

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 791**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7042 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2011** **PCT/US2011/042988**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012** **WO12006298**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011** **E 11736495 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2590631**

54 Título: **Fórmula para tratamientos de co-terapia de diabetes**

30 Prioridad:

06.07.2010 US 361543 P

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

24.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DELAET, URBAIN, ALFONS CLEMENTINA;
FAURE, ANNE;
HEYNS, PHILIP, ERNA HORTENTIA GILBERT;
JANS, EUGEN, MARIA JOZEF y
RAILKAR, ANIRUDDHA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 609 791 T3

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

DESCRIPCIÓN

Fórmula para tratamientos de co-terapia de diabetes

5 CAMPO DEL INVENTO

[0001] Este tratamiento está dirigido a compuestos farmacéuticos para tratamiento de co-terapia y prevención de desórdenes relacionados con la glucosa tales como la diabetes melitus tipo 2 y el síndrome X.

10 **[0002]** La diabetes mellitus es un término médico para la presencia de elevada glucosa en sangre. Las personas con diabetes pueden no producir insulina, producir muy poca insulina o no responder a la insulina, resultando en la acumulación de glucosa en la sangre. La forma más común de diabetes es la diabetes tipo 2, antes conocida como diabetes de aparición en la edad adulta o diabetes de no-insulina dependientes (NIDDM), la cual puede representar >90% de diabetes en adultos. Sin embargo, mientras la población joven se vuelve cada vez más obesa o con sobrepeso, la diabetes tipo 2 se está volviendo más común en niños y adolescentes. Diabetes también se refiere a la diabetes gestacional, diabetes tipo 1 o diabetes autoinmune, alguna vez conocida como diabetes de aparición en la juventud y diabetes tipo 1 1/2, también conocida como diabetes latente auto-inmune en adultos o LADA. La diabetes puede ocurrir por malos hábitos alimenticios o falta de actividad física (por ejemplo, estilo de vida sedentario), mutaciones genéticas, lesión en el páncreas, exposición a drogas (por ejemplo, terapias de SIDA) o químicos (por ejemplo, esteroides) o enfermedades (por ejemplo, fibrosis quística, síndrome de Down, síndrome de Cushing). Dos tipos raros de defectos genéticos que llevan a la diabetes se denominan diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes (MODY) y diabetes melitus atípica (ADM).

25 **[0003]** La diabetes melitus tipo 2 (diabetes melitus no-insulina dependiente o NIDDM) es un desorden metabólico que involucra la desregulación del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, y complicaciones a largo plazo afectando los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. La diabetes melitus tipo 2 generalmente se desarrolla en la edad adulta (mediana edad o posteriormente) y se describe como la incapacidad del cuerpo de producir ya sea suficiente insulina (secreción anormal de insulina) o su incapacidad de usar efectivamente la insulina (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos destino). En particular, los 30 pacientes que sufren de diabetes melitus tipo 2 tienen una insuficiencia relativa de insulina. Esto es, en estos pacientes, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, aunque son menores de lo previsto para el nivel de glucosa en plasma que está presente.

35 **[0004]** La diabetes melitus tipo 2 se caracteriza por los siguientes signos clínicos y síntomas: persistente concentración elevada de glucosa en plasma o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones micro vasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones micro vasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden ocasionar ceguera, enfermedad renal terminal, amputación de extremidades e infarto al miocardio.

40 **[0005]** El Síndrome X, también conocido como Síndrome de Resistencia a la Insulina (IRS), Síndrome Metabólico o Síndrome Metabólico X, es un desorden que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes melitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular incluyendo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad.

45 **[0006]** El diagnóstico de la diabetes melitus tipo 2 incluye la evaluación de síntomas y la medición de glucosa en orina y sangre. La determinación del nivel de glucosa en sangre es necesario para un diagnóstico preciso. Más específicamente, la determinación del nivel de glucosa en la sangre en ayunas es un método usado comúnmente. Sin embargo, la prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) es considerada como más sensible que el nivel de glucosa en sangre en ayunas. La diabetes melitus tipo 2 está asociada con la tolerancia oral deficiente a la glucosa (OGT). La OGTT puede, por tanto, ayudar en el diagnóstico de la diabetes melitus tipo 2, aunque por lo general no es necesaria para el diagnóstico de la diabetes (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; 112(5):665-74; Diabetes Melitus Tipo 2, Decision Resources Inc., marzo 2000). La OGTT proporciona una estimación de la función secretora pancreática de células beta y sensibilidad a la insulina, la cual ayuda en el diagnóstico de la diabetes melitus tipo 2 y la evaluación de la severidad o progreso de la enfermedad (por ejemplo, Caumo A., Bergman RN, Cobelli C., Metabolismo Endocrinológico Clínico J 2000, 85(11): 4396-402). En particular, el OGTT es extremadamente útil en establecer el grado de hiperglicemia en pacientes con múltiples niveles límite de glucosa en sangre en ayunas que no han sido diagnosticados como diabéticos. Además, la OGTT es útil al evaluar a pacientes con síntomas de diabetes melitus tipo 2 cuando el posible diagnóstico de metabolismo de carbohidratos anormal tiene que establecerse claramente o refutarse.

[0007] Por tanto, la tolerancia deficiente a la glucosa se diagnostica en individuos que han tenido niveles de glucosa en sangre en ayunas menores que aquellos requeridos para un diagnóstico de diabetes melitus tipo 2, pero tienen una respuesta a glucosa en plasma durante la OGTT entre normal y diabética. La tolerancia deficiente a la

glucosa es considerada una condición pre-diabética, y la tolerancia deficiente a la glucosa (como se define por la OGTT) es un fuerte indicador para el desarrollo de la diabetes melitus tipo 2 (Haffner SM, Diabet Med 1997, Ago; 14 Supl 3:S12-8).

[0008] La diabetes melitus tipo 2 es una enfermedad progresiva asociada con la reducción de la función pancreática y/o otros procesos relacionados a la insulina, agravado por los niveles aumentados de glucosa en plasma. Por tanto, la diabetes melitus tipo 2 usualmente tiene una prolongada fase pre-diabética y varios mecanismos sicopatológicos que pueden llevar a hiperglicemia patológica y deficiencia de tolerancia a la glucosa, por ejemplo, anormalidades en la utilización y efectividad de la glucosa, acción de la insulina y/o producción de insulina en el estado pre-diabético (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 Jul; 82(4):805-21).

[0009] El estado pre-diabético asociado con la intolerancia a la glucosa también puede asociarse con una predisposición a la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y tensión arterial alta, esto es, el Síndrome X (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 Sep;10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 Mar- Abr;11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med 1996 Sep;13(9 Suppl 6):S78-84).

[0010] Así, un metabolismo de carbohidratos deficiente es detonante para la patogénesis de la diabetes melitus tipo 2 y la deficiencia de la intolerancia a la glucosa (Dinneen SF, Diabet Med 1997 Ago; 14 Suppl 3:S19-24). De hecho, hay una continuidad entre la deficiencia de la tolerancia a la glucosa y la deficiencia de la glucosa en ayunas para definir la existencia de la diabetes melitus tipo 2 (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dec; 26(4):771-89).

[0011] La intervención temprana de individuos en riesgo de desarrollar la diabetes melitus tipo 2, enfocándose en la reducción de la hiperglicemia patológica o deficiencia de tolerancia a la glucosa, pueden prevenir o retrasar el avance hacia la diabetes melitus tipo 2 y complicaciones asociadas y/o el Síndrome X. Por tanto, al tratar efectivamente la deficiencia oral a la tolerancia a la glucosa y/o los elevados niveles de glucosa en sangre, se puede prevenir o inhibir el avance del trastorno de la diabetes melitus tipo 2 o el Síndrome X.

[0012] El tratamiento típico de los trastornos de glucosa incluyendo la diabetes melitus tipo 2 y el Síndrome X se enfoca en mantener el nivel de glucosa en sangre tan cercano a lo normal como sea posible e incluir dieta y ejercicio, y cuando sea necesario, tratamiento con agentes anti-diabéticos, insulina o una combinación de ambos. La diabetes melitus tipo 2 que no puede controlarse por manejo de dieta se trata con agentes anti-diabéticos orales incluyendo, pero no limitados a, sulfonilureas (por ejemplo, no limitadas a la primera generación: clorpropamida, tolazamida, tolbutamida; segunda generación: gliburida, glipizida; y tercera generación: glimepirida), biguanidas (por ejemplo, metformina), tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), inhibidores alfa glucosidasa (e.g., acarbosea miglitol), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), otros compuestos sensibles a la insulina, y /o otros agentes anti-obesidad (por ejemplo, orlistato o sibutramina). Para el Síndrome X, los agentes anti-diabéticos están combinados adicionalmente con agentes farmacológicos para el tratamiento de sus consiguientes comorbilidades (por ejemplo, anti-hipertensivos para hipertensión, agentes hipolipidémicos para hiperlipidemia).

[0013] Las terapias de primer nivel incluyen típicamente metformina y sulfonilureas así como tiazolidinedionas. La monoterapia de metformina es una opción de primer nivel, especialmente para tratar a los pacientes de diabetes tipo 2 que también son obesos y/o dislipidémicos. La falta de una respuesta apropiada a la metformina por lo general es seguida por tratamiento con metformina en combinación con sulfonilureas, tiazolidinedionas o insulina. La monoterapia sulfonilurea (incluyendo todas las generaciones de medicinas) es también una opción común de primer nivel. Otra opción de terapia de primer nivel puede ser las tiazolidinedionas. Los pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia oral antidiabética, reciben combinaciones de estos agentes. Cuando no se puede mantener el control glicémico solamente con antidiabéticos orales, se usa la terapia de insulina ya sea como monoterapia, o en combinación con agentes antidiabéticos orales. Estas mismas estrategias, de manera opcional en combinación con estrategias adicionales (por ejemplo, antihipertensivo) se pueden utilizar para el tratamiento del Síndrome X.

[0014] Los agentes antidiabéticos incluyen, pero no están limitados a:

(a) Las sulfonilureas, que aumentan la producción de insulina estimulando las células beta pancreáticas, y por tanto, actuando como secretagogos de insulina. El mecanismo de acción primario de las sulfonilureas es cerrar los canales ATP sensibles al potasio en la membrana de plasma de las células beta, iniciando una cadena de eventos que resulta en la liberación de insulina. Ejemplos adecuados de sulfonilureas incluyen, pero no están limitados a clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida y otros.

(b) Las meglitinidas, otra clase de secretagogos de insulina, que tienen un mecanismo de acción distinto al de las sulfonilureas. Ejemplos adecuados de meglitinidas incluyen, pero no están limitados a repaglinida.

(c) Los agentes que modifican la secreción de insulina tales como el Péptido similar al Glucagon-1 (GLP-1) y sus inhibidores, péptidos de glucosa insulínotropicos (GIP) y sus inhibidores, Exendin y sus inhibidores, e inhibidores de Dipeptil Proteasa (DPPIV).

5 (d) Biguanidas que disminuyen la producción de glucosa del hígado y aumentan el consumo de glucosa. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a metformina.

10 (e) Tiazolidinedionas, medicamentos sensibles a la insulina que disminuyen la resistencia de insulina en la periferia fortaleciendo los efectos de la insulina en los órganos y tejidos meta. Estos medicamentos unen y activan el receptor nuclear, el receptor gama activado por el proliferador peroxisomal (PPAR-gama) que aumenta la transcripción de genes específicos de respuesta a la insulina. Ejemplos adecuados de antagonistas PPAR-gama son los tiazolidinedionas que incluyen, pero no están limitados a rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, isaglitazona (conocido como MCC-555), 2-[2-[(2R)-4-hexilo-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazina-2-yl]etoxi]benzeno ácido acético, y similares. Además, los no-tiazolidinedionas también actúan como medicamentos sensibles a la insulina e incluyen, pero no están limitados a GW2570, y similares.

15 (f) Moduladores del receptor retinoid-X (RXR), también medicamentos sensibles a la insulina que incluyen, pero no están limitados a targeetin, 9-cis-ácido retinoico, y similares.

20 (g) Otros agentes sensibles a la insulina incluyen, pero no están limitados a INS-1, inhibidores PTP-1 B, inhibidores GSK3, inhibidores glicogeno fosforilasa, fructuosa-1, inhibidores 6-bisfosfatasa, y similares.

