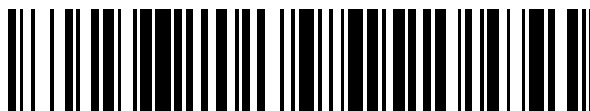


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 860**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/52** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61K 31/7056** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2011 E 11804320 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2590634**

54 Título: **Sistema de administración de liberación inmediata/retardada de combinación para productos farmacéuticos de semivida corta que incluyen remogliflozina**

30 Prioridad:

**09.07.2010 US 362946 P**

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

**01.07.2016**

73 Titular/es:

**BHV PHARMA, INC. (100.0%)  
3200 East Hwy. 54, Suite 104  
Research Triangle Park, North Carolina 27709, US**

72 Inventor/es:

**GREEN, JAMES, TRINCA y  
WILKISON, WILLIAM, OWEN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 575 860 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

Sistema de administración de liberación inmediata/retardada de combinación para productos farmacéuticos de semivida corta que incluyen remogliflozina.

Antecedentes de la invención

- 5 La prevalencia de la diabetes se ha convertido en una preocupación creciente para la población mundial. En 2007, aproximadamente 246 millones de personas estaban afectadas por la enfermedad, desarrollando la enfermedad 7 millones de personas más cada año. Se estima que en 2025, 380 millones de personas tendrán diabetes.

- 10 La diabetes es un síndrome metabólico caracterizado por hiperglucemia, que resulta de una deficiencia absoluta en la secreción de insulina (diabetes tipo 1) o de la resistencia a la acción de la insulina combinada con un aumento compensatorio inadecuado de la secreción de insulina (diabetes tipo 2). La hiperglucemia crónica es un importante factor de riesgo para complicaciones microvasculares tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía. Si fracasan los intentos de adoptar un estilo de vida más saludable para lograr y mantener niveles glucémicos objetivo, se requieren terapias adicionales.

Sumario de la invención

- 15 La presente invención se refiere a una nueva forma de dosificación para medicamentos de semivida corta, tales como el antidiabético etabonato de remogliflozina, que prevé una liberación inmediata del fármaco y también para una liberación retardada de un segundo bolo de fármaco, de modo que puede lograrse un régimen de dosificación de al menos 250 mg de etabonato de remogliflozina una vez al día, a la vez que se proporciona un control eficaz de la glucosa en plasma, y a un método para tratar la diabetes que emplea tal forma de dosificación.

- 20 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación en sección transversal de un comprimido de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

La figura 2 es una representación en sección transversal de una segunda realización de un comprimido de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

- 25 La figura 3 es una representación en sección transversal de una tercera realización de un comprimido de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

La figura 4 es una representación en sección transversal de una cápsula de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

## ABREVIATURAS

SGLT (cotransportador de sodio-glucosa)	A1C (Hemoglobina A1C)
UKPDS (Estudio Prospectivo sobre Diabetes del Reino Unido)	HDL (lipoproteína de alta densidad)
ADA (Asociación Americana de Diabetes)	QD (una vez al día)
BID (dos veces al día)	DMT2 (diabetes mellitus tipo 2)
GI (gastrointestinal)	GLP-1 (péptido similar a glucagón 1)
DPP-IV (dipeptidil proteasa IV)	HMG CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A)
ACAT (acil-CoA:colesterol O-acil transferasa)	
LHRH (Hormona de liberación de hormona luteinizante)	LI (liberación inmediata)
AUC (área bajo la curva)	MTP (transferencia de triglicéridos microsómicos)
LM (liberación modificada/sostenida)	
FPG (Glucosa en plasma en ayunas)	

- 30 DIABETES

- 35 Recientemente se ha centrado la atención en el potencial del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) como nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la diabetes (1). La familia de SGLT consiste en varias isoformas que transportan de manera activa glucosa y galactosa a través de las membranas intestinal y renal, un proceso que está acoplado con el transporte de iones de sodio (2). SGLT2 es un cotransportador de sodio-glucosa de baja afinidad y alta capacidad ubicado principalmente en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón (3). En una persona sana, se reabsorbe más del 99%, de la glucosa en plasma filtrada en el riñón. SGLT2 facilita aproximadamente el 90% de esta reabsorción. Es probable que el 10% restante esté mediado por SGLT1, aun

cotransportador de alta afinidad ubicado en el intestino y el túbulo proximal renal. Los seres humanos con mutaciones de SGLT2 inactivantes presentan glucosuria renal persistentes pero están sanos por lo demás (4, 5). Por tanto, la inhibición de SGLT2 parece ser un modo atractivo de mejorar la homeostasis de la glucosa. Se espera que la inhibición de SGLT2 elimine glucosa del torrente circulatorio aumentando la excreción de glucosa en orina, un mecanismo que no requiere la secreción de insulina a partir de células beta pancreáticas que funcionan escasamente.

De manera ideal, la inhibición de este transportador de glucosa debe producirse durante la fase de fluctuación de la glucosa posprandial, cuando la glucosa entra en la sangre después de una comida. En sujetos sanos, no diabéticos, los niveles de glucosa en sangre posprandiales a las 2 h son habitualmente < 120 y rara vez > 140 mg/dl. Los niveles de glucosa alcanzan un pico ~1 h después del inicio de la comida y vuelven a los niveles preprandiales en el plazo de 2-3 h (6, 7). Este aumento y disminución de los niveles de glucosa posprandiales están mediados por la respuesta de insulina de primera fase, en la que se liberan grandes cantidades de insulina endógena, habitualmente en el plazo de 10 min, en respuesta a la ingesta de nutrientes. En individuos con diabetes tipo 2, la respuesta de insulina de primera fase se ve gravemente disminuida o está ausente, dando como resultado una glucosa posprandial elevada de manera persistente en la mayor parte del día (8).

Para responder a la cuestión de si seleccionar como objetivo la hiperglucemia posprandial mejora el control glucémico global, en un estudio de pacientes con diabetes tipo 2 con fracaso secundario de la terapia con sulfonilureas, Feinglos *et al.* (9) mostraron que la mejora de la hiperglucemia posprandial, usando insulina lispro (Humalog) en las horas de las comidas en combinación con una sulfonilurea, no sólo redujo las fluctuaciones de la glucosa posprandial a las 2 h, sino que también redujo los niveles tanto de glucosa en ayunas como de A1C desde el 9,0% hasta el 7,1% (P < 0,0001). Los sujetos en el grupo con insulina lispro también se beneficiaron de niveles de colesterol total significativamente disminuidos y concentraciones de colesterol HDL mejoradas.

También se notificaron mejoras en los niveles de A1C en un estudio de Bastyr *et al.* (10) que mostró que la terapia centrada en disminuir la glucosa posprandial frente a la glucosa en ayunas puede ser mejor para disminuir los niveles de hemoglobina glicada. Además, en un estudio de pacientes con diabetes gestacional, De Veciana *et al.* (11) demostraron que la selección como objetivo del tratamiento con respecto a los niveles de glucosa posprandial a 1 h en vez de la glucosa en ayunas, reduce los niveles de hemoglobina glicada y mejora los desenlaces neonatales.

Existe un debate continuado sobre si y en qué grado la glucosa posprandial contribuye al desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. El informe de la conferencia de consenso de la ADA sobre la glucosa posprandial reiteró los hallazgos del Ensayo sobre el Control y las Complicaciones de la Diabetes, el estudio de Kumamoto y el UKPDS, que demostraron que las terapias dirigidas a la consecución de una glucemia normal reducen el desarrollo y retardan la progresión de complicaciones microvasculares a largo plazo (12). Además, tal como se mencionó, el análisis epidemiológico previo de los datos de UKPDS mostró que también mejoraban los desenlaces macrovasculares reduciendo los niveles glucémicos (13). Por tanto, si la glucosa posprandial es un factor contribuyente a la glucemia global. Entonces el control de la glucosa posprandial debe ser un factor contribuyente al desarrollo de complicaciones de la diabetes.

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que la glucosa tras exposición/posprandial elevada era independiente y factores de riesgo significativos para complicaciones microvasculares y riesgo aumentado de mortalidad. El Estudio del Corazón de Honolulu (14) encontró una fuerte correlación entre los niveles de glucosa tras exposición y la incidencia de mortalidad cardiovascular. El Estudio de Intervención en Diabetes (15), que realizó un seguimiento de pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2, encontró que la hiperglucemia posprandial moderada era más indicativa de arterosclerosis que lo que lo era la glucosa en ayunas, y encontró que la glucosa posprandial era un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular, pero no la glucosa en ayunas. El Estudio DECODE (16) que realizó un seguimiento de más de 25.000 sujetos durante un periodo medio de 7,3 años, mostró que un riesgo aumentado de mortalidad se asociaba de manera mucho más estrecha con los niveles en plasma a las 2 h tras carga de glucosa que con la glucosa en plasma en ayunas. De manera similar a estos hallazgos, De Vegt *et al.* (17) encontraron que el grado de riesgo conferido por la concentración posprandial de glucosa a las 2 h era casi dos veces el conferido por el nivel de A1C.

La seguridad del control de la glucosa posprandial es tanto dependiente en cuanto a la terapia usada como específico para la capacidad de cada paciente para reconocer y tratar la hipoglucemia cuando se produce. Aunque la hipoglucemia grave es poco frecuente en pacientes con diabetes tipo 2, el temor a la hipoglucemia (entre pacientes y profesionales sanitarios) sigue siendo un obstáculo importante para lograr el control de la glucosa posprandial y, presumiblemente, un control glucémico global más estricto. La formulación de remogliflozina propuesta prevé una dosificación segura y eficaz de un inhibidor de sgl2 que puede tomarse una vez al día, ayudando por tanto a garantizar el cumplimiento del paciente.

Aunque puede ser difícil lograr un control de la glucosa posprandial más estricto en pacientes con diabetes tipo 2, las nuevas preparaciones de insulina y terapias orales actuales pueden proporcionar parte de la solución a este reto. Los análogos de insulina de acción rápida, tales como insulina aspart (Novolog) e insulina lispro, producen antes

mayores niveles de insulina en suero y tienen una duración de acción más corta que la insulina humana regular, dando como resultado menores fluctuaciones de la glucosa posprandial con duraciones más cortas de hiperglucemia posprandial, así como una incidencia reducida de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes tipo 2 (18, 19). A este respecto, la combinación del etabonato de remogliflozina formulado y las preparaciones de insulina mencionadas anteriormente pueden prever un mecanismo de control superior de la glucosa posprandial.

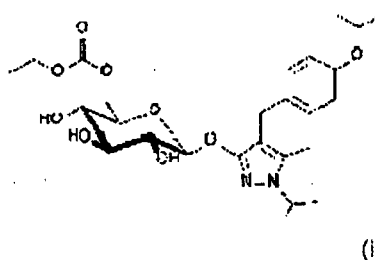
Aunque puede argumentarse que la incidencia y gravedad de la hipoglucemia notificada en el UKPDS podría haber sido menor si los pacientes hubieran usado los nuevos análogos de insulina y agentes orales en combinación con tecnología de monitorización de la glucosa en el hogar (que no estaba ampliamente disponible cuando se inició el estudio), no puede descartarse el riesgo de hipoglucemia en diabetes tipo 2. Todas las terapias hipoglucémicas (secretagogos e insulina) tienen el potencial de provocar hipoglucemia grave. Por tanto, es importante que los profesionales sanitarios entiendan el nivel de riesgo asociado con cada terapia utilizada y que cada terapia se haga corresponder apropiadamente con la capacidad de cada paciente para reconocer y responder a la hipoglucemia cuando se produce. La remogliflozina mostró muy pocas pruebas de provocar episodios hipoglucémicos, probablemente debido al mecanismo de acción.

