (comprimidos monocapa):

- 5 El inhibidor de SGLT-2 de esta invención (es decir, comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + HCl metformina FDC se producen por un procedimiento de granulación en lecho fluidizado y un procedimiento de composición convencional con una prensa rotatoria. La HCl metformina y el almidón de maíz, el inhibidor de SGLT-2 se añade cada uno como polvo y se premezcla antes de que se lleve a cabo la granulación en lecho fluidizado pulverizando el "Líquido de Granulación" compuesto de copolividona (Kollidon VA64) y agua purificada, o directamente dispersado en el "líquido de granulación". De forma alternativa, se añade el inhibidor de SGLT-2 como polvo junto con metformina-HCl y almidón de maíz al granulador de lecho fluidizado. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhídrido coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante. Se comprime la mezcla final en comprimidos mediante una prensa de comprimidos rotatoria convencional.
- 10
- 15 Los núcleos del comprimido pueden revestirse con películas mediante una suspensión de recubrimiento de película acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de la película, propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos óxido de hierro negro, rojo, amarillo y mezcla de rojo/amarillo/negro y dióxido de titanio.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación preferido de los comprimidos monocapa:

- 20 a) Se tamizan HCl metformina y almidón de maíz usando un tamiz con un tamaño de criba de 0,5 a 1 mm antes de la dispensación.
- b) El compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) y finalmente la copolividona se disuelven resp. dispersados en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el "Líquido de Granulación".
- 25 c) Se succionan HCl metformina y almidón de maíz dentro de una cámara de un granulador adecuado de lecho fluidificado y se precalienta hasta una temperatura de producto objetivo de aprox. 36°C. El precalentamiento es opcional. De forma alternativa, el compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) y metformina-HCl y almidón de maíz se succionan dentro de una cámara del granulador de lecho fluidificado adecuado.
- 30 d) Inmediatamente después de que se alcanza la temperatura del producto objetivo, el "Líquido de Granulación" se pulveriza dentro de la mezcla para granular en el lecho fluidizado bajo condiciones secas para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la pulverización, el granulado resultante se seca a aprox. 70 C de temperatura del aire de entrada hasta que se alcanza el valor de LOD deseado (es decir 1 – 3%, por ejemplo 0,8-2%).
- f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- 35 g) El granulado tamizado y el sílice anhídrido coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. El Aerosil 200 debe ser pre-tamizado con una pequeña porción del granulado tamizado a través de una criba de 0,8 mm antes de su uso.
- h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,8 mm y se añade en el granulado. Posteriormente, se produce la "Mezcla Final" mediante el mezclado final en la mezcladora por gravedad.
- i) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.
- 40 j) Se dispersan dióxido de titanio, polietilenglicol o propilenglicol y óxido de hierro (amarillo, rojo, negro o sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora de alta cizalla. Después, se añaden hipromelosa y talco y se dispersan con una homo-mezcladora y una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la "Suspensión de Recubrimiento".
- 45 k) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con recubrimiento de película». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación alternativo de los comprimidos monocapa:

- 50 a) Se tamiza el hidrocloreto de metformina utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- b) Se disuelve la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para

producir el "Líquido de Granulación"

- c) Se añade en el contenedor, luego se mezcla con HCl metformina y almidón de maíz en el granulador de lecho fluidificado.
- 5 d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber 1 – 3%, por ejemplo 0,8-2%), en el caso de que el LDD sea de más del 2%.
- f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- 10 g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente se produce la «mezcla final» mediante el mezclado final en la mezcladora.
- i) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.
- 15 j) Se disuelven hipromelosa y polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. Se dispersan talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, rojo y/o negro y sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa y luego se mezcla con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la «Suspensión de Recubrimiento».
- 20 k) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con recubrimiento de película». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

Descripción del producto:

25 La descripción del producto de los comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) de compuesto (I.9) + HCl metformina FDC (núcleo del comprimido y comprimidos con recubrimiento de película) se muestra en la Tabla 8 y Tabla 9, respectivamente.