25 (h) Inhibidores alfa-glucosidasa que actúan para inhibir la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, aunque estos inhibidores retrasan la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen subsecuentemente en el intestino, reduciendo por tanto el pico de glucosa post-prandial. Algunos ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, acarbosa y miglitol.

30 (i) Las insulinas, incluyendo las insulinas de acción corta o regular, acción intermedia y acción larga, insulina inhalada e insulinas análogas tales como las moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia natural de aminoácidos. Estas insulinas modificadas pueden tener una aparición en escena más rápida y/o duración de acción más corta.

35 (j) Pequeñas moléculas imitaciones de insulina, incluyendo, pero no limitado a L-783281, TE-17411, y similares.

(k) Los inhibidores de glucosa co-transportadores que inhiben la reabsorción renal de la glucosa tales como T-1095, T-1095A, flORIZEN, y similares.

40 (l) Agonistas de amilina, que incluyen, pero no están limitados a pramlintida, y similares.

(m) Antagonistas de glucagon tales como AY-279955, y similares.

45 **[0015]** Además de agentes anti-diabéticos, las terapias pueden incluir tratamiento complementario con agentes anti-obesidad tales como orlistat, un inhibidor de lipasa pancreática que previene la descomposición y absorción de grasa; o sibutramina, un supresor de apetito e inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina en el cerebro. Otros agentes potenciales complementarios anti-obesidad incluyen, pero no están limitados a, supresores del apetito que actúan por medio de mecanismos adrenérgicos tales como benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropion, mazindol, sibutramina, fenilpropanolamina o, efedrina; agentes supresores del apetito que actúan por medio de mecanismos serotoninérgicos tales como quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina, o dexfenfluramina; agentes supresores del apetito actuando a través de mecanismos histaminérgicos (por ejemplo, miméticos de histamina, receptores moduladores H3); potenciadores del consumo de energía tales como los agonistas adrenérgicos beta-3 y estimuladores de la función de desacoplamiento de proteína; leptina y miméticos de leptina; antagonistas de neuropeptidos Y; moduladores receptores de melanocortina-1, 3 y 4; antagonistas de colecistoquinina; miméticos y análogos de péptido-1 similar a glucagon (GLP-1) (por ejemplo, Exendin); andrógenos (por ejemplo, dehidroepiandrosterona y derivados tales como etiocolandiona), testosterona, esteroides anabólicos (por ejemplo, oxandrolona), y hormonas esteroideas; antagonistas de receptor de galanina; agentes citocinas tales como factor neurotrófico ciliar; inhibidores de amilasa; agonistas/miméticos de enterostatina; antagonistas de orexina/hipocretina; antagonistas de urocortina; agonistas de bombesina; moduladores de proteína quinasa A; miméticos de factor de liberación de corticotropina; miméticos de transcripción de cocaína y anfetamina regulada; miméticos de peptina relacionados con calcitonina genética; e inhibidores de sintasa de ácido graso.

[0016] Permanece una necesidad de proporcionar un tratamiento efectivo para los trastornos relacionados con la glucosa tales como los niveles elevados de glucosa, la diabetes melitus tipo 2, el Síndrome X, y similares. También

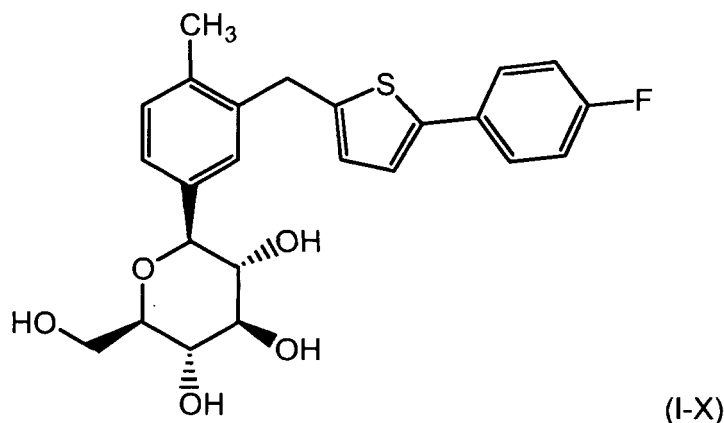
permanece una necesidad de proporcionar un tratamiento efectivo para los trastornos relacionados con la glucosa que también disminuyen o previenen el avance y/o desarrollo de la diabetes melitus tipo 2.

RESUMEN DEL INVENTO

[0017] Este invento está dirigido a la composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una tableta que comprende:

(a) un recubrimiento de liberación prolongada que contiene clorhidrato de metformina y un excipiente de liberación controlada que comprende una mezcla de dos carbomeros; y

(b) un recubrimiento de liberación inmediata que contiene una forma de himedrato cristalino de un compuesto de la fórmula (I-X)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] Este invento está dirigido adicionalmente a los métodos para la preparación de los compuestos farmacéuticos de este invento, como se describe con más detalle a continuación.

[0019] Este invento está dirigido adicionalmente a la composición del invento para su uso en los métodos de co-terapia para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprenden administrar a un sujeto que necesite el mismo, cualquiera de los compuestos farmacéuticos aquí descritos.

BREVE DESCRIPCION DE LAS IMAGENES

[0020]

Imagen 1 ilustra los perfiles de disolución medidos de metformina HCl, desde las composiciones de pastillas monocapa y bicapa preparados como se describe en el Ejemplo 1, comparado con 2 pastillas de GLUCOPHAGE® XR de 500 mg.

La imagen 2 ilustra los perfiles de disolución medidos de metformina HCl, desde pastillas bicapa preparadas según se describe en el Ejemplo 2 comparado con 1 y 2 tabletas de GLUCOPHAGE® XR de 500 mg.

La figura 3 ilustra los perfiles de disolución medidos para el compuesto de la fórmula (I-X), desde las pastillas bicapa preparadas como se describe en el Ejemplo 2.

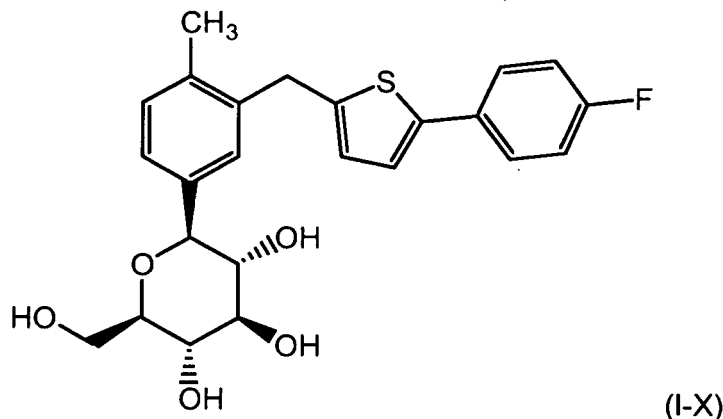
La imagen 4 ilustra los perfiles de disolución medidos de metformina HCl, desde pastillas bicapa preparadas según se describe en el Ejemplo 3 comparado con 1 tabletas de GLUCOPHAGE® XR de 500 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

[0021] Este invento está dirigido a la composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica es una pastilla que comprende

(a) un recubrimiento de liberación prolongada que contiene metformina o una sal farmacéuticamente aceptable en si, preferiblemente clorhidrato de metformina y un excipiente de liberación controlada que comprende una mezcla de dos carbomeros; y

(b) un recubrimiento de liberación inmediata que contiene una forma de himehidrato cristalino de un compuesto de la fórmula (I-X)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0022] El compuesto de la fórmula (I-X) muestra una actividad inhibitoria en contra del transportador de glucosa dependiente de sodio, tal como en el ejemplo, SGLT2. Los compuestos de la fórmula (I-X) se pueden preparar de acuerdo al proceso como se describe en Nomura, S. et al., Publicación de Patentes de estados Unidos, US 2005/0233988 A1, publicado 20 de octubre de 2005, el cual se incorpora para referencia a este texto. El compuesto de la fórmula (I-X) también se puede identificar como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4- fluorofenilo)-2-tienilmetil]benzeno.

[0023] En ciertos alcances preferentes, el compuesto de la fórmula (I-X) es la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de la fórmula (I-X), según se describe en WO 2008/069327, la información del cual se incluye aquí en su totalidad como referencia. El hemihidrato del compuesto de la fórmula (I-X) también se puede identificar como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4- fluorofenilo)-2-tienilmetil]benzeno hemihidrato.

[0024] La sal aceptada farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula (I-X) incluye, por ejemplo, una sal con un metal alquilo como litio, sodio, potasio, etc; una sal con un metal de tierra alcalino como calcio, magnesio, etc.; una sal con zinc o aluminio; una sal con una base orgánica amonio, cloro, dietanolamina, lisina, etilenediamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetilo)aminometano, N-metilo glucosamina, trietanolamina y dehidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidroiodico, ácido sulfurico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico como el ácido fórmico, ácido acetico, ácido propionico, ácido oxalico, ácido malonico, ácido succinico, ácido fumarico, ácido maleico, ácido láctico, ácido malico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanesulfonico, ácido etanesulfonico, ácido benzenesulfonico, etc.; o una sal con un ácido aminoacídico como el ácido aspartico, ácido glutamico, etc.

[0025] El compuesto de la fórmula (I-X) también incluye una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Además, los compuestos de la fórmula (I-X) incluyen una sal intramolecular, hidrato, solvato o polimorfismo del mismo.

[0026] La metformina, y más particularmente el clorhidrato de metformina, (también conocida por los nombres comerciales GLUCOPHAGE®, RIOMET®, FORTAMET®, GLUMETZA®, OBIMET®, y otros) es un medicamento oral anti-diabético del tipo de biguanidas. La metformina es una terapia de primera linea para la diabetes melitus Tipo 2, especialmente en personas con obesidad y sobrepeso. La dosis inicial común de metformina (por ejemplo, como tabletas de clorhidrato de metformina) en los Estados Unidos y algunos otros países, es de 500 mg dos veces al día, u 850 mg una vez al día, a la hora de los alimentos. La dosis diaria se puede aumentar en incrementos de 500 mg semanalmente u 850 mg cada 2 semanas, hasta un total de 2000 mg al día, en varias dosis. Los pacientes también pueden incrementar desde 500 mg dos veces al día a 850 mg dos veces al día después de 2 semanas. Para aquellos pacientes que requieren control glicémico adicional, la metformina puede darse hasta a una dosis máxima recomendada de por ejemplo, 2550 mg por día. Las dosis superiores a 2000 mg serán mejor toleradas si se proporcionan tres veces al día acompañadas de los alimentos. De preferencia, la metformina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo clorhidrato de metformina.

[0027] En la naturaleza y alcance, este invento está dirigido a la composición farmacéutica en donde la metformina o la sal farmacéuticamente aceptable en si misma es el clorhidrato de metformina. En otra naturaleza y alcance, el presente invento está dirigido a la composición farmacéutica en donde el clorhidrato de metformina está presente en una cantidad de dosis en el rango de unos 100 mg a unos 2000 mg, preferiblemente de unos 250 mg a unos 2000 mg, preferiblemente de unos 500 mg a unos 1000 mg, o cualquier cantidad o rango dentro de estos. En otra naturaleza y alcance, este invento está dirigido a la composición farmacéutica en donde el clorhidrato de metformina está presente en una cantidad de dosis seleccionada del grupo consistente en 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg, 1000 mg, 1700 mg y 2000 mg.

[0028] En otra naturaleza y alcance, este invento está dirigido a la composición farmacéutica donde el compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo está presente en una cantidad de dosis en el rango de cerca de 1 mg a unos 1000 mg, preferentemente de unos 10 mg a unos 500 mg, preferentemente de unos 25 mg a unos 500 mg, o cualquier cantidad o rango dentro de estos. En otra naturaleza y alcance, este invento está dirigido a la composición farmacéutica donde el compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo está presente en una cantidad de dosis en el rango de cerca de 25 mg a unos 300 mg, preferentemente seleccionado del grupo consistente en 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 500 mg.