Grandes estudios de intervención aleatorizados han proporcionado pruebas concluyentes de que lograr y mantener un control glucémico estricto (< 6,5% de A1C) reduce significativamente el riesgo de complicaciones diabéticas microvasculares y macrovasculares. Desafortunadamente, grades estudios epidemiológicos han mostrado no sólo que la diabetes tipo 2 a menudo se trata ineficazmente, sino también que la diabetes en los Estados Unidos es ahora una epidemia. Dado que el mayor aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 es entre adultos de 30-39 años de edad, habrá más personas que vivan más con diabetes tipo 2. Por tanto, es imperativo que los profesionales sanitarios encuentren vías para mejorar su eficacia en el tratamiento de la diabetes para prevenir años de complicaciones debilitantes y una enorme carga económica sobre el sistema de atención sanitaria.

Argumentar que los nuevos objetivos glucémicos son inapropiados porque son poco seguros o demasiado difíciles de alcanzar va en contra del criterio clínico razonable. Debe centrarse la atención en lograr el mejor control glucémico posible para cada paciente dado que cualquier reducción de A1C reduce significativamente el riesgo de complicaciones de la diabetes. Ayudar a los pacientes a lograr su mejor nivel de control glucémico posible requerirá la utilización de terapia apropiada, monitorización apropiada e instrucciones detalladas sobre el autocontrol de la diabetes.

#### ETABONATO DE REMOGLIFOZINA

El etabonato de remogliflozina también conocido como 6-O-(etoxicarbonil)- $\beta$ -D-glucopiranosido de 5-metil-4-[4-(1-metiletoxi)bencil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-ilo de la siguiente fórmula (I):



Otra convención de nomenclatura proporciona esta molécula como 3-(6-O-etoxicarbonil-beta-0-glucopiranosiloxi)-4-[[4-isopropoxifenil]metil]-1-isopropil-5-metilpirazol. El etabonato de remogliflozina también se conoce como GSK 189075 o KGT-1681. Sales de compuestos de fórmula (I) son útiles como principio activo en la presentación farmacéutica de la invención. Tales sales pueden ser tal como se describen en la patente estadounidense 7.084.123 expedida el 1 de agosto de 2006. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido adípico, ácido oleico, ácido esteárico y similares, y sales con bases inorgánicas tales como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio y similares.

Los compuestos representados por la fórmula (I) anterior incluyen sus solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol y agua.

El etabonato de remogliflozina puede prepararse tal como se describe en las patentes estadounidenses 7.084.123 y

7.375.087, en particular el ejemplo 1 de la patente estadounidense 7.084.123.

El etabonato de remogliflozina es el profármaco de remogliflozina (también conocido como GSK189074 o KGT-1650).

5 El etabonato de remogliflozina tiene el potencial para usarse como monoterapia para el tratamiento de DMT2. Hasta ahora, los estudios han evaluado la eficacia, seguridad y tolerabilidad hasta 12 semanas, con una eficacia variable de modo que existe la necesidad de caracterizar el perfil de varias dosis formuladas seleccionadas a lo largo de un periodo de 12 semanas.

10 El estudio se diseña con una rama de tratamiento con placebo para permitir que se caracterice adicionalmente el perfil del fármaco y que se logre un efecto glucémico máximo. Sin embargo para minimizar el tiempo en el que los sujetos puede tener un control glucémico subóptimo, la medicación del estudio doble ciego se ha limitado a una duración de 12 semanas. Además, se han incluido criterios para permitir la introducción de terapia de rescate después de 6 semanas para aquellos sujetos que tienen una alta FP.

15 Se han logrado mejoras en el control glucémico en estudios de 12 semanas con una dosificación tanto una vez al día (250, 500 y 1000 mg QD) como dos veces al día (50 mg a 1000 mg BID). Además, existen pruebas de que a estas dosis, también puede haber una pérdida de peso clínicamente relevante, un requisito clave para las nuevas terapias de DMT2 (20). Como las dosis por encima de 250 mg BID pueden asociarse con beneficios incrementales relativamente pequeños sobre la glucemia y la pérdida de peso y existe una tendencia a una mejor tolerabilidad a menores dosis, estudios futuros podrían tener dosis diarias totales menores de 500 mg al día. El análisis muestra que las exposiciones a remogliflozina que inhiben significativamente el transportador SGLT2 en el periodo de sueño se correlacionan con pequeñas elevaciones en el c-LDL. En particular, las dosis de 250 mg y 500 mg bid muestran aumentos significativos de c-LDL. Se cree que el mecanismo primario para este aumento aislado de c-LDL se debe a la combinación de 1) hemoconcentración como resultado del efecto diurético, de manera similar a lo observado con diuréticos (21, 22) y 2) inhibición de SGLT2 durante la noche. Esto también está respaldado por las mayores dosis QD que muestran aumentos del hematocrito (un marcador sustituto para la hemoconcentración) pero no aumentos correspondientes del c-LDL. Además, una dosis de IRISR de combinación administrada QD por la mañana también puede proporcionar los beneficios importantes sobre la glucemia y la pérdida de peso. Desde una perspectiva de seguridad, aparte de los pequeños efectos observados sobre el perfil lipídico y el hematocrito, hubo una pequeña diferencia en el perfil de seguridad basándose en la frecuencia de administración.

30 Los fármacos que tienen una absorción limitada a la parte alta del tracto gastrointestinal junto con una escasa absorción en la parte distal del intestino delgado, el intestino grueso y el colon se consideran habitualmente candidatos inapropiados para la formulación en sistemas de administración oral controlada. Esta limitación en la absorción (por ejemplo, en la parte alta del tracto gastrointestinal) se denomina la "ventana de absorción".

35 El tracto gastrointestinal funciona para impulsar el material ingerido desde el estómago (donde tiene lugar la digestión) hacia el intestino delgado (donde se produce principalmente la absorción) y a continuación hasta el intestino grueso (donde se absorbe/secretora agua como parte de los procesos de regulación de los líquidos corporales). El tiempo de residencia para los materiales no digeribles en el estómago depende de si se trata de un sujeto en estado alimentado o de ayuno. Los tiempos de vaciado gástrico típicos para material particulado (con un diámetro de más de unos cuantos milímetros) varían entre unas cuantas decenas de minutos en el estado de ayuno a unas cuantas horas en el estado alimentado. Los tiempos de tránsito a través del intestino delgado son de manera sistemática del orden de 3 a 4 horas.

40 Los sistemas de administración oral de liberación controlada funcionan liberando su carga útil de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado tras la administración. Por tanto, las formas de dosificación de liberación controlada pueden pasar sólo un periodo relativamente corto en las regiones del tracto gastrointestinal en las que puede producirse una buena absorción de determinados fármacos. La forma de dosificación pasará a regiones del intestino en las que la absorción de determinados fármacos es escasa o inexistente, liberando todavía su fármaco contenido aunque con un porcentaje significativo de su carga útil todavía por administrar. No se absorberá el fármaco cuando se libere de la forma de dosificación en las circunstancias descritas. Por tanto, la administración de un fármaco sujeto a una ventana de absorción en un sistema de administración de liberación controlada convencional puede conducir a niveles en sangre subterapéuticos y a un tratamiento ineficaz del estado patológico para el que se destinó el fármaco.

55 En una forma de dosificación de liberación controlada, el formulador intenta reducir la tasa de disolución incluyendo, por ejemplo, el fármaco en una matriz polimérica o rodeándolo con una membrana de barrera polimérica a través de la que debe difundirse el fármaco para liberarse para su absorción. Para reducir la tasa de liberación del fármaco desde la forma de dosificación a un nivel apropiado que concuerde con el perfil de nivel en sangre deseado para un fármaco que presenta una solubilidad en agua muy alta, se requerirían cantidades muy grandes de polímero para la matriz o membrana de barrera. Si la dosis diaria total de fármaco que va a administrarse es del orden de sólo unos cuantos miligramos, esto puede ser factible pero muchos fármacos que tienen las propiedades de solubilidad

descritas requieren dosis diarias totales del orden de muchos cientos de miligramos. Aunque es posible crear formas de dosificación oral de liberación controlada para tales productos mediante el uso de grandes cantidades de polímero, puede resultar una forma de dosificación inaceptablemente grande.

5 Pueden lograrse mejoras en los regímenes terapéuticos que emplean etabonato de remogliflozina mediante una forma de dosificación que permite una reducción de la frecuencia de dosificación, es decir, una vez al día frente a dos veces al día, proporcionando comodidad al paciente que probablemente mejorará el cumplimiento. Formulaciones de liberación modificada convencionales han demostrado no compensar la semivida corta inherente en esta molécula, indicando por tanto que el único modo para administrar etabonato de remogliflozina es mediante dosificación dos veces al día. Para reducir la frecuencia de dosificación, el tipo de liberación desde la forma de dosificación debe ser tal como para prolongar los niveles en plasma eficaces, pero el potencial para la administración eficaz a esta tasa se ve comprometido por las influencias combinadas de la reducción significativa de la permeabilidad al fármaco al pasar de la parte proximal del intestino delgado hacia el colon y el tiempo de residencia limitado en las regiones del tracto gastrointestinal en las que se absorbe bien el fármaco. Ese tiempo de tránsito por debajo de la región "útil" del tracto gastrointestinal es probable que sea sólo del orden de unas cuantas horas. La biodisponibilidad mantenida o incluso mejorada de una forma de dosificación que libera etabonato de remogliflozina en una manera de combinación proporciona los niveles en plasma deseados del fármaco durante el periodo de tiempo deseado, que es normalmente las horas de vigilia del paciente.

#### FORMULACIONES

20 Las técnicas típicas de la técnica anterior para crear una forma de dosificación oral de liberación controlada implicarían o bien sistemas de matriz o bien sistemas multiparticulados. Los sistemas de matriz pueden formularse mezclando homogéneamente el fármaco con polímeros hidrófilos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(óxido de etileno), carbómero, determinados polímeros derivados del ácido metacrílico, alginato de sodio, o mezclas de componentes seleccionados de estos, y comprimiendo la mezcla resultante para dar comprimidos (empleando algunos otros excipientes cuando sea necesario). Pueden incorporarse uniformemente polímeros hidrófobos, tales como etilcelulosa, determinados ésteres del ácido metacrílico poliméricos, acetato-butirato de celulosa, poli(etileno-co-acetato de vinilo) con los materiales anteriores para dar un control adicional de la liberación. Una alternativa adicional implica incluir el fármaco dentro de un comprimido basado en cera, mediante granulación o simplemente mezclado del fármaco con una cera, tal como cera de carnauba, cera microcristalina o ésteres de ácidos grasos purificados disponibles comercialmente. Tal como se indicó anteriormente, puede no ser posible usar estos enfoques con fármacos muy altamente solubles en agua.

35 Los sistemas multiparticulados consisten en una forma de dosificación basada en una pluralidad de esferas cargadas con fármaco, preparadas disponiendo el fármaco en una capa sobre el núcleo, habitualmente una esfera de mezcla de azúcar-almidón de aproximadamente 0,8 mm de diámetro, hasta que se alcanza un nivel suficiente, y luego proporcionando una barrera de liberación de fármaco alrededor de la esfera cargada con fármaco. También pueden producirse esferas cargadas con fármaco formando una masa en húmedo de una mezcla de fármaco y excipientes, forzando la masa en húmedo a través de un tamiz perforado para formar filamentos cortos que se redondean en un aparato de esferonización antes de secarse y aplicarse la barrera de liberación de fármaco. La barrera de liberación de fármaco puede ser una cera, tal como cera de carnauba o ésteres de glicerilo de ácidos grasos, o una barrera polimérica, tal como una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Estas funcionan bien para fármacos moderadamente solubles con dosis en unidades de miligramos a menos de unos cuantos cientos de miligramos al día.

