

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 546 904**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2012 E 12723013 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2707366**

(54) Título: **L-prolina y co-cristales de ácido cítrico (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**

(30) Prioridad:

09.05.2011 US 201161483887 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2015

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

NGUYEN, MINH y
COLLIER, EDWIN A.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 546 904 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

5 L-prolina y co-cristales de ácido cítrico (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2- (3- ((5- (4-fluorofenil) tiofen-2-il) metil) -4-metilfenil) - 6- (hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.

Campo de la invención

10 La presente invención está dirigida a co-cristales de L-prolina y ácido cítrico de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5- (4-fluorofenil)tiofeno-2-il)metil-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-5-triol, composiciones farmacéuticas que contienen dichos co-cristales y su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con glucosa tales como diabetes mellitus tipo 2 y Síndrome X.

Antecedentes de la invención

15 Diabetes mellitus es un término médico para la presencia de elevada glucosa en sangre. Las personas con diabetes no producen insulina, producen poca insulina o no responden a la insulina, dando como resultado la acumulación de glucosa en la sangre. La forma más común de diabetes es diabetes tipo 2, una vez referida como diabetes de aparición en adultos o diabetes no dependiente de insulina (DMNDI), que puede representar >90% de diabetes en adultos. Sin embargo, como la población más joven tienen cada vez más sobrepeso u obesidad, la diabetes tipo 2 se está haciendo más prevalente en adolescentes y niños. La diabetes también puede referirse a diabetes gestacional, diabetes tipo 1 o diabetes autoinmune, una vez referida como diabetes de aparición en la juventud y diabetes tipo 1 ½, también referida como diabetes autoinmune latente del adulto (DALA). La diabetes puede ocurrir debido a malos hábitos alimenticios o a falta de actividad física (por ejemplo, estilo de vida sedentario), mutaciones genéticas, daño en el páncreas, exposición a fármacos (por ejemplo, terapias de SIDA) o químicos (esteroides) o enfermedad (por ejemplo, fibrosis cística, síndrome de Down, síndrome de Cushing). Dos tipos raros de defectos genéticos que llevan a diabetes se llaman diabetes de aparición madura en jóvenes (DAMJ) y diabetes mellitus atípica (DMA).

30 La diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI) es un trastorno metabólico que incluye la desregulación de metabolismo de glucosa y resistencia a insulina, y composiciones a largo plazo que incluyen los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. La diabetes mellitus tipo 2 normalmente se desarrolla en la edad adulta (mediana edad o más tarde) y se describe como la inhabilidad del cuerpo para hacer suficiente insulina (secreción anormal de insulina) o su inhabilidad para usar insulina de manera efectiva (resistencia a la acción de insulina n órganos o tejidos dianas). Más particularmente, los pacientes que sufren diabetes mellitus tipo 2 tienen una deficiencia relativa de insulina. Esto es, en estos pacientes, los niveles de insulina en plasma son normales a altos en términos absolutos, aunque son más bajos que los predichos para el nivel de glucosa en plasma que está presente.

40 La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden llevar a ceguera, enfermedad renal terminal, amputación de un miembro infarto de miocardio.

45 El síndrome X, también referido como síndrome de resistencia a la insulina (SRI), síndrome metabólico o síndrome X metabólico, es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular que incluye intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad.

50 El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 incluye la evaluación e síntomas y medición de glucosa en la orina y sangre. La determinación de nivel de glucosa en sangre es necesaria para un diagnóstico preciso. Más específicamente, la determinación de nivel de glucosa en sangre en ayunas es una técnica estándar usada. Sin embargo, la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) se considera ser más sensible que el nivel de glucosa en sangre en ayunas. La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con tolerancia a la glucosa oral disminuida (TGO). Así, la PTGO puede ayudar en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, aunque generalmente no es necesaria para el diagnóstico de diabetes (EMANCIPATOR K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; páginas 665-674, Vol. 112(5):665-74; Diabetes mellitus tipo 2, Decision Resources Inc., marzo 2000). La PTGO permite una estimación de función secretora de célula beta pancreática y sensibilidad a insulina, que ayuda en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y evaluación de la severidad o progresión de la enfermedad (por ejemplo, CAUMO, A, et al., J Clin Endocrinol Metab, 2000, páginas 4396-4402, Vol. 85(11). Más particularmente, la PTGO es extremadamente útil en establecer el grado de hiperglicemia en pacientes con múltiples niveles límites de glucosa en sangre en ayunas que no se han diagnosticado como diabéticos. Además, la PTGO es útil en la evaluación de pacientes con síntomas de diabetes mellitus tipo 2 donde el diagnóstico posible de metabolismo anormal de carbohidratos tiene que establecerse o refutarse claramente.

5 De este modo, se diagnostica tolerancia disminuida a glucosa en individuos que tienen niveles de glucosa en sangre en ayunas inferiores a aquellos requeridos para diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, pero tienen una respuesta a glucosa en plasma durante PTGO entre normal y diabética. La tolerancia disminuida a glucosa se considera una condición pre-diabética, y la tolerancia disminuida a glucosa (como la definida por la PTGO) es un indicador fuerte para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (HAFFNER, S. M., Diabet Med, 1997 Agost; 14 Supl. 3:S12-8).

10 La diabetes mellitus tipo 2 es un enfermedad progresiva asociada con la reducción de función pancreática y/u otros procesos asociados con insulina, agravada por mayores niveles de glucosa en sangre. De este modo, la diabetes mellitus tipo 2 tiene normalmente una fase pre-diabética prolongada y varios mecanismos patofisiológicos que llevan a hiperglicemia patológica y tolerancia disminuida a la glucosa, por ejemplo, anormalidades en utilización y efectividad de glucosa, acción de insulina y/o producción de insulina en el estado pre-diabético (GOLDBERG, R.B., Med Clin North am, 1998, Jul; páginas 805-821, Vol. 82(4)).

15 20 El estado pre-diabético asociado con intolerancia a la glucosa puede también estar asociado con una predisposición a obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, y alta presión sanguínea, esto es, síndrome X (GROOP L, et al., am J Hyperten, 1997 Sep; 10 (9 Pt 2):172S-180S; HAFFNER, S. M., J Diabetes Complications, 1997 Mar-Abr; páginas 69-76, Vol. 11(2); BECK-NIELSEN, H., et al., Diabet med, 1996 Sep; 13(9 Supl 6):S78-84).

25 De este modo, el metabolismo defectivo de carbohidratos es fundamental en la patogénesis de diabetes mellitus tipo 2 y tolerancia disminuida a la glucosa (DIUNNEEN, S. F., Diabet med, 1997 Agost; 14 Supl 3:S19-24). De hecho, existe un espectro desde tolerancia disminuida a la glucosa y glucosa disminuida en ayunas a diabetes mellitus tipo 2 definitiva (RAMLO-HALSTED, B.A., et al., Prim Care 1999 Dic; páginas 771-789, Vol. 26(4)).