[0029] En otra naturaleza y alcance, este invento está dirigido a una tableta bicapa que comprende:

(a) una capa de liberación prolongada compuesta por metformina o una sal farmacéuticamente aceptable (preferentemente clorhidrato de metformina); donde la metformina o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo está presente en una cantidad de dosis en el rango de unos 100 mg a unos 2000 mg, preferentemente de unos 500 mg a cerca de 1000 mg, o cualquier cantidad o rango dentro de estos; y

(b) una capa de liberación inmediata compuesta por un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo; donde el compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo está presente en una cantidad en el rango de 1 mg a cerca de unos 1000 mg, o cualquier cantidad o rango dentro de esto (preferentemente, en una cantidad en el rango de o cerca de 10 mg a unos 500 mg, o cualquier cantidad o rango dentro de esto, de preferencia en una cantidad en el rango de o cerca de los 50 mg a unos 500 mg, o cualquier cantidad o rango dentro de estos.

[0030] En ciertas naturalezas y alcance, este invento está dirigido a una composición farmacéutica, preferiblemente una forma de dosis oral sólida, de preferencia una pastilla, de preferencia una pastilla bicapa que incluye (a) un recubrimiento de liberación prolongada que contiene clorhidrato de metformina; y (b) un recubrimiento de liberación inmediata que comprende un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo.

[0031] En otra naturaleza y alcance, este invento está dirigido a la composición de una pastilla bicapa (a) un recubrimiento de liberación prolongada que contiene metformina HCl y (b) un recubrimiento de liberación inmediata que comprende una forma cristalina hemihidratada del compuesto de la fórmula (I-X).

[0032] En una naturaleza y alcance, este invento está dirigido a la composición farmacéutica que incluye (a) un recubrimiento de liberación prolongada que contiene clorhidrato de metformina; y (b) un recubrimiento de liberación inmediata que comprende un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo; y en donde el recubrimiento de liberación prolongada y el recubrimiento de liberación inmediata cada uno incluye uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, como se describe más detalladamente a continuación.

[0033] Los excipientes aceptados farmacéuticamente incluyen, pero no están limitados a desintegrantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes osmóticos, colorantes, plastificantes, recubrimientos y similares. De manera más particular, los excipientes farmacéuticos adecuados comprenden uno o más de los siguientes: (i) diluyentes como lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón y similares; (ii) aglutinantes como polivinilpirrolidona (como POVIDONE), metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa (como METHOCEL™ E-5), y similares; (iii) desintegrantes tales como glicolate de almidón de sodio, croscamelosa sódica, crospovidona y similares; (iv) agentes humectantes como surfactantes, como lauril estearato de sodio, polisorbato 20, y similares; (v) lubricantes como estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, talco, y similares; (vi) promotores de flujo o deslizantes tales como dióxido coloidal de silicón, talco o similares; y otros excipientes que pueden ser útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas. Se pueden encontrar excipientes farmacéuticos adecuados adicionales y sus propiedades en textos tales como el Manual de Excipientes Farmacéuticos, Editado por R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller, Cuarta Edición (Publicado por Pharmaceutical Press, una División de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña).

[0034] Los rellenos o diluyentes para uso en composiciones farmacéuticas de este invento incluyen rellenos o diluyentes usados comúnmente en la formulación de farmacéuticos. Ejemplos de rellenos o diluyentes para usar de acuerdo con este invento incluyen, pero no están limitados a azúcares tales como lactosa, dextrosa, glucosa, sucrosa, celulosa, almidones y derivados de carbohidratos, polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina),

poliols (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas, carbonatos de calcio, carbonatos de magnesio, celulosa microcristalina, combinaciones dentro de los mismos, y similares. En ciertas naturalezas y alcance preferidos el relleno o diluyente es lactosa, celulosa microcristalina o una combinación de las mismas. Algunos tipos de celulosa microcristalina son adecuadas para el tipo de fórmulas aquí descritas, por ejemplo, celulosa microcristalina elegida de un grupo que consiste en tipos de Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301, y otros tipos de celulosa microcristalina, tales como la celulosa microcristalina silicificada. Algunos tipos de lactosa son adecuados para usar en las fórmulas aquí descritas, por ejemplo, lactosa seleccionada del grupo que incluye la lactosa anhidra, lactosa monohidrata, lactosa de flujo rápido, lactosa anhidra directamente comprimible, y lactosa monohidrata modificada.

[0035] Los aglutinantes para usar en las composiciones farmacéuticas de este invento incluyen aglutinantes comúnmente usados en la formulación de farmacéuticos. Ejemplos de aglutinantes para usar de conformidad con este invento incluyen, pero no están limitados a, derivados de celulosa (incluyendo hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa y sodio carboximetil celulosa), glicol, sucrosa, dextrosa, jarabe de maíz, polisacáridos (incluyendo acacia, targacant, goma guar, alginatos y almidón), fécula de maíz, almidón pregelatinizado, fécula de maíz modificada, gelatina, polivinilpirrolidona, polietileno, polietileno glicol, combinaciones entre los mismos y similares.

[0036] Desintegrantes para uso en las composiciones farmacéuticas de este invento incluyen los desintegrantes comúnmente usados en las formulaciones de farmacéuticos. Ejemplos de desintegrantes para usar de conformidad con este invento incluyen, pero no están limitados a, almidones y almidones reticulados, celulosas y polímeros, combinaciones entre los mismos y similares. Los desintegrantes representativos incluyen celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido alginico, sodio alginato, crospovidona, celulosa, agar y gomas relacionadas, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz, almidón de papa, glicolato de almidón de sodio, Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa, ácido alginico, combinaciones de goma de guar en sí misma, y similares.

[0037] Lubricantes, glidantes o agentes anti-compactantes para usar en las composiciones farmacéuticas de este invento incluye lubricantes, glidantes y agentes anti-compactantes comúnmente usados en la formulación de farmacéuticos. Ejemplos para el uso de conformidad con este invento incluyen, pero no están limitados a carbonato de magnesio, laurilsulfato de magnesio, silicato de calcio, talco, vapor de dióxido de silicón, combinaciones en los mismos, y similares. Otros lubricantes útiles incluyen, pero no están limitados a estereato de magnesio, estearato de calcio, ácido estearico, fumarato de estearil sódico, glicol polietileno, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, benzoato de sodio, dióxido de silicón coloidal, óxido de magnesio, silicato de magnesio, aceite mineral, aceites vegetales hidrogenados, ceras, gliceril behenato, glicol polietileno, y combinaciones en si y similares.

[0038] Los surfactantes para el uso en composiciones farmacéuticas como en este invento incluyen surfactantes comúnmente usados en la formulación de farmacéuticos. Ejemplos de surfactantes para usar de conformidad con este invento incluyen, pero no están limitados a surfactantes iónicos y no iónicos o agentes húmedos comúnmente usados en la formulación de farmacéuticos, tales como el aceite de castor etoxilado, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, éster de sorbitán de ácido graso, poloxameros, ésteres de sorbitán polioxietileno de ácido graso, derivados de polioxietileno, monoglicéridos o derivados de etoxilados en sí, diglicéridos o derivados de polioxietileno en si, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido cólico o sus derivados en si, lecitinas, fosfolípidos, combinaciones en si, y similares.

[0039] Otros polímeros comunes los cuales pueden ser usados como excipientes en las composiciones farmacéuticas en este invento incluyen, pero no están limitados a, metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), metil hidroxietilcelulosa (MHEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC), y similares. Estos polímeros, ya sea solos o en varias combinaciones, pueden servir para varios propósitos, pero no estar limitados a controlar la liberación del compuesto de las formulaciones en este invento.

[0040] Las composiciones farmacéuticas aquí difundidas pueden también incluir agentes antioxidantes y quelantes. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden incluir butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo (PG), metabisulfito de sodio, ascorbil palmitato, metabisulfito de potasio, EDTA de disodio (ácido etilenoediamina tetraacetico; también conocido como edentato disódico), EDTA, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido cítrico monohidrato, y sulfito de sodio.

[0041] Las composiciones farmacéuticas aquí presentadas pueden incluir además uno o más reguladores de flujo (deslizantes). Los reguladores de flujo pueden estar presentes en polvos o granulados y se mezclan para aumentar la fluidez de la composición durante la manufactura, particularmente en la preparación de pastillas fabricadas por presión de polvos o granulados. Los reguladores de flujo que pueden emplearse incluyen, pero no están limitados a, dióxido de silicón altamente disperso (Aerosil) o almidón seco.

[0042] Las composiciones de las pastillas de este invento pueden incluir además un recubrimiento. Algunos recubrimientos adecuados son los polímeros de formación de capas como, por ejemplo, aquellos del grupo de los derivados de celulosa, dextrinas, almidones, gomas naturales, tales como, por ejemplo, la goma arábiga, xantanos, alginatos, alcohol polivinílico, polimetacrilatos y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, Eudragit®, que se puede aplicar a la pastilla o soluciones por medio de varios métodos farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, película de recubrimiento. El recubrimiento es por lo común aplicado a soluciones/suspensiones que, además de cualquier polímero de formación de película presente, pueden incluir uno o más adyuvantes, como los hidrofiliseros, plastificantes, sulfatantes, tintes y pigmentos blancos, como, por ejemplo, dióxido de titanio.

[0043] Una persona capacitada reconocerá inmediatamente que los excipientes aceptados farmacéuticamente son seleccionados de manera que sean compatibles con otros excipientes y no se unan con otros compuestos de medicamento(s) (ingrediente(s) activo(s)) u ocasionen degradación del medicamento.

[0044] En ciertas naturalezas y alcances de este invento, la composición farmacéutica de preferencia incluye entre el 5% y el 50% por peso de diluyentes (relativo al peso total de la pastilla o cualquier recubrimiento de liberación prolongada individual o de liberación inmediata), más preferentemente entre el 5% y el 25% por peso de diluyente, de preferencia cerca del 7% del diluyente.

[0045] En ciertas naturalezas y alcances de este invento, la composición farmacéutica de preferencia incluye entre el 1% y el 10% por peso de aglutinantes (relativo al peso total de la pastilla o cualquier liberación prolongada individual o recubrimiento de liberación inmediata), más preferentemente entre el 3% y el 5% por peso de aglutinante, de preferencia cerca del 4% del aglutinante.

[0046] En ciertas naturalezas y alcances de este invento, la composición farmacéutica de preferencia comprende entre el 1% y cerca del 10% por peso del desintegrante (relativa al peso total de la pastilla o cualquier recubrimiento de liberación prolongada individual o liberación inmediata), más preferentemente entre cerca del 2% y 5% del peso del desintegrante, de preferencia dentro del 3% del desintegrante.

[0047] En naturalezas y alcances adicionales de este invento, la composición farmacéutica preferentemente incluye entre cerca del 0% y hasta el 5% por peso del agente humectante (relativo al peso total de la pastilla o cualquier recubrimiento de liberación prolongada individual o liberación inmediata), más preferentemente entre cerca del 0.1% y cerca del 2% por peso del agente humectante, más preferentemente cerca del 0.3% del agente humectante.

[0048] En naturalezas y alcances adicionales de este invento, la composición farmacéutica de preferencia comprende entre el 0% y cerca del 3% por peso del lubricante (relativa al peso total de la pastilla o cualquier recubrimiento de liberación prolongada individual o liberación inmediata), más preferentemente entre cerca del 0.1% y 2% del peso del lubricante, de preferencia dentro del 0.5% del lubricante.

BICAPA / FORMULA BICAPA

RECUBRIMIENTO DE LIBERACION INMEDIATA:

[0049] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación inmediata incluye un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en sí misma, preferentemente en una cantidad en el rango entre los 50 mg y hasta los 500 mg, o cualquier cantidad o rango en sí mismo, más preferentemente en una cantidad en el rango de cerca de 100 mg a unos 300 mg, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, más preferentemente, en una cantidad de cerca de 50 mg o cerca de 150 mg. En una naturaleza y alcance de este invento, el compuesto de la fórmula (I-X), está presente como su hemihidrato correspondiente, y además está presente en una cantidad en el rango entre 50 mg y hasta 500 mg, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferiblemente en una cantidad en el rango entre 100 mg y cerca de 300 mg, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo. Preferiblemente en una cantidad de unos 51 mg, cerca de 102 mg, cerca de 153 mg, cerca de 204 mg, o cerca de 306 mg, más preferentemente cerca de 51 mg o cerca de 153 mg. Una persona capacitada reconocerá que dentro de la composición de la fórmula (I-X) está presente como su hemihidrato correspondiente, la cantidad del compuesto de 1-(α -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilmetil] benzeno hemihidrato se ajusta para proporcionar la cantidad equivalente deseada de 1-(α -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilmetil]benzeno. Entonces, por ejemplo, cerca de 153 mg de 1-(α -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilmetil]benzeno hemihidrato se usa para proporcionar una composición que incluye cerca de 150 mg de 1-(α -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilmetil]benzeno. En otra naturaleza o alcance de este invento, el recubrimiento de liberación inmediata también incluye uno o más de los siguientes componentes / excipientes adicionales:

(a) uno o más rellenos, (b) uno o más aglutinantes, (c) uno o más desintegrantes y / o (d) uno o más lubricantes.