45 En varios ejemplos, los sistemas parecen proporcionar una formulación de liberación controlada de un fármaco muy soluble en agua mejorando el enfoque de sistema multiparticulado. Fisher da a conocer un sistema multiparticulado para fármacos altamente solubles, especialmente agonistas opiáceos (23) basado en núcleos que contienen fármaco rodeados por una barrera de control de la liberación de fármaco que tiene la propiedad de ser parcialmente soluble a un pH altamente ácido.

50 Hansraj (24) recubre núcleos cargados con fármaco con polímeros derivados del ácido acrílico o metacrílico cuyas propiedades se modifican mediante la inclusión de al menos un tensioactivo aniónico. En un sistema de este tipo, la liberación de fármaco de fármacos altamente solubles en agua se controla sin tener que recurrir al uso de recubrimientos gruesos sobre la capa de control de la tasa de liberación.

Rollet (25) logra la liberación prolongada de un fármaco desde una formulación multiparticulada basada en partículas finas de sílices o silicatos hidrófilos e hidrófobos. Presumiblemente, este sistema funcionará para fármacos de alta solubilidad en agua.

55 Los sistemas multiparticulados se llenan habitualmente en cápsulas para proporcionar formas de dosis unitarias debido al daño provocado a tales partículas al intentar comprimirlas para dar comprimidos. La dosis total contenida en una unidad individual está restringida por la carga posible en una cápsula de gelatina dura de un tamaño que puede tragarse fácilmente y tiene habitualmente no más de unos cuantos cientos de miligramos.

Los sistemas de liberación controlada unitarios individuales aplicables a fármacos altamente solubles en agua incluyen la aplicación de múltiples capas alrededor de una forma de dosis tal como se describe por Howard (26). Cuando no se emplea un recubrimiento, se han usado mezclas especiales de polímeros o la formación de un complejo con el fármaco. Macrae (27) usa mezclas de poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa con polímeros entéricos opcionales para producir una tasa de liberación constante para fármacos altamente solubles en agua. Belenduik (28) combina el fármaco altamente soluble en agua con un polímero hidrófilo basado en ácido acrílico y dispersa esto en una matriz hidrófoba. Se han descrito variaciones de sistemas osmóticos de ALZA adecuadas para fármacos altamente solubles en agua tales como clorhidrato de venlafaxina (29). Estos sistemas necesitan dos capas, una capa de fármaco y una capa de desplazamiento dirigida de manera osmótica rodeada en su totalidad por una membrana permeable al agua/impermeable al fármaco con un conducto de salida en esta membrana para el fármaco.

Se prepararon gránulos de clavulanato altamente soluble en agua (30) teniendo que emplear una capa de barrera de un material céreo hidrófobo para proporcionar liberación controlada de este material cuando se formula conjuntamente con gránulos de amoxicilina trihidratada de liberación controlada en cápsula o comprimido obtenido por compresión.

El documento WO 2010/045656 se refiere a formas de dosificación de inhibidor de SGLT2, en las que al menos un principio activo está en una forma de liberación lenta, ejemplificada como un sistema bicapa.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende formular un fármaco con una semivida relativamente corta y una ventana de absorción limitada tal como etabonato de remogliflozina o una sal del mismo que tiene una ventana de absorción en la parte alta del tracto gastrointestinal, para proporcionar una forma de dosificación que puede proporcionar exposiciones eficaces durante las horas de vigilia del paciente. La formulación de la invención (a) proporciona liberación inmediata del fármaco, normalmente antes de o en el desayuno, y (b) una liberación retardada de manera adecuada para proporcionar suficiente cobertura para las fluctuaciones de glucosa más tarde ese día. Las formulaciones de la invención proporcionarán una formulación de liberación inmediata/retardada del fármaco etabonato de remogliflozina.

En el caso de etabonato de remogliflozina, la formulación de la invención permite a un paciente un régimen de dosificación de al menos 250 mg de etabonato de remogliflozina, una vez al día, a 500 mg de etabonato de remogliflozina, una vez al día, en forma de una forma de dosificación sólida tal como un comprimido o una cápsula, a la vez que proporciona un control eficaz de la glucosa en plasma. Las formulaciones de etabonato de remogliflozina de la invención pueden administrarse una vez al día a las dosificaciones anteriores para tratar eficazmente la diabetes a la vez que se evitan problemas que pueden estar asociados con altos niveles de etabonato de remogliflozina en plasma durante la noche como pueden encontrarse con la dosificación dos veces al día de etabonato de remogliflozina, a la vez que se proporciona un control terapéutico óptimo y un perfil de seguridad óptimo.

El principio general de la presente invención es aplicable a todos los fármacos que tienen semividas cortas y una ventana de absorción limitada en el tratamiento de la diabetes y en particular, cuando el mecanismo de acción implica atenuar o reducir las fluctuaciones de la glucosa prandial.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende:

(1) una fase de material particulado sólido que comprende: (a) etabonato de remogliflozina o una sal del mismo; y (b) un material de liberación retardada; y

(2) una fase sólida que comprende: (a) etabonato de remogliflozina o una sal del mismo; y un material de liberación inmediata, en la que la fase de material particulado sólido de (1) se dispersa en la fase sólida de (2).

Se da conocer un sistema de administración de liberación inmediata de combinación que es un sistema bifásico heterogéneo que incluye (1) una fase de material particulado sólido en forma de gránulos o partículas individuales que contienen (a) fármaco que tiene una semivida corta, preferiblemente, etabonato de remogliflozina o una sal del mismo, y una ventana de absorción limitada (tal como en la parte alta del tracto gastrointestinal), y (b) un material de liberación retardada formado por uno o más polímeros hidrófilos, y/o uno o más polímeros hidrófobos, y/o uno o más materiales hidrófobos de otro tipo (tales como una o más ceras, alcoholes grasos y/o ésteres de ácidos grasos), y (2) una fase sólida en la que se dispersan e incluyen gránulos o partículas de la fase de material particulado sólido de liberación retardada, fase sólida que está formada principalmente por un material de liberación inmediata formado por uno o más polímeros hidrófilos, y/o uno o más polímeros hidrófobos, y/o uno o más materiales hidrófobos de otro tipo (tales como una o más ceras, alcoholes grasos y/o ésteres de ácidos grasos).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar una forma de dosificación, que comprende:

(1) formar una fase de material particulado sólido que comprende partículas individuales que comprenden etabonato de remogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un material de liberación retardada, y

- 5 (2) formar una fase sólida que comprende un material de liberación inmediata y etabonato de remogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dispersar la fase de material particulado sólido de (1) en la fase sólida de (2) de manera que las partículas individuales de la fase de material particulado sólido de (1) se dispersan en la fase sólida de (2).

10 La invención está adaptada particularmente para la administración del fármaco de semivida corta etabonato de remogliflozina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de manera controlada con una absorción rápida inicial significativa de fármaco, y la posterior liberación retardada de fármaco (liberado desde las partículas dispersas individuales que forman una fase de material particulado sólido) en algún momento relevante para la ventana de absorción en la parte alta del tracto GI. En efecto, el fármaco tras liberarse desde las partículas de la formulación de liberación retardada se vuelve disponible en la parte alta del tracto gastrointestinal para su absorción.

15 La formulación de liberación inmediata de fase sólida es particularmente una fase o matriz que tiene las partículas o los gránulos que incluyen el fármaco (que forman la fase sólida de liberación retardada) dispersos en su totalidad e incluidos en la formulación de liberación inmediata de fase sólida.

20 Además, se da a conocer en el presente documento, un método para reducir la resistencia a la insulina o tratar la diabetes se proporciona en el que la formulación de liberación inmediata/retardada de combinación de la invención que contiene un producto farmacéutico antidiabético se administra a un paciente que necesita tratamiento.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica según la presente invención para su uso en el tratamiento de la diabetes.

El término "diabetes" tal como se emplea en el presente documento se refiere a diabetes tipo 2 y diabetes tipo 1, habitualmente diabetes tipo 2.

25 El producto farmacéutico antidiabético empleado es particularmente un inhibidor de SGLT2 (según la presente invención: etabonato de remogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el clorhidrato, denominándose todos colectivamente etabonato de remogliflozina). La sal de clorhidrato de etabonato de remogliflozina es un principio activo particular para la invención.

30 Además se da a conocer la formulación de liberación inmediata/retardada de combinación para su uso en un método para reducir la resistencia a la insulina o tratar la diabetes en el que la formulación de liberación inmediata/retardada de combinación de la invención contiene etabonato de remogliflozina y se administra en un régimen de dosificación de al menos 250 mg de etabonato de remogliflozina, una vez al día, particularmente desde 250 mg hasta 500 mg, una vez al día, a un paciente que necesita tratamiento.

35 El término "material de liberación" tal como está presente en la formulación de liberación retardada con fase de material particulado sólido y la formulación de liberación inmediata de fase sólida se refiere a uno o más polímeros hidrófilos y/o uno o más polímeros hidrófobos y/o uno o más materiales hidrófobos de otro tipo, tales como, por ejemplo, una o más ceras, alcoholes grasos y/o ésteres de ácidos grasos. El "material de liberación" presente en la fase de material particulado de liberación retardada puede ser igual que o diferente del "material de liberación" presente en la fase sólida de liberación inmediata, aunque pueden usarse diferentes calidades o pesos moleculares del mismo polímero químico. Sin embargo, es típico que el "material de liberación" presente en la fase de material particulado de liberación retardada pueda ser diferente del "material de liberación" en la formulación de liberación inmediata.

45 El término "ventana de absorción limitada" o término similar cuando se caracteriza un fármaco, medicamento o producto farmacéutico para su uso en la formulación de la invención se refiere a una biodisponibilidad oral de menos del 75%, habitualmente menos del 60%, que disminuye habitualmente con la dosis creciente, y que tiene de manera casi invariable una absorción limitada por el tiempo de tránsito/permeabilidad.

El sistema de liberación inmediata/retardada de combinación de la invención puede incluir la fase de material particulado sólido de liberación retardada en una razón en peso con respecto a la fase sólida de liberación inmediata dentro del intervalo de desde 0,5:1 hasta 4:1, tal como desde 0,8:1 hasta 2:1.

50 La fase de material particulado sólido de liberación retardada contendrá fármaco en una cantidad dentro del intervalo de desde el 10 hasta el 98% en peso, tal como desde el 15 hasta el 95% en peso, y material de liberación



5 prolongada en forma de polímeros hidrófilos y/o polímeros hidrófobos y/u otro material hidrófobo en una cantidad dentro del intervalo de desde el 5 hasta el 95% en peso, particularmente desde el 7 hasta el 85% en peso, basándose en el % anterior en el peso de la fase de material particulado sólido de liberación retardada. Cuando se emplean mezclas, el polímero hidrófilo se empleará en una razón en peso con respecto a polímero hidrófobo y/u otro material hidrófobo dentro del intervalo de desde 0,05:1 hasta 19:1, particularmente desde 0,1:1 hasta 10:1.

Las partículas o los gránulos de la fase de material particulado sólido de liberación retardada tendrán un tamaño medio de partícula dentro del intervalo de desde 30 µm hasta 0,8 mm, y particularmente desde 50 µm hasta 0,5 mm.

10 La fase sólida de liberación inmediata contendrá material de liberación inmediata (normalmente diferente del empleado en la fase de material particulado sólido de liberación retardada) en forma de uno o más polímeros hidrófilos y/o polímeros hidrófobos y/u otro material hidrófobo en una cantidad dentro del intervalo de desde el 40 hasta el 100%, particularmente desde el 60 hasta el 100% (basado en el peso de la fase sólida de liberación inmediata).

