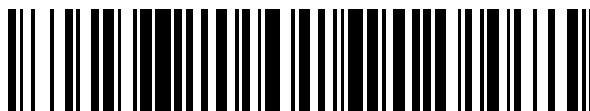


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 291**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2011 PCT/US2011/036038**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11143296**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2011 E 11721616 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2568988**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden derivados de 1-(beta-d-glucopiranosil)-2-tienilmetilbenceno como inhibidores de sglT**

30 Prioridad:

11.05.2010 US 333495 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.01.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**WANG, WENHUA;
OUTWIN, TODD y
JOSEPH, THOMAS C.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 596 291 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).

Formulaciones farmacéuticas que comprenden derivados de 1-(beta-d-glucopiranosil)-2-tienilmetilbenceno como inhibidores de sglT**Descripción**

5

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense 61/333.495 presentada el 11 de mayo del 2010, que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

10

DECLARACIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN O DESARROLLO FINANCIADO POR EL GOBIERNO FEDERAL

15

La investigación y el desarrollo de la invención que se describe a continuación no fueron financiados por el gobierno federal.

CAMPO DE LA INVENCION

20

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, divulgado en el presente documento, que puede utilizarse en el tratamiento de la diabetes mellitus, la obesidad, las complicaciones diabéticas, y enfermedades relacionadas.

25

ANTECEDENTES

30

En el documento WO 2005/012326 se divulga una clase de compuestos que son inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) y usos terapéuticos de tales compuestos, tales como el tratamiento de la diabetes, la obesidad, las complicaciones diabéticas, y similares. En el documento WO 2005/012326 se divulga el compuesto 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno). El 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato y determinada forma cristalina del mismo se divulgan en el documento WO 2008/069327.

35

En los documentos WO 2009/091082, WO 2009/035969 y WO 2010/043682 se mencionan composiciones orales que comprenden compuestos de Fórmula (I) en combinación con excipientes convencionales.

RESUMEN DE LA INVENCION

40

En sus muchas formas de realización, la presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica de compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con el transportador de glucosa dependiente de sodio que utilizan tales composiciones farmacéuticas.

45

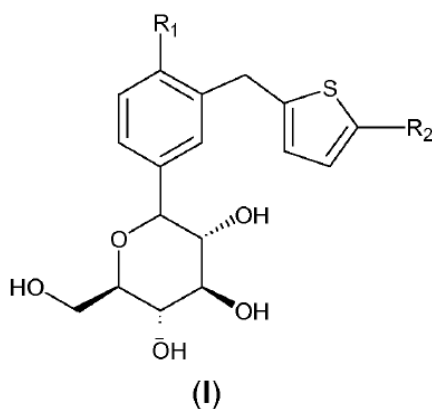
Un aspecto de la presente invención presenta una formulación farmacéutica administrable por vía oral que comprende

(a) el compuesto de Fórmula (I)

50

55

60



65

en el que

R₁ es halo, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o alcoxilo inferior opcionalmente sustituido; y
R₂ es arilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 (b) al menos un diluyente o una carga;
(c) al menos un disgregante;
(d) al menos un aglutinante; y
(e) al menos un lubricante;

10 en el que el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 1% y el 80% en peso; el diluyente o la carga están presentes en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 10% y el 95% en peso;

15 el disgregante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 20% en peso; el aglutinante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 20% en peso; y el lubricante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 5% en peso, basándose todos los anteriores % en peso en el peso de la formulación.

20 En determinadas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-S) como se describe en el presente documento.

25 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica administrable por vía oral que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento en combinación con un agente promotor de la biodisponibilidad.

30 En determinadas formas de realización, el agente promotor de la biodisponibilidad aumenta la biodisponibilidad del compuesto e incluye excipientes conocidos en la formulación de productos farmacéuticos. Preferentemente, formular un compuesto de Fórmula (I) con el agente promotor de la biodisponibilidad da como resultado una biodisponibilidad mejorada mensurable del compuesto tras la administración de la formulación.

35 Preferentemente, la presente invención se refiere adicionalmente a un agente promotor de la biodisponibilidad que incluye una composición de excipientes, tales como aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes o combinaciones de los mismos.

En determinadas formas de realización, la formulación de la presente invención es una forma farmacéutica oral sólida que proporciona un aumento de la biodisponibilidad del compuesto incluido en la misma, en comparación con una suspensión oral que incluye el compuesto en la misma cantidad que la forma farmacéutica oral sólida.

40 Las formas de realización y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir del análisis detallado, los esquemas, los ejemplos y las reivindicaciones que se presentan más adelante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 La Figura 1A y B proporciona los perfiles lineal y logarítmico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula (I-S) después de la administración oral de diversas formulaciones del compuesto de Fórmula (I-S), en perros.

50 La Figura 2 proporciona los perfiles de concentración plasmática del compuesto (I-S) después de la administración oral de diversas formulaciones del compuesto de Fórmula (I-S), en sujetos humanos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

55 La presente invención se refiere en parte a una formulación farmacéutica administrable por vía oral que comprende

- (a) un compuesto de Fórmula (I-S):

60

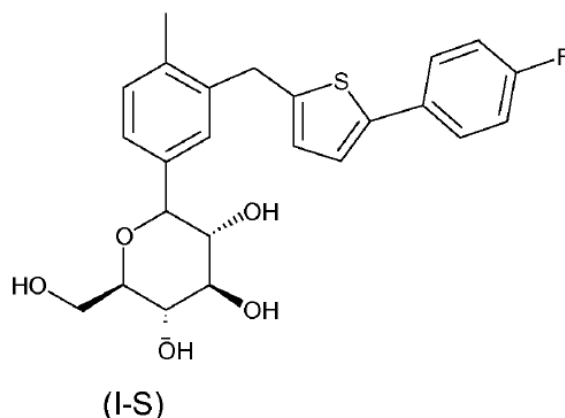
65

5

10

15

20



25

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) al menos un diluyente o una carga;
- (c) al menos un disgregante;
- (d) al menos un aglutinante; y
- (e) al menos un lubricante;

30

en el que

el compuesto de Fórmula (I-S) está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 1% y el 80% en peso;

35

el diluyente o la carga están presentes en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 10% y el 95% en peso;

el disgregante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 20% en peso;

el aglutinante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 20% en peso; y

el lubricante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 5% en peso, basándose todos los anteriores % en peso en el peso de la formulación.

40

En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica administrable por vía oral que comprende

45

(a) un compuesto de Fórmula (I-S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 40% y el 60% en peso;

(b) al menos un diluyente o una carga presentes en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 30% y el 50% en peso;

(c) al menos un disgregante en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 3% y el 10% en peso;

50

(d) al menos un aglutinante presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,5% y el 5% en peso; y

(e) al menos un lubricante presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,5% y el 2% en peso;

55

en la que el % en peso se basa en el peso de la formulación.

El compuesto de Fórmula (I-S) también puede denominarse 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno).

60

En determinadas formas de realización preferentes, el compuesto de Fórmula (I-S) es el semihidrato del compuesto de Fórmula (I-S), también conocido como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno semihidrato.

65

A) Términos

Algunos términos se definen a continuación y por su uso a lo largo de toda la presente divulgación.

"Administrar" o "administración" se refieren a proporcionar un fármaco a un paciente de manera que sea farmacológicamente útil.

5 "Paciente" o "sujeto" se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que necesita intervención terapéutica.

10 "Forma farmacéutica" se refiere a uno o más compuestos en un medio, excipiente, vehículo o dispositivo adecuado para la administración a un paciente. "Forma farmacéutica oral" se refiere a una forma farmacéutica adecuada para la administración oral.

"Dosis" se refiere a una unidad de fármaco. Convencionalmente, una dosis se proporciona como forma farmacéutica. Las dosis pueden administrarse a pacientes según diversas posologías. Las posologías comunes incluyen una vez al día por vía oral (qd), dos veces al día por vía oral (bid), y tres veces al día por vía oral (tid).

15 La "semivida terminal" ($t_{1/2}$) se calcula como $0,693/k$, en la "k" se refiere a la constante de eliminación aparente, que se estima mediante regresión lineal de la concentración plasmática transformada logarítmicamente durante la fase de eliminación logarítmica-lineal terminal. La semivida plasmática de un fármaco ($t_{1/2}$) es el tiempo necesario para reducir a la mitad la concentración plasmática, por ejemplo para disminuirla de 100 mg/l a 50 mg/l. El conocimiento de la semivida es útil para determinar la frecuencia de administración de un fármaco (el número de tomas al día) para obtener la concentración plasmática deseada. En general, la semivida de un fármaco en particular es independiente de la dosis administrada. En algunos casos excepcionales, varía en función de la dosis: puede aumentar o disminuir según, por ejemplo, la saturación de un mecanismo (eliminación, catabolismo, unión a proteínas plasmáticas, etc.).