30 35 La intervención temprana en individuos en riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, centrándose o reduciendo la hiperglicemia patológica o la tolerancia disminuida a la glucosa puede prevenir o retrasar la progresión hacia diabetes mellitus tipo 2 y complicaciones asociadas y/o síndrome X. Por lo tanto, el tratamiento efectivo de tolerancia disminuida a glucosa oral y/o niveles elevados de glucosa en sangre puede prevenir o inhibir la progresión o el trastorno de diabetes mellitus tipo 2 o síndrome X.

40 45 50 El tratamiento típico de trastornos de glucosa que incluyen diabetes mellitus tipo 2 y síndrome X se centra en mantener el nivel de glucosa en sangre lo más cerca posible al normal e incluye dieta y ejercicio, cuando sea necesario, tratamiento con agentes anti-diabéticos, insulina o una combinación de los mismos. La diabetes mellitus tipo 2 que no puede controlarse mediante un tratamiento con dieta se trata con agentes anti-diabéticos orales que incluyen, aunque no se limitan a, sulfonilureas (por ejemplo, no limitadas a la primera generación: clorpropamida, tolazamida, tolbutamida; segunda generación: glicurida, glipizida; y tercera generación: glimpirda), biguanidas (por ejemplo, metformina), tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), inhibidores alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), otros compuestos sensibilizadores de insulina y/u otros agentes anti-obesidad (por ejemplo, orlistat o sibutramina). Para síndrome X, los agentes anti-diabéticos se combinan además con agentes farmacológicos para el tratamiento de co-morbideces concurrentes (por ejemplo, anti-hipertensivos para hipertensión, agentes hipolipídicos para hiperlipidemia).

55 60 65 Las terapias de primera elección típicamente incluyen metformina y sulfonilureas así como tiazolidinedionas. La monoterapia con metformina es una elección de primer orden, particularmente para tratar pacientes diabéticos tipo 2 que también son obesos y/o dislipidémicos. La falta de una respuesta apropiada a metformina está seguida con frecuencia por un tratamiento con metformina en combinación con sulfonilureas, tiazolidinediona o insulina. La monoterapia con sulfonilureas (incluyendo todas las generaciones de fármacos) es también una opción común de primer orden. Otra elección de terapia de primer orden puede ser tiazolidinedionas. A los pacientes que no responden apropiadamente a monoterapia con anti-diabéticos orales se les dan combinaciones de estos agentes. Cuando no se puede mantener un control glicémico solamente con anti-diabéticos orales, la terapia con insulina se usa bien como una monoterapia o en combinación con agentes anti-diabéticos orales. Estas mismas estrategias, opcionalmente en combinación con estrategias adicionales (por ejemplo, anti-hipertensivos) pueden usarse para el tratamiento de síndrome X.

65 Además de agentes anti-diabéticos, las terapias pueden incluir un tratamiento adicional con agentes anti-obesidad tales como orlistat, un inhibidor de la lipasa pancreática, que previene la descomposición y absorción de grasa; o sibutramina, un supresor del apetito e inhibidor de recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina en el cerebro. Otros agentes anti-obesidad adicionales potenciales incluyen, aunque no se limitan a, supresores del apetito que actúan a través de mecanismos adrenérgicos tales como benzefetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropión, mazindol, sibutramina, fenilpropanolamina o efredina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos serotononinérgicos tales como quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina o dexfenfluramina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos de dopamina, por ejemplo, apomorfina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos histaminérgicos (por ejemplo, análogos de histamina, moduladores de receptor H3); potenciadores de gasto de energía tales como agonistas adrenérgicos beta-3 y estimuladores de función de proteínas de desacople; leptina y análogos de leptina;

antagonistas de neuropéptido Y; moduladores de receptor melanocortina-1, 3 y 4; agonistas de colecistoquinina; miméticos y análogos de péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) (por ejemplo, Exendin); andrógenos (por ejemplo, dehidroepiandrosterona y derivados tales como etiocolaniona), testosterona, esteroides anabólicos (por ejemplo, oxandrolona) y hormonas esteroideas; antagonistas de receptor de galanina; agentes de citoquina tales como factor neurotrófico ciliar; inhibidores de amilasa; agonistas/análogos de enterostatina; antagonistas de orexina/hipocretina; antagonistas de urocortina; agonistas de bombesina; moduladores de proteína quinasa A; análogos de factor liberador de corticotropina; análogos de transcriptasa regulada de cocaína y anfetamina; análogos peptídicos relacionadas con gen de calcitonina; e inhibidores de sintasa de ácido graso.

10 El documento de patente US2008/146515 A1 desvela un hemihidrato cristalino de compuesto (I-X9).

Nomura S et al., J Med Chem, Vol. 53(17), 9 Septiembre 2010, páginas 6355-6360 desvela el compuesto (I-X) como un inhibidor de hsGLT2.

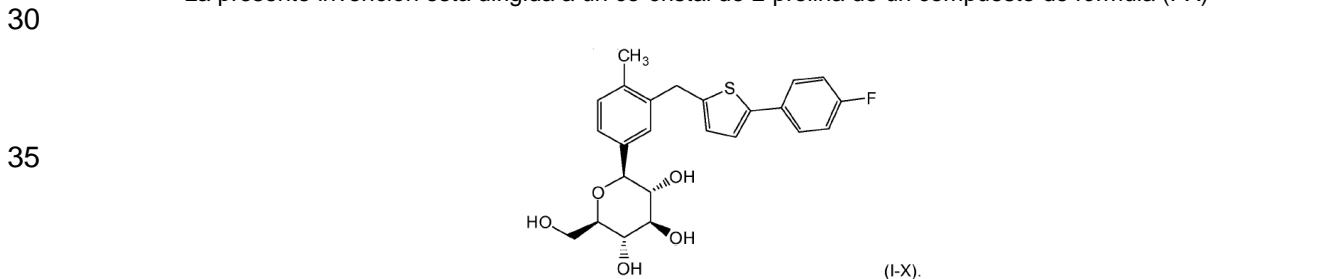
15 El documento de patente WO 2009/026537 A1 desvela inhibidores de SGLT que son co-cristales de aminoácido.

Vishweshwar P et al., J Pharm Sci, Vol. 95(3), 1 Marzo 2006, páginas 499-516; Nate Schultheiss et al., Crystal Growth & Design, Vol. 9, Junio 2009, páginas 2950-2967; y Shan N et al., Drug Discovery Today, Vol. 13, mayo 2008, páginas 440-446, devela la formación de co-cristales con ingredientes farmacéuticamente activos.