15 La formulación farmacéutica de la invención tendrá un contenido de material de liberación prolongada polimérico total (incluyendo polímeros hidrófilos y/o polímeros hidrófobos y/u otro material hidrófobo presente en la fase de material particulado sólido de liberación retardada y polímero hidrófilo y/o polímeros hidrófobos y/u otro material hidrófobo presente en la fase sólida de liberación inmediata) dentro del intervalo de desde el 25 hasta aproximadamente el 75% en peso, particularmente desde el 30 hasta el 65%, más particularmente desde el 35 hasta el 60% en peso basado en el peso total de la formulación farmacéutica.

20 Los polímeros hidrófilos que pueden emplearse en la fase de material particulado sólido de liberación retardada y/o fase sólida de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, alginato de amonio, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, alginato de propilenglicol, ácido algínico, poli(alcohol vinílico), povidona, carbómero, pectato de potasio, pectinato de potasio, y similares

25 Los polímeros hidrófobos que pueden emplearse en la fase de material particulado sólido de liberación retardada y/o fase sólida de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RL.TM. o Eudragit RS.TM.), copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L.TM. o Eudragit S.TM.), copolímero de éster etílico de ácido acrílico-ácido metacrílico (Eudragit L 100-S.TM.), copolímero neutro de ésteres del ácido metacrílico (Eudragit NE 30D.TM.), copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo-ésteres del ácido metacrílico (Eudragit E 100.TM.), copolímeros de vinil metil éter/anhidrido maleico, sus sales y ésteres (Gantrez.TM.).

35 Otros materiales hidrófobos que pueden emplearse en la fase de material particulado sólido de liberación retardada y/o fase sólida de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a ceras tales como cera de abejas, cera de carnauba, cera microcristalina y ozokerita; alcoholes grasos tales como alcohol cetosteárico, alcohol estearílico; alcohol cetílico y alcohol mirístico; y ésteres de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicéridos acetilados, tristearina, tripalmitina, cera de ésteres cetílicos, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo y aceite de ricino hidrogenado.

40 Cuando se usan polímeros hidrófilos y/o polímeros hidrófobos en la fase de material particulado sólido de liberación retardada y/o la fase sólida de liberación inmediata, tales polímeros pueden ser iónicos o no iónicos, particularmente iónicos para la fase de material particulado sólido de liberación retardada y particularmente no iónicos para la fase sólida de liberación inmediata.

45 Los polímeros iónicos particulares para su uso en la fase de material particulado sólido de liberación retardada incluyen alginato de sodio, carbómero (Carbopol.TM.), carboximetilcelulosa cálcica o carboximetilcelulosa sódica, goma xantana, copolímero de éster etílico del ácido acrílico-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-ésteres del ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa y maleato de hidroxipropilmetilcelulosa, siendo en particular carboximetilcelulosa sódica. En los ejemplos se exponen sistemas de administración de liberación inmediata/retardada bifásicos particulares según la presente invención

Un principio activo particular es la sal de clorhidrato de etabonato de remoglifozina.

#### COMBINACIONES

50 Cuando se desee, puede usarse etabonato de remoglifozina o una sal del mismo en combinación con otro agente antihiperglucémico y/o un agente hipolipidémico y/o agente antiobesidad que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación según la invención, una forma de dosificación oral separada o mediante inyección. El etabonato de remoglifozina o sal del mismo se empleará en una razón en peso con respecto al otro agente

antihiper glucémico y/o agente hipolipidémico y/o agente antiobesidad dentro del intervalo de desde 0,01:1 hasta 300:1, particularmente desde 0,05:1 hasta 250:1.

5 El uso del etabonato de remogliflozina o sal del mismo en combinación con otro agente antihiper glucémico puede ser de uso particular en el logro de resultados antihiper glucémicos en comparación con cada uno de estos medicamentos solos y mayor que los efectos antihiper glucémico aditivos combinados producidos por estos medicamentos.

10 Además, la formulación de combinación de la invención se da a conocer según el presente contexto, la formulación de la invención puede usarse en un método para reducir la resistencia a la insulina o tratar la hiperglucemia incluyendo diabetes tipo 2 (NIDDM) y/o diabetes tipo 1 (IDDM) en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación de combinación de la invención que contiene etabonato de remogliflozina o una sal del mismo, opcionalmente en combinación con otro agente antihiper glucémico y/o un agente hipolipidémico y/o un agente antiobesidad, se administra a un paciente que necesita tratamiento.

15 El otro agente antihiper glucémico puede ser un agente antihiper glucémico oral, particularmente una biguanida tal como metformina (comercializada comúnmente como Glucophage) u otras biguanidas conocidas que mejoran la hiperglucemia principalmente a través de la supresión de la producción de glucosa hepática.

El otro agente antihiper glucémico puede ser un agente antihiper glucémico oral, particularmente una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (dada a conocer en la patente estadounidense n.º 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiper glucémicos que actúan sobre el canal dependiente de ATP de las células p.

20 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo se empleará en una razón en peso con respecto a la sulfonilurea en el intervalo de desde 300:1 hasta 50:1, particularmente desde 250:1 hasta 75:1.

El agente antihiper glucémico oral también puede ser un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (dada a conocer en la patente estadounidense n.º 4.904.769) o miglitol (dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.639.436), que pueden administrarse en una forma de dosificación oral separada.

25 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo se empleará en una razón en peso con respecto al inhibidor de glucosidasa dentro del intervalo de desde 300:1 hasta 2:1, tal como desde 200:1 hasta 25:1.

30 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo puede emplearse en combinación con un agente antidiabético oral de tiazolidindiona (que tiene un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes con NIDDM) tal como troglitazona (Rezulin, RTM, de Warner-Lambert, dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (dado a conocer en la patente estadounidense n.º 5.594.016) GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer).

El etabonato de remogliflozina o sal del mismo se empleará en una razón en peso con respecto a la tiazolidindiona en una cantidad dentro del intervalo de desde 75:1 hasta 0,1:1, tal como desde 5:1 hasta 0,5:1.

35 La sulfonilurea y tiazolidindiona en cantidades de menos de 150 mg de agente antidiabético oral pueden incorporarse en un único comprimido con la formulación de la invención como una capa de disolución rápida separada.

40 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo puede emplearse también en combinación con un agente antihiper glucémico no oral tal como insulina o con péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) tal como amida de GLP-1(1-36), amida de GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 5.614.492 concedida a Habener), que pueden administrarse por medio de inyección, o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

El agente antihiper glucémico oral puede ser también un inhibidor de dipeptidil proteasa IV (DPP-IV) tal como sitigliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina (que está desarrollándose por Boehringer Ingelheim) o alogliptina.

45 Cuando están presentes, las sulfonilureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, gliclazida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol pueden emplearse en formulaciones tal como se describió anteriormente y en cantidades y dosificación tal como se indica en el Physician's Desk Reference.

50 Cuando está presente, el agente antidiabético tiazolidindiona puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de desde 0,01 hasta 2000 mg/día que pueden administrarse en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día.

Cuando está presente insulina, puede emplearse en formulaciones, cantidades y dosificación tal como se indica por el Physician's Desk Reference.

5 Cuando está presente GLP-1, pueden administrarse péptidos en formulaciones bucales orales, mediante administración nasal o por vía parenteral tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.346.701 (TheraTech), las patentes estadounidenses n.ºs 5.614.492 y 5.631.224.

El uso del etabonato de remogliflozina o sal del mismo en combinación con otro agente antihiper glucémico particular puede producir resultados antihiper glucémicos mayores que los posibles a partir de cada uno de estos medicamentos solos y mayores que los efectos antihiper glucémicos aditivos combinados producidos por estos medicamentos.

10 Además, según el presente contexto, la formulación de la invención puede usarse en un método para reducir la resistencia a la insulina o tratar la hiperglucemia incluyendo diabetes tipo 2 (NIDDM) y/o diabetes tipo 1 (IDDM) en la que una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación de la invención que contiene etabonato de remogliflozina o una sal del mismo, opcionalmente en combinación con un agente antiobesidad, se administra a un paciente que necesita tratamiento.

15 Además, según el presente contexto, la formulación de la invención puede usarse en un método para efectuar la pérdida de peso en la que una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación de la invención que contiene etabonato de remogliflozina o una sal del mismo, opcionalmente en combinación con un agente antiobesidad, se administra a un paciente que necesita tratamiento.

20 El agente antiobesidad puede ser un agente antiobesidad oral, particularmente un inhibidor de lipasa pancreática, un anoréctico, un antagonista del receptor de cannabinoide (CB-1), un agonista de 5HTC o un antagonista del receptor de dopamina, siendo ejemplos xenical, sibutramina, fentermina, fenfluramina, rimonabant, lorcaserina, orpropión.

El agente antiobesidad puede ser un agente antiobesidad oral particularmente un inhibidor de lipasa pancreática tal como xenical (Orlistat/Alli).

25 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo se empleará en una razón en peso con respecto al agente contra la obesidad en el intervalo de desde 300:1 hasta 50:1, tal como desde 250:1 hasta 75:1.

El agente antiobesidad oral puede ser también un anoréctico tal como fentermina, fenfluramina o lorcaserina.

El etabonato de remogliflozina o sal del mismo se empleará en una razón en peso con respecto al anoréctico dentro del intervalo de desde 300:1 hasta 2:1, tal como desde 200:1 hasta 25:1.

30 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo puede emplearse en combinación con un agente antiobesidad oral tal como un antagonista del receptor de cannabinoide-1.

El etabonato de remogliflozina o sal del mismo se empleará en una razón en peso con respecto al antagonista de receptor de cannabinoide-1 en una cantidad dentro del intervalo de desde 75:1 hasta 0,1:1, tal como desde 5:1 hasta 0,5:1.

35 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo puede emplearse también en combinación con a un agente antiobesidad no oral tal como leptina, que puede administrarse por medio de inyección, o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

40 El agente hipolipidémico que puede emplearse opcionalmente en combinación con etabonato de remogliflozina o una sal del mismo puede incluir inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fibrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de Na<sup>+</sup>/ácido biliar del íleon, secuestrantes de ácidos biliares y/o ácido nicotínico y derivados del mismo.

45 Los inhibidores de MTP empleados en el presente documento incluyen inhibidores de MTP dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.595.872, patente estadounidense n.º 5.739.135, patente estadounidense n.º 5.712.279, patente estadounidense n.º 5.760.246, patente estadounidense n.º 5.827.875, patente estadounidense n.º 5.885.983 y solicitud estadounidense con n.º de serie 09/175.180 presentada el 20 de octubre de 1998, ahora patente estadounidense n.º 5.563.440.

Los inhibidores de MTP particulares que van a emplearse según la presente invención incluyen inhibidores de MTP tal como se exponen en las patentes estadounidenses n.ºs 5.739.135 y 5.712.279, y la patente estadounidense n.º

5.760.246.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a, mevastatina y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados tales como los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa que pueden emplearse en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, dada a conocer en la patente estadounidense n.º 5.354.772, cerivastatina dada a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina dada a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona tal como se dan a conocer en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol sustituido-1-il)-alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico sustituido en la posición 3), análogos de imidazol de mevalonolactona tal como se dan a conocer en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxiopropano-fosfónico tal como se dan a conocer en la patente francesa n.º 2.596.393, pirrol 2,3-disustituido, derivados de furano y tiofeno tal como se dan a conocer en la solicitud de patente europea n.º 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.686.237, octahidronaftalenos tales como los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.499.289, análogos de ceto de mevinolina (lovastatina) tal como se dan a conocer en la solicitud de patente europea n.º 142.146 A2, así como otros inhibidores de HMG CoA reductasa conocidos.