25 "Área bajo la curva" o "AUC" es el área medida bajo una curva de concentración de fármaco en plasma, también denominada perfil de concentración plasmática. Con frecuencia, el AUC se especifica en términos del intervalo de tiempo en el que la curva de concentración de fármaco en plasma está siendo integrada, por ejemplo $AUC_{inicio-fin}$. Por lo tanto, AUC_{0-48h} se refiere al AUC obtenida a partir de la integración de la curva de concentración plasmática durante un período de cero a 48 horas, donde cero es convencionalmente el momento de administración del fármaco o la forma farmacéutica que comprende el fármaco, a un paciente. AUC_t se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática desde la hora 0 hasta la última concentración detectable en el momento t, calculada mediante la regla trapezoidal. AUC_{inf} se refiere al valor de la AUC extrapolada al infinito, calculada como la suma de AUC_t y el área extrapolada al infinito, calculada mediante la concentración en el momento t (C_t) dividida por k. (Si no podía estimarse el valor $t_{1/2}$ para un sujeto, se utilizaba el valor $h_{1/2}$ medio de ese tratamiento para calcular AUC_{inf}).

35 "Área media bajo un perfil de concentración plasmática" se refiere al AUC_{inf} media obtenida de varios pacientes o múltiples administraciones al mismo paciente en diferentes ocasiones con suficiente período de reposo farmacológico entre administraciones para permitir que los niveles de fármaco disminuyan hasta los niveles pre-dosis, etc., después de una sola administración de una forma farmacéutica a cada paciente.

40 "C" se refiere a la concentración de fármaco en el plasma sanguíneo, o suero, de un sujeto, generalmente expresada como masa por unidad de volumen, por lo general nanogramos por mililitro. Por comodidad, esta concentración puede denominarse en el presente documento "concentración plasmática del fármaco", "concentración de fármaco en plasma" o "concentración plasmática". La concentración de fármaco en plasma en cualquier momento después de la administración del fármaco se denomina $C_{momento}$, como en C_{9h} o C_{24h} , etc. Una concentración plasmática máxima obtenida después de la administración de una forma farmacéutica obtenida directamente de los datos experimentales sin interpolación se conoce como C_{max} . La concentración plasmática promedio o media obtenida durante un período de interés se denomina C_{prom} o C_{media} . "Concentración plasmática máxima, monodosis, media, C_{max} " se refiere a la C_{max} media obtenida de varios pacientes o múltiples administraciones al mismo paciente con suficiente período de reposo farmacológico entre administraciones para permitir que los niveles de fármaco disminuyan hasta los niveles pre-dosis, etc., después de una sola administración de una forma farmacéutica a cada paciente.

55 "Perfil de concentración plasmática" se refiere a la curva que se obtiene representando la concentración plasmática del compuesto medicamentoso en función del tiempo. Por lo general, la convención es que el punto cero de la escala de tiempo (convencionalmente en el eje x) es el momento de la administración del compuesto medicamentoso o la forma farmacéutica que comprende el compuesto medicamentoso a un paciente.

60 "Tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima" es el tiempo medio transcurrido desde la administración a un paciente de una forma farmacéutica que comprende un fármaco hasta el momento en el que se obtiene la C_{max} para ese fármaco de varios pacientes o múltiples administraciones al mismo paciente con suficiente período de reposo farmacológico entre administraciones para permitir que los niveles de fármaco disminuyan hasta los niveles pre-dosis, etc., después de una sola administración de la forma farmacéutica a cada paciente, y obtenida directamente de los datos experimentales sin interpolación.

65

La **biodisponibilidad** indica el porcentaje de fármaco administrado que llega al compartimento central. Se mide generalmente comparando el AUC obtenida después de la administración intravenosa y después de la administración oral, por ejemplo. Después de la administración intravenosa, el AUC obtenida se corresponde con una biodisponibilidad, lo que, por definición, es del 100%; después de la administración oral, el AUC se corresponde en el mejor de los casos con una biodisponibilidad idéntica. Es generalmente menor, a veces nula. Por el contrario, en la presente solicitud la biodisponibilidad se indica mediante la concentración plasmática máxima C_{max} alcanzada después de la administración del fármaco. Una mayor C_{max} de una forma farmacéutica de fármaco es indicio de una mejor biodisponibilidad del fármaco mediante la administración de esta forma farmacéutica.

El **compartimiento** indica el volumen ficticio en el que se distribuye un fármaco. Puede corresponder o no a un volumen real, por ejemplo, el volumen de sangre llamado primer compartimento o compartimento central, o todo el cuerpo, excepto la sangre, llamado segundo compartimento. El compartimento central incluye por lo general el plasma y, además, aquellos tejidos o partes de tejidos en los que las concentraciones de fármaco alcanzan rápidamente el equilibrio con el plasma. Los sectores anatómicos reales en los que el fármaco se distribuye a diferentes concentraciones están representados por uno, dos, raramente tres compartimentos virtuales en los que la concentración del fármaco se considera homogénea. Por lo tanto, el concepto de compartimento hace posible modelizar el destino de un fármaco.

El término "**halo**" se refiere a cloro, bromo, yodo y flúor, y resultan preferentes el cloro y el flúor.

El término "**alquilo**" o la expresión "**grupo alquilo**" se refieren a una cadena de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Resulta preferente el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, grupo isobutilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo heptilo, grupo 4,4-dimetilpentilo, grupo octilo, grupo 2,2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo, y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido por uno a cinco sustituyentes como se enumeran más adelante, en caso necesario.

Los radicales "**alcoxi**" son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. En algunas formas de realización, el alcoxi puede estar opcional e independientemente sustituido con uno a cinco, preferentemente uno a tres, sustituyentes que se definen más adelante.

El término "**alquileno**" o la expresión "**grupo alquileno**" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Resulta preferente el grupo alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo trimetileno, etc. En caso necesario, el grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera que el "grupo alquilo" anteriormente mencionado. Cuando los grupos alquileno, como se han definido anteriormente, se fijan a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de cinco, seis o siete miembros anelado junto con los átomos de carbono a los que están fijados, y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se definen más adelante.

La expresión "**grupo alquenilo**" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo alquenilo preferente es un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo vinilo, grupo 2-propenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 2-hexenilo, grupo 3-hexenilo, grupo 2-heptenilo, grupo 3-heptenilo, grupo 4-heptenilo, grupo 3-octenilo, grupo 3-nonenilo, grupo 4-decenilo, grupo 3-undecenilo, grupo 4-dodecenilo, grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc. El grupo alquenilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario.

La expresión "**grupo alquenileno**" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Resulta preferente el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. En caso necesario, el grupo alquenileno puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Cuando los grupos alquenileno como se han definido anteriormente se fijan a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de cinco, seis o siete miembros anelado (por ejemplo, un anillo de benceno condensado) junto con los átomos de carbono a los que están fijados, y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se definen más adelante.

La expresión "**grupo alquinilo**" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El grupo alquinilo preferente es un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo 2-propinilo, grupo 3-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 4-pentinilo, grupo 3-pentinilo, grupo 2-hexinilo, grupo 3-hexinilo, grupo 2-heptinilo, grupo 3-heptinilo, grupo 4-heptinilo, grupo 3-octinilo, grupo 3-noninilo, grupo 4-decinilo, grupo 3-undecinilo, grupo 4-dodecinilo, etc. El grupo alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario.

La expresión "**grupo cicloalquilo**" se refiere a un anillo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico tal como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo cicloalquilideno**" se refiere a un anillo hidrocarburo saturado divalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y resulta preferente el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico tal como el grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilideno, grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo cicloalquenilo**" se refiere a un anillo hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 4 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo cicloalquenilo preferente es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son grupos alquenilo monocíclicos tales como el grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo cicloalquinilo**" se refiere a un anillo hidrocarburo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace. El grupo cicloalquinilo preferente es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son grupos alquinilo monocíclicos tales como el grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo cicloalquinilo puede estar opcional e independientemente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro de la anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado o el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo arilo**" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo fenilo, grupo naftilo (incluidos el grupo 1-naftilo y el grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado o el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

adelante, denominados un grupo alquilo, etc.) que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los preferentes son un grupo alquilo, etc. que está sustituido por 1 a 7 átomos de halógeno, y los más preferentes son un grupo alquilo, etc. que está sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno. Del mismo modo, las expresiones tales como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxi-alquilo inferior, un grupo hidroxialcoxi, un grupo hidroxi-alcoxi inferior y un grupo hidroxifenilo se refieren a un grupo alquilo, etc., que está sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Los preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 4 grupos hidroxilo, y los más preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo. Además, las expresiones tales como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxi-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxi-alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, un grupo alcoxifenilo, y un grupo alcoxifenilo inferior se refieren a un grupo alquilo, etc., que está sustituido por uno o más grupos alcoxi. Los preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 4 grupos alcoxi, y los más preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 2 grupos alcoxi.