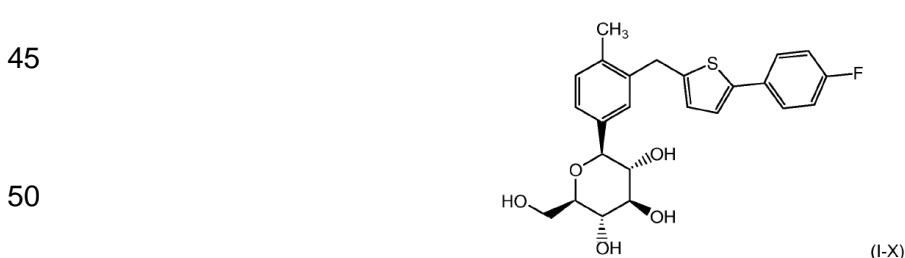
20 Existe una necesidad de proporcionar un tratamiento efectivo para trastornos relacionados con glucosa tales como niveles elevados de glucosa, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X y similares. También existe una necesidad de proporcionar un tratamiento efectivo para trastornos relacionados con glucosa que también muestre o prevenga la progresión y/o desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a un co-cristal de L-prolina de un compuesto de fórmula (I-X)



La presente invención está además dirigida a un co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X)



55 Preferentemente, los co-cristales de L-prolina y ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) de la presente invención son cristalinos. La presente invención está además dirigida a procesos para la preparación de los co-cristales de un compuesto de fórmula (I-X) como se describen con más detalle aquí.

60 Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y un formador de co-cristal del compuesto de la fórmula (I-X), como aquí se describe. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando un formador de co-cristal del compuesto de la fórmula (I-X), como aquí se describe, y un transportador farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención hay un proceso para hacer una composición farmacéutica mezclando un formador de co-cristal del compuesto de la fórmula (I-X), como aquí se describe, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

65 La presente invención está además dirigida al uso de co-cristales de L-prolina y ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X9 en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la glucosa.

Breve descripción de las figuras

5 La Figura 1 ilustra un espectro DRXp representativo de L-prolina (arriba), el compuesto de la fórmula (I-X) (abajo) y el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) (medio).

La Figura 2 ilustra un espectro DRXp elegido en el pico representativo para el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X).

La Figura 3 ilustra un espectro DRXp representativo de ácido cítrico (arriba), el compuesto de la fórmula (I-X) (abajo) y el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) (medio).

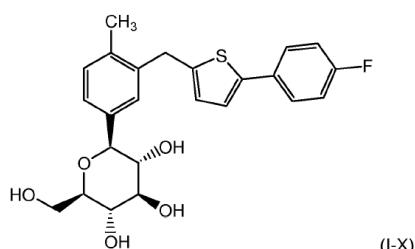
10 La Figura 4 ilustra un espectro DRXp elegido en el pico representativo para el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X).

La Figura 5 ilustra un escáner DSC representativo para el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X).

15 La Figura 6 ilustra un escáner DSC representativo para el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X).

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención está dirigida a co-cristales de L-prolina y ácido cítrico de un compuesto de la fórmula (I-X).



25 (también conocido como (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-fluorophenyl)thiopheno-2-yl)methyl)-4-methylphenyl)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirano-3,4-5-triol). En una realización de la invención, el co-cristal de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) es cristalino. En otra realización de la presente invención, el co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) es cristalino.

30 35 40 El compuesto de la fórmula (I-X) muestra una actividad inhibidora contra transportador de glucosa dependiente de sodio, tal como por ejemplo SGLT2. El compuesto de la fórmula (I-X) puede prepararse de acuerdo con el proceso como el desvelado en Nomura, S. et al., publicación de patente de Estados Unidos US 2005/0233988 A1, publicada el 20 de Octubre, 2005.

45 La presente invención está además dirigida al uso de co-cristales del compuesto de la fórmula (I-X) aquí develado, para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con glucosa (preferentemente diabetes mellitus tipo 2).

Como aquí se usa, la anotación “*” denotará la presencia de un centro estereogénico.

50 55 60 Donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, como consecuencia pueden existir como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden además existir como diastereómeros. Se entenderá que tales isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente 90%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente 95%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente 98%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente 99%. Similmente, cuando el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico superior a o igual a aproximadamente 80%, más preferentemente, en un exceso diastereomérico superior a o igual a aproximadamente 90%, más preferentemente aún, en un exceso diastereomérico superior a o igual a aproximadamente 95%, más preferentemente aún, en un exceso diastereomérico superior a o igual a aproximadamente 98%, más preferentemente, en un exceso diastereomérico superior a o igual a aproximadamente 99%.

65 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales pretenden estar incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (esto es, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos pretenden estar incluidos dentro del alcance de la invención.

- Como aquí se usa, a menos que se indique lo contrario, los términos "asilado de" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema disolvente o medio biológico. En una realización de la presente invención, el co-cristal de L-prolina el compuesto de la fórmula (I-X) está presente en una forma aislada. En otra realización de la presente invención, el co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) está presente en una forma aislada.
- Como aquí se usa, a menos que se indique lo contrario, los términos "forma sustancialmente pura" significará que el porcentaje molar de impurezas en la forma cristalina aislada es inferior a aproximadamente 5% molar, preferentemente inferior a aproximadamente 2% molar, más preferentemente inferior a aproximadamente 0,5% molar, más preferentemente, inferior a aproximadamente 0,1% molar. En una realización de la presente invención, el co-cristal de L-prolina el compuesto de la fórmula (I-X) está presente como una forma sustancialmente pura. En otra realización de la presente invención, el co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) está presente como una forma sustancialmente pura.
- La presente invención está además dirigida al tratamiento y prevención de (preferentemente, la prevención del desarrollo e) trastornos relacionados con glucosa que comprenden el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva e cualquiera de los co-cristales del compuesto de la fórmula (I-X) como aquí se describe.
- La presente invención está dirigida al uso de co-cristales del compuesto (I-X) aquí desvelado, en el tratamiento y/o prevención (incluyendo el retraso en la progresión o aparición de) de "trastornos relacionados con glucosa". Como aquí se usan, los términos "trastornos relacionados con glucosa" se definirán como cualquier trastorno que se caracteriza por o se desarrolla como una consecuencia de niveles elevados de glucosa. Los trastornos relacionados con glucosa incluirán diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación retrasada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos, niveles elevados en sangre de glucosa, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, ateroesclerosis o hipertensión. En particular, el "trastorno relacionado con glucosa" es diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), obesidad o hiperglicemia postprandial.
- En una realización de la presente invención, el trastorno relacionado con glucosa se selecciona del grupo consistente en diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación retrasada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, ateroesclerosis e hipertensión.
- En otra realización de la presente invención, el trastorno relacionado con glucosa se selecciona del grupo consistente en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad e hiperglicemia postprandial. En otra realización de la presente invención, el trastorno relacionado con glucosa se selecciona el grupo consistente en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y curación retrasada de heridas. En otra realización de la presente invención, trastorno relacionado con glucosa se selecciona el grupo consistente en control glicémico pobre, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglicemia. En otra realización de la presente invención, el trastorno relacionado con glucosa es diabetes mellitus tipo 2.
- En otra realización, el trastorno relacionado con glucosa se selecciona del grupo consistente en nivel elevado de glucosa, pre-diabetes, tolerancia disminuida a glucosa oral, control glicémico pobre, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina e hiperglicemia.
- El tratamiento para trastornos relacionados con glucosa pueden comprender en reducir los niveles de glucosa, mejorar el control glicémico, disminuir la resistencia a la insulina y/o prevenir el desarrollo de un trastorno relacionado con glucosa (por ejemplo, prevenir que un paciente que sufre tolerancia disminuida a la glucosa oral o niveles elevados de glucosa desarrolle diabetes mellitus tipo 2).
- Como aquí se usan, los términos "síndrome X", "síndrome metabólico" y "síndrome metabólico X" significarán un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular y se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y pueden ir acompañados de uno o más de los siguientes: (a) intolerancia a la glucosa, (b) diabetes mellitus tipo 2, (c) dislipidemia, (d) hipertensión y (e) obesidad.
- Como aquí se usa, a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratamiento" y similares, incluirán gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferentemente un humano) con el fin de combatir una enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