Además, se dan a conocer en el documento GB 2205837 compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG CoA reductasa adecuados para su uso en el presente documento.

Los inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, alfa-fosfonosulfonatos dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.712.396, los dados a conocer por Biller *et al*, J. Med. Chem., 1988, vol. 31, n.º 10, págs. 1869-1871, incluyendo (fosfinilmetil)fosfonatos de isoprenoide así como otros inhibidores de la síntesis de escualeno como los dados a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M., y Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la síntesis de escualeno adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos de terpenoide dados a conocer por P. Ortiz de Montellano *et al*, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo de difosfato de farnesilo A y análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como los dados a conocer por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos notificados por McClard, R. W. *et al*, J. A. C. S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos notificados por Capson, T. L., defensa de tesis doctoral, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U de Utah, resumen, tabla de contenidos, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido fibríco, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 3.674.836, siendo probucol y gemfibrozil ejemplos, secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secolex.RTM., Policexide.RTM.), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e ionenos tales como los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.027.009, y otros agentes hipocolesterolémiantes séricos conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como el dado a conocer en, "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al*, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB10Q-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hipolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al*, Editor(s): Ruffolo, Robert A., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic *et al*, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-fenil-N'-(1-

phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity”, Stout *et al*, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62.

El inhibidor de la absorción de colesterol puede ser SCH 48461 de Schering-Plough o tal como se da a conocer en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) o J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

- 5 El inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>/ácido biliar en el íleon puede ser tal como se da a conocer en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999). Agentes hipolipidémicos particulares son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina y cerivastatina.

Las cantidades y dosificaciones empleadas serán tal como se indica en el Physician's Desk Reference y/o en las patentes expuestas anteriormente.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) de la invención se emplearán en una razón en peso con respecto al agente hipolipidémico (cuando está presente), dentro del intervalo de desde 500:1 hasta 1:500, particularmente desde 100:1 hasta 1:100.

La dosis administrada debe ajustarse cuidadosamente según la edad, el peso y el estado del paciente, así como la vía de administración, la forma de dosificación y el régimen y el resultado deseado.

- 15 Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán tal como se dan a conocer en las diversas patentes, artículos y solicitudes comentados anteriormente.

Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico que va a emplearse, cuando es aplicable, será tal como se expone en la última edición del Physicians' Desk Reference.

- 20 Para la administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del intervalo de desde 0,01 mg/kg hasta 100 mg/kg, tal como desde 0,1 mg/kg hasta 75 mg/kg, de una a cuatro veces al día.

Una forma de dosificación oral particular, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de desde 1 hasta 500 mg, particularmente desde 2 hasta 400 mg, tal como desde 5 hasta 250 mg, de una a cuatro veces al día.

- 25 Para administración parenteral, el inhibidor de MTP se empleará en una cantidad dentro del intervalo de desde 0,005 mg/kg de peso corporal hasta 10 mg/kg y particularmente desde 0,005 mg/kg hasta 8 mg/kg, de una a cuatro veces al día.

- 30 Para administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas tal como se indica en el Physician's Desk Reference, tal como en una cantidad dentro del intervalo de desde 1 hasta 2000 mg, y particularmente desde 4 hasta aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de escualeno sintetasa puede emplearse en dosificaciones en una cantidad dentro del intervalo de desde 10 mg hasta 2000 mg y particularmente desde 25 mg hasta 200 mg.

- 35 Una forma de dosificación oral particular, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de HMG CoA reductasa en una cantidad de desde 0,1 hasta 100 mg, tal como desde 5 hasta 80 mg, y más particularmente desde 10 hasta 40 mg.

Una forma de dosificación oral particular, tal como comprimidos o cápsulas contendrá el inhibidor de escualeno sintetasa en una cantidad de desde 10 hasta 500 mg, particularmente desde 25 hasta 200 mg.

- 40 El etabonato de remogliflozina o sal del mismo y el agente hipolipidémico pueden emplearse juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación orales separadas tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas de dosificación descritas anteriormente en dosis individuales o divididas, una vez al día y hasta cuatro veces al día. Puede ser aconsejable que un paciente comience con una combinación de dosis baja y pase gradualmente a una combinación de dosis alta.

- 45 Agentes hipolipidémicos particulares son pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina.

Los siguientes fármacos altamente solubles en agua de tipo adicional pueden emplearse en el sistema de administración de la invención: pravastatina; antihipertensivos y antidepresivos relacionados con guanetidina (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 2.928.829) y relacionados con guanoxifeno (tal como se da a conocer en el documento BE612362); antibióticos y viricidas tales como los relacionados con amidinomicina (tal como se da a conocer en el documento JP 21,418); estalimicina (tal como se da a conocer en el documento DE 1.039.198); arfamenina B (tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea publicada 85/133550A2); chitinovorina-A (tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea publicada 85/150.378A2 y la patente estadounidense n.º 4.723.004); estreptomina (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 2.868.779); SB-59 (tal como se da a conocer en Justus Liebigs, Ann. Chem. (1973) 7, 1112-1140); TAN-1057-A (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.971.965); estreptoniazida (tal como se da a conocer en J. Am. Chem. Soc. (1953) 75,2261); inmunoestimulantes relacionados con ST-789 (tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea publicada 88/260588); inhibidores de péptido hidrolasa relacionados con nafamostat (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.454.338); gabexato (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 3.751.447); sepimostat (tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.777.182 y 4.820.730); inhibidores del factor Xa relacionados con DX-9065a (tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea publicada 92/0540051); agentes antiinflamatorios relacionados con paranilina tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 2.877.269; peptidilaldehídos (tal como se da a conocer en el documento WO94/13693); antianafilácticos relacionados con GMCHA-TBP (Batebulast) (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.465.851); agentes antiúlceras relacionados con benexato (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.348.410); desoxiespergualina (tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.518.532, 4.658.058 y 4.983.328); y arginina.

Otros fármacos solubles en agua adecuados para su uso en el presente documento incluyen péptidos que tienen un peso molecular de desde 100 hasta 10.000, más particularmente desde 100 hasta 6.000 y que tienen desde 2 hasta 35 restos aminoácido. Péptidos de peso molecular superior, incluso aquellos con un peso molecular por encima de 10.000, hasta 50.000, pueden adaptarse en formulaciones de la presente invención.

Los péptidos pequeños adecuados tienen desde 2 hasta 10, más particularmente desde 2 hasta 6 restos aminoácido. Los péptidos pequeños incluyen los antagonistas de receptor de fibrinógeno (péptidos que contienen AGO) que son tetrapéptidos con un peso molecular promedio de 600. Estos antagonistas peptídicos son inhibidores de la agregación plaquetaria altamente potentes a niveles plasmáticos tan bajos como 1 pmol/ml. Los antagonistas de fibrinógeno particulares incluyen el péptido ciclo(S,S)-Na-acetil-Cys-(Na-metil)Arg-Gly-Asp-Pen-NH<sub>2</sub> (Ali *et al*, documento EP 0341915) y el péptido ciclo(S,S)-(2-mercapto)benzoil-(Na-metil)Arg-Giy-Asp-(2-mercapto)-fenilamida (documento EP 0423212). Otros antagonistas de fibrinógeno útiles en la presente invención son los péptidos dados a conocer por Pierschbacher *et al*, documento WO 89/05150 (patente estadounidense n.º 8.804.403); Marguerie, documento EP 0275748; Adams *et al*, patente estadounidense n.º 4.857.508; Zimmerman *et al*, patente estadounidense n.º 4.683.291; Nutt *et al*, documentos EP 0410537, EP 0410539, EP 0410540, EP 0410541, EP 0410767, EP 0410833, EP 0422937 y EP 0422938; Ali *et al*, documento EP 0372486; Ohba *et al*, WO 90/02751 (PCT/JP89/00926); Klein *et al*, patente estadounidense n.º 4.952.562; Scarborough *et al*, documento WO 90/15620 (PCT/US00/03417); Ali *et al*, documentos PCT/US90/06514 y PCT/US92/00999; los compuestos similares a péptidos dados a conocer por Ali *et al*, documentos EP 0381033 y EP 0384362; y el péptido RGD ciclo-Na-acetil-Cys-Asn-Dtc-Amf-Gly-Asp-Cys-OH (en el que Dtc es ácido 4,4'-dimetiltilia-zolidin-5-carboxílico y Amf es 4-aminometilfenil-alanina).

El péptido RGD puede incluirse de manera útil en la formulación de la invención en una cantidad hasta 600 mg/g de la fase hidrófila o desde 0,1 hasta 60 mg/g de la formulación.

Otros péptidos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros péptidos que contienen RGD tales como los dados a conocer por Momany, patente estadounidense n.º 4.411.890 y patente estadounidense n.º 4.410.513; Bowers *et al*, patente estadounidense n.º 4.880.778, patente estadounidense n.º 4.880.777, patente estadounidense n.º 4.839.344; y documento WO 89/10933 (PCT/US89/01829); el péptido Ala-His-D-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub> (en el que Nal representa b-naftil-alanina) y los péptidos dados a conocer por Momany, patente estadounidense n.º 4.228.158, patente estadounidense n.º 4.228.157, patente estadounidense n.º 4.228.156, patente estadounidense n.º 4.228.155, patente estadounidense n.º 4.226.857, patente estadounidense n.º 4.224.316, patente estadounidense n.º 4.223.021, patente estadounidense n.º 4.223.020, patente estadounidense n.º 4.223.019 y patente estadounidense n.º 4.410.512.

Otros péptidos adecuados incluyen hexapéptidos tales como el péptido liberador de hormona de crecimiento (GHRP) His-DTrp-Aia-Trp-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>, (Momany, patente estadounidense n.º 4.411.890). Éste puede incluirse de manera útil en una cantidad de hasta 250 mg/g de la fase hidrófila o desde 0,1 hasta 25 mg/kg de la formulación.

Los polipéptidos y las proteínas más grandes adecuados para su uso en las formulaciones de liberación controlada de la presente invención incluyen insulina, calcitonina, elcatonina, péptido relacionado con gen de calcitonina y somatostatina porcina así como análogos y homólogos de los mismos. Otros polipéptidos más grandes adecuados incluyen los dados a conocer por Pierschbacher *et al*, patente estadounidense n.º 4.589.881 (>30 residuos); Bittle *et*

*al*, patente estadounidense n.º 4.544.500 (20-30 residuos); y Dimarchi *et al*, documento EP 0204480 (>34 residuos).

- Otro tipo de compuestos útiles en la presente invención incluyen análogos u homólogos de LHRH que presentan una potente actividad liberadora de LH o inhiben la actividad de LHRH; análogos u homólogos de HP5 que presentan actividad hematopoyética; análogos u homólogos de endotelina que presentan actividad hipotensiva; análogos u homólogos de encefalina que tienen actividad antinociceptiva; análogos u homólogos de colecistocinina; análogos u homólogos de ciclosporina A que tienen actividad inmunosupresora; análogos u homólogos de factor natriurético auricular; agentes antineoplásicos peptidérgicos; análogos u homólogos de péptido liberador de gastrina; análogos u homólogos de somatostatina; antagonistas de gastrina; antagonistas de bradicinina; antagonistas de neurotensina; antagonistas de bombesina; agonistas y antagonistas de oxitocina; agonistas y antagonistas de vasopresina; análogos y homólogos de hirudina; análogos y homólogos del péptido citoprotector ciclolino péptido; análogos de alfa MSH; análogos y homólogos de factor liberador de MSH (Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>); péptidos que inhiben colagenasa; péptidos que inhiben elastasa, péptidos que inhiben renina; péptidos que inhiben la proteasa de VIH; péptidos que inhiben la enzima convertidora de angiotensina; péptidos que inhiben quimasas y triptasas y péptidos que inhiben enzimas de la coagulación sanguínea.
- 15 Otros fármacos adecuados incluyen agentes terapéuticos no peptídicos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásicos, agentes cardiovasculares y renales, tales como captopril, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores e inmunoestimuladores y agentes del SNC.