Los términos "**arilalquilo**" y "**arilalcoxi**", tal como se utilizan en solitario o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo y alcoxi como como se han descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

El término "**inferior**" utilizado en las definiciones de las fórmulas en la presente memoria descriptiva se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se defina lo contrario. Más preferentemente, se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "**composición**" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

"**Farmacéuticamente aceptable**" se refiere a entidades moleculares y composiciones que tienen la suficiente pureza y calidad para utilizar en la formulación de una composición o medicamento de la presente invención. Puesto que tanto el uso humano (clínico y de venta sin receta) como el uso veterinario están igualmente incluidos dentro del alcance de la presente invención, una formulación incluirá una composición o medicamento, ya sea para uso humano o veterinario.

La expresión "**sal farmacéuticamente aceptable**" se refiere, por ejemplo, a una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc.; una sal con zinc o aluminio; una sal con una base orgánica tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-metil glucosamina, trietanolamina y deshidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

El compuesto de Fórmula (I) de la presente invención también incluye una mezcla de estereoisómeros, o de cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene cualquiera de los sustituyentes. Por lo tanto, el compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma de enantiómero o diastereómero, o una mezcla de los mismos. Cuando el compuesto de Fórmula (I) de la presente invención contiene un doble enlace, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de isomería geométrica (compuesto cis, compuesto trans), y cuando el compuesto de Fórmula (I) de la presente invención contiene un enlace insaturado tal como carbonilo, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de tautómero, y el compuesto de la presente invención también incluye estos isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de partida en forma de mezcla racémica, enantiómero o diastereómero puede utilizarse en los procesos para preparar el compuesto de la presente invención. Cuando el compuesto de la presente invención se obtiene en forma de diastereómero o enantiómero, puede separarse mediante un método convencional tal como la cromatografía o la cristalización fraccionada.

Además, el compuesto de Fórmula (I) de la presente invención incluye una sal intramolecular, hidrato, solvato o polimorfismo del mismo.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que se utilice explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad proporcionada en el presente documento pretende referirse al valor real proporcionado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor proporcionado que se deduciría razonablemente basándose en la experiencia en la materia, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor proporcionado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se mencionan como un intervalo de aproximadamente una cantidad X a aproximadamente una cantidad

Y. Se entiende que cuando se menciona un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior mencionados, sino que incluye todo el intervalo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

5 B) Compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) presentan una excelente actividad inhibitora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, y un excelente efecto reductor de la glucosa. Por lo tanto, la formulación de la presente invención es útil para tratar o retrasar la evolución o aparición de un trastorno mediado por el transportador de glucosa dependiente de sodio. En particular, la formulación de la presente invención es útil para tratar o retrasar la evolución o aparición de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, el retraso de la cicatrización, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, los niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, los niveles sanguíneos elevados de glicerol, la hiperlipidemia, la obesidad, la hipertrigliceridemia, el Síndrome X, las complicaciones diabéticas, la aterosclerosis o la hipertensión. En particular, la formulación de la presente invención es útil en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), las complicaciones diabéticas (tales como la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética) o la obesidad, o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial.

En determinadas formas de realización preferentes, R_1 tal como se muestra en la Fórmula (I) es un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior; y R_2 tal como se muestra en la Fórmula (I) es fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior.

Los compuestos medicamentosos de Fórmula (I) preferentemente utilizados en la formulación divulgada tienen por lo general una ligera o escasa solubilidad en agua en su forma cristalina o amorfa y, por lo tanto, una escasa biodisponibilidad, pero la presente invención no se limita necesariamente a compuestos con poca o ninguna solubilidad en agua.

Los compuestos representativos preferentes para utilizar en las formulaciones de la presente invención incluyen 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno), o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización preferentes adicionales, el compuesto para utilizar en las formulaciones de la presente invención es 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato.

Preferentemente, el 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno), o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está incluido en la formulación de la presente invención en una cantidad de 25 mg a 600 mg, preferentemente de 50 mg a 400 mg.

En determinadas formas de realización preferentes adicionales, el 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se incluye en la formulación de la presente invención en una cantidad de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg ó 400 mg. En determinadas formas de realización preferentes adicionales, el 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se incluye en la formulación de la presente invención en una cantidad de 100 mg ó 300 mg. En determinadas formas de realización, en las que el 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) está en forma de semihidrato, el 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato se incluye preferentemente en la formulación en una cantidad de 25,5 mg, 51 mg, 102 mg, 204 mg ó 306 mg, preferentemente en una cantidad de 102 mg ó 306 mg.

C) Formulación

En formas de realización de la presente invención, el compuesto se formula en formas farmacéuticas orales adecuadas para la administración a pacientes que lo necesitan.

La forma farmacéutica oral puede proporcionarse en cualquier forma farmacéutica sólida farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la forma farmacéutica sólida incluye, por ejemplo, una preparación sólida tal como comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, polvos y otros. Más preferentemente, la forma farmacéutica sólida es una formulación en cápsula o comprimido oral. Lo más preferentemente, la forma farmacéutica sólida es un comprimido oral.

Las formulaciones de la presente invención incluyen una carga o un diluyente en la cantidad de un 10% a un 95% en peso de la formulación, preferentemente de un 25% a un 90% en peso de la formulación, más preferentemente de un 30% a un 50% en peso de la formulación o de un 35% a un 45% en peso de la formulación.

Las formulaciones de la presente invención incluyen un disgregante en la cantidad de un 0,1% a un 20% en peso de la formulación, preferentemente de un 0,25% a un 10% en peso de la formulación, más preferentemente de un 3% a un 10% en peso de la formulación o de un 5% a un 7% en peso de la formulación.

5 Las formulaciones de la presente invención incluyen un aglutinante en la cantidad de un 0,1% a un 20% en peso de la formulación, preferentemente de un 0,1% a un 10% en peso de la formulación, más preferentemente de un 0,5% a un 5% en peso de la formulación o de un 1% a un 4% en peso de la formulación.

10 Las formulaciones de la presente invención incluyen un lubricante en la cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5% en peso de la formulación, preferentemente de un 0,1% a un 2% en peso de la formulación, más preferentemente de un 0,5% a un 2% en peso de la formulación o de un 0,5% a un 1,5% en peso de la formulación.

15 En determinadas formas de realización de la presente invención, la formulación incluye opcionalmente un tensioactivo en la cantidad de un 0% a un 10% en peso de la formulación, preferentemente de un 0% a un 5% en peso de la formulación.

20 Las formas farmacéuticas sólidas pueden comprender el compuesto en combinación con diversos excipientes farmacéuticamente aceptables, y, preferentemente, la forma farmacéutica está concebida para proporcionar una mayor biodisponibilidad del compuesto de manera que se obtenga el efecto clínico deseado mediante la administración oral al paciente.

25 El agente promotor de la biodisponibilidad de la presente invención incluye cualquier combinación de los excipientes descritos en el presente documento de manera que la formulación proporcione una mayor biodisponibilidad del compuesto incluido en la formulación. En determinadas formas de realización preferentes, el agente promotor de la biodisponibilidad incluye dos o más excipientes descritos en el presente documento.

30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica y pueden proporcionarse conforme a cuestiones de capacidad de proceso y funcionalidad deseadas. El papel de los excipientes en la forma farmacéutica oral incluyen pero no se limitan a cargas, aglutinantes, disgregantes, agentes controladores de la liberación, deslizantes, lubricantes, recubrimientos y similares.

35 Por ejemplo, en una forma de realización de la invención, se desea tener un perfil de liberación inmediata de la forma farmacéutica. Para ayudar a conseguir este perfil en una forma farmacéutica sólida, la forma farmacéutica comprende preferentemente un disgregante en una cantidad como se indica en el presente documento. En otra forma de realización de la invención, en la que se desea una formulación de liberación controlada o sostenida del compuesto. Una formulación de este tipo puede conseguirse cambiando las cantidades, concentraciones y relaciones de determinados polímeros controladores de la liberación.

40 En una forma de realización, la formulación de la presente invención incluye el compuesto en una cantidad de un 1% a un 80%, preferentemente de un 5% a un 60% en peso de la formulación, más preferentemente de un 40% a un 60% en peso de la formulación o de un 45% a un 55% en peso de la formulación. Dependiendo de la dosis deseada del compuesto, pueden administrarse una o más de las formas farmacéuticas.