Como aquí se usa, a menos que se indique lo contrario, el término "prevención" incluirá (a) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la severidad de uno o más síntomas; (c) el retraso o anulación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) retraso o anulación del desarrollo del trastorno o condición.

5 Un experto en la técnica reconocerá que donde la presente invención está dirigida al uso de co-cristales de compuesto (I-X) desvelado aquí para el tratamiento o prevención, un sujeto que lo necesite (esto es, un sujeto que necesita prevención) incluir cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano) que haya experimentado o mostrado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o condición que se prevendrá. Además, un sujeto que lo necesite puede ser además un sujeto (preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano) que haya mostrado cualquiera de los síntomas del trastorno, enfermedad o condición que se prevendrá, pero que haya sido considerado por un doctor, médico u otra profesión médica que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o condición. Por ejemplo, puede considerarse que el sujeto está en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o condición (y por lo tanto necesita prevención o tratamiento preventivo) como una consecuencia del historial médico del sujeto, incluyendo, aunque sin limitar, historia familiar, predisposición, trastornos o condiciones coexistentes (comórbidas), pruebas genéticas y similares.

10 20 El término "sujeto" como aquí se usa, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que se tratará y/o prevendrá.

25 Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" como aquí se usa, significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que un investigador, veterinario, doctor o médico está buscando, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

30 35 Aquellos expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas que se administrarán, y variarán por ejemplo, con el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar dosis.

40 45 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro* que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la habilidad de un compuesto de o co-terapia de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos humanos que incluyen ensayos probados por primera vez en humanos, ensayos de rango de dosis y eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

50 55 Como aquí se usa, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

60 65 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aquí se enumeran como un rango desde aproximadamente X a aproximadamente Y. se entenderá que donde se enumera un rango, el rango no se limita a los límites superiores e inferiores, sino que incluye el rango completo desde aproximadamente cantidad X hasta aproximadamente cantidad Y, o cualquiera cantidad o rango aquí.

70 75 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aquí dadas no se califican con el término "aproximadamente". Se entenderá que se use o no explícitamente el término "aproximadamente", todas las cantidades aquí se referirán al valor dado real, y también se referirán a la aproximación a tal valor dado que razonablemente se deduciría en base al experto en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

80 85 Ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de reacción adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que aquí siguen. Un experto en la técnica reconocerá que el listado de dichos ejemplos no pretende, y no debería interpretarse como limitativo de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que después siguen.

90 95 Un experto en la técnica reconocerá que donde una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes y sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

100 105 Donde los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse

enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares, tales como la formación de pares diatereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como (-)-di-toluol-D-ácido tartárico y/o (+)-di-toluol-L-ácido tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

Además, puede usarse HPLC quiral contra un estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico puede calcularse de la siguiente manera:

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones de moles R y S en la mezcla de tal manera que Rmoles+Smoles = 1. El exceso enantiomérico puede calcularse alternativamente a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

$$\text{ee} = ([\alpha_{\text{obs}}] / [\alpha_{\text{max}}]) \times 100.$$

La presente invención está dirigida a un co-cristal de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X), preferentemente un co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X). La presente invención está además dirigida a un co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X), preferentemente un co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X).

Preparación de co-cristales cristalinos de L-prolina y ácido cítrico

Los co-cristales de L-prolina y ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se prepararon como parte de filtración de co-cristales. En resumen, se añadieron aproximadamente 15 mg del compuesto de la fórmula (I-X) a cada pozo en un bloque moledor con 48 pozos junto con un aproximadamente 1 equivalente molar de formador de co-cristal (L-prolina o ácido cítrico, respectivamente) y 10 µL de disolvente (seleccionado de acetona, etanol, acetato de isopropilo, tolueno, agua). Se realizaron seis (6) experimentos individuales para cada formador de co-cristal (5 disolventes y 1 pozo seco). Los pozos se sometieron a 10 minutos de molienda en molino de bolas e inmediatamente después se analizaron con DRXp.

El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) se preparó además licuando el compuesto de la fórmula (I-X) (~ 1g) y L-prolina en acetona en una estequiometría 1:1.

El co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se preparó además mediante cristalización térmica del compuesto de la fórmula (I-X) (~ 1g) y ácido cítrico en acetato de isopropilo en una estequiometría 1:1.

Estabilidad física y química de co-cristales de L-prolina y ácido cítrico:

El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) se probó para estabilidad física almacenando aproximadamente 10 mg del co-cristal en 10 mL de ampollas con tapón de goma de suero, bajo las siguientes condiciones: (a) 5 °C selladas; (b) 25 °C/60% HR, abiertas; (c) 40 °C, selladas; 40 °C/ 75% HR, abiertas; (e) 60 °C, selladas; y (f) 80 °C, selladas; con datos de estabilidad recogidos el día 1, a la semana, a las 2 semanas y a las 4 semanas. El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) resultó ser físicamente estable hasta 4 semanas bajo estas condiciones, sin cambios visibles de color.

Las muestras del co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) que se estaban probando para estabilidad física, se tomaron muestras el día 1, al de 1 semana, al de 1 semanas y a las 4 semanas, se probaron además para estabilidad química/degradación. El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) (~10 mg) se diluyó con una solución 50:50 agua:acetonitrilo (10 mL), y después se diluyó 10 veces para mediciones de HPLC. Después de 1 día, 1 semana, 2 semanas y 4 semanas, todas las muestras de co-cristal cristalino de L-prolina aparecieron químicamente estables. No se observaron picos de degradación y las áreas medidas con % permanecieron consistentes en cada punto en el tiempo.