#### FORMULACIONES

La formulación de liberación inmediata/retardada de combinación de la presente invención puede administrarse a diversas especies de mamífero, tales como perros, gatos, seres humanos, etc., que necesitan tal tratamiento.

El sistema de la invención puede incorporarse en una forma de dosificación sistémica convencional, tal como un comprimido o una cápsula. Las formas de dosificación anteriores también pueden incluir el material portador fisiológicamente aceptable necesario, excipiente, lubricante, tampón, agente antibacteriano, agente de carga (tal como manitol), antioxidantes (ácido ascórbico o bisulfito de sodio) o similares.

La dosis administrada puede ajustarse cuidadosamente según la edad, el peso y el estado del paciente, así como la vía de administración, la forma de dosificación y el régimen, y el resultado deseado. En general, las formas de dosificación de formulación que contienen etabonato de remogliflozina o sal del mismo (ya sea por sí mismo o con otro agente antihiper glucémico y/o un agente hipolipidémico y/o un agente antiobesidad) descritas anteriormente pueden administrarse en cantidades tal como se describió para clorhidrato de etabonato de remogliflozina previamente.

La combinación del etabonato de remogliflozina o sal del mismo y el otro agente antihiper glucémico y/o agente hipolipidémico y/o agente antiobesidad pueden formularse por separado o, cuando sea posible, en una única formulación empleando procedimientos de formulación convencionales.

Las diversas formulaciones de la invención pueden incluir una o más cargas o excipientes en una cantidad dentro del intervalo de hasta el 90% en peso y particularmente desde el 1 hasta el 80% en peso tal como lactosa, azúcar, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, manitol, sorbitol, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio y/o derivados de celulosa tales como celulosa de madera y celulosa microcristalina (también denominada adyuvante de compresión).

Pueden estar presentes uno o más aglutinantes además de o en lugar de las cargas en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0 hasta el 35% y particularmente desde el 0,5 hasta el 30% en peso de la composición. Los ejemplos de tales aglutinantes que son adecuados para su uso en el presente documento incluyen polivinilpirrolidona (peso molecular que oscila entre 5000 y 80.000 y particularmente 40.000), lactosa, almidones tales como almidón de maíz, almidón de maíz modificado, azúcares, goma arábica y similares así como un aglutinante de cera en forma de polvo fino (menos de 500 micrómetros) tal como cera de carnauba, parafina, esperma de ballena, polietilenos o cera microcristalina.

Cuando la composición va a estar en forma de un comprimido, puede incluir uno o más lubricantes de preparación de comprimidos en una cantidad dentro del intervalo de desde el 0,2 hasta el 8% tal como desde el 0,5 hasta el 2% en peso de la composición, tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera de carnauba y similares. Otros componentes convencionales que pueden estar presentes opcionalmente incluyen conservantes, estabilizadores, antiadherentes o agentes deslizantes o acondicionadores del flujo de sílice, tales como dióxido de silicio de la marca Sytoid así como colores FD&C.

Los comprimidos de la invención también pueden incluir opcionalmente una capa de recubrimiento opcional que puede comprender hasta el 15% en peso de la composición de comprimido. La capa de recubrimiento (que puede

5 contener realmente el principio activo de liberación inmediata) que puede aplicarse sobre la fase sólida de liberación inmediata que contiene partículas de fase sólida de liberación retardada incrustadas en la misma puede comprender cualquier formulación de recubrimiento convencional e incluirá uno o más aglutinantes o formadores de película, tales como un polímero hidrófilo como hidroxipropilmetilcelulosa, y/o un polímero hidrófobo como polímero neutro de ésteres del ácido metacrílico, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de poli(alcohol vinílico)-anhídrido maleico, polímeros de beta-pineno, ésteres glicéricos de resinas de madera y similares y uno o más plastificantes, tales como citrato de trietilo, ftalato de dietilo, propilenglicol, glicerina, ftalato de butilo, aceite de ricino y similares. Tanto los comprimidos de núcleo como las formulaciones de recubrimiento pueden contener lacas de aluminio para proporcionar color.

10 Los formadores de película se aplican a partir de un sistema de disolventes que contiene uno o más disolventes incluyendo agua, alcoholes como alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico, cetonas como acetona, o etilmetil cetona, hidrocarburos clorados como cloruro de metileno, dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

Cuando se emplea un color, el color puede aplicarse junto con las composiciones de formador de película, plastificante y disolvente o puede ser una capa superior totalmente separada.

15 Las cápsulas de la invención, tal como se representan en la figura 4 pueden incluir un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable en el interior del cual se suspenden partículas de liberación inmediata y retardada. La frase "portador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéutico aceptable, tal como un material de encapsulación, disolvente, excipiente, diluyente, o filtro sólido o líquido. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros  
20 componentes de la formulación y no dañino para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptable incluyen (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones de tampón fosfato; y (21) otras  
25 sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las formulaciones de cápsula pueden incluir excipientes típicos que van a añadirse a una cápsula que incluye, pero no se limita a: cargas tales como celulosa microcristalina, polisacáridos de soja, fosfato de calcio dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, sorbitol, o cualquier otra carga inerte. Además, puede haber adyuvantes de flujo tales como dióxido de silicio pirogénico, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de calcio o cualquier otro material  
35 que confiera buenas propiedades de flujo. También puede añadirse un lubricante si se desea, tal como polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio o estearato de calcio.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen poner en asociación el fármaco con el portador o diluyente que constituye uno o más componentes secundarios. En general,  
40 las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el agente con los portadores y luego, si es necesario, dividiendo el producto en dosificaciones unitarias del mismo. Los expertos en la técnica entenderán que puede utilizarse cualquier vehículo o portador empleado convencionalmente y que es inerte con respecto al agente activo, y preferiblemente que no interfiere con la bioadhesión en realizaciones que emplean un recubrimiento bioadhesivo, para preparar y administrar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Vehículos y portadores ilustrativos son los descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (1990).

Los ejemplos específicos de portadores y diluyentes incluyen hidrogeles farmacéuticamente aceptados tales como alginato, quitosano, metacrilatos de metilo, celulosa y derivados de la misma (celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa), agarosa y POVIDONE.TM.,  
50 caolín, estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, agentes de control de la densidad tales como sulfato de bario y aceites, potenciadores de la disolución tales como ácido aspártico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido tartárico, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fosfato de sodio, glicina, tricina, trometamina y TRIS.

Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad de fármaco requerida para lograr el efecto terapéutico sobre la administración variará, por supuesto, con el agente elegido, la naturaleza y gravedad del estado y el animal que se somete a tratamiento, y en última instancia está a la discreción del médico. Además, la cantidad y separación  
55 óptimas de dosificaciones individuales de un fármaco se determinarán por la naturaleza y la magnitud del estado que está tratándose, la forma, vía y sitio de administración, el paciente particular que está tratándose y que tales óptimos puedan determinarse por técnicas convencionales. También se apreciará que el ciclo de tratamiento óptimo, es



decir, el número de dosis administradas, pueden determinarse por los expertos en la técnica usando pruebas de determinación del ciclo de tratamiento convencionales.

El etabonato de remogliflozina puede administrarse una vez al día en una cantidad de al menos 200 mg, particularmente desde 250 mg hasta 500 mg en una forma sólida tal como un comprimido o una cápsula.

- 5 Además, según la presente invención, la formulación de etabonato de remogliflozina de liberación inmediata/retardada de la invención logra una concentración de etabonato de remogliflozina en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en al menos una hora, y aumenta el tiempo hasta alcanzar la concentración en plasma de etabonato de remogliflozina plasma máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) en al menos 3 horas (pero oscilando entre 2-4 horas), al tiempo que tiene un efecto modesto sobre el área bajo la curva de concentración de etabonato de remogliflozina en plasma-tiempo (AUC). Por tanto, la formulación de etabonato de remogliflozina de liberación inmediata/retardada de la invención puede emplearse para una dosificación una vez al día de etabonato de remogliflozina en el tratamiento de la diabetes.

#### DIBUJOS

- 15 La figura 1 proporciona un comprimido 18 de la invención, que puede caracterizarse por 3 realizaciones particulares separadas. El comprimido 18 puede estar dotado de una capa homogénea de primer principio 22 farmacéuticamente activo de liberación inmediata retardada, partículas diferenciadas de primer principio 23 farmacéuticamente activo de liberación retardada, un aglutinante 20 de liberación retardada, y partículas diferenciadas de un segundo principio 24 farmacéuticamente activo, que en este caso son de liberación retardada en vista de su inclusión en el aglutinante 20.

- 20 Alternativamente y en segundo lugar, el comprimido 18 puede estar dotado de una capa 22 de liberación inmediata de un segundo principio activo, partículas de liberación retardada diferenciadas de un primer principio 23 activo farmacéutico de liberación retardada, un aglutinante 20 de liberación inmediata, y partículas diferenciadas del primer principio 24 activo.

En tercer lugar, el comprimido 18 puede estar dotado de una capa 22 de color, partículas de liberación retardada diferenciadas de un primer principio 23 activo de liberación retardada, un aglutinante 20 de liberación inmediata y partículas de liberación inmediata del primer principio 24 activo.

- 25 La figura 2 puede caracterizarse por dos realizaciones. En primer lugar, el comprimido 26 puede estar dotado de capas 28 homogéneas de liberación inmediata del primer principio activo, partículas diferenciadas del primer principio 31 activo de liberación retardada, un aglutinante 30 de liberación retardada y partículas diferenciadas de un segundo principio 32 activo.

- 30 Alternativamente y en segundo lugar, el comprimido 26 puede estar dotado de una capa homogénea de liberación inmediata del primer principio 28 activo así como partículas de liberación inmediata del primer principio 32 activo. El primer principio activo de liberación retardada se proporciona como partículas 31 diferenciadas de liberación retardada en un aglutinante 30 de liberación inmediata.

- 35 La figura 3 puede caracterizarse por dos realizaciones. En primer lugar, el comprimido 10 puede comprender una capa 16 de recubrimiento que cubre completamente un núcleo 12 sólido, en el que la capa 16 es una formulación de liberación inmediata homogénea del primer principio activo. Dentro del núcleo 12 están dispuestas partículas 13 de un primer principio activo de liberación retardada y partículas 14 de un segundo principio activo de liberación retardada.

- 40 Alternativamente y en segundo lugar, el comprimido 10 puede comprender una capa 16 de recubrimiento que se disuelve rápidamente tras la ingesta. Dentro de la capa 16 está dispuesto un aglutinante 12 de liberación inmediata y partículas 13 diferenciadas de primer principio activo de liberación inmediata y partículas 14 diferenciadas de una formulación de liberación retardada del primer principio activo.

- 45 La figura 4 puede caracterizarse mediante dos realizaciones. En primer lugar, una cápsula de gelatina o comprimido 9 oblongo puede contener una parte 8 interior que comprende perlas/microgránulos/partículas 6 de liberación inmediata y perlas/microgránulos/partículas 7 liberadas de manera controlada/retardada/sostenida. Cada una de tales perlas 6 y 7 son entidades diferenciadas con un primer o un primer y un segundo principio activo farmacéutico. El interior 8 restante de la cápsula 9 comprende un excipiente o portador que puede ser sólido o un sólido fluido para portar las perlas 6 y 7.