45 Por ejemplo, en una forma de realización preferente de la invención, se proporciona una formulación de liberación oral en forma de comprimido que comprende 100 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra y estearato de magnesio.

50 En otra forma de realización preferente de la invención, se proporciona una formulación de liberación oral en forma de comprimido que comprende 300 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra y estearato de magnesio.

55 En otra forma de realización preferente de la invención, se proporciona una formulación de liberación oral en forma de comprimido que comprende 102 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra y estearato de magnesio.

60 En otra forma de realización preferente de la invención, se proporciona una formulación de liberación oral en forma de comprimido que comprende 306 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra y estearato de magnesio.

65 La carga o el diluyente para utilizar en las formulaciones de la presente invención es una combinación de lactosa y celulosa microcristalina. Resultan adecuados varios tipos de celulosa microcristalina para utilizar en las

5 formulaciones descritas en el presente documento, por ejemplo, celulosa microcristalina selecciona del grupo que consiste en los tipos Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH112, PH113, PH200, PH301, y otros tipos de celulosa microcristalina, tal como la celulosa microcristalina silicificada. Resultan adecuados varios tipos de lactosa para utilizar en las formulaciones descritas en el presente documento, por ejemplo, lactosa seleccionada del grupo que consiste en lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa Fast Flo, lactosa anhidra directamente compresible, y lactosa monohidrato modificada. El agente aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

10 El disgregante es una celulosa reticulada, más preferentemente croscarmelosa sódica o carboximetilcelulosa sódica reticulada.

10 El lubricante es estearato de magnesio.

15 Los tensioactivos para utilizar en las formulaciones de la presente invención incluyen tensioactivos utilizados comúnmente en la formulación de productos farmacéuticos. Los ejemplos de tensioactivos para utilizar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos y no iónicos o humectantes comúnmente utilizados en la formulación de productos farmacéuticos, tales como aceite de ricino etoxilado, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, poloxámeros, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, derivados de polioxietileno, monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o derivados de polioxietileno de los mismos, docusato sódico, laurilsulfato sódico, ácido cólico o derivados del mismo, lecitinas, fosfolípidos, combinaciones de los mismos, y similares.

20 Otros polímeros comúnmente utilizados como excipientes incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), metil hidroxietilcelulosa (MHEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), y similares. Estos polímeros, ya sea solos o en diversas combinaciones, pueden tener diversos fines, incluidos pero no limitados al control de la liberación del compuesto de las formulaciones de la presente invención.

25 En cualquier caso, los excipientes apropiados deben seleccionarse de manera que sean compatibles con otros excipientes y no se unan con el compuesto medicamentoso ni provoquen la degradación del fármaco.

30 Las formulaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden comprender adicionalmente antioxidantes y quelantes. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden comprender hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo (PG), metabisulfito sódico, palmitato de ascorbilo, metabisulfito potásico, EDTA disódico (ácido etilendiaminotetraacético; también conocido como edetato disódico), EDTA, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido cítrico monohidrato y sulfito sódico.

35 En otra forma de realización, el comprimido o la cápsula de la invención tiene una capa externa protectora. La capa externa protectora del comprimido o de la cápsula, cuando está presente, puede incluir de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 95% de polímero basándose en el peso de la capa de recubrimiento, y puede prepararse empleando procedimientos convencionales. En una forma de realización, la capa externa del comprimido o de la cápsula incluye de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 90% de polímero basándose en el peso de la capa de recubrimiento. La formulación puede contener al menos un polímero de la capa de recubrimiento y un disolvente del recubrimiento, por ejemplo, agua, que se utiliza para el procesamiento y se elimina por secado. Los ejemplos adecuados de polímero para la capa de recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), etilcelulosa, polímeros metacrílicos, hidroxipropilcelulosa, y almidón. En una forma de realización, el polímero de la capa de recubrimiento es PVA. En otra forma de realización, el polímero de la capa de recubrimiento es hidroxipropilcelulosa.

40 El recubrimiento también puede incluir opcionalmente un plastificante de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 30% en peso basándose en el peso de la capa de recubrimiento. En una forma de realización, el plastificante es de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25% en peso de la capa de recubrimiento. Los plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, triacetina, ftalato de dietilo, sebacato de tributilo, polietilenglicol (PEG), glicerina, triacetina y citrato de triaetilo, por ejemplo.

45 En otra forma de realización, el recubrimiento también puede incluir opcionalmente un antiadherente o deslizante tal como talco, sílice pirógena o estearato de magnesio, por ejemplo.

50 En otra forma de realización, el recubrimiento también puede incluir opcionalmente un opacificante, tal como dióxido de titanio, por ejemplo.

55 En otra forma de realización más, en la que la formulación es un comprimido, el comprimido puede recubrirse adicionalmente con una capa de recubrimiento que proporcione ventajas estéticas a la forma farmacéutica. En determinadas formas de realización, un recubrimiento de este tipo ayuda a proteger los comprimidos. En determinadas formas de realización, tal recubrimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polidextrosa, dióxido de titanio y triacetina. En otras determinadas formas de realización tal recubrimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa 2910, polietilenglicol 400, polidextrosa, dióxido de titanio, cera de

carnauba y óxido de hierro amarillo. En al menos una forma de realización una capa de recubrimiento de este tipo comprende Opadry® II (blanco) en una cantidad de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 10% en peso del comprimido; en otras determinadas formas de realización en una cantidad de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 6% en peso del comprimido; y en otras formas de realización más en una cantidad de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 3% en peso del comprimido; y en otras formas de realización de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 4% en peso del comprimido.

D) Agentes terapéuticos adicionales

En otra forma de realización, las formulaciones de la presente invención incluyen adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Otro(s) agente(s) terapéutico(s) adecuado(s) para combinarse con las formulaciones de la presente invención incluye(n), pero no se limita(n) a, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente asociados con la actividad de SGLT2 incluidos: antidiabéticos; antihiperoglucémicos; hipolipemiantes o agentes reductores de lípidos; agentes antiobesidad; antihipertensores y supresores del apetito.

La invención proporciona adicionalmente un método para tratar o retrasar la evolución o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación farmacéutica de la invención y uno o más de los siguientes: antidiabético(s), antihiperoglucémico(s); hipolipemiantes(s) o agente(s) reductor(es) de lípidos; agente(s) antiobesidad; antihipertensor(es) y supresor(es) del apetito.

En una forma de realización, la invención proporciona un método para tratar la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación farmacéutica de la invención y uno o más antidiabéticos. En otra forma de realización, la invención proporciona un método para retrasar la evolución o aparición de la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación farmacéutica de la invención y uno o más antidiabéticos.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar o retrasar la evolución o aparición de la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación farmacéutica de la invención y uno o más de los siguientes: antihiperoglucémico(s); hipolipemiente(s) o agente(s) reductor(es) de lípidos; agente(s) antiobesidad; antihipertensor(es) y supresor(es) del apetito. Por ejemplo, la invención proporciona un método para tratar o retrasar la evolución o aparición de la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la invención y un(os) antihiperoglucémico(s). En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar o retrasar la evolución o aparición de la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la invención y un(os) hipolipemiente(s). En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar o retrasar la evolución o aparición de la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la invención y un(os) agente(s) antiobesidad. En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar o retrasar la evolución o aparición de la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la invención y un(os) antihipertensor(es). En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar o retrasar la evolución o aparición de la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la invención y un(os) supresor(es) del apetito.

Los ejemplos de antidiabéticos adecuados para utilizar en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (incluidos secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y otros agonistas del receptor de GLP-1, e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, MCC-555, faraglitazar, englitazona o darglitazona; isaglitazona, reglitazar, rivoglitazona, liraglutida y (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)] fenoxibut-2-eno.

Los ejemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma incluyen, pero no se limitan a, muraglitazar, peligliitazar, tesaglitazar AR-HO39242, GW-501516 e IRP297.

5 Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen, pero no se limitan a, sitiglipina y saxagliptina.

Los ejemplos de antihiper glucémicos adecuados para utilizar en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) tal como GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37), exenatida, LY-315902, MK-0431, liraglutida, ZP-10 y CJC-1131.

10 Los ejemplos de hipolipemiantes/agentes reductores de lípidos adecuados para utilizar en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa (tales como, por ejemplo, mevastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, atavastatina, rosuvastatina), inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico (tales como por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex, así como lipostabil), inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador del Na⁺/ácido biliar ileal, reguladores positivos de la actividad de los receptores de LDL, secuestrantes de ácidos biliares, proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, inhibidores de CETP, tales como torcetrapib y JTT-705, agonistas de PPAR (como se ha descrito anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos. Los hipolipemiantes preferentes incluyen pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina, por ejemplo.