El co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se probó de manera similar para estabilidad física almacenando aproximadamente 10 mg del co-cristal en 10 mL de ampollas con tapón de goma de suero, bajo las siguientes condiciones: (a) 5 °C selladas; (b) 25 °C/60% HR, abiertas; (c) 40 °C, selladas; 40 °C/ 75% HR, abiertas; (e) 60 °C, selladas; y (f) 80 °C, selladas; con datos de estabilidad recogidos el día 1, a la semana, a las 2 semanas y a las 4 semanas. El co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) resultó ser físicamente estable hasta 4 semanas bajo estas condiciones, aunque se observó una pequeña cantidad de degradación (<0,3% en una base pico) cuando se almacenó a 25 °C/60% HR, cuando se almacenó a 40 °C/75% HR y cuando se almacenó a 60 °C u 80 °C.

Las muestras del co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) que se estaban probando para estabilidad física, se tomaron muestras el día 1, al de 1 semana, al de 1 semanas y a las 4 semanas, se probaron además para estabilidad química/degradación. El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) (~10 mg) se diluyó con una solución 50:50 agua:acetonitrilo (10 mL), y después se diluyó 10 veces para mediciones de HPLC. Después de 1 día, 1 semana, 2 semanas y 4 semanas, todas las muestras de co-cristal cristalino de ácido cítrico aparecieron químicamente estables cuando se almacenaron a 5 °C, selladas y 40 °C, selladas. Se observó un pequeño pico de degradación en las muestras después de 1 semana, 2 semanas y 4 semanas almacenadas a 25 °C/60% HR, abiertas y muestras almacenadas a 60 °C, selladas; aunque la pureza pico de estas muestras permaneció en <99%. También se observaron unos pocos picos pequeños de degradación en las muestras después de 1 semana, 2 semanas y 4 semanas almacenadas a 40 °C/75% HR, abiertas y 80 °C, selladas; aunque la pureza pico para estas muestras permaneció en >99%.

Mediciones DRXp, CDB, ATG y ADV

El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) y el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizaron además por medio de difracción de rayos X en polvo (DRXp), calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG) y absorción/desorción dinámica de vapor (ADV).

DRXp: Los patrones de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron usando el difractrómetro de rayos X Bruker AXS D8 Discover equipado con GADDS™(Sistema de detección de área general de difracción), un detector de área Bruker AXS HI-STAR a una distancia de 15,05 cm por calibración de sistema, una fuente de cobre ($\text{Cu}/\text{K}_\alpha$ 1,54056 Å), fase automatizada x-y-z, y un colimador de 0,5 mm. La muestra se compactó en forma de un gránulo y se montó en una fase x-y-z. Se adquirió un difractograma bajo condiciones ambientales en una configuración de potencia de 40 kV y 40 mA en modo reflejo mientras la muestra se mantenía inmóvil. El tiempo de exposición fue aproximadamente 1 minutos para cada muestra. El difractograma obtenido fue sometido a un procedimiento de retrazado espacial para representar la distorsión geométrica almohadilla del detector de área después integrado a lo largo de bioelectricidad de 118,8 a 61,8 grados y 2-teta 2,1-37 grados en un tamaño de etapa de 0,02 grados con normalización fijada para normalizar el cubo. Además de usar el software Jade, los patrones de difracción obtenidos en la máquina Bruker se vieron usando software EVA.

CDB: Una alícuota de la muestra se pesó en una olla de muestra hermética de aluminio. La olla de muestra se cagó en el aparato (calorímetro diferencial de barrido, TA Instruments), que estaba equipado con un autocargador en el equipo de muestras. Se obtuvo un termograma calentando individualmente la muestra a una velocidad de 10 °C/min desde T_{\min} (típicamente temperatura ambiente) a T_{\max} (típicamente 300 °C) usando una olla hermética de aluminio vacía como una referencia. Se usó nitrógeno seco como un gas de purga de muestra y se fijó a una velocidad de flujo de 50 mil/min. Las transiciones térmicas se vieron y analizaron usando un software de análisis provisto en el instrumento.

ATG: Una alícuota de la muestra se transfirió a una olla de muestra de platino. La olla se colocó en una plataforma de carga y después se cargó automáticamente en el aparato (Analizador termogravimétrico Q500, TA Instruments) usando el software de control. Se obtuvieron termogramas calentando individualmente la muestra a 10 °C/min desde T_{\min} (típicamente temperatura ambiente) a T_{\max} (típicamente 300 °C) bajo nitrógeno seco fluyendo, con una velocidad de flujo de purga de 60 ml/min y una velocidad de flujo de purga de balance de 40 ml/min. Las transiciones térmicas (por ejemplo, cambios de peso) se vieron y analizaron usando el software de análisis provisto en el instrumento.

ADV: La absorción de humedad se caracterizó en un instrumento DVS-1 (Surface Measurements Systems, Allentown, PA). En cada caso, la muestra fue sometida a una curva de secado desde humedad ambiente a 0% de humedad relativa (HR), seguido de dos ciclos de absorción (desde 0% HR a 90% HR) y desorción (desde 90% HR a 0% HR) en etapas de 10% HR a 25 °C. En cada etapa se dejó equilibrar la muestra en un %HR específico y así, estabilizarse en términos de peso ganado o perdido antes de mover el instrumento a la siguiente etapa en el método.

Propiedades de co-cristal cristalino de L-prolina:

El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó mediante patrones de difracción de rayos X en polvo (DRXp); comparando los patrones del co-cristal con los patrones DRXp de los componentes del co-cristal, más particularmente la DRXp del compuesto de la fórmula (I-X) y la DRXp de L-prolina.

La Figura 1 aquí a continuación ilustra los patrones medidos representativos de DRXp para L-prolina (arriba), el compuesto de la fórmula (I-X) (abajo) y el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) (medio).

En una realización, el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) puede caracterizarse por su patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprende los picos como los enumerados en la Tabla 1, abajo.

5

Tabla 1: Co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la Fórmula (I-X)

Nº	Posición [°2θ]	Espaciamiento d [Å]	Intensidad relativa [%]
1	3,76	23,50	92
2	9,52	9,29	49
3	10,99	8,05	22
4	16,99	5,22	24
5	17,84	4,97	100
6	18,63	4,76	92
7	19,93	4,46	26
8	20,88	4,25	20
9	21,96	4,05	44
10	23,42	3,80	43
11	25,92	3,44	23
12	26,77	3,33	30

Preferentemente, el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) se caracteriza por su patrón DRXp que comprende picos que tienen una intensidad relativa superior a o igual a aproximadamente 25%, que preferentemente tienen una intensidad relativa superior a o igual a aproximadamente 40%.

En otra realización de la presente invención, el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (IX) puede caracterizarse por los siguientes picos DRXp °2θ: 3,74, 9,50, 10,98, 17,78, 18,62, 21,94, 23,43 y 26,82; como se muestra en el espectro DRXp elegido en el pico ilustrado en la Figura 2.

El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó además usando calorimetría diferencial de barrido (CDB), midiendo desde 25 °C a 300 °C a 10 °C/min y resultó mostrar un punto de fusión marcado a 188 °C, con un hombro a 180 °C.

El cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó además usando un análisis termogravimétrico (ATG), midiendo desde 25 °C a 300 °C a 10 °C/min y resultó mostrar pérdida de peso de 1% hasta 180 °C (se cree que se debió a la pérdida de disolvente residual) seguido de una pérdida de peso adicional de 25% hasta 280 °C, correspondiendo a la pérdida de 1 mol equivalente a L-prolina.

El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó además usando absorción dinámica de vapor (ADV), midiendo desde 0% HR a 90% HR (2 ciclos completos) a 25 °C. El co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) resultó ser higroscópico, aunque no se observó ganancia de peso hasta que el % de HR alcanzó el 40%. Entre 40% HR y 90% HR, el co-cristal ganó 12% en masa, que se perdió (con algo de histéresis) durante la parte de desorción del ciclo de medición. La DRXp recogida después del ciclo de ADV (aislado en 0% HR) indicó que no se observó conversión de forma irreversible con esta muestra.

Propiedades de co-cristal cristalino de ácido cítrico:

El co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó mediante patrones de difracción de rayos X en polvo (DRXp); comparando los patrones del co-cristal con los patrones DRXp de los componentes del co-cristal, más particularmente la DRXp del compuesto de la fórmula (I-X) y la DRXp de ácido cítrico.

La Figura 3 aquí a continuación ilustra los patrones medidos representativos de DRXp para ácido cítrico (arriba), el compuesto de la fórmula (I-X) (abajo) y el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) (medio).

En una realización, el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) puede caracterizarse por su patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprende los picos como los enumerados en la Tabla 2, abajo.

5 **Tabla 2: Co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I-X)**

Nº	Posición [°2θ]	Espaciamiento d [Å]	Intensidad relativa [%]
1	4,23	20,88	100
2	9,15	9,67	7
3	12,40	7,14	5
4	14,72	6,02	4
5	16,51	5,37	24
6	17,68	5,02	8
7	18,94	4,69	8
8	19,70	4,51	43
9	20,65	4,31	7
10	22,36	3,97	6
11	23,09	3,85	8
12	23,63	3,76	10
13	25,65	3,47	9

30 Preferentemente, el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se caracteriza por su patrón DRXp que comprende picos que tienen una intensidad relativa superior a o igual a aproximadamente 5%, que preferentemente tienen una intensidad relativa superior a o igual a aproximadamente 10%.

35 En otra realización de la presente invención, el co-cristal cristalino de Ácido cítrico del compuesto de la fórmula (IX) puede caracterizarse por los siguientes picos DRXp °2θ: 4,2, 9,16, 12,39, 16,54, 17,69, 19,70, 23,63 y 25,66; como se muestra en el espectro DRXp elegido en el pico ilustrado en la Figura 4.

40 El co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó además usando calorimetría diferencial de barrido (CDB), midiendo desde 25 °C a 300 °C a 10 °C/min y resultó mostrar un punto de fusión marcado a 156 °C.

45 El cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó además usando un análisis termogravimétrico (ATG), midiendo desde 25 °C a 300 °C a 10 °C/min y resultó mostrar pérdida significativa de peso de 0,38% hasta 155 °C. Se cree que esta pérdida de peso se debió a la pérdida de disolvente residual y no a una indicación de la presencia de una forma hidratada.

50 El co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) se caracterizó además usando absorción dinámica de vapor (ADV), midiendo desde 0% HR a 90% HR (2 ciclos completos) a 25 °C. El co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) resultó ser no-higroscópico, con el aumento gradual de 0,5% en masa observado desde 0%-80% HR, masa que perdió de nuevo en la desorción. La DRXp recogida después del ciclo de ADV (aislado en 0% HR) indicó que no se observó conversión de forma con esta muestra.

55 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los co-cristales cristalinos del compuesto de la fórmula (I-X), como aquí se describe, con un transportador farmacéuticamente aceptable.

60 Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención aquí descrita como el principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El transportador puede tomar una variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, los transportadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcohol, agentes saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los transportadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones sólidas orales también pueden estar cubiertas por sustancias tales como azúcares o tener una capa entérica para modular el sitio

principal de absorción. Para administración parenteral, el transportador normalmente consistirá en agua estéril o pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando transportadores acuosos junto con aditivos apropiados.

5 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el principio activo se mezcla íntimamente con un transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos, cuyo transportador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de composiciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones líquidas orales, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los transportadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, pastillas, cápsulas recubiertas de gel y comprimidos, los transportadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su fácil administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de forma de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente transportadores farmacéuticos sólidos. Para parenterales, el transportador moralmente comprende agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, con el fin de ayudar en la solubilidad o en la preservación. También pueden emplearse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse transportadores líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las composiciones farmacéuticas aquí contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis efectiva como la descrita anteriormente. Las composiciones farmacéuticas aquí contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, suppositorio, cucharada y similares, de desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad en este rango, y pueden darse en una dosis de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg/día, o cualquier cantidad en este rango, preferentemente desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg/día o cualquier cantidad o rango en la misma. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la severidad de la condición que se está tratando y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosis post-periódica.

30 Preferentemente, estas composiciones son en formas de dosis de unidad tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, soluciones o suspensiones estériles parenterales, sprays con líquido o aerosol con dosis fijas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositórios; para administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden estar presentes en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como al decanoato, puede estar adaptada para proporcionar una preparación depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un transportador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para hacer comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a estas composiciones pre-formulación como homogéneas, significa que el principio activo está disperso uniformemente en toda la composición de manera que la composición puede subdividirse en formas de dosis de unidad del tipo descrito anteriormente que contienen de desde 0,01 a aproximadamente 1.000 mg, o cualquier cantidad o rango en la misma, del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o pastillas de la composición nueva pueden estar cubiertos o de otra manera formar compuestos para proporcionar una forma de dosis que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interna y un componente de dosis externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

55 Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticamente similares. Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.

60 El método para tratar trastornos relacionados con glucosa aquí desvelado puede también llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos aquí definidos y un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o rango en la misma; preferentemente

desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo seleccionado de administración. Los transportadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, aunque sin limitar a, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como pastillas, comprimidos, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación prolongada), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

10 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o el total de dosis diaria puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, por medio de parches cutáneos intradérmicos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de entregar transdérmica, la administración de dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosis.

20 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se deseé o sea necesario, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes también pueden incorporarse a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

25 30 Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se desea que las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se empleen con administración intravenosa.

35 40 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de la fórmula (I) como el principio activo se mezcla íntimamente con un transportador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos, cuyo transportador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma deseada de preparación y administración (por ejemplo, oral o parenteral). En la técnica se conocen transportadores farmacéuticamente aceptables adecuados. Las descripciones de algunos de estos transportadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en El Manual de Excipientes Farmacéuticos publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

45 50 Los métodos para formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Formas de Dosis Farmacéuticas: Comprimidos, Segunda Edición, Revisad y Extendida. Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al.; Formas de Dosis Farmacéuticas: Medicaciones parenterales, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Formad de Dosis Farmacéuticas: Sistemas Dispersos, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

55 60 Los co-cristales cristalinos del compuesto de la fórmula (I-X) de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que se requiera un tratamiento relacionado con glucosa.