[0050] RELLENO: En una naturaleza y alcance de este invento, el relleno (en el recubrimiento de liberación inmediata) es celulosa micro cristalina, lactosa anhidra o una mezcla de lo mismo. En otra naturaleza y alcance de este invento, el relleno está presente en una cantidad en el rango de cerca del 25% por peso a cerca del 55% por peso (relativo al peso total del recubrimiento de liberación inmediata), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente en una cantidad en el rango de cerca del 35% por peso a cerca del 45% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia en una cantidad de cerca del 40% por peso.

[0051] AGLUTINANTE: En una naturaleza y alcance de este invento, el aglutinante (en el recubrimiento de liberación inmediata) es hidroxipropilcelulosa. En otra naturaleza y alcance de este invento, el aglutinante está presente en una cantidad en el rango de cerca del 1 % por peso a cerca del 5% por peso (relativo al peso total del recubrimiento de liberación inmediata), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente en una cantidad en el rango de cerca del 2% por peso a cerca del 4% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia en una cantidad de cerca del 3% por peso.

[0052] DESINTEGRANTE: En una naturaleza y alcance de este invento, el desintegrante (en el recubrimiento de liberación inmediata) es croscamelosa de sodio. En otra naturaleza y alcance de este invento, el desintegrante está presente en una cantidad en el rango de cerca del 2% por peso a cerca del 10% por peso (relativo al peso total del recubrimiento de liberación inmediata), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente en una cantidad en el rango de cerca del 4% por peso a cerca del 7.5% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia en una cantidad de cerca del 6% por peso.

[0053] LUBRICANTE: En una naturaleza y alcance de este invento, el lubricante (en el recubrimiento de liberación inmediata) es estearato de magnesio. En otra naturaleza y alcance de este invento, el lubricante está presente en una cantidad en el rango de cerca del 0.1 % por peso a cerca del 2% por peso (relativo al peso total del recubrimiento de liberación inmediata), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente en una cantidad en el rango de cerca del 0.5% por peso a cerca del 1 % por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia en una cantidad de cerca del 0.75% por peso.

[0054] DISOLVENTE: En una naturaleza y alcance del este invento, el recubrimiento de liberación inmediata muestra un nivel de disolución (según medido por aparatos USP I, velocidad de rotación de 200 rpm, 900 mL 0.5% POLISORBATO 20 en agua) o mayor que o igual a 60% del compuesto de la fórmula (I-X) liberada en 45 minutos, preferiblemente mayor que o igual a cerca del 75% del compuesto de la fórmula (I-X) liberada en 45 minutos, de preferencia mayor que o igual a cerca del 90% del compuesto de la fórmula (I-X) liberado en 45 minutos, de preferencia mayor que o igual a cerca del 98% del compuesto de la fórmula (I-X) liberada dentro de 45 minutos.

RECUBRIMIENTO DE LIBERACION PROLONGADA:

[0055] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación inmediata incluye un gránulo de fase interna que incluye hidrocloreto de metformina y uno o más excipientes aceptados farmacéuticamente (de preferencia un aglutinante); y una fase extragranular que comprende uno o más excipientes aceptados farmacéuticamente (y preferentemente no contienen hidrocloreto de metformina). En otra naturaleza y alcance, el recubrimiento de liberación prolongada incluye una mezcla de compresión, cuya mezcla de compresión es el producto de la combinación del granulado de fase interna y la fase extra-granular.

[0056] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada incluye hidrocloreto de metformina y uno o más excipientes adecuados aceptados farmacéuticamente. En otra naturaleza y alcance, el recubrimiento de liberación prolongada comprende un gránulo de fase interna que incluye metformina HCl; donde el gránulo de fase interna se mezcla con uno o más excipientes adecuados (como parte de una fase extra-granular) para evitar una mezcla de compresión. En otra naturaleza y alcance de este invento, el gránulo de fase interna además incluye uno o más aglutinantes. En una naturaleza y alcance de este invento, el gránulo de fase interna incluye metformina HCl e hidroxipropilmetilcelulosa. En otra naturaleza y alcance de este invento, la fase extra-granular incluye uno o más de los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables: (a) uno o más aglutinantes, (b) uno o más excipientes de control de liberación, (c) uno o más rellenos, (d) uno o más reguladores de flujo (o glidantes) y / (e) uno o más lubricantes. De preferencia, la fase extra-granular incluye uno o más excipientes de control de liberación.

[0057] GRANULO DE FASE INTERNA: En una naturaleza y alcance de este invento, el gránulo de fase interna incluye hidrocloreto de metformina y uno o más aglutinantes, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa, y opcionalmente uno o más rellenos. De preferencia, el aglutinante está presente en una cantidad en el rango de cerca de 1% a cerca del 10% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, (relativo al peso del hidrocloreto de metformina presente en el gránulo de fase interna), de preferencia, en una cantidad en el rango de cerca del 1% a cerca del 4% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia en una cantidad en el rango entre 1.5% a cerca del 2% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo.

[0058] FASE EXTRA-GRANULAR: En otra naturaleza y alcance de este invento, la fase extra-granular incluye uno o más de los siguientes componentes / excipientes: (a) uno o más excipientes de control de liberación, (b) uno o más aglutinantes, (c) uno o más rellenos, (d) uno o más reguladores de flujo y (e) uno o más lubricantes. En otra naturaleza y alcance de este invento, la fase extra-granular está presente en una cantidad en el rango entre 30% y cerca del 75% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro de esto (relativo al peso del gránulo de fase interna), preferentemente en una cantidad en el rango de o cerca del 50% a cerca del 65% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro de esto, de preferencia en una cantidad en el rango de o cerca del 57% a cerca del 61% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro de estos. (Una persona capacitada reconocerá que la cantidad de cerca del 57% por peso relativa al peso del gránulo de fase interna corresponde a una cantidad de cerca del 36% por peso relativo al peso total del recubrimiento de liberación prolongada). En una naturaleza y alcance de este invento, la fase extra-granular se presenta en un radio relativo al gránulo de fase interna en el rango de cerca de 12:1 a cerca de 1:6 o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente dentro del radio de cerca de 5:1 a cerca de 1:5 o cualquier cantidad o rango dentro del mismo; de preferencia en un radio en el rango de cerca de 2.5:1 a cerca de 1:2.5 o cualquier cantidad o rango dentro del mismo.

[0059] EXCIPIENTE DE CONTROL DE LIBERACION: En una naturaleza y alcance de este invento, el o los excipientes de control de liberación (en la fase extra-granular del recubrimiento de liberación prolongada) es uno o más polímeros (donde los polímeros incluyen, pero no están limitados a carbopolímeros e hipomelosa, y similares), de preferencia uno o más carbómeros. Preferentemente, uno o más de los excipientes de control de liberación es una mezcla de carbopolímeros e hidromelosa. En otra naturaleza y alcance de este invento, uno o más excipientes de control de liberación están presentes en una cantidad en el rango de cerca del 10% a cerca del 35% por peso (relativo al peso del peso total de (la mezcla de compresión de liberación prolongada), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente en una cantidad en el rango de cerca del 15% a cerca del 28% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia en una cantidad de cerca del 28% por peso.

[0060] En una naturaleza y alcance de este invento el o los excipientes de control de liberación en la fase extra-granular son una mezcla de dos carbopolímeros, donde los dos carbopolímeros están presentes en casi la misma cantidad (por ejemplo, como una mezcla de 50/50). En otra naturaleza y alcance de este invento, el o los excipientes de control de liberación en la mezcla de fase extra-granular son una combinación de dos carbopolímeros donde los dos carbopolímeros están presentes en un radio de w/w o cerca de 3:1. En otra naturaleza y alcance de este invento, el o los excipientes de control de liberación en la fase extra-granular son una combinación de dos carbopolímeros, y una hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular (HPMC). En otra naturaleza y alcance de este invento, los excipientes de control de liberación en la fase extra-granular son una combinación de dos carbopolímeros, donde los dos carbopolímeros están presentes en un radio de cerca de 1:1 y HPMC de alto peso molecular. En una naturaleza y alcance de este invento, el radio del HPMC al o a los carbopolímeros está en el rango de cerca de 1:1 a 3:1 o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia, el radio está en el rango de cerca de 1.6:1 a cerca de 2.5:1 o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, el radio es cerca de 1.9:1.

[0061] HPMC EN FASE EXTRA-GRANULAR: En otra naturaleza y alcance de este invento, la fase extra-granular incluye además hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En otra naturaleza y alcance de este invento, el HPMC en la fase extra-granular está presente en una cantidad en el rango cercano a 25% a un 75% por peso (relativo al peso de la fase extra-granular), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente en una cantidad en el rango de cerca del 45% por peso a cerca del 65% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia en una cantidad de cerca del 55% por peso. En otra naturaleza y alcance de este invento, la hidroxipropilmetilcelulosa es una celulosa hidroxipropilmetilo de alto peso molecular y está presente en una cantidad en el rango de cerca de 20% a cerca de 30% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferiblemente en una cantidad de cerca del 25% por peso.

[0062] En otra naturaleza y alcance de este invento, la fase extra-granular incluye uno o más de los siguientes polímeros reticulares. En otra naturaleza y alcance de este invento, el polímero lineal es HPMC, preferiblemente un HPMC de o cualquier cantidad o rango dentro de esto, de preferencia en una cantidad en el rango de o cerca del 0.8% a cerca del 1.1 % por peso, o cualquier cantidad o rango dentro de estos.

[0066] DISOLUCIÓN: **[0055]** En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada muestra un nivel de alto peso molecular. En otra naturaleza y alcance de este invento, el polímero reticular es uno o más carbopolímeros. Preferentemente, el o los carbopolímeros es una mezcla de dos carbopolímeros.

[0063] RELLENO: En una naturaleza y alcance de este invento, el relleno (en la fase extra-granular) es celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina o una mezcla de ambas. En otra naturaleza y alcance de este invento, el relleno está presente en el rango de o cerca de 10% a cerca de 40% por peso (relativo al peso de la fase extra-granular), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, más preferentemente en una cantidad en el rango de o cerca de 15% a cerca de 25% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, más preferentemente en una cantidad o cerca de 20.5% por peso. En otra naturaleza y alcance de este invento, el relleno (en la fase extra-

granular) es una mezcla de una celulosa microcristalina silicificada y celulosa microcristalina y está presente en una cantidad en el rango de cerca de 50% a cerca de 75% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferiblemente en una cantidad de cerca del 55% a cerca de 65% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, más preferentemente en una cantidad cerca a 61 %.

[0064] REGULADOR DE FLUJO (o GLIDANTE): En una naturaleza y alcance de este invento, el regulador de flujo (en la fase extra-Granular) es una sílica anhídrida coloidal. En otra naturaleza y alcance de este invento, el regulador de flujo está presente en una cantidad en el rango cercano a 0.1 % a un 2.5% por peso (relativo al peso de la fase extra-granular), o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, preferentemente en una cantidad en el rango de cerca del 0.5% a cerca del 1.5% por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, más preferentemente en una cantidad en el rango de cerca de 0.8% a cerca de 1.1 % por peso, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo.

[0065] LUBRICANTE: En una naturaleza y alcance de este invento, el lubricante (en la fase extra-granular) es estearato de magnesio. En otra naturaleza y alcance de este invento, el lubricante está presente en la cantidad o rango de o cerca de 0.1 % por peso a cerca de 3% por peso (relativo al peso de la fase extra-granular), o cualquier cantidad o rango dentro de esto, preferiblemente en una cantidad en el rango de o cerca del 0.4% por peso a cerca del 2% por peso, disolución, medido por un Aparato II (Paddle) a 100 rpm, medido por 1,000 mL 0.05M tapón fosfato pH 6.8, usando una pesa de plomo (correspondiente al método de prueba USP n°8), de cerca de 25% a cerca de 45% de la metformina liberada después de 1 hora; de cerca del 50% a cerca del 70% de la metformina liberada después de 3 horas; y por lo menos el 80% de la metformina liberada después de 10 horas.