25 Los ejemplos de antihipertensores adecuados para utilizar en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, beta bloqueantes adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de los receptores de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), y antagonistas de los receptores de ET (por ejemplo, sitaxsentan y atrsentan). Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para utilizar en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agonistas beta 3 adrenérgicos, inhibidores de la lipasa, inhibidores de la recaptación de serotonina (y dopamina), fármacos para el receptor tiroideo beta, agonistas de 5HT_{2C}; antagonistas de MCHR1 tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas de los receptores de melanocortina (MC4R), antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de melanina (MCHR), moduladores de los receptores de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonista de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor 3 de la histamina (H3), inhibidores de 11-beta-HSD-1, moduladores de los receptores de adinopectina, agentes de liberación o inhibidores de la recaptación de monoaminas, factores neurotróficos ciliares, BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), moduladores de la leptina y de los receptores de leptina, antagonistas del receptor cannabinoide1, y agentes anorexígenos.

45 Los ejemplos de inhibidores de la lipasa que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, orlistat y ATL-962 (Alizyme).

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (y dopamina) (o agonistas de los receptores de serotonina) que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, BVT-933, sibutramina, topiramato y axoquina.

50 Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de monoaminas que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, piclorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.

55 Los agentes anorexígenos que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, topiramato, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.

60 Cuando cualquiera de las formulaciones de la invención se utiliza en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s), el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) utilizarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physician's Desk Reference, o como también conoce y utiliza un experto en la materia.

65 Cuando cualquiera de las formulaciones de la invención se utiliza en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s), cada uno de los compuestos de la combinación puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse por separado o como una combinación fija, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, por ejemplo, en dosificaciones diarias como se describe en el presente documento. En una forma de realización de la invención, puede prepararse una combinación fija de la

invención mezclando una granulación por vía seca del compuesto de Fórmula (I) o (I-S) o la formulación de la invención y una granulación por vía seca del otro u otros agentes terapéuticos e introduciendo la mezcla en cápsulas del tamaño, forma, color deseados, u otras características, o comprimirla para formar comprimidos.

5 E) Fabricación de la formulación

En determinadas formas de realización, las formulaciones de la invención se preparan elaborando una mezcla del compuesto medicamentoso, y un agente promotor de la biodisponibilidad. Por lo tanto, disolver estos componentes en un disolvente líquido y posteriormente eliminar el disolvente puede lograrlo de la manera más simple. El proceso comprende: disolver un compuesto medicamentoso y los excipientes farmacéuticamente aceptables en un disolvente; eliminar el disolvente de la solución resultante; opcionalmente, conformar el producto resultante en las formas deseadas; y, opcionalmente, recubrir el producto resultante con un material de recubrimiento fisiológicamente tolerable.

Preferentemente, las formas farmacéuticas según las formas de realización representadas en el presente documento se fabrican mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, la forma farmacéutica puede fabricarse mediante la técnica de granulación por vía húmeda. En la técnica de granulación por vía húmeda, el fármaco y el vehículo se mezclan utilizando un disolvente acuoso u orgánico, tal como etanol anhidro desnaturalizado, como líquido de granulación. Los ingredientes restantes pueden disolverse en una porción del líquido de granulación, tal como el disolvente descrito anteriormente, y esta última mezcla húmeda preparada se añade lentamente a la mezcla de fármaco con mezclado continuo en el mezclador. Se añade el líquido de granulación hasta que se produce una mezcla húmeda, mezcla de masa húmeda que a continuación se hace pasar por un tamiz predeterminado y se seca en un secador de lecho fluido. A continuación, los gránulos secos se clasifican según el tamaño. A continuación, se añaden a la granulación medicamentosa estearato de magnesio, u otro lubricante adecuado y otros materiales excipientes, y la granulación se pone en jarros de molienda y se mezcla en un molino de bolas de laboratorio durante 10 minutos. La composición se presiona hasta formar una capa, por ejemplo, en una prensa Manesty® o una prensa Korsch LCT. Para un núcleo de tres capas, se colocan de forma secuencial gránulos o polvos de las composiciones de capa medicamentosa y la composición de capa de empuje en un troquel de tamaño apropiado, aplicándose a cada una de las dos primeras capas unas etapas de compresión intermedias, seguidas de una etapa de compresión final una vez añadida la última capa al troquel para formar el núcleo de tres capas. La compresión intermedia se lleva a cabo por lo general a una fuerza de aproximadamente 50-100 Newtons. La etapa de compresión final se lleva a cabo por lo general a una fuerza de 3.500 Newtons o superior, con frecuencia 3.500-5.000 Newtons. Los núcleos comprimidos se alimentan a una prensa de recubrimiento en seco, por ejemplo, Kilian® Dry Coaterpress, y posteriormente se recubren con los materiales de la pared tal como se describe en el presente documento.

Puede utilizarse convenientemente el recubrimiento en bombo para proporcionar la forma farmacéutica terminada. En el sistema de recubrimiento en bombo, la composición formadora de la pared para la pared interior o la pared exterior, según sea el caso, se deposita mediante pulverización sucesiva de la composición de pared apropiada sobre el núcleo comprimido acompañado de volteo en un bombo giratorio. Se utiliza un bombo de recubrimiento debido a su disponibilidad a escala comercial. Pueden utilizarse otras técnicas para recubrir el núcleo comprimido. Una vez recubierto, la pared se seca en una estufa de aire forzado o en un horno de temperatura y humedad controladas para liberar la forma farmacéutica del disolvente o disolventes utilizados en la fabricación. Las condiciones de secado se eligen de manera convencional en base al equipo disponible, las condiciones ambientales, los disolventes, los recubrimientos, el espesor del recubrimiento, y similares.

También pueden emplearse otras técnicas de recubrimiento. Por ejemplo, una técnica alternativa utiliza un procedimiento de suspensión en aire. Este procedimiento consiste en suspender y voltear el núcleo comprimido en una corriente de aire, hasta aplicar un recubrimiento al núcleo. El procedimiento de suspensión en aire se describe en la patente de EE.UU. nº 2.799.241; en J. Am. Pharm. Assoc., vol. 48, págs. 451-459 (1959); e, ibíd., vol. 49, págs. 82-84 (1960). La forma farmacéutica también puede recubrirse con un revestidor de suspensión en aire Wurster® utilizando, por ejemplo, dicloruro de metileno-metanol como codisolvente para el material formador de la pared. Puede utilizarse un revestidor de suspensión en aire Aeromatic® empleando un cosolvente.

En otra forma de realización, el fármaco y otros ingredientes que comprenden la capa medicamentosa se mezclan y comprimen en forma de capa sólida. La capa tiene unas dimensiones que se corresponden con las dimensiones internas del área que va a ocupar la capa en la forma farmacéutica, y también tiene unas dimensiones que se corresponden con la capa de empuje, si se incluye, para formar con ello una disposición de contacto. El fármaco y otros ingredientes también pueden mezclarse con un disolvente y mezclarse para conformar una forma sólida o semisólida mediante métodos convencionales, tales como trituración en molino de bolas, calandrado, agitación o trituración en molino de rodillo, y a continuación prensarla para conformarla en una forma preseleccionada. A continuación, los núcleos comprimidos pueden recubrirse con el material de la pared interior y el material de la pared semipermeable tal como se describe en el presente documento.

Otro proceso de fabricación que puede utilizarse comprende mezclar los ingredientes en polvo en un granulador de lecho fluido. Una vez mezclados en seco los ingredientes en polvo en el granulador, se pulveriza sobre los polvos un líquido de granulación, por ejemplo, polivinilpirrolidona en agua. A continuación, los polvos

recubiertos se secan en el granulador. Este proceso granula todos los ingredientes presentes en el mismo, al tiempo que añade el líquido de granulación. Una vez secos los gránulos, se mezcla en la granulación un lubricante, tal como ácido esteárico o estearato de magnesio, utilizando un mezclador, por ejemplo, un mezclador en V o un mezclador de contenedor. A continuación, los gránulos se prensan y se recubren de la manera descrita anteriormente.

5 Los ejemplos de disolventes adecuados para fabricar los componentes de la forma farmacéutica comprenden disolventes orgánicos acuosos o inertes que no dañan los materiales utilizados en el sistema. Los disolventes incluyen en sentido amplio miembros seleccionados del grupo que consiste en disolventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, disolventes halogenados, compuestos cicloalifáticos, compuestos aromáticos, disolventes heterocíclicos y mezclas de los mismos. Los disolventes típicos incluyen acetona, alcohol diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, éter monoetílico de etilenglicol, acetato monoetílico de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano-tetracloruro de carbono, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua, disolventes acuosos que contienen sales inorgánicas tales como cloruro sódico, cloruro cálcico, y similares, y mezclas de los mismos tales como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno y metanol.