65 70 La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio rango desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg por adulto humano por día, o cualquier cantidad o rango en la misma. Para administración oral, las composiciones preferentemente se proporcionan en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo por el ajuste sintomático de la dosis con el paciente a ser tratado.

75 Preferentemente, el co-cristal cristalino del compuesto de la fórmula (I-X) se administra en un nivel de dosis de desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, o de 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o rango en la misma. Preferentemente, el rango es desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o rango en la misma, más preferentemente, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o rango en la misma, más preferentemente, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o rango en la misma. En una realización, una cantidad efectiva del co-cristal cristalino del compuesto de la fórmula (I-X) se suministra en un nivel de dosis de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg, o cualquier cantidad o rango en la misma. Los co-cristales cristalinos del compuesto de la fórmula (I-X) pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

5 Aquellos expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas que se administrarán, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición enferma. Además, factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad y peso del paciente, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis.

10 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*, el uso de modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados es predictivo de la habilidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

15 Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos humanos que incluyen ensayos probados por primera vez en humanos, ensayos de rango de dosis y eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

20 Se exponen los siguientes ejemplos para ayudar a entender la invención, y no pretenden ni deberían interpretarse como limitativos d cualquier manera de la invención expuesta en las reivindicación que siguen después.

Ejemplo 1

Co-crystal cristalino de L-prolina de compuesto de la fórmula (I-X)

25 El compuesto de la fórmula (I-X) (100 mg) se añadió a un vial Wig L-bug junto con L-prolina (26,30 mg) (1:1,1 equivalente molar API:CF), una bola moledora y acetona (20 µl). El Wig L-bug se sometió a 10 minutos de molienda. Después de la trituración se confirmó que el sólido recuperado era el esperado co-crystal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (IX) por DRXp.

Ejemplo 2

Co-crystal cristalino de L-prolina de compuesto de la fórmula (I-X)

30 El compuesto de la fórmula (I-X) (50,18 mg) se añadió a un vial cónico de 4 ml junto con L-prolina (13,15 mg) (1:1,1 equivalente molar API:CCF), seguido de acetona (2 mL). El vial con tapón se calentó brevemente con una pistola de calor. El material sólido blanco se precipitó rápidamente de la solución y se recogió y confirmó como el esperado co-crystal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X) por DRXp.

Ejemplo 3

Co-crystal cristalino de ácido cítrico de compuesto de la fórmula (I-X)

35 40 El compuesto de la fórmula (I-X) (100 mg) se añadió a un vial Wig L-bug junto con ácido cítrico (43,83 mg) (1:1,1 equivalente molar API:CF), una bola moledora y acetato de isopropilo (20 µl). El Wig L-bug se sometió a 10 minutos de molienda. Después de la trituración se confirmó que el sólido recuperado era el esperado co-crystal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (IX) por DRXp.

Ejemplo 4

Co-crystal cristalino de ácido cítrico de compuesto de la fórmula (I-X)

45 50 El compuesto de la fórmula (I-X) (50,72 mg) se añadió a un vial cónico de 4 ml junto con ácido cítrico (21,83 mg) (1:1,1 equivalente molar API:CCF), seguido de acetato de isopropilo (1 mL). El vial con tapón se calentó con una pistola de calor para disolver por completo los materiales sólidos. Como no se observó cristalización en el enfriamiento, el tapón se abrió y se dejó evaporar lentamente el disolvente. Después de 2 días (después de aproximadamente 20% de reducción del disolvente) se añadieron semillas del material deseado en la solución saturada y se precipitó un material sólido cristalino blanco después de unas pocas horas. El material aislado se confirmó como el esperado co-crystal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X) por DRXp.

Ejemplo 5

60 Forma de dosis oral sólida – Ejemplo profético

65 Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del co-crystal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X), preparado como aquí se describe, se formulan con lactosa suficiente finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar un cápsula dura de tamaño O.

Ejemplo 6

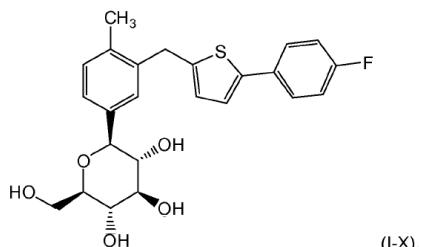
Forma de dosis oral sólida – Ejemplo profético

- 5 Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X), preparado como aquí se describe, se formulan con lactosa suficiente finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar un cápsula dura d gel de tamaño O.
- 10 Mientras la anterior especificación muestra los principios de la presente invención, proporcionando ejemplos con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales siempre que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal de L-prolina de un compuesto de la fórmula (I-X)

5



10

15

2. Un co-cristal de L-prolina como en la reivindicación 1, donde el co-cristal es cristalino.

20

3. Un co-cristal de L-prolina como en la reivindicación 2, que comprende los siguientes picos de DRXp $^{\circ}2\theta$: 3,74, 9,50, 10,98, 17,78, 18,62, 21,94, 23,43 y 26,82.

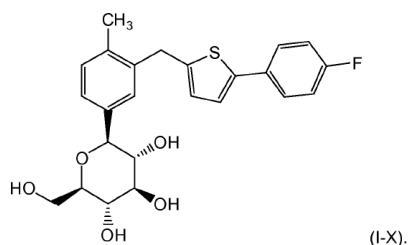
25

4. Un co-cristal de L-prolina como en la reivindicación 2, donde el co-cristal muestra un punto de fusión de 188 °C, como lo mide la CDB.

25

5. Un co-cristal de ácido cítrico de un compuesto de la fórmula (I-X)

30



35

6. Un co-cristal de ácido cítrico como en la reivindicación 5, donde el co-cristal es cristalino.

40

7. Un co-cristal de ácido cítrico como en la reivindicación 6, que comprende los siguientes picos de DRXp $^{\circ}2\theta$: 4,2, 9,16, 12,39, 16,54, 17,69, 19,70, 23,63 y 25,66;

8. Un co-cristal de ácido cítrico como en la reivindicación 6, donde el co-cristal muestra un punto de fusión de aproximadamente 156 °C, como lo mide la CDB.