- 50 Alternativamente y en segundo lugar, la cápsula o comprimido 9 oblongo puede contener una parte 8 interior que comprende una mezcla homogénea del primer principio farmacéuticamente activo para la liberación inmediata tras la ingesta. También contenidos dentro de la matriz de 8 están dos perlas/microgránulos/partículas 6 y 7 separados del principio activo que liberan en momentos diferentes uno de otro. Por ejemplo, la perla 6 puede liberar con una  $T_{m\acute{a}x}$  2-3 horas después de la ingesta mientras que el microgránulo 7 puede liberar 4-5 horas después de la ingesta. Por

tanto, la cápsula 9 puede tener 3 formulaciones separadas y distintas de etabonato de remogliflozina para lograr de ese modo una concentración en sangre de remogliflozina de al menos 50 nanogramos/ml a lo largo de un periodo de al menos 5 horas.

5 En todas las descripciones anteriores de las figuras 1, 2, 3 y 4, el primer principio farmacéuticamente activo es etabonato de remogliflozina o una sal del mismo. El segundo principio activo, si está presente, se selecciona tal como se describe en el presente documento. Además, las descripciones de un segundo principio activo pueden modificarse fácilmente eliminando el segundo principio activo totalmente.

**Ejemplo comparativo 1**

10 El etabonato de remogliflozina es el profármaco de remogliflozina (también conocida como GSK189074), la entidad activa que inhibe el transportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2). Sin embargo, la semivida corta de la remogliflozina (aproximadamente de 1,5 a 2 h) hará necesario probablemente una dosificación dos veces al día para que sea eficaz. Se realizó un estudio clínico para determinar si una de varias formulaciones de liberación modificada/sostenida (LM) prolongaría el efecto farmacodinámico (PD) a lo largo del intervalo de dosificación y por tanto permitiría una dosis diaria total inferior con la administración dos veces al día que la dosis requerida con la formulación LI. Había pocas expectativas de que cualquiera de las formulaciones de LM proporcionase una oportunidad para una dosificación una vez al día (tabla 1).

Tabla 1. Efecto de la formulación de liberación modificada sobre parámetros PK de GSK189075

Tratamiento	N	AUC(0-∞) <sup>1</sup> (ng.h/ml)	AUC(O-t) <sup>1</sup> (ng.h/ml)	C <sub>máx</sub> <sup>1</sup> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> <sup>2</sup> (h)	t <sup>1</sup> (h)	T100 <sup>3</sup> (h)	Razón de AUC <sup>1,4</sup>
AA	25	1441 (32,1)	1433 (32,3)	574 (39,8)	1,02 (0,5-3,0)	1,50 (22,4)	4,18 (2,8-5,8)	50,4 (43,8)
BB	27	2028 (30,9)	2019 (30,9)	892 (28,1)	1,00 (0,5-2,5)	1,56 (17,8)	4,71 (3,2-6,4)	45,3 (52,4)
cc	30	1319 (37,8)	1304 (38,0)	365 (52,7)	4,02 (0,8-6,0)	1,48 (32,1)	4,99 (2,1-9,3)	99,2 (98,3)
DO	31	1262 (37,6)	1252 (37,7)	319 (40,7)	2,5 (1,0-6,0)	1,45 (17,9)	5,05 (3,5-7,7)	75,1 (44,6)
EE	28	1144 (39,4)	1129 (39,2)	409 (51,1)	5,00 (2,0-10,0)	1,59 (31,9)	3,85 (2,5-6,6)	95,5 (67,5)
FF	28	1237 (34,9)	1228 (35,1)	374 (43,8)	2,5 (0,8-4,0)	1,49 (20,9)	4,49 (2,7-6,4)	67,4 (33,8)

1. Media geométrica (% de CVb) 2. Mediana (intervalo)  
 3. Media (intervalo) 4. Razón de AUC(O-<XI) de GSK189074 con respecto a la AUC(O-∞) de GSK189075  
 Tratamiento AA: GSK189075, comprimido oral de LI de 200 mg  
 Tratamiento BB: GSK189075, comprimido oral de LI de 250 mg  
 Tratamiento CC: Comprimido oral DiffCORE con un recubrimiento de LI de GSK189075, 200 mg  
 Tratamiento DO: Comprimido oral de matriz de bicapa que contiene GSK189075, 200 mg  
 Tratamiento EE: GSK189075, microgránulos entéricos de 200 mg en una cápsula oral  
 Tratamiento FF: GSK189075, gránulos entéricos de 200 mg en un comprimido oral

**Ejemplo comparativo 2**

20 Los estudios clínicos ya realizados sugieren que el etabonato de remogliflozina sólo se absorbe en la parte alta del tracto GI (tabla 2). Tras la administración oral de etabonato de remogliflozina en la formulación LI de liberación inmediata, se absorbió rápidamente el fármaco original y se convirtió en remogliflozina, la entidad activa. De manera similar, se adsorbió rápidamente el etabonato de remogliflozina y se convirtió en remogliflozina cuando se administró directamente al intestino delgado medio o bien la disolución biopotenciada o bien la formulación en suspensión de etabonato de remogliflozina. Sin embargo, se observó absorción limitada de etabonato de remogliflozina y/o conversión en remogliflozina cuando se administró directamente al ciego/colon o bien la disolución biopotenciada o bien la formulación en suspensión .

Basándose en los valores de t<sub>máx</sub>, la velocidad de aparición del etabonato de remogliflozina y remogliflozina en la

5 circulación sistémica era comparable entre todos los tratamientos, aunque se observó un ligero retardo en la  $t_{m\acute{a}x}$  de remogliflozina en dos sujetos cuando se administró la suspensión al ciego/colon. Usando el comprimido oral de LI de etabonato de remogliflozina como tratamiento de referencia, el grado de biodisponibilidad del compuesto activo, remogliflozina, tal como se determina mediante AUC (0-infinito) o AUC (0-último), era aproximadamente el 4% o el 12% inferior cuando se administró la disolución biopotenciada o la formulación en suspensión directamente al intestino delgado medio, respectivamente; y era aproximadamente el 83% o el 96% inferior cuando se administró directamente al ciego/colon la disolución o suspensión, respectivamente. El grado de biodisponibilidad de remogliflozina era ligeramente inferior (8%) cuando se administró al intestino delgado la suspensión en comparación con la disolución biopotenciada; pero significativamente inferior (80%) cuando se administró al ciego/colon la suspensión en comparación con la disolución biopotenciada. Entre todos los tratamientos, el comprimido de LI administrado por vía oral tenía el mayor grado de biodisponibilidad de remogliflozina y la suspensión administrada al ciego/colon tenía el menor grado de biodisponibilidad de remogliflozina.

15 Estos datos indican que el etabonato de remogliflozina administrado por vía oral se absorbe de manera extensa y principal a partir de y/o se convierte en remogliflozina en el intestino delgado medio, con poca absorción y/o conversión metabólica en remogliflozina en el ciego/colon. La razón de AUC de metabolito con respecto al compuesto original era mucho más pequeña cuando se administraron directamente al ciego/colon las formulaciones de etabonato de remogliflozina, en comparación con la administración de comprimido o fármaco de LI oral al intestino delgado medio. Usando el comprimido de LI como referencia, la  $C_{m\acute{a}x}$  de etabonato de remogliflozina era aproximadamente el 22% o el 40% inferior cuando se administró directamente al intestino delgado medio la disolución biopotenciada o la formulación en suspensión, respectivamente; y era aproximadamente el 82% o el 96% inferior cuando se administró directamente al ciego/colon la disolución o suspensión, respectivamente.

25 El etabonato de remogliflozina tiene intrínsecamente escasa permeabilidad en la parte inferior del tracto gastrointestinal conduciendo a una absorción casi exclusivamente en la parte superior del tracto gastrointestinal. Tiene también una semivida corta ( $t_{1/2}=1,5$  h). Esto puede conducir a dificultar en proporcionar liberación de la cantidad requerida de compuesto durante las tres comidas principales y fluctuaciones plasmáticas de glucosa posteriores.

Tabla 2: Análisis de la absorción regional de GSK189074

Tratamiento	Dosis única, 100 mg, administración de GW189075
A	Comprimido de liberación inmediata tomado por vía oral
B	Suspensión al intestino delgado medio
c	Disolución biopotenciada al intestino delgado medio
D	Disolución biopotenciada al ciego/colon
E	Suspensión al ciego/colon

GSK189074 Parámetro PK	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C	Tratamiento D	Tratamiento E
AUC(0-∞) (h*ng/ml)	n=8 471 (38)	n=8 416 (41)	n=8 452 (28)	n=7 113 (65)	n=4 37,8 (52)
AUC(0-último) (h*ng/ml)	n=8 463 (39)	n=8 409 (42)	n=8 444 (29)	n=8 75,6 (158)	n=7 16,0 (139)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	n=8 317 (35)	n=8 192 (65)	n=8 250 (36)	n=8 55,6 (123)	n=7 9,45 (83)
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	n=8 0,88 (0,50-1,00)	n=8 0,63 (0,25-1,00)	n=8 0,75 (0,50-1,50)	n=8 0,88 (0,50-1,50)	n=7 0,50 (0,25-2,00)
$t_{1/2}$ (h)	n=8 1,35 (8)	n=8 1,25 (8)	n=8 1,27 (9)	n=7 1,13 (16)	n=4 1,92 (45)
Razón de AUC de M/P 189074/189075	n=8 99,0 (60)	n=8 73,2 (69)	n=8 33,2 (55)	n=7 14,6 (44)	n=4 8,64 (99)

**Ejemplo 1**

30 Cápsulas de etabonato de remogliflozinuna (liberación inmediata/liberación retardada). Se formulan diversas concentraciones de etabonato de remogliflozina según la siguiente tabla 3 para dar como resultado cápsulas que contienen desde 250 hasta 500 mg del principio activo por cápsula:

Tabla 3

Formulación de liberación inmediata	Formulación de liberación retardada	Excipiente
50 mg	200 mg	100 mg
100 mg	200 mg	150 mg
50 mg	250 mg	100 mg
100 mg	250 mg	150 mg
50 mg	300 mg	150 mg
100 mg	300 mg	200 mg
50 mg	350 mg	200 mg
100 mg	350 mg	200 mg
50 mg	400 mg	200 mg
100 mg	400 mg	200 mg

5 Puesto que la remogliflozina tiene escasa permeabilidad en el tracto gastrointestinal inferior, por tanto, se observaría absorción casi exclusivamente en la parte alta del tracto gastrointestinal. Esta ventana de absorción oscila entre 3 y 6 horas dependiendo de la ingesta de alimento, diferencias individuales, etc. La remogliflozina también tiene una semivida corta ( $t=1,5$  h). Para abordar estas cuestiones, se produjeron comprimidos según los ejemplos 1a a 1j que liberan una dosis baja de LI y una dosis alta de DR de fármaco para lograr un perfil de exposición que inhibirá de manera máxima el SGLT2 durante las fluctuaciones de glucosa principales (desayuno, comida y cena) pero minimizan la exposición al compuesto durante el periodo de sueño. Por tanto, el ejemplo 1c es un comprimido  
10 preparado por compresión de aproximadamente 350 mg que comprende una formulación de LI para permitir una concentración en plasma de remogliflozina máxima de 160 ng/ml 1 h tras la ingesta. Esta  $C_{m\acute{a}x}$  se aclararía del plasma hasta 40 ng/ml después de 3 h. En ese momento, la formulación de DR, que aumenta la  $T_{m\acute{a}x}$  desde la ingesta hasta las 4-5 h, liberaría 250 mg del principio activo hasta una  $C_{m\acute{a}x}$  de 450 ng/ml y luego se aclararía hasta un nivel en plasma de alrededor de 10 ng/ml aproximadamente a las 10 PM.