20 Los vehículos líquidos ejemplares para la presente invención incluyen disolventes lipófilos (por ejemplo, aceites y lípidos), tensioactivos y disolventes hidrófilos. Los disolventes lipófilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, Capmul PG-8, Caprol MPMGO, Capryol 90, Plurol Oleique CC497, Capmul MCM, Labrafac PG, alcohol N-decílico, Caprol 10G100, ácido oleico, vitamina E, Maisine 35-1, Gelucire 33/01, Gelucire 44/14, alcohol láurico, Captex 355EP, Captex 500, triglicérido caprílico/cáprico, Peceol, Caprol ET, Labrafil M2125 CS, Labrafac CC, Labrafil M20 1944 CS, Captex 8277, Myvacet 9-45, nirstato de isopropilo, Caprol PGE 860, aceite de oliva, Plurol Oleique, aceite de cacahuete, Captex 300 Low C6 y ácido cáprico.

25 Los tensioactivos ejemplares, por ejemplo, incluyen pero no se limitan a, vitamina E TPGS, Cremophor (calidades EL, EL-P y RH40), Labrasol, Tween (calidades 20, 60, 80), Pluronic (calidades L-31, L-35, L-42, L-64 y L-121), Acconon S-35, Solutol HS-15 y Span (calidades 20 y 80).

30 Los disolventes hidrófilos ejemplares, por ejemplo, incluyen pero no se limitan a, éter dimetílico de isosorbida, polietilenglicol (calidades de PEG 300, 400, 600, 3000, 4000, 6000 y 8000) y propilenglicol (PG).

35 En general, resultará preferente la eliminación del disolvente esencialmente completa, ya que el producto resultante puede entonces conformarse fácilmente. La conformación puede efectuarse mediante secado por pulverización de la solución (para proporcionar el producto en forma de partículas), por evaporación del disolvente de la solución dispuesta en moldes, por moldeo (por ejemplo, moldeo por inyección), por extrusión y similares. En general, el producto puede formarse en caliente y dejar que solidifique al enfriar. El producto conformado puede producirse asimismo en forma de película o lámina por evaporación o vertiendo una masa calentada sobre una placa y eliminando por evaporación el disolvente.

F) Ejemplos de formulación

45 Los siguientes ejemplos de formulación son sólo ilustrativos y no pretenden en modo alguno limitar el alcance de las invenciones. Los comprimidos se prepararon utilizando los ingredientes que aparecen en las Tablas 1.1-1.6 y el siguiente procedimiento.

50 En los siguientes ejemplos de la Tabla 1.1-1.6, el compuesto ejemplificado, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica se cribaron y colocaron en un lecho fluido.

Se mezclaron hidroxipropilcelulosa y agua purificada para preparar la solución de granulación.

55 La solución de granulación se pulverizó en el lecho fluido para granular los ingredientes secos.

Cuando se agotó la solución de granulación, la granulación se secó en el lecho fluido.

Los gránulos secos se hicieron pasar por un molino adecuado provisto de un tamiz apropiado.

60 La granulación molida se colocó en un mezclador apropiado y se combinó con estearato de magnesio tamizado.

La mezcla se mezcló durante un período apropiado de tiempo.

65 Se empleó una compresora rotatoria adecuada para comprimir la mezcla final para formar los comprimidos.

Cuando se utilizó un recubrimiento pelicular (por ejemplo, Opadry II), el polvo de recubrimiento pelicular se mezcló con agua purificada para obtener la suspensión de recubrimiento pelicular.

Los comprimidos se sometieron a recubrimiento pelicular en un bombo de recubrimiento adecuado y se secaron.

Tabla 1.1: Formulación en comprimido de 100 mg

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	% en peso/comprimido
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato [†]	102,00	51,00%
Celulosa microcristalina silicificada	39,26	19,63%
Lactosa anhidra	39,26	19,63%
Hidroxipropilcelulosa	6,00	3,00%
Croscarmelosa sódica	12,00	6,00%
Estearato de magnesio	1,48	0,74%
Total	200,00	100%

[†]cantidad de semihidrato equivalente a 100 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno)

Tabla 1.2: Formulación en comprimido de 25 mg

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	% en peso/comprimido
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato [†]	25,50	12,75%
Celulosa microcristalina silicificada	81,76	40,88%
Lactosa anhidra	81,76	40,88%
Hidroxipropilcelulosa	1,50	0,75%
Croscarmelosa sódica	8,00	4,00%
Estearato de magnesio	1,48	0,74%
Total	200,00	100%

[†]cantidad de semihidrato equivalente a 25 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno)

Tabla 1.3: Formulación en comprimido de 200 mg

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	% en peso/comprimido
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato [†]	204,00	51,00%
Celulosa microcristalina silicificada	78,52	19,63%
Lactosa anhidra	78,52	19,63%
Hidroxipropilcelulosa	12,00	3,00%
Croscarmelosa sódica	24,00	6,00%
Estearato de magnesio	2,96	0,74%
Total	400,00	100%

[†]cantidad de semihidrato equivalente a 200 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno)

Tabla 1.4: Formulación en comprimido de 50 mg

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	% en peso/comprimido
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato [†]	51,00	51,00%
Celulosa microcristalina silicificada	19,63	19,63%
Lactosa anhidra	19,63	19,63%
Hidroxipropilcelulosa	3,00	3,00%
Croscarmelosa sódica	6,00	6,00%
Estearato de magnesio	0,74	0,74%
Total	100,00	100%

[†]cantidad de semihidrato equivalente a 50 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno)

Tabla 1.5: Formulación en comprimido recubierto de 300 mg

	Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	% en peso/comprimido
5	1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato ¹	306,00	51,50%
	Celulosa microcristalina	117,78	19,63%
	Lactosa anhidra	117,78	19,63%
	Hidroxipropilcelulosa	18,00	3,00%
10	Croscarmelosa sódica	36,00	6,00%
	Estearato de magnesio	4,44	0,74%
	Total	600,00	100%
	Opadry II ²	18,00	3,00%
15	¹ cantidad de semihidrato equivalente a 300 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno)		
	² Los comprimidos se recubren hasta un aumento de peso del 3% con Opadry II		

Tabla 1.6: Formulación en comprimido recubierto de 100 mg

	Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	% en peso/comprimido
20	1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato ¹	102,00	51,00%
	Celulosa microcristalina	39,26	19,63%
25	Lactosa anhidra	39,26	19,63%
	Hidroxipropilcelulosa	6,00	3,00%
	Croscarmelosa sódica	12,00	6,00%
	Estearato de magnesio	1,48	0,74%
	Total	200,00	100%
30	Opadry II ²	8,00	4,00%
	¹ cantidad de semihidrato equivalente a 100 mg de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno)		
	² Los comprimidos se recubren hasta un aumento de peso del 4% con Opadry II		

35

G) Ejemplos biológicosDatos farmacocinéticos de estudios en perros *in vivo*

40

Se comparó la exposición de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) en perros utilizando diversas formulaciones administrables por vía oral. Para este estudio, se escogieron once perros beagle macho con un peso de 8,0 kg a 10,0 kg en el momento de la administración de la dosis y que presentaban buena salud general. Se colocó a los perros en 3 grupos según su peso. Después de una noche de ayuno, cada perro recibió una sola dosis de suspensión oral o una forma farmacéutica de comprimido. En total, se administraron tres formas farmacéuticas de compuesto medicamentoso 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno): una nanosuspensión de 5 mg/ml, la formulación en comprimido de 100 mg y la formulación en comprimido de 25 mg. Tres perros en ayunas del Grupo 1 recibieron 20 ml de la nanosuspensión de 5 mg/ml; 4 perros en ayunas asignados al Grupo 2 recibieron la formulación en comprimido de 100 mg (1 comprimido por perro; ingredientes que aparecen en la Tabla 1.1); y los 4 perros en ayunas asignados al Grupo 3 recibieron la formulación en comprimido de 25 mg (4 comprimidos por perro; ingredientes que aparecen en la Tabla 1.2).

50

Después de cada dosis, los perros recibieron 10 ml de agua del grifo para garantizar la administración de la totalidad de la dosis. Se recogieron muestras de sangre de aproximadamente 3 ml mediante venopunción yugular, u otro lugar adecuado, en tubos con K₂-EDTA y se colocaron sobre hielo húmedo, en los momentos 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 y 48 horas después de la dosis inicial. El plasma se recogió mediante centrifugación, y se congeló a -20°C. Todas las muestras se colocaron en viales de color ámbar para protegerlas de la luz y se procesaron dentro de las dos horas siguientes a la recogida.