Tabla 8a: Descripción del Producto de los comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + HCl metformina FDC (núcleo del comprimido)

Productos	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg		
	5 o 12,5 / 500	5 o 12,5 / 850	5 o 12,5 / 1000
Forma del comprimido	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo
Tamaño del comprimido de núcleo [mm]	16,2 x 8,5	19,1 x 9,3	21,0 x 9,6
Color	blanco		
Peso	590	1000	1180
Resistencia a la compresión [N], (Promedio)	> 100	> 150	> 150
Tiempo de disgregación [min]	< 15	< 15	< 15
Friabilidad [%]	< 0,5	< 0,5	< 0,5

ES 2 985 063 T3

Tabla 8b: Descripción del Producto de los comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + HCl metformina FDC (núcleo del comprimido)

Productos	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / HCl metformina), mg		
	5 o 12,5 / 500	5 o 12,5 / 850	5 o 12,5 / 1000
Forma del comprimido	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo
Tamaño del comprimido de núcleo [mm]	16,2 x 8,5	19,1 x 9,3	21,0 x 9,6
Color	blanco		
Peso	590	1003	1180
Resistencia a la compresión [N], (Promedio)	> 100	> 150	> 150
Tiempo de disgregación [min]	< 15	< 15	< 15
Friabilidad [%]	< 0,5	< 0,5	< 0,5

5 Tabla 9a: Descripción del Producto de los comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + HCl metformina FDC (Recubiertos)

Productos	Fuerza de la dosis (SGLT-2 / HCl metformina), mg		
	5 o 12,5 / 500	5 o 12,5 / 850	5 o 12,5 / 1000
Color	mezclas amarillo/rojo/negro o mezclas rojo/negro	mezclas amarillo/rojo/negro o mezclas rojo/negro	mezclas amarillo/rojo/negro o mezclas rojo/negro
Peso	602	1016	1198
Resistencia a la compresión [N] (Promedio)	> 120	> 160	> 160
Tiempo de disgregación [min]	< 15	< 15	< 15

Tabla 9b: Descripción del Producto de los comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + HCl metformina FDC (Recubiertos)

Productos	Fuerza de la dosis (SGLT-2 / HCl metformina), mg		
	5 o 12,5 / 500	5 o 12,5 / 850	5 o 12,5 / 1000
Color	mezclas rojo/negro	mezclas rojo/negro	mezclas rojo/negro
Peso	602	1020	1199
Resistencia a la compresión [N] (Promedio)	> 120	> 160	> 160
Tiempo de disgregación [min]	< 15	< 15	< 15

10 Datos de Estabilidad:

Datos de Estabilidad de comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + HCl metformina FDC (Tabla 1.1 y 1.7) se muestra en las siguientes tablas.

comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 60°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total		< 0,2

ES 2 985 063 T3

comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C, abierta
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	botella de vidrio de 60°C, con NaCl
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		1,0
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	1,0

5

comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 60°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total		< 0,2

comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

10 comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C, abierta
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

ES 2 985 063 T3

comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	botella de vidrio de 60°C, con NaCl
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		1,0
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	1,0

Datos de Estabilidad:

- 5 Datos de Estabilidad de comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + HCl metformina FDC (Tabla 1.9 y 1.10) se muestran en las siguientes tablas.

comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 60°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total		< 0,2

comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

- 10 comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C, abierta
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

comprimidos de 12,5+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	botella de vidrio de 60°C, con NaCl
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		1,3
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	1,3

ES 2 985 063 T3

comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 60°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total		< 0,2

comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

5 comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	Botella de vidrio de 40°C, abierta
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		< 0,2
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

comprimidos de 1,25+500 mg

Parámetro de ensayo	Inicial	botella de vidrio de 60°C, con NaCl
		8W
Degradación compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (%)		1,6
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	1,6