FIG. 1

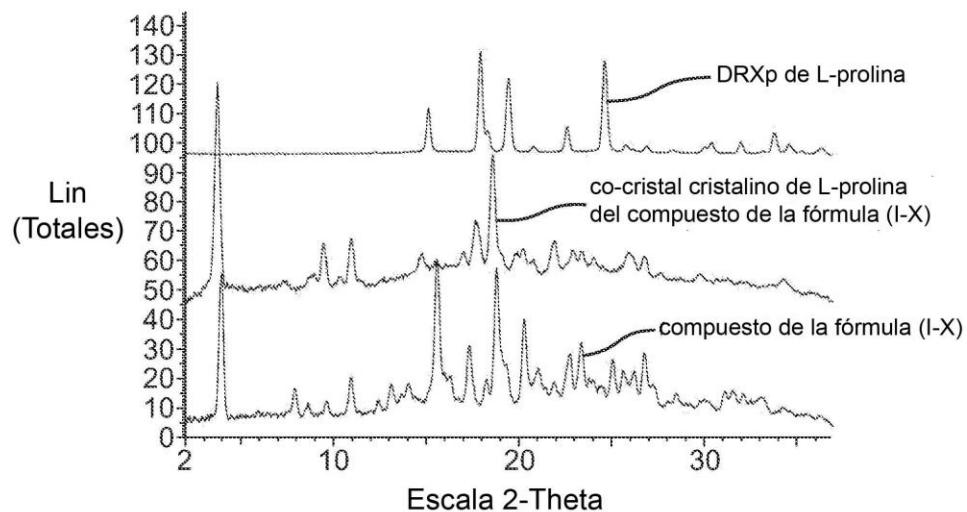


FIG. 2

Espectro DRXp elegido en el pico para el co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (I-X)

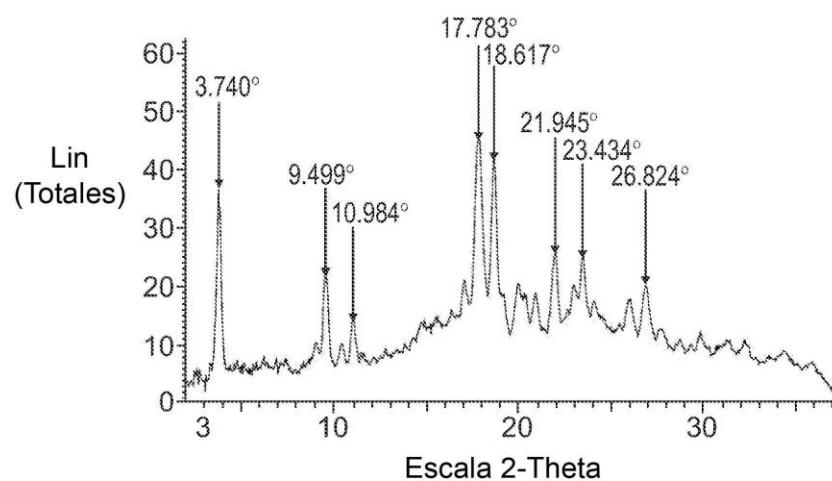


FIG. 3

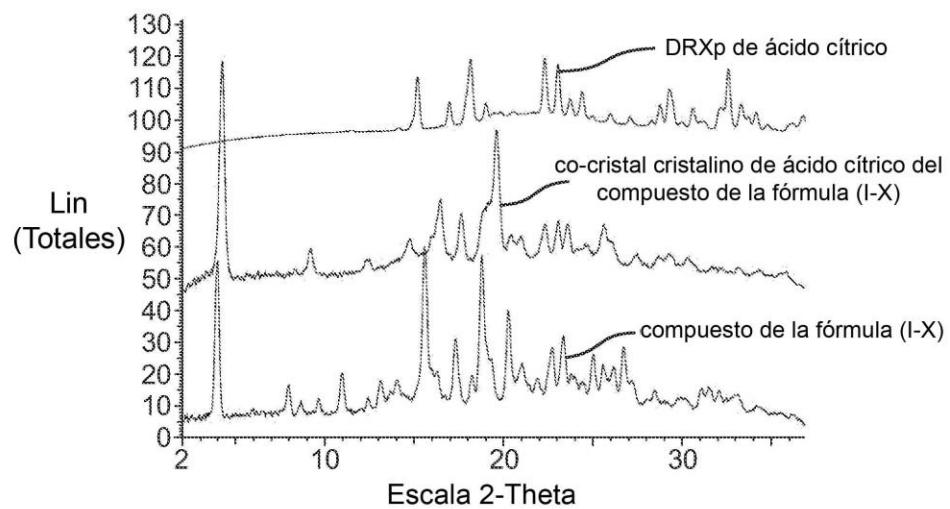


FIG. 4

Espectro DRXp elegido en el pico para el co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I-X)

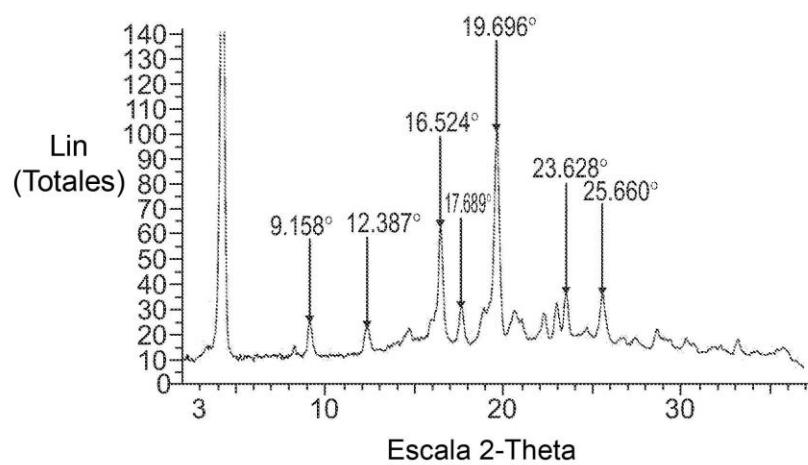


FIG. 5

Escáner CDB para co-cristal cristalino de L-prolina del compuesto de la fórmula (IX)

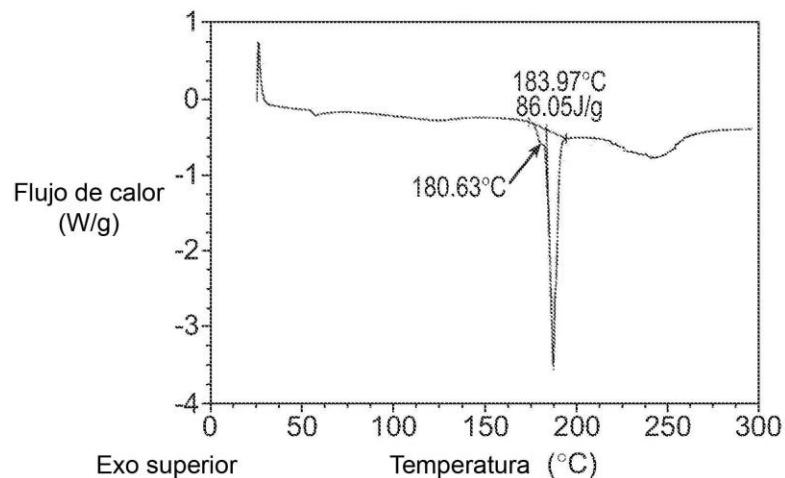


FIG. 6

Escáner CDB para co-cristal cristalino de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (IX)