[0067] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada muestra un nivel de disolución, medido por un Aparato II (Paddle) a 100 rpm, medido por 1,000 mL 0.05M tapón fosfato pH 6.8, usando una pesa de plomo (correspondiente al método de prueba USP n°8), de cerca de 20% a cerca de 40% de la metformina liberada después de 1 hora; de cerca del 30% a cerca del 50% de la metformina liberada después de 2 horas; de cerca del 65% al 85% de la metformina liberada después de 6 horas, y por lo menos el 85% de la metformina liberada después de 10 horas.

[0068] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación inmediata incluye (a) el compuesto de la fórmula (I-X) en una forma hemihidratada cristalina, en una cantidad de unos 153 mg; (b) celulosa microcristalina, en una cantidad de cerca de 59 mg; (c) lactosa anhidratada en una cantidad de unos 59 mg; (d) croscamelosa de sodio en una cantidad de unos 18 mg; (e) hidroxipropilcelulosa en una cantidad de unos 9 mg; y (f) estearato de magnesio en una cantidad de unos 2.2 mg.

[0069] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación inmediata comprende (a) el compuesto de la fórmula (I-X) en una forma hemihidratada cristalina, en una cantidad de unos 51 mg; (b) celulosa microcristalina, en una cantidad de cerca de 20 mg; (c) lactosa anhidratada en una cantidad de unos 20 mg; (d) croscamelosa de sodio en una cantidad de unos 6 mg; (e) hidroxipropilcelulosa en una cantidad de unos 3 mg; y (f) estearato de magnesio en una cantidad de unos 0.74 mg.

[0070] En otra naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada incluye (a) un granular de fase interna compuesto por metformina HCl en una cantidad de unos 500 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 5mPa.s en una cantidad de unos 7.5 mg; y (b) una fase extra-granular que incluye CARBOMERO 971 P en una cantidad de cerca de 78 mg; CARBOMERO 71 G en una cantidad de unos 26 mg; e hidroxipropilmetilcelulosa 100,000 mPa.s en una cantidad de cerca de 195 mg.

[0071] En otra naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada incluye (a) un granular de fase interna que comprende metformina HCl en una cantidad de unos 500 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 5mPa.s en una cantidad de unos 7.5 mg; y (b) una fase extra-granular que incluye CARBOMERO 971 P en una cantidad de cerca de 78 mg; CARBOMERO 71 G en una cantidad de unos 26 mg; e hidroxipropilmetilcelulosa 100,000 mPa.s en una cantidad de cerca de 195 mg; celulosa microcristalina silicificada en una cantidad de unos 448 mg; celulosa microcristalina en una cantidad de unos 32.5 mg; sílica anhídrida coloidal en una cantidad de unos 6.5 mg; y estearato de magnesio en una cantidad de unos 6.5 mg.

PREPARACION

[0072] Este invento está dirigido a procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas como se describe aquí, preferentemente a procesos para la preparación de compuestos de pastillas bicapa como se describe aquí. En una naturaleza y alcance, este invento está dirigido a la preparación de una pastilla bicapa, en donde la misma comprende (a) un recubrimiento de liberación prolongada que incluye hidrocloreto de metformina y (b) un recubrimiento de liberación inmediata que comprende un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si misma, de preferencia una forma de hemihidrato cristalino del compuesto de la fórmula (I-X).

[0073] En una naturaleza y alcance de este invento, este está dirigido a un proceso para la preparación de una pastilla bicapa según se describe aquí que incluye (a) preparara una mezcla de compresión para el recubrimiento de liberación prolongada (incluyendo metformina HCl) y oprimiendo la mencionada mezcla comprimida para formar un recubrimiento de la pastilla; (b) preparar gránulos del recubrimiento de liberación inmediata (incluyendo el compuesto de la fórmula (I-X)) y comprimir los mencionados gránulos junto con el recubrimiento de la pastilla preformado comprimiendo la metformina HCl para formar una pastilla bicapa. De preferencia, la pastilla bicapa está recubierta de acuerdo a los métodos conocidos.

[0074] En otra naturaleza y alcance, este invento está dirigido a un proceso para la preparación de la pastilla bicapa que comprende

(a) preparar un gránulo de fase interna que incluya hidrocloreuro de metformina y una nueva hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular;

(b) mezclando el gránulo de fase interna con uno o más carbopolímeros y una hidroxipropilmetilcelulosa para evitar una mezcla de compresión;

(c) oprimiendo la mezcla de compresión para evitar un primer recubrimiento de la pastilla;

(d) preparar un gránulo de un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si mismo y uno o más excipientes;

(e) comprimiendo el gránulo con el primer recubrimiento de la pastilla, para evitar una pastilla bicapa; y

(f) recubriendo de manera opcional la pastilla bicapa.

[0075] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación inmediata está preparado mientras los gránulos de los componentes deseados, en especial al mezclar el componente de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptada en si con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptados, por ejemplo con uno o más rellenos, uno o más desintegrantes, uno o más aglutinantes y / o uno o más lubricantes, para evitar gránulos; cuyos gránulos son revisados de manera opcional a través de una rejilla de red seleccionada adecuadamente. Los gránulos son entonces prensados de preferencia, de acuerdo con los métodos conocidos para formar un recubrimiento en forma de la pastilla.

[0076] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada está preparado con una mezcla comprimida, en donde la mezcla comprimida está preparada añadiendo un gránulo de fase interna con una fase extra-granular. En otra naturaleza y alcance de este invento, el gránulo de fase interna contiene el ingrediente activo, de preferencia metformina HCl. En una naturaleza y alcance de este invento, la fase extra-granular contiene uno o más excipientes que proporcionan las características de liberación prolongada del recubrimiento de liberación prolongada.

[0077] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada se prepara de acuerdo a los siguientes pasos:

PASO A: mezcle hidrocloreuro de metformina y opcionalmente, un aglutinante, de acuerdo a métodos conocidos, para evitar un granulado de fase interna;

PASO B: monitorear de manera opcional el mencionado gránulo de fase interna por medio de una pantalla de red seleccionada adecuadamente;

PASO C: mezclar los componentes extra-granulares (de preferencia, uno o más excipientes de control de liberación, uno o más rellenos, y / o uno o más reguladores de flujo) y el granulado de fase interna preparado en el PASO A, para formar una mezcla no lubricada;

PASO D: mezclar el lubricante con la mezcla no lubricada para evitar la compresión de mezcla; y

PASO E: oprimir la mezcla de compresión para formar un recubrimiento de la pastilla.

[0078] TAMAÑO DE LA PASTILLA: En una naturaleza y alcance de este invento, la composición farmacéutica (de preferencia la forma de dosis oral sólida, más preferentemente la pastilla bicapa que incluye (a) un recubrimiento de liberación prolongada que contiene hidrocloreuro de metformina y (b) recubrimiento de liberación inmediata que incluye un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si está presente en un peso total de menos de 2,000 mg, de manera que pueda estar lista para ser tragada por el paciente. De preferencia, la pastilla

está presente en un peso total en el rango de cerca de 500 mg a 2000 mg, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, más preferentemente, en un peso total en el rango de o cerca de los 800 mg y hasta 2000 mg, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo.

[0079] El recubrimiento de liberación prolongada e inmediata de las composiciones farmacéuticas de este invento pueden ser además comparadas de acuerdo a métodos conocidos y utilizando procesos y equipos conocidos, según se presenta, por ejemplo, en Ciencias Farmacéuticas, Remington, 17a. Edición., pags. 1585-1594 (1985); manual de Ingenieros Químicos, Perry, Edición., pags. 21-13 to 21-19 (1984); Diario de Ciencias Farmacéuticas, Parrot, Vol. 61, No. 6, págs. 813-829 (1974); e Ingeniero Químico, Hixon, pags. 94-103 (1990).

[0080] Fabricar los gránulos / partículas para la liberación inmediata de las composiciones farmacéuticas de este invento podrán realizarse, por ejemplo, por trituración, que produce el tamaño deseado del ingrediente activo y el tamaño deseado que acompañe cualquier excipiente(s) farmacéuticamente aceptado(s). Algunos medios adecuados para producir las partículas deseadas incluyen, pero no están limitados a, granulación, tinte en spray, tamizado, liofilización, aplastamiento, molienda, molinos de chorro, micronización y picado para producir el tamaño de partícula deseado. El proceso se puede realizar con equipo de reducción de tamaño, tal como los molinos micropulverizadores, un molino de pulido, un molido de rodillo, un molino de martillo, un molino de desgaste, un molino de persecución, un molino de esfera, un molino de esfera vibratoria, un molino de impacto pulverizado, un pulverizador centrífugo, una trituradora gruesa y una trituradora delgada. El tamaño de la partícula se puede obtener por medio de evaluación, incluyendo una rejilla estacionaria, una rejilla plana, una rejilla vibratoria, una rejilla revolvente, una rejilla agitadora, una rejilla oscilatoria y una rejilla recíproca.

[0081] En una naturaleza y alcance, la liberación inmediata de las composiciones farmacéuticas de este invento se puede manufacturar de acuerdo con, por ejemplo, la técnica de granulado húmedo. En la técnica de granulado húmedo, las partículas sólidas se humedecen y unen por medio de una solución aglutinante que consiste esencialmente en un solvente granulado, por lo general un aglutinante, y otros ingredientes opcionales. Por lo general la medicina o ingrediente activo (por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I-X) o la sal farmacéuticamente aceptable en sí mismo) está granulada como partículas sólidas juntas con (o sin) excipientes sólidos, o está parcialmente disuelta en una solución aglutinante. Las partículas sólidas pueden mezclarse por medio de agitación mecánica (mezcladora de alto o bajo cizallamiento) o fluidizadas por gas (como en una cama de granulación de fluidos). El fluido granulado se añade hasta que se consigue una mezcla húmeda, cuya masa húmeda es entonces tamizada a través de una rejilla predeterminada y secada en una cama secadora de fluidos. La mezcla se seca por aproximadamente 18 a 24 horas a una temperatura en el rango de los 24°C a los 35°C en un horno de aire forzado. Los gránulos secos son entonces medidos, de acuerdo a métodos conocidos. Los gránulos se muelen entonces. Después, el estearato de magnesio u otro lubricante adecuado (si se desea) y otros materiales excipientes (según sea necesario) se añaden a la granulación, y la granulación se coloca en una vasija de molido mezclada en la vasija y molida por 10 minutos. La composición resultante se presiona en una capa, por ejemplo, una prensa Manesty® o una prensa Korsch LCT. En un ejemplo, la velocidad de la se fija en 15 rpm y la carga máxima se fija en cerca de 4 toneladas.

[0082] En otra naturaleza y alcance de este invento, el ingrediente activo y otros excipientes farmacéuticamente aceptados comprendiendo ya sea el recubrimiento de liberación prolongada o liberación inmediata, de la composición de este invento se pueden mezclar y pensar en un recubrimiento sólido. El recubrimiento posee dimensiones que corresponden a dimensiones internas del área del recubrimiento que ocupa en la forma de la dosis. El ingrediente activo y otros excipientes farmacéuticamente aceptables también pueden mezclarse con un solvente y combinarse en una forma sólida o semisólida por métodos convencionales, tales como molienda en molinos de bolas, calandrado, agitación, o molienda con cilindros, y después presionarse para alcanzar la forma pre-elegida.

[0083] En una naturaleza y alcance de este invento, el proceso de fabricación comprende la mezcla de ingredientes pulverizados (ingrediente activo y otro(s) excipiente(s) farmacéuticamente aceptados) en una cama de granulado de fluidos. Después que los ingredientes pulverizados se mezclan en seco en el granulador, un fluido granulador, por ejemplo, polivinilpirrolidona en agua, se rocía sobre los polvos, lo que provoca la aglomeración de las partículas juntas. Los materiales aglomerados se secan después en el granulador. Este proceso granula todos los ingredientes presentes en el mismo mientras se añade el granulado fluido. Después de que se secan los granulados, un lubricante, tal como un ácido esteárico o estearato de magnesio, se mezclan en la granulación usando una mezcladora, por ejemplo, mezcladora V o mezcladora de carga. Los granulados se presionan y recubren de la manera arriba descrita.