55

60

Se analizaron las muestras de plasma para determinar las concentraciones plasmáticas de compuesto medicamentoso 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) utilizando un procedimiento de ensayo de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas de triple cuádruplo (LC-MS/MS) con un límite inferior de cuantificación de 50 ng/ml. Los datos de concentración plasmática se transfirieron electrónicamente a un sistema informático Watson™ LIMS. El sistema Watson™ asigna un valor de 0,00 a las concentraciones por debajo del límite inferior de cuantificación.

65

Tabla 2

	Dosis/formulación	ID del sujeto	Peso corporal (kg)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (ng•h/ml)	AUC _{inf} (ng•h/ml)	t _{1/2} (h)	CL/F (ml/h)
5	20 ml de nanosuspensión de 5 mg/ml	1	9,10	6480	2,00	114000	119000	10,4	763
		2	8,10	7760	0,500	105000	107000	8,01	759
		3	9,90	4210	1,00	64300	66000	9,24	1500
10		Media	9,03	6150	1,17	94600	97300	9,23	1008
		DE	0,902	1800	0,764	26700	27900	1,22	427
	1 comprimido de 100 mg	4	10,0	9670	2,00	147000	153000	10,5	656
		5	8,00	6440	2,00	95800	97300	7,95	1030
		6	8,30	7910	1,00	116000	118000	8,49	847
15		7	9,80	7230	4,00	137000	142000	9,63	705
		Media	9,03	7810	2,25	124000	127000	9,13	809
		DE	1,02	1380	1,26	22700	24700	1,13	167
20	4 comprimidos de 25 mg	8	8,60	11100	4,00	180000	188000	10,8	532
		9	9,30	9640	4,00	155000	161000	9,83	621
		10	8,30	7460	4,00	157000	163000	10,4	612
		11	8,80	9360	2,00	109000	112000	8,86	895
25		Media	8,75	9390	3,50	150000	156000	9,97	665
		DE	0,420	1500	1,00	29600	32000	0,845	159

La nanosuspensión utilizada como control en el estudio incluía una suspensión de Methocel® al 0,5% medida en porcentaje en peso. Methocel® es un polímero de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) que presenta alta viscosidad y se utiliza como espesante de la suspensión. La concentración de fármaco fue de 5 mg de fármaco por 1 ml de volumen de suspensión. Se administró a cada perro un total de 20 ml de suspensión en el grupo de la nanosuspensión.

Se llevó a cabo el análisis farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de compuesto medicamentoso 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) para determinar la concentración plasmática máxima (C_{max}), el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}), el área bajo la curva de la concentración plasmática frente a la curva de tiempo extrapolada al infinito (AUC_{inf} y AUC_{0-48h}), la semivida terminal (t_{1/2}), y el aclaramiento plasmático (CL/F), utilizando el programa informático validado WinNonlin versión 4.0.1 (Pharsight).

Tabla 3

Formulación	Peso corporal (kg)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/ml)	AUC _{inf} (ng·h/ml)	Bio-disponibilidad	CL/F (ml/h)
20 ml de nanosuspensión de 5 mg/ml	Media DE 9,03 (0,902)	6150 (1800)	1,17 (0,764)	9,23 (1,22)	94600 (26700)	97300 (27900)	Referencia	1008 (427)
1 x comprimido de 100 mg	Media DE 9,03 (1,020)	7810 (1380)	2,25 (1,26)	9,13 (1,13)	124000 (22700)	127000 (24700)	127	809 (167)
4 x comprimido de 25 mg	Media DE 8,75 (0,420)	9390 (1500)	3,50 (1,00)	9,97 (0,845)	150000 (29600)	156000 (32000)	153	665 (159)

5 Después de una dosis oral única de 20 ml de una nanosuspensión de 5 mg/ml del compuesto a perros beagle machos, la absorción del compuesto fue rápida basándose en un valor t_{max} medio de 1,17 horas y su eliminación fue lenta basándose en un valor $t_{1/2}$ medio de 9,23 horas. La administración de la dosis oral única de formulación en comprimido de 100 mg o cuatro dosis de la formulación en comprimido de 25 mg del compuesto mostró una absorción retardada del compuesto, como indican los valores t_{max} medios de 2,25 horas y 3,50 horas, respectivamente.

10 Sin embargo, la eliminación del compuesto después de la administración de ambas formulaciones en comprimido se mantuvo lenta, con valores $t_{1/2}$ medios de 9,13 horas y 9,97 horas, respectivamente. Basándose en los parámetros farmacocinéticos plasmáticos que se normalizaron a 1 mg/kg, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto después de la administración oral de una dosis de la formulación en comprimido de 100 mg y cuatro dosis de la formulación en comprimido de 25 mg fue mayor en comparación con la nanosuspensión de 5 mg/ml (FIG. 1A y B).

15 Además, la biodisponibilidad, como indica la AUC_{inf} , después de la administración del compuesto de la formulación en comprimido de 100 mg o la formulación en comprimido de 25 mg fue mayor que después de la administración de la nanosuspensión de 5 mg/ml.

20 Datos farmacocinéticos de estudios en humanos *in vivo*

25 Sujetos humanos sanos recibieron dosis orales únicas de una nanosuspensión líquida o formulación en comprimido en condiciones de alimentación y/o de ayuno a tres niveles de dosis diferentes del compuesto medicamentoso 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno). Los tres niveles de dosis incluyeron 25 mg (formulación representativa que aparece en la Tabla 1.2), 200 mg (formulación representativa que aparece en la Tabla 1.3) y 400 mg del compuesto medicamentoso. Concretamente, la dosis de comprimido de 400 mg se consiguió administrando dos dosis de la formulación en comprimido de 200 mg.

30 En la FIG. 2 se muestran los perfiles de concentración plasmática media del compuesto después de la administración oral de la formulación en comprimido de 200 mg en condiciones de ayuno y de alimentación, y 40 ml de la nanosuspensión líquida de 5 mg/ml (condiciones de alimentación). Se obtuvieron perfiles similares para la formulación en comprimido en comparación a la nanosuspensión a dosis de 25 mg y 400 mg.

35 Después de las dosis de 25 mg y 200 mg en condiciones de alimentación como se muestra en la Tabla 4, la mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) del compuesto fue de aproximadamente 1 hora a 1,5 horas para las formulaciones en comprimido frente a 4 horas en el caso de la nanosuspensión. Al nivel de dosis de 400 mg, la mediana de t_{max} fue de aproximadamente 1,75 horas para 2 dosis de la formulación en comprimido de 200 mg frente a 2,25 horas en el caso de la nanosuspensión.

40 Para todas las dosis (25 mg, 200 mg, 400 mg), en condiciones de alimentación, la C_{max} media fue menor para la formulación en nanosuspensión en comparación con las formulaciones en comprimido.

45 Tras la administración de dosis de 25 mg y 200 mg de la formulación en comprimido, la C_{max} media fue mayor en condiciones de ayuno que en condiciones de alimentación. Para todas las dosis (25 mg, 200 mg y 400 mg), en condiciones de alimentación o de ayuno (formulación en comprimido de 25 mg y 200 mg solamente), los valores AUC_{inf} medios del compuesto fueron comparables.

50

55

60

65

Tabla 4

	Nanosuspensión	Comprimido	Comprimido
5		Dosis de 25 mg	
	Ingesta de alimentos	Ayuno	Alimentación
	Número de sujetos	17	18
	C _{max} (ng/ml)	217,1 (52,0)	183,9 (46,1)
	t _{max} ^a (hr)	1,5 (1-4)	1,0 (1-3)
10	t _{1/2} (hr)	8,1 (1,9)	7,6 (1,2)
	AUC _{inf} (ng x h/ml)	1,441 (347)	1,462 (421)
	Biodisponibilidad	166,2	140,8
		Dosis de 200 mg	
15	Ingesta de alimentos	Ayuno	Alimentación
	Número de sujetos	17	16
	C _{max} (ng/ml)	1,411,7 (319,8)	1,284,3 (320,5)
	t _{max} ^a (hr)	1,5 (1-3)	1,5 (1-4)
	t _{1/2} (hr)	12,1 (2,4)	11,9 (2,6)
20	AUC _{inf} (ng x h/ml)	12,291 (2579)	12,846 (2489)
	Biodisponibilidad	143,2	130,3
		Dosis de 400 mg	
	Ingesta de alimentos	30 min. antes del desayuno	Con el desayuno
	Número de sujetos	12	12
25	C _{max} (ng/ml)	2,412,5 (727,6)	12,315,0 (474,9)
	t _{max} ^a (hr)	1,5 (1-4)	1,75 (1-2,5)
	t _{1/2} (hr)	11,0 (3,9)	10,1 (4,0)
30	AUC _{inf} (ng x h/ml)	26,158 (11263)	23,667 (2259)
	Biodisponibilidad	143,3	137,5

^aLos datos representan los valores (DE) medios

35 Estos datos sugieren que los alimentos no tenían efecto significativo sobre el grado de biodisponibilidad para el compuesto medicamentoso, pero reducían la velocidad de absorción como queda demostrado por una disminución en C_{max} y un retardo en t_{max}.