15 El etabonato de remogliflozina, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica se granulan con una disolución de agua/povidona. Se seca y se muele el gránulo, luego se combina con manitol, celulosa microcristalina y croscarmelosa. Se lubrica la combinación con estearato de magnesio y se comprime.

20 Se fabrican microgránulos estratificados con fármaco con recubrimiento entérico recubriendo esferas de celulosa microcristalina con una suspensión acuosa que contiene etabonato de remogliflozina micronizado, povidona y agua purificada, seguido por una suspensión de Opadry acuosa, seguido por una suspensión entérica acuosa de copolímero de ácido metacrílico, monoestearato de glicerol, polisorbato 80, citrato de trietilo y agua purificada. Se fabrica la formulación mediante procedimientos convencionales y usa excipientes convencionales.

25 Se mezclará cada uno de los microgránulos formulados de LI de 50 y 100 mg con cantidades de 200, 250, 300 y 400 mg de microgránulos con recubrimiento entérico (formulación de DR) y se llenan con ellos vainas de cápsulas de hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC). Alternativamente, los microgránulos formulados de LI y DR pueden comprimirse para dar comprimidos tal como se expone en el ejemplo 2.

## Ejemplo 2

30 Comprimidos de etabonato de remogliflozinun (liberación inmediata/liberación retardada). Se formulan diversas concentraciones de etabonato de remogliflozina y se comprimen para dar comprimidos según la siguiente tabla 4 para dar como resultado comprimidos de liberación inmediata/liberación retardada cada uno de los cuales contiene desde 350 hasta 700 mg de componentes, incluyendo el principio activo:

Tabla 4

Formulación de liberación inmediata	Formulación de liberación retardada	Excipiente
50 mg	200 mg	100 mg
100 mg	200 mg	150 mg
50 mg	250 mg	100 mg
100 mg	250 mg	150 mg
50 mg	300 mg	150 mg
100 mg	300 mg	200 mg
50 mg	350 mg	200 mg
100 mg	350 mg	200 mg
50 mg	400 mg	200 mg
100 mg	400 mg	200 mg

Las nuevas formulaciones de la invención representan por tanto un avance significativo en la administración una vez al día de etabonato de remogliflozina a seres humanos en el tratamiento de la diabetes.

5 Las formulaciones de etabonato de remogliflozina descritas en los ejemplos mencionados anteriormente pueden administrarse una vez al día tal como se describió anteriormente, en uno, dos o más comprimidos y/o cápsulas para proporcionar un control terapéutico óptimo.

La presente invención incluye combinaciones de aspectos y realizaciones, así como realizaciones particulares, tal como se describen en el presente documento a lo largo de toda la presente memoria descriptiva.

10 A menos que se establezca otra cosa, el hecho de que un término o frase particular no se defina específicamente no debe correlacionarse con indeterminación o falta de claridad, sino que más bien se usan los términos en el presente documento dentro de su significado habitual. Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de nombre comercial y el/los principio(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de nombre comercial.

15 Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si están presentes portadores farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleados, y se contemplan tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados según la práctica de la presente invención.

#### CITAS

- 1 Marsenic, O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 53, 875-883.
- 20 2 Nishimura, M.; Naito, S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human ATP-binding cassette and solute carrier transporter superfamilies. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005, 20, 452-477.
- 3 Kanai, Y.; Lee, W. S.; You, G.; Brown, D.; Hediger, M.A. The human kidney low affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter SGLT2: delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 397-404.
- 4 Van den Heuvel, L. P.; Assink, K.; Wilfemsen, M.; Monnens, L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum. Genet.* 2002, 111, 544-547.
- 25 5 Calado, J.; Soto, K.; Clemente, C.; Correia, P.; Rueff, J. Novel compound heterozygous mutations in SLC5A2 are responsible for autosomal recessive renal glucosuria. *Hum. Genet.* 2004, 114, 314-316.
- 6 American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 24:775-778, 2001.
- 7 Polonsky KS, Given BD, Hirsch W, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, Frank BH, Galloway JA, Van Cauter E: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318:1231-1239, 1988.
- 30 8 Pfeifer MA, Halter JB, Porte DJr: Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 70:579-88, 1981.
- 9 Feinglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, LaneJD: Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 20:1539-1542, 1997.
- 35 10 Bastyr EJ, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, Robertson KE (IOEZ Study Group): Therapy focused on lowering postprandial glucose, notfasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. *Diabetes Care* 23:1236-1241,2000.
- 11 De Veciana M, MajorCA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring inwomen with gestational diabetes mellilitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333:1239-1241, 1995.
- 40 12 American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 24:775-778, 2001.
- 13 (Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000).

- 14 (Donahue RP, Abbott RD, Reed OM, Yano K: Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry (Honolulu Heart Program). *Diabetes* 36:689-692, 1987)
- 15 (Ziegler HJ, Lindner J (The DIS Group): Riskfactors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-yearfollow-up. *Diabetologia* 39:1577-1583, 1996)
- 5 16 (DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 354:617-621, 1999)
- 17 (de Vegt F, Dekker JM. Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Souter LM, Heine RJ: Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 42:926-931, 1999)
- 10 18 Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, Madsbad S: Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 37:41-46, 2000
- 19 Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R: Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 157:1249-1255, 1997).
- 20 Moller, DE, New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome, *Nature* 414, 821-827, 2001.
- 15 21 Leth, A, Changes in Plasma and Extracellular Fluid Volumes in Patients with Essential Hypertension During Long-Term Treatment with Hydrochlorothiazide, *Circulation* 42,479-485, 1970
- 22 Rohifing JJ, Brunzell JD: The effects of diuretics and adrenergic-blocking agents on plasma lipids. *West J.Med.* 145:210-218, 1986.
- 23 Fisher, M.C., Morella, A.M. (1994), patente europea 609961.
- 20 24 Hansraj, B. R., Bashir, R. H. (1992), patente europea 502642.
- 25 Rollet, M. (1987), patente francesa 2594693.
- 26 Howard, S. A., Kotwal, P.M. (1997) patente estadounidense n.º 5.645.858.
- 27 Macrae, R. J., Smith J. S. (1997), patente internacional WO 9718814.
- 28 Belenduik, G. W., McCarty, J. A., Rudnic, E. M. (1996), patente estadounidense n.º 5.484.608.
- 25 29 Bhatti, G. K., Edgren, D. E., Hatamkhani, Z., Wong, P. S., Wong, P. S. L. (1994), patente internacional WO 9427589.
- 30 Palepu, N. R., Venkatesh, G. M., (1997) patente europea 701436.

**REIVINDICACIONES**

1. Formulaci3n farmac3utica que comprende:

(1) una fase de material particulado s3lido que comprende: (a) etabonato de remogliflozina o una sal del mismo; y (b) un material de liberaci3n retardada; y

5 (2) una fase s3lida que comprende: (a) etabonato de remogliflozina o una sal del mismo; y un material de liberaci3n inmediata,

en la que la fase de material particulado s3lido de (1) se dispersa en la fase s3lida de (2).

2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, que prevé un r3gimen de dosificaci3n de una vez al d3a, en la que la cantidad combinada de etabonato de remogliflozina, o una sal del mismo contenida en la fase de material particulado s3lido de (1) y la fase s3lida de (2) es de desde 200 mg hasta 500 mg.

3. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el material particulado s3lido de (1) y la fase s3lida de (2) est3n en forma de part3culas, perlas o gr3nulos individuales diferenciados.

4. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el material de liberaci3n retardada comprende uno o m3s pol3meros hidr3filos, o uno o m3s pol3meros hidr3fobos, o uno o m3s de otros materiales hidr3fobos, o cualquier combinaci3n de los mismos y el material de liberaci3n inmediata comprende uno o m3s pol3meros hidr3filos, o uno o m3s pol3meros hidr3fobos, o uno o m3s de otros materiales hidr3fobos, o cualquier combinaci3n de los mismos.

5. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el material de liberaci3n retardada comprende uno o m3s pol3meros i3nicos y el material de liberaci3n inmediata comprende uno o m3s pol3meros no i3nicos.

6. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 5, en la que el pol3mero i3nico comprende alginato de sodio, carb3mero, carboximetilcelulosa c3lcica o carboximetilcelulosa s3dica, y el pol3mero no i3nico comprende hidroxipropilmetilcelulosa 2208 USP o hidroxipropilmetilcelulosa, o cualquier combinaci3n de las mismas.

7. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la fase de material particulado s3lido tiene un tama3o medio de part3cula dentro del intervalo de desde aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 800  $\mu\text{m}$ .

8. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el material de liberaci3n retardada comprende etilcelulosa, o carboximetilcelulosa s3dica, o monoestearato de glicerilo, o cualquier combinaci3n de los mismos, y el material de liberaci3n inmediata comprende hidroxipropilmetilcelulosa 2208 USP, o hidroxipropilmetilcelulosa 2910 USP, o celulosa microcristalina, o cualquier combinaci3n de las mismas.

9. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende adem3s otro agente antihiper gluc3mico, o un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio o un agente hipolipid3mico, o cualquier combinaci3n de los mismos.

10. M3todo para preparar una forma de dosificaci3n, que comprende:

(1) formar una fase de material particulado s3lido que comprende part3culas individuales que comprenden etabonato de remogliflozina o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo, y un material de liberaci3n retardada, y

(2) formar una fase s3lida que comprende un material de liberaci3n inmediata y etabonato de remogliflozina o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo, y

dispersar la fase de material particulado s3lido de (1) en la fase s3lida de (2) de manera que las part3culas individuales de la fase de material particulado s3lido de (1) se dispersan en la fase s3lida de (2).

11. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la  $C_{\text{m3x}}$  del etabonato de remogliflozina, o una sal del mismo de la fase de material particulado s3lido de (1) se alcanza en el plasma despu3s de la  $C_{\text{m3x}}$  del etabonato de remogliflozina, o una sal del mismo de la fase s3lida de (2) cuando la formulaci3n farmac3utica se administra a un mam3fero.

12. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 11, para su uso en el tratamiento de la diabetes.

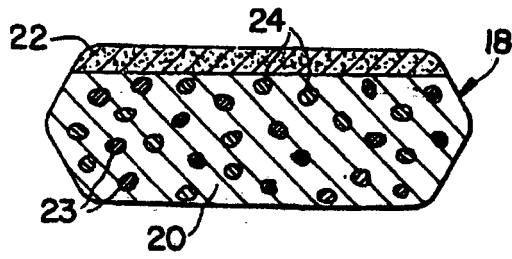


FIG. 1

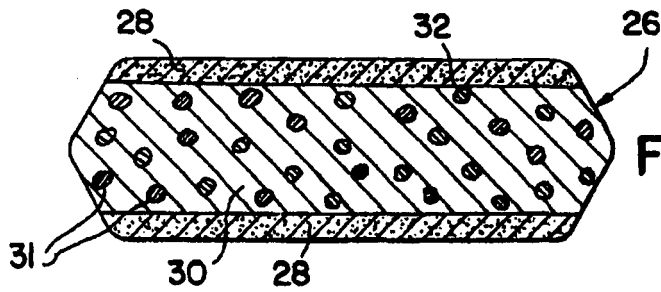


FIG. 2

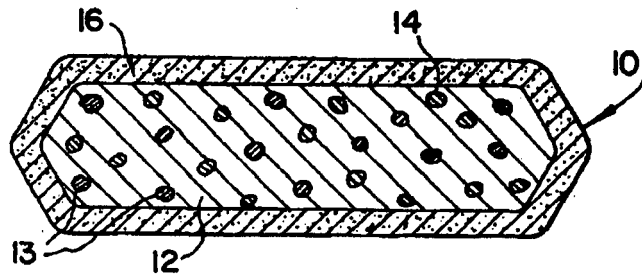


FIG. 3



**FIG. 4**