[0084] Los solventes ejemplares adecuados para fabricar los componentes de las composiciones farmacéuticas incluyen solventes acuosos u orgánicos inertes que no dañan adversamente los materiales usados en el sistema. Los solventes incluyen en general miembros seleccionados del grupo que consiste en los solventes acuosos, alcoholes, quetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, solventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, solventes heterocíclicos y mezclas de los mismos. Los solventes típicos incluyen acetona, alcohol diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropilo, alcohol butilo, metil acetato, etilacetato, isopropil acetato, n-butil acetato, metil

isobutil quetona, metil propil quetona, n-hexano, n-heptano, éter monoetilo glicol etileno, acetato monoetilo glicol etileno, dicloruro metileno, dicloruro etileno, dicloruro propileno, carbon tetracloridenitroetano, nitropropano tetracloroetano, éter etilo, éter isopropilo, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglimo, agua, solventes acuosos que contienen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de calcio y similares, y mezclas de los mismos tales como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etilo, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno y metanol.

[0085] Ejemplos de líquidos transportadores para este invento incluyen surfactantes, y solventes hidrofílicos. Ejemplares surfactantes por ejemplo, incluyen, pero no están limitados a, Vitamina E TPGS, Cremophor® (grados EL, EL-P, y RH40), Labrasol®, Tween® (grados 20, 60, 80), Pluronic® (grados L-31, L-35, L-42, L-64, y L-121), Acconon® S-35, Solutol HS-15, y Span (grados 20, y 80). Solventes hidrofílicos ejemplares, por ejemplo, incluyen, pero no están limitados a, Eter Dimetil Isosorbido, Glicol Polietileno (PEG grados 300, 400, 600, 3000, 4000, 6000, y 8000) y Glicol Propileno (PG).

FORMACION DE PASTILLAS BICAPA:

[0086] Dar la forma a las pastillas por lo general se realiza desde la compresión de las partículas sólidas. Esta forma sólida se puede obtener por medio de mezcla, molido, teñido con spray, granulación en seco, en húmedo o por fundición o una combinación de las mismas. En otros casos las pastillas se pueden formar por medio de moldeo (por ejemplo, inyección de moldes), por solidificación, por evaporación de solvente de solución proporcionada en moldes, donde en dichos casos el producto es por lo general formado cuando está caliente y se puede solidificar cuando se enfría. El producto moldeado puede de igual manera producirse en una película o forma de hoja por evaporación o por vaciar una masa calentada en un plato y la evaporación del solvente.

[0087] Para una pastilla bicapa, los gránulos o polvos de la primera capa (por ejemplo, el recubrimiento de liberación prolongada) y la segunda capa (por ejemplo, el recubrimiento de liberación inmediata) se colocan secuencialmente en un troquel de tamaño adecuado con pasos de compresión intermedia aplicados en la primera capa, seguidos por un paso de compresión final después de que la segunda capa se ha añadido al troquel para formar la cubierta bicapa. La compresión intermedia típicamente se lleva a cabo bajo una presión de no más de unos pocos cientos de kg/cm². La etapa de compresión final por lo general se lleva a cabo en fuerzas de compresión típicas, las cuales son dependientes de la composición y el tamaño de lo compactado.

[0088] Cuando se desee, el recubrimiento de la bandeja puede ser usado de manera conveniente para proporcionar la forma de dosis completa. En el sistema de recubrimiento de la bandeja, la composición del recubrimiento se deposita por medio de pulverización sucesiva en la pastilla comprimida, acompañada de su incorporación en una bandeja rotativa. Un recubrimiento de bandeja es usado comúnmente debido a su disponibilidad a nivel comercial. Se pueden usar otras técnicas para recubrimiento de bandeja. Una vez recubierto, la pastilla se seca en, por ejemplo, el mismo equipo de recubrimiento de bandeja, o en un horno de aire forzado o en un horno de humedad y temperatura controlada para liberar la forma de dosis del (los) solvente(s) usado(s) en la fabricación. Las condiciones de secado se eligen de manera conveniente en base al equipo disponible, las condiciones ambientales, solventes, recubrimientos, espesor de recubrimiento, y similares.

[0089] Se pueden usar otras técnicas de recubrimiento. Por ejemplo, una técnica alternativa usa un procedimiento de suspensión de aire. Este procedimiento consiste en suspender y voltear la pastilla en una corriente de aire, hasta que se aplique un recubrimiento. El procedimiento de suspensión de aire se describe en, por ejemplo, US Patente Nú. 2,799,241; en J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pags. 451-459 (1959); y, ibid., Vol. 49, pags. 82-84 (1960). La pastilla también se puede cubrir usando un recubrimiento en suspensión de aire Wurster®, por ejemplo, metanol dicloruro metileno como co-solvente para el material de recubrimiento. Se puede usar un recubrimiento de suspensión en aire Aeromatic® usando un co-solvente.

[0090] Las pastillas pueden además imprimirse para mayor identificación, o encerarse, por razones estéticas.

[0091] Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, el término "**liberación inmediata**" se referirá a la liberación de por lo menos el 75% (de preferencia por lo menos el 80%, mejor por lo menos el 90%, mucho mejor por lo menos el 95%, más preferentemente por lo menos el 98%) del ingrediente activo de la composición farmacéutica o recubrimiento dentro de un periodo de tiempo corto posterior a la administración, de preferencia dentro de menos de 1 hora después, de mayor preferencia, dentro de los 45 minutos posteriores.

[0092] En ciertas naturalezas y alcance, este invento está dirigido a una composición de pastilla bicapa que incluye (a) un recubrimiento de liberación prolongada que incluye hidrocloreto de metformina; y (b) un recubrimiento de liberación inmediata que incluye un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si (de preferencia una forma de hemihidrato cristalino de la fórmula (I-X)); donde por lo menos el 75% del compuesto de la fórmula (I-X) se libera de la pastilla bicapa dentro de los 45 minutos posteriores a la administración. De preferencia por lo menos el 90% del compuesto de la fórmula (I-X) se libera de la pastilla bicapa dentro de los 45 minutos

posteriores a la administración.

[0093] Como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, el término **"liberación prolongada"** se referirá a la liberación del ingrediente activo del compuesto farmacéutico o recubrimiento sustancialmente continuo durante por lo menos 4 horas, de preferencia por lo menos 2 horas, mejor por lo menos 12 horas, de mayor preferencia de 5 a 24 horas. En una naturaleza y alcance, las composiciones de liberación prolongada y / o recubrimientos de este invento muestran valores T70 (por ejemplo, tiempo de liberación de alrededor del 70% del ingrediente activo) en un rango de por lo menos 4 y hasta 24 horas, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo, de preferencia, en el rango de las 5 a las 24 horas, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo. En una naturaleza y alcance de este invento, la liberación del ingrediente activo de la composición farmacéutica o recubrimiento es sustancialmente continua por durante 5 a 16 horas, o cualquier cantidad o rango dentro del mismo.

[0094] En ciertas naturalezas y alcance, este invento está dirigido a los compuestos de pastillas bicapa que incluyen un recubrimiento de liberación inmediata conteniendo un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si (de preferencia una forma de hemihidrato cristalino del compuesto de la fórmula (I-X)) y un recubrimiento de liberación prolongada que incluye hidrocloreto de metformina, donde por lo menos el 85% del hidrocloreto de metformina se libera dentro de las primeras 10 horas después de la administración.

[0095] En ciertas naturalezas y alcance, este invento está dirigido a los compuestos de pastillas bicapa que incluyen un recubrimiento de liberación inmediata conteniendo un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si (de preferencia una forma de hemihidrato cristalino del compuesto de la fórmula (I-X)) y un recubrimiento de liberación prolongada incluyendo metformina HCl, donde entre el 25% y cerca del 45% de la metformina HCl se libera dentro de la 1 hora después de la administración; donde entre el 50% y cerca del 70% de la metformina HCl se libera dentro de las 3 primeras horas después de la administración; y donde por lo menos el 80% de la metformina HCl se libera dentro de las primeras 10 horas después de la administración.

[0096] En ciertas naturalezas y alcance, este invento está dirigido a los compuestos de pastillas bicapa que incluyen un recubrimiento de liberación inmediata conteniendo un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptable en si (de preferencia una forma de hemihidrato cristalino del compuesto de la fórmula (I-X)) y un recubrimiento de liberación prolongada incluyendo metformina HCl, donde entre el 30% y cerca del 50% de la metformina HCl se libera dentro de la 1 hora después de la administración; donde entre el 60% y cerca del 80% de la metformina HCl se libera dentro de las 3 primeras horas después de la administración; y donde por lo menos el 85% (de preferencia por lo menos el 90%) de la metformina HCl se libera dentro de las primeras 10 horas después de la administración.

[0097] Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, el término **"nivel de liberación sustancialmente uniforme"** significará un nivel de liberación promedio por hora que varía positiva o negativamente por no más del 30%, de preferencia no más del 25%, más preferentemente, por no más del 10% de cualquiera de los promedios anteriores o subsiguientes de nivel de liberación por hora, según se determine con métodos conocidos.

[0098] En una naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación inmediata de las composiciones farmacéuticas de este invento liberan el compuesto de la fórmula (I-X) con un nivel de liberación sustancialmente uniforme. En otra naturaleza y alcance de este invento, el recubrimiento de liberación prolongada de las composiciones farmacéuticas de este invento liberan la metformina HCl con un nivel de liberación sustancialmente uniforme.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0099] Este invento está dirigido a las composiciones que se usan en métodos para el tratamiento y prevención de (preferentemente, la prevención del desarrollo de) los padecimientos relacionados con la glucosa que incluyen administrar al sujeto que lo necesite una cantidad efectiva terapéuticamente de cualquiera de las composiciones farmacéuticas aquí descritas, de preferencia las pastillas bicapa que incluyen (a) un recubrimiento de liberación prolongada que incluye metformina o una sal farmacéuticamente aceptada en si, de preferencia hidrocloreto de metformina; y (b) un recubrimiento de liberación inmediata que incluye un compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptada en si, de preferencia la forma de hemihidrato cristalino del compuesto de la fórmula (I-X).

[0100] Los métodos de acuerdo a este invento están enfocados al tratamiento y/o prevención (incluyendo el retraso en el desarrollo o surgimiento de) "trastornos asociados con la glucosa". Como se usa aquí, el término **"trastornos asociados con la glucosa"** deberá definirse como cualquier trastorno que esté caracterizado o se desarrolle como consecuencia de elevados niveles de glucosa. Los trastornos relacionados con la glucosa incluirán diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos, niveles elevados en sangre

de glucosa, hiperglicemia postprandial, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, arteroesclerosis, hipertensión, hipercolesterolemia, dislipidemia mezclada, hígado graso, y/o enfermedad de hígado graso no alcohólico. En particular, "el trastorno relacionado a la glucosa" es la diabetes melitus (diabetes melitus tipo 1 y tipo 2), complicaciones diabéticas (como la retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), obesidad, o hiperglicemia postprandial.

[0101] En una naturaleza y alcance de este invento, el trastorno relacionado con la glucosa se elige del grupo que incluye a la diabetes melitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, arteroesclerosis e hipertensión.

[0102] En otra naturaleza y alcance de este invento, los trastornos relacionados con la glucosa se eligen del grupo que incluye la diabetes melitus tipo 1, diabetes melitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad e hiperglicemia postprandial. En otra naturaleza y alcance de este invento, los trastornos relacionados con la glucosa se eligen del grupo que incluye la diabetes melitus tipo 1, diabetes melitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y retraso en la cicatrización de heridas. En otra naturaleza y alcance de este invento, los trastornos relacionados con la glucosa se eligen del grupo que incluye el bajo control glicémico, diabetes melitus tipo 2, Síndrome X, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglicemia. En otra naturaleza y alcance, en el presente invento el trastorno relacionado con la glucosa es la diabetes melitus tipo 2.

[0103] En otra naturaleza y alcance de este invento, el trastorno relacionado con la glucosa se elige del grupo que incluye el elevado nivel de glucosa, pre-diabetes, alteración de la tolerancia a la glucosa oral, bajo control glicémico, diabetes melitus tipo 2, Síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina e hiperglicemia.

[0104] El tratamiento de los trastornos relacionados a la glucosa pueden incluir disminuir los niveles de glucosa, aumentar el control glicémico, disminuir la resistencia a la insulina y/o prevenir el desarrollo de un desorden relacionado con la glucosa (por ejemplo, la prevención de que un paciente sufra alteración a la tolerancia oral de la glucosa o elevados niveles de glucosa que desarrollen diabetes melitus tipo 2).