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de un comprimido monocapa que comprende una composición farmacéutica que comprende la formación de comprimidos de una o más mezclas finales en forma de gránulos,
- 5 En donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de SGLT-2, un fármaco de acompañamiento, y uno o más excipientes farmacéuticos, en donde el fármaco acompañante es hidrocloreuro de metformina y en donde el inhibidor de SGLT-2 es 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, en donde la cantidad del inhibidor de SGLT-2 es de 1 a 25 mg, y en donde la fuerza de dosificación unitaria del hidrocloreuro de metformina es de 100 mg a 2000 mg,
- en donde los gránulos se preparan según un proceso de granulación que comprende
- 10 i.) combinar (por ejemplo, disolviendo o dispersando) un aglutinante y el inhibidor de SGLT-2 en un disolvente o mezcla de disolventes tal como agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;
- ii.) mezclar HCl de metformina y una carga en un mezclador adecuado (por ejemplo, granulador de lecho fluido) para producir una premezcla, en donde el inhibidor de SGLT-2 está disperso en el líquido de granulación y está ausente en la premezcla;
- 15 iii.) pulverizar el líquido de granulación en la premezcla y granular la mezcla, por ejemplo, en un granulador de lecho fluido, preferiblemente en condiciones secas;
- iv.) secar el granulado, p.ej. a aproximadamente 70°C de temperatura del aire de entrada hasta que se obtenga el valor de pérdida por secado deseado en el intervalo de 1-3%, por ejemplo 0,8-2%;
- 20 v.) desmenuzar el granulado seco, por ejemplo, tamizándolo a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm;
- vi.) mezclar el granulado tamizado y preferiblemente el deslizante tamizado en una mezcladora adecuada;
- vii.) añadir lubricante preferiblemente tamizado al granulado para la mezcla final, por ejemplo en el mezclador de caída libre.
- 25 2. El método según la reivindicación 1, en donde el inhibidor SGLT-2 está presente a una fuerza de dosificación de 5 mg o 12,5 mg.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, en donde el hidrocloreuro de metformina está presente a una fuerza de dosificación de 500 mg, 850 mg o 1000 mg.
- 30 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los excipientes comprenden una o más cargas incluyendo celulosa microcristalina (MCC); D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; un ligante que incluye copovidona; un lubricante que incluye estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio; y un deslizante que incluye sílice anhidro coloidal.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende copovidona como aglutinante.
- 35 6. El método según la reivindicación 5, que comprende además uno o más de lo siguiente: la sustancia de carga almidón de maíz, el lubricante estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal, o
- la sustancia de carga celulosa microcristalina, el lubricante estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal.
- 40 7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el comprimido comprende un recubrimiento de película.
8. El método según la reivindicación 7, en donde el recubrimiento de película comprende un agente de recubrimiento de película, tal como, por ejemplo, hipromelosa; un plastificante, tal como por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol; opcionalmente un deslizante, tal como por ejemplo talco, y opcionalmente uno o más pigmentos, tales como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y/o óxido de hierro amarillo y/o óxido de hierro negro
- 45 y mezclas de los mismos.
9. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se pueden aplicar uno o más de los siguientes:
- el porcentaje de hidrocloreuro de metformina es aproximadamente el 84 % en peso del núcleo total del comprimido,

- el porcentaje de inhibidor de SGLT-2 es aproximadamente del 0,1 % al 2,5 % en peso del núcleo total del comprimido,
 - la resistencia al aplastamiento del comprimido es superior o igual a 100 N,
 - la friabilidad del comprimido es inferior o igual al 0,5 %,
- 5 - el peso del núcleo del comprimido es de aproximadamente 550 a aproximadamente 1180 mg, y
- el tiempo de desintegración del comprimido es inferior o igual a 15 min.
10. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el comprimido monocapa es una forma de dosificación de liberación inmediata, caracterizado porque en un ensayo de disolución después de 45 minutos al menos está disuelto el 75 % en peso de cada uno de los inhibidores de SGLT-2 y el fármaco de acompañamiento.
- 10 11. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el comprimido monocapa comprende o está hecho de
- el inhibidor de SGLT-2 según la reivindicación 1 en una cantidad de 1, 1,25, 2,5, 5, 10 o 12,5 mg, hidrocloreto de metformina en una cantidad de 500 mg, 850 mg o 1000 mg,
- 15 y una o más cargas (por ejemplo, almidón de maíz), uno o más aglutinantes (por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (por ejemplo, sílice coloidal anhidra) y uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio),
- así como opcionalmente una recubrimiento de película, por ejemplo, que comprende uno o más agentes de recubrimiento de película (por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol o citrato de trietilo), uno o más pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o una mezcla de los mismos) y /o uno o más deslizantes (por ejemplo, talco).
- 20 12. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el inhibidor de SGLT-2 tiene una distribución de tamaño de partícula $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, preferiblemente $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$, preferiblemente $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$, preferiblemente $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, por ejemplo $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$, en donde la distribución del tamaño de las partículas es en volumen y se determina mediante el método de difracción láser.
- 25 13. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 50 % en peso, preferiblemente al menos el 80 % en peso, más preferiblemente al menos el 90 % en peso, del inhibidor de SGLT-2 está en la forma de su forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 18,84, 20,36 y 25,21 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se elabora utilizando radiación $\text{CuK}\alpha 1$.
- 30 14. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende una o más de las siguientes cantidades (% en peso de la masa del comprimido recubierto total):

0,1-2,11%	El inhibidor de SGLT-2,
47-88%	metformina.HCl,
3,9-8,3%	ligante (p.ej. copovidona),
2,3-8,0%	carga 1 (p.ej. almidón de maíz),
0-4,4%	carga 2 (p.ej. almidón pregelatinizado),
0-33%	carga 3 (p.ej. D-manitol),
0,7-1,5%	lubricante (p.ej. estearato de magnesio),
0,05-0,5%	deslizante (p.ej., sílice anhidra coloidal),
0,00-3,0%	dísgregante (p.ej. croscovidona o croscarmelosa sódica)