40 Después de la administración del comprimido a la dosis de 400 mg (2 x comprimidos de 200 mg), la modificación del horario de alimentación (dosis 30 minutos antes del desayuno frente a dosis 10 minutos antes del desayuno) no parece influir en la t_{max}, t_{1/2}, C_{max} ni AUC_∞.

45 Para todas las pautas terapéuticas, independientemente de la formulación y la ingesta de alimentos, la t_{1/2} media del compuesto medicamentoso varió de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas.

45

50

55

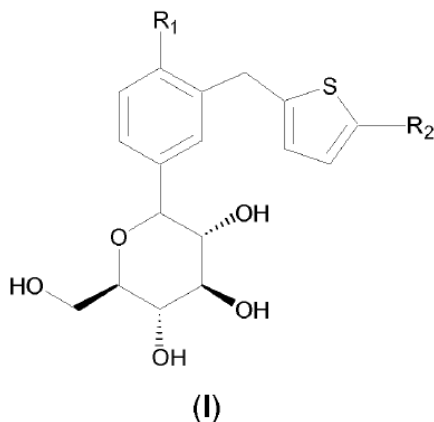
60

65

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica administrable por vía oral que comprende

5 (a) un compuesto de Fórmula (I)



25 en el que

R_1 es halo, o un grupo alquilo C_{1-6} ; y

30 R_2 es fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo halo-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo halo-alcoxi C_{1-6} , un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono-alquil C_{1-6} o di-alquil C_{1-6} amino, un grupo carbamoilo, y un grupo mono-alquil C_{1-6} o di-alquil C_{1-6} carbamoilo; en el que el halo es cloro, bromo, yodo o flúor;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 (b) un diluyente o una carga que comprende una combinación de celulosa microcristalina y lactosa;

(c) al menos un disgregante que comprende croscarmelosa sódica;

(d) al menos un aglutinante que comprende hidroxipropilcelulosa; y

(e) al menos un lubricante que comprende estearato de magnesio;

40 en el que

el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 1% y el 80% en peso;

el diluyente o la carga están presentes en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 10% y el 95% en peso;

45 el disgregante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 20% en peso;

el aglutinante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 20% en peso; y

el lubricante está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,1% y el 5% en peso, basándose todos los anteriores % en peso en el peso de la formulación.

50 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que el diluyente o la carga están presentes en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 30% y el 50% en peso.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 40% y el 60% en peso.

55 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que el compuesto de Fórmula (I) es:

1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el compuesto está presente en una cantidad de 25 mg a 600 mg.

65 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el compuesto está presente en una cantidad de 50 mg a 300 mg.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el compuesto está presente en una cantidad de 100 mg.
- 5 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el compuesto está presente en una cantidad de 300 mg.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato.
- 10 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para utilizar en un método para tratar un trastorno mediado por el transportador de glucosa dependiente de sodio.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 en la que el compuesto se administra a una dosis de 50 mg a 300 mg una vez al día.
- 15 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 en la que el compuesto se administra a una dosis de 100 mg al día.
- 20 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 en la que el compuesto se administra a una dosis de 300 mg al día.
14. Formulación farmacéutica administrable por vía oral según la reivindicación 1 que comprende
- 25 (a) 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 40 % y el 60% en peso;
- (b) un diluyente o una carga que comprende una combinación de celulosa microcristalina y lactosa presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 30% y el 50% en peso;
- 30 (c) al menos un disgregante en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 3% y el 10% en peso;
- (d) al menos un aglutinante presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,5% y el 5% en peso; y
- (e) al menos un lubricante presente en una cantidad dentro del intervalo comprendido entre el 0,5% y el 2% en peso;
- 35 en la que el % en peso se basa en el peso de la formulación.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el compuesto es 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno) semihidrato.
- 40 16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la formulación es un comprimido.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

FIG. 1A

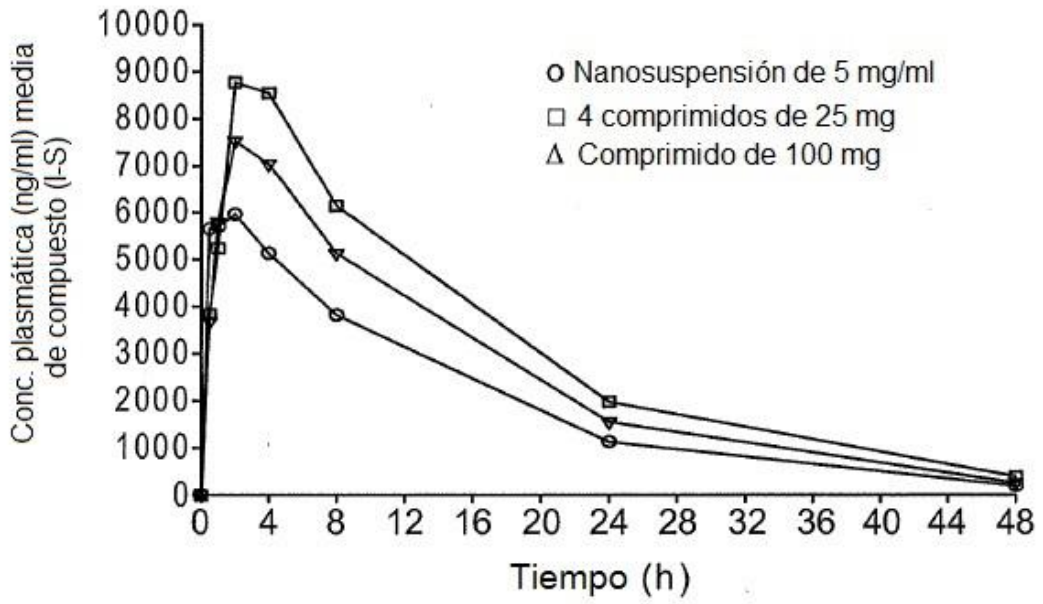


FIG. 1B

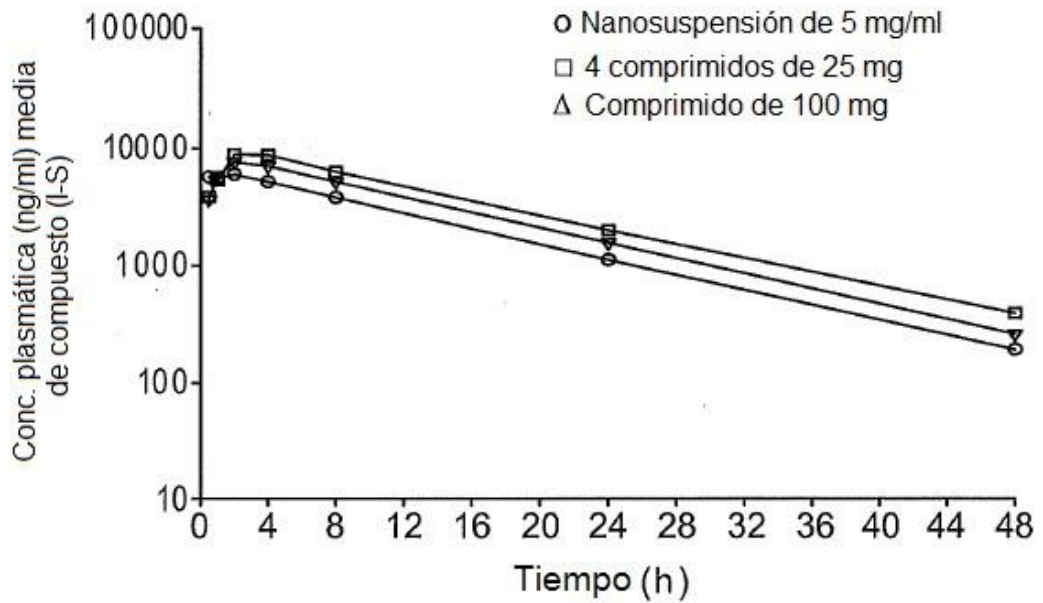


FIG. 2