[0105] Según se usa aquí, los términos "**Síndrome X**", "**Síndrome Metabólico**" y "**Síndrome Metabólico X**" deberían significar un desorden que presenta factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes melitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular y se caracteriza por la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y puede estar acompañada de uno o más de los siguientes: (a) intolerancia a la glucosa, (b) diabetes melitus tipo 2, (c) dislipidemia, (d) hipertensión y (e) obesidad.

[0106] El término "**sujeto**" según se usa aquí, se refiere a un animal, de preferencia un mamífero, mejor aún un ser humano, quien haya sido objeto del tratamiento, observación o experimento.

[0107] Según se usa aquí, a menos que se especifique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, deben incluir el manejo y cuidado del sujeto o paciente (de preferencia un mamífero, o con mayor preferencia un ser humano) con el propósito de combatir la enfermedad, condición, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de este invento para prevenir el surgimiento de síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

[0108] Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" se referirá a (a) la reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción de la severidad de uno o más síntomas; (c) el retraso o evasión del desarrollo de síntomas adicionales; y / o (d) el retraso o evasión del desarrollo del trastorno o condición.

[0109] Cualquier persona especializada en el tema, percibirá que en donde este invento está orientado a métodos de prevención, un sujeto que requiere de esto (por ejemplo, un sujeto que requiere prevención) incluirá a cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que haya experimentado o mostrado al menos un síntoma de la alteración, enfermedad o condición a ser prevenida. Es más, un sujeto en necesidad de lo mismo podrá de manera adicional ser un sujeto (de preferencia un mamífero, más preferentemente un ser humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o condición que se quiere prevenir, pero que ha sido considerado por un médico, especialista clínico u otro profesional médico de estar en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o condición. Por ejemplo, el sujeto puede estar en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o condición (y por tanto tener necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico de un sujeto, incluyendo, pero no limitado a, el historial familias, la pre-disposición, co-existencia (comorbilidad) de trastorno o condiciones, pruebas genéticas y similares.

[0110] El término "**cantidad efectiva terapéuticamente**" como se usa aquí, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta médica o biológica en un sistema de tejidos, animal o humano que está siendo evaluado por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

[0111] En donde este invento está dirigido a co-terapia o terapia combinada, incluyendo la administración de metformina o una sal farmacéuticamente aceptada en si y (b) un compuesto de la fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptada en si, "**cantidad efectiva terapéuticamente**" significará la cantidad de la combinación de agentes que se hayan tomado juntos de manera que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o médica deseada. Por ejemplo, la cantidad efectiva terapéuticamente de la co-terapia incluyendo la administración de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptada en si y (b) un compuesto de la fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptada en si, sería la cantidad de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptada en si y (b) el compuesto de la fórmula (I-X) o una sal farmacéuticamente aceptable en si que al tomarse juntos o de manera secuencial tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo. Es más, sólo será reconocido por una persona especializada en el tema, en el caso de co-terapia con una cantidad efectiva terapéuticamente, como en el ejemplo anterior, la cantidad de (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptada en si y / o la cantidad del (b) compuesto de la fórmula (I-X) o sal farmacéuticamente aceptada en si de manera individual puede o no ser terapéuticamente efectiva.

[0112] Las dosis opcionales a ser administradas pueden estar determinadas por aquellos especializados en el tema, y variarán con, por ejemplo, la forma de administración, la fuerza de la preparación, la forma de administración, y el avance de las condiciones de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente en particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosis.

[0113] Una persona especializada en el tema reconocerá que en las pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* usando células adecuadas, conocidas y generalmente aceptadas y / o modelos animales, son predecibles de la habilidad de una prueba de compuesto o co-terapia de tratamiento o para prevenir un dado trastorno. Una persona especializada en el tema, reconocerá que las pruebas clínicas en humanos incluyendo el primer ensayo con humano, el nivel de dosis y la eficacia de las pruebas, en pacientes sanos y / o en aquellos que sufren de cierto trastorno, se pueden completar de acuerdo a los métodos bien conocidos en las artes clínicas y médicas.

[0114] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aquí utilizadas se mencionan como un rango desde la cantidad X a la cantidad Y. Se entiende que cuando se menciona un rango, el rango no está limitado a los límites mencionados superior e inferior, pero incluye el rango total desde la cantidad X a la cantidad Y, o cualquier cantidad o rango que se encuentre dentro del mismo.

[0115] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aquí otorgadas no se califican con el término "**acerca de**". Se entiende que cuando se utilice el término "acerca de" de manera explícita o no, cualquier cantidad aquí dada se da para referirse al valor real dado, y también se refiere a la aproximación de dicho valor dado que de manera razonable podría inferirse basándose en la habilidad ordinaria en el tema, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

[0116] Como se utiliza aquí, el término "**composición**" se usa para abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0117] Los siguientes ejemplos se muestran para ayudar a entender el invento, y no se pretende que sean ni deben ser tomados como un límite en ningún aspecto del invento establecido en las declaraciones que se enumeran a continuación.

[0118] Los ejemplos 1-4 que se mencionan a continuación describen la composición farmacéutica. A menos que se indique lo contrario, siempre que se mida una composición farmacéutica para determinar el perfil de disolución de la metformina HCl dentro de la composición, dicho perfil de disolución se midió de acuerdo a los procedimientos USP estándar, usando el Aparato I. De manera similar, a menos que se indique lo contrario, siempre que se mida una composición farmacéutica preparada para determinar el perfil de disolución del compuesto de la fórmula (I-X), dicho perfil de disolución se midió de acuerdo a los procedimientos USP estándar, usando el Aparato I.

Ejemplo 1 (Referencia)

Composición Farmacéutica de Pastilla Monocapa o Bicapa

Composición Farmacéutica Monocapa / Pastilla

[0119] Se prepararon cinco composiciones de pastillas de liberación prolongada monocapa incluyendo metformina HCl de un gránulo de fase interna combinado y una fase extra-granular, como se describe con más detalle a continuación. La tabla 1A siguiente, proporciona una lista de los componentes y cantidades de los mencionados componentes presentes.

Tabla 1A: Composición de Pastilla de Liberación Prolongada, Monocapa

Componente	TAB 6-1	TAB 6-3	TAB 6-4	TAB 6-5	TAB 6-6
Granulado de fase interna					
Metformina HCl	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC 2910 5mPa.s)		20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Carbomero 971 P NF polímero	195 mg				
Fase extra-granular					
Carbomero 971 P polímero		128 mg	160 mg	128 mg	128 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC 2208 100,000mPa.s)	200 mg	320 mg	256 mg	256 mg	200 mg
Celulosa Microcristalina Silicificada	157 mg	84 mg	116 mg	148 mg	204 mg
Fase Extra-Granular					
Celulosa Microcristalina	35 mg	35 mg	35 mg	35 mg	35 mg
Sílica Anhídrica Coloidal	6.5 mg	6.5 mg	6.5 mg	6.5 mg	6.5 mg
Estearato de magnesio	6.5 mg	6.5 mg	6.5 mg	6.5 mg	6.5 mg

Preparación de Mezcla para Compresión de Liberación Prolongada:

[0120] Hidrocloruro de metformina (adquirido a Granules India) con una media de partícula de tamaño (d50) de 198mm (como se determina por la defracción laser) / 74.9% w/w retenido en pantalla de rejilla 200 (información de proveedor) se evaluó a través de un tamiz de 0.95mm y se cargó en un Glatt GPCG1 o Glatt GPCG30 de cama de granulado de fluido (Glatt). La metformina HCl entonces se granuló en una solución acuosa de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910 15mPa.s; concentración de aglutinante de 5.66% w/w sólidos) rociado a través de 1 mm (para TAB-6-1 y TAB-6-2) o pulverizador de 1.8 mm (para TAB-6-3, TAB-6-4, TAB-6-5 y TAB-6-6); para formulación TAB-6-1 de carbopolímero 971 P se añadió a la metformina HCl en el granulador, y los polvos se granularon con agua purificada. La entrada de aire, salida de aire y temperaturas de la cama del producto se monitorearon a lo largo del proceso. Los gránulos que se obtuvieron se secaron en el mismo equipo. Cuando se usó la cama de granulado de fluido Glatt GPGC1, el secado fue a una humedad meta con un contenido de 0.5% w/w (por pérdida en secado), en el que cuando la cama de granulado de fluido Glatt GPGC30 se usó, el secado fue a una humedad meta con un contenido de cerca del 0.1-0.2% w/w (por Pérdida en secado). Se permitió que los gránulos se enfriaran y entonces fueron tamizados a través de un tamiz de 0.95mm.

[0121] Los gránulos resultantes y los componentes de la fase extra-granular se pesaron por separado y tamizaron juntos a través de un tamiz de 0.95mm. Los materiales tamizados se mezclaron en una mezcladora Turbula durante 5 minutos o en un contenedor de mezcladora durante 10 minutos para evitar la mezcla de compresión de liberación prolongada. Formación de Pastillas:

[0122] La fabricación de pastillas se realizó con una prensa de pastillas de un sólo golpe (Courtroy) equipada con cortes oblongos. La pastilla se preparó comprimiendo la mezcla ya preparada de compresión de liberación prolongada.

Composición Farmacéutica Monocapa / Pastilla

[0123] Además, se preparó una composición de una pastilla bicapa incluyendo un recubrimiento de liberación inmediata conteniendo el equivalente a 150 mg del compuesto de la fórmula (I-X) y un recubrimiento de liberación prolongada conteniendo hidrocloruro de metformina, según lo dispuesto en mayor detalle a continuación. La Tabla B a continuación, proporciona una lista de los componentes y cantidades para el recubrimiento de liberación inmediata y de liberación prolongada.

Tabla 1B: TAB-6-2: Componentes de Recubrimiento de Pastilla Bicapa

Componente	Cantidad
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Gránulo de fase interna	
Metformina HCl	1000 mg
Carbomero 971 P NF polímero	195 mg
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Fase extra-granular	
Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC 2208 100000,000mPa.s)	280 mg
Celulosa Microcristalina Silicificada	77 mg
Celulosa Microcristalina	35 mg
Silica Anhídrica Coloidal	6.5 mg
Estearato de magnesio	6.5 mg
Granulado de Recubrimiento de Liberación Inmediata	
Compuesto de la Fórmula (I-X) como hemihidrato	153 mg
Celulosa Microcristalina	58.89 mg
Granulado de Recubrimiento de Liberación Inmediata	
Fabricación de Pastillas con Lactosa Anhídrica Directa	58.89 mg
Hidroxipropil celulosa	9 mg
Croscamelosa de Sodio (AC-Di-SOL)	18 mg
Estearato de magnesio	2.22 mg

Preparación de Mezcla para Compresión de Liberación Extendida:

[0124] La mezcla de compresión de liberación prolongada para la pastilla de recubrimiento bicapa TAB-6- se preparó según se describe anteriormente para TAB-6-1.

Preparación de Granulado de Liberación Inmediata:

[0125] El compuesto de la fórmula (I-X) como un hemihidrato, celulosa microcristalina (AVICEL PH 102), lactosa anhídrica y croscamelosa de sodio (AC-Di-SOL) se revisaron por medio de un tamiz y se cargaron en una cama de fluido de granulado Glatt GPCG60 (Glatt). Los polvos se granularon con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (KLUCEL EXF); concentración aglutinante de 5% w/w sólidos) se rociaron a través de un pulverizador de 1.8mm. El nivel de humedad se monitoreó durante el proceso, tomándose muestras cada 10 minutos en el proceso. Se uso una balanza de humedad para determinar la pérdida al secado (LOD). Los gránulos que entonces se obtuvieron se secaron en el mismo equipo, para obtener una humedad meta de 1.8% w/w (por pérdida al secado). Se permitió que se secaran los gránulos y después se revisaron juntos con el estearato de magnesio. El material resultante se mezcló durante 5 minutos en una mezcladora Bohle. FORMACION DE PASTILLAS BICAPA:

[0126] La fabricación de pastillas se realizó con una prensa de pastillas de un sólo golpe (Courtroy) equipada con cortes oblongos. La primera capa comprimida fue el recubrimiento de liberación prolongada (conteniendo metformina HCl) usando la mezcla de compresión preparada como se describe anteriormente. Una vez que el recubrimiento de liberación prolongada se comprimió, los gránulos de liberación inmediata (conteniendo el compuesto de la fórmula (I-X)) preparado según se describe anteriormente se añadieron y el material combinado se comprimió para formar la pastilla bicapa.

Características de disolución

[0127] Los perfiles de disolución de metformina HCl para las pastillas preparadas como se indica anteriormente (muestra n=3 pastillas) se midió usando 1,000 mL 0.05M tapón de fosfato pH 6.8, con un Aparato II (Paddle) a 100 rpm usando una pesa de plomo (correspondiente al método de prueba n°8 de USP), y comparado con el nivel de

disolución de uno o dos pastillas de GLUCOPHAGE® XR 500 mg obtenidos comercialmente, como se muestra en la Imagen 1. Los resultados, presentados como los valores medidos en promedio en la tabla 1C más abajo, indican un promedio similar de perfiles de disolución para las pastillas preparadas y la comparación con las pastillas GLUCOPHAGE® XR.

Tabla 1C: Disolución Medida (en % de Metformina Liberada)

Tiempo (horas)	2 x 500 mg Tablet GLUCOPHAGE® XR	TAB-6-1	TAB-6-2	TAB-6-3	TAB-6-4	TAB-6-5	TAB-6-6
0.5	20	24	21	24	24	24	24
1	30	34	33	33	34	34	35
2	45	47	46	46	47	47	48
3	56	56	57	55	55	56	57
4	64	64	64	62	62	63	65
6	78	75	75	73	73	75	76
8	88	83	83	81	81	82	84
10	94	89	90	87	87	86	90

Tiempo (horas)	2 x 500 mg Tablet GLUCOPHAGE® XR	TAB-6-1	TAB-6-2	TAB-6-3	TAB-6-4	TAB-6-5	TAB-6-6
12	98	93	94	91	92	91	96
16	102	97	99	97	97	96	98

Ejemplo 2

Composiciones Farmacéuticas de la Pastilla Bicapa

[0128] Tres composiciones de pastillas bicapa que comprenden una porción de liberación inmediata conteniendo el equivalente a 150 mg del compuesto de la fórmula (I-X) y una porción de liberación prolongada conteniendo hidrocloreto de metformina se prepararon como se describe a continuación. La porción de liberación prolongada (conteniendo metformina HCl) de la tableta además incluye un gránulo de fase interna y una fase extra-granular, que están combinadas para formar la mezcla de compresión de liberación prolongada. Los componentes de la fórmula / recubrimiento y las cantidades en cada mencionado componente dentro de la fórmula de la tabla y los recubrimientos fueron como los enlistados en las Tablas 2A y 2B más adelante.

Tabla 2A: Metformina HCl, Componentes del Recubrimiento de Liberación Prolongada

Componente	TAB-7-2 & TAB-7-3	TAB-7-1
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Gránulo de fase interna		
Metformina HCl	1000 mg	500 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC 2910 SmPa.s)	15 mg	7.5 mg
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Fase extra-granular		
Carbomero 971 P	96 mg	48 mg
Carbomero 71 G	32 mg	16 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC 2208 100,000 mPa.s)	240 mg	120 mg
Celulosa Microcristalina Silicificada	161 mg	80.5 mg
Celulosa Microcristalina	40 mg	20 mg
Sílica Anhídrica Coloidal	8 mg	4 mg
Estearato de magnesio	8 mg	4 mg

5

Tabela 2B: Compuesto de la Fórmula (I-X), Componentes del Recubrimiento de Liberación Prolongada

<u>Componente</u>	<u>Cantidades</u>
Compuesto de la Fórmula (I-X) como hemihidrato	153 mg
Celulosa microcristalina (MCC; AVICEL PH 102)	58.89 mg
Fabricación de Pastillas con Lactosa Anhidrida	58.89 mg
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL EXF)	9 mg
Croscamelosa de Sodio (AC-Di-SOL)	18 mg
Estearato de Magnesio (Vegetal)	2.22 mg

Preparación de Granulado de Liberación Prolongada:

[0129] El hidrocloreto de metformina (adquirido en Granules India) con una media de tamaño de partícula (d50) de 198mm (como se determina por la difracción laser) / 74.9% w/w retenido por una rejilla reticulada de 200 (información del proveedor) se tamizó a través de un tamiz de 0.95mm y se cargó en una cama de fluido granulador Glatt GPCG1 o Glatt GPCG30 (Glatt). La metformina HCl entonces se granuló con una solución acuosa de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910, 15mPa.s; concentración aglutinante de 5.66% w/w sólidos) rocío a través de un pulverizador de 1 mm o 1.8 mm. La entrada de aire, salida de aire y temperaturas de la cama del producto se monitorearon a lo largo del proceso. Los gránulos que se obtuvieron se secaron en el mismo equipo. Cuando se usó la cama de fluido granulador Glatt GPGC1, lo secado fue para obtener una humedad meta con un contenido de 0.5% w/w (por pérdida al secado); cuando se usó la cama de fluido granulador Glatt GPGC1, lo secado fue para obtener una humedad meta con un contenido de 0.1-0.2% w/w (por pérdida al secado). Se permitió que los gránulos se enfriaran y entonces fueron tamizados a través de un tamiz de 0.95mm. **[0130]** El granulado resultante, Carbomero 971 P, Carbomero 71 G, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2208100000 mPa.s), celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, sílica anhidrida coloidal, y estearato de magnesio se pesaron por separado y se tamizaron juntos a través de un tamiz de 0.95mm. Los materiales tamizados se mezclaron en una mezcladora Turbula por 5 minutos o en un recipiente de mezcladora durante 10 minutos.

Preparación de Granulado de Liberación Inmediata:

[0131] El compuesto de la fórmula (I-X) como un hemihidrato, celulosa microcristalina (AVICEL PH 102), lactosa anhidrida, y croscarmelosa de sodio (AC-Di-SOL) se revisaron por medio de un tamiz y se cargaron en una cama de granulado de fluido Glatt GPCG60 (Glatt). Los polvos se granularon con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (KLUCEL EXF); concentración aglutinante de 5% w/w sólidos) se rociaron a través de un pulverizador de 1.8mm. El nivel de humedad se monitoreó durante el proceso, tomándose muestras cada 10 minutos en el proceso. Se uso una balanza de humedad para determinar la pérdida al secado (LOD). Los gránulos que entonces se obtuvieron se secaron en el mismo equipo, para obtener una humedad meta de 1.8% w/w (por pérdida al secado). Se permitió que se secaran los gránulos y después se revisaron juntos con el estearato de magnesio. El material resultante se mezcló durante 5 minutos en una mezcladora Bohle.

Formación de Pastillas:

[0132] La fabricación de pastillas se realizó con una prensa de pastillas de un sólo golpe (Courtoy) equipada con cortes oblongos. La primera capa comprimida fue el recubrimiento de liberación prolongada (conteniendo metformina HCl) usando los gránulos preparados como se describe más arriba, después los gránulos para el recubrimiento de liberación inmediata (conteniendo el compuesto de la fórmula (I-X)) preparado como se describe anteriormente, se añadió y el material combinado se comprimió para formar la pastilla.

Recubrimiento de Pastilla

[0133] Las pastillas bicapa TAB-7-1 y TAB-7-2 se recubrieron con una película con polvo de recubrimiento blanco (PVA basado en Opadry® LL Colorcon) a un peso de recubrimiento de 3% w/w de peso principal. El polvo de recubrimiento se suspendió en agua purificada en una concentración de 20% w/w de sólidos en la suspensión. La suspensión se rocío entonces en las pastillas en una charola de recubrimiento, a una temperatura de la cama de la

charola de 42°C y las pastillas resultantes secas.

Características de disolución

5 **[0134]** La Imagen 2 que se muestra a continuación ilustra los perfiles de disolución medidos (usando el Aparato II, usando las mismas condiciones que se describen en el Ejemplo 1 anterior) para las pastillas bicapa preparadas anteriormente, comparando el perfil de disolución de la porción de la metformina HCl de la pastilla bicapa con las pastillas de referencia de GLUCOPHAGE® XR. Los resultados se muestran como un promedio de las n=6 pastillas probadas.

10 **[0135]** Los perfiles de disolución (usando el Aparato I) también se midieron para las pastillas bicapa arriba mencionadas para determinar la disolución del la porción del compuesto de la fórmula (I-X) de la pastilla bicapa, que resulta como la que se ilustra en la Imagen 3 que se observa a continuación. La disolución del compuesto de la fórmula (I-X) se midió usando aparatos I USP, velocidad de rotación de 200 rpm, en 900 mL o 0.5% POLISORBATO 15 20 en agua. Los resultados se muestran como un promedio de las n=6 pastillas probadas.

Ejemplo 3

Composiciones Farmacéuticas de la Pastilla Bicapa

20 **[0136]** Se prepararon dos compuestos de tableta bicapa comprendiendo una porción de liberación inmediata conteniendo el compuesto de la fórmula (I-X) hemihidratada y una porción de liberación prolongada conteniendo metformina HCl, según se describe en el Ejemplo 2 arriba mencionado, sustituyendo los componentes y cantidades como se indica en las Tablas a continuación. La porción de liberación prolongada (conteniendo metformina HCl) de la pastilla que además comprende un gránulo de fase interna y una fase extra-granular, que están combinadas para formar la mezcla de compresión de liberación prolongada. Los componentes de la fórmula / recubrimiento y las cantidades en cada componente mencionado dentro de la fórmula de la tabla y los recubrimientos fueron como los enlistados en las Tablas 3A y 3B más adelante.

25

Tabla 3A: Componentes de la Composición que Contiene Metformina HCl

<u>Componente</u>	<u>TAB-8-1</u>	<u>TAB-8-2</u>
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Gránulo de fase interna		
Metformina HCl	500 mg	500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910 5mPa.s)	7.5 mg	7.5 mg
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Fase extra-granular		
Carbomero 971P	78 mg	96 mg
Carbomero 71G	26 mg	32 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2208 100,000,000mPa.s)	195 mg	240 mg
Celulosa Microcristalina Silicificada	448 mg	668.5 mg
Celulosa Microcristalina	32.5 mg	40 mg
Sílica Anhídrica Coloidal	6.5 mg	8 mg
Estearato de magnesio	6.5 mg	8 mg

Tabla 3B: Compuesto de la Fórmula (I-X) Conteniendo Componentes de Recubrimiento

<u>Componente</u>	<u>Cantidades</u>
Compuesto de la Fórmula (I-X) como hemihidrato	153 mg
Celulosa microcristalina (MCC; AVICEL PH 102)	58.89 mg
Fabricación de Pastillas con Lactosa Anhídrica	58.89 mg
Hidroxipropilcelulosa (KLUCEL EXF)	9 mg
Croscamelosa de Sodio (AC-Di-SOL)	18 mg
Estearato de Magnesio (Vegetal)	2.22 mg

Características de disolución

[0137] Los perfiles de disolución se midieron (usando el Aparato I de acuerdo con las condiciones mencionadas en el Ejemplo 1) para las pastillas bicapa arriba preparadas comparando la disolución de la porción de metformina HCl de la pastilla bicapa con 1 pastilla de GLUCOPHAGE® XR de 500 mg, como la que se ilustra en la Imagen 4 a continuación. Los datos que se presentan en la Imagen 4 y la Tabla 3C indican promedios similares de perfiles de disolución para las pastillas preparadas y la pastilla comparadora de GLUCOPHAGE® XR DE 500 MG.

Tabla 3C: Disolución Medida (en % de Metformina Liberada)

Tiempo (horas)	Pastilla de 500 mg GLUCOPHAGE® XR	TAB-8-1	TAB-8-2
0.5	20	19	16
1	30	30	25
2	44	44	37
3	55	55	47
4	64	64	54
6	77	77	66
8	87	86	76
10	94	92	83
12	98	97	89

Ejemplo 4**Composiciones Farmacéuticas de la Pastilla Bicapa**

[0138] Se prepararon dos composiciones de pastillas bicapa incluyendo un recubrimiento de liberación inmediata conteniendo el compuesto de la fórmula (I-X) y un recubrimiento de liberación prolongada conteniendo metformina HCl. La composición de los recubrimientos de liberación inmediata y prolongada son como los que se enlistan en las Tablas 4A y 4B a continuación.

Tabla 4A: Componentes de la Composición que Contiene Metformina HCl

Componente	TAB-9-1	TAB-9-2	% w/w
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Gránulo de fase interna			
Metformina HCl	500 mg	1000 mg	76.9
Monohidrato de lactosa	49.40 mg	98.80 mg	7.6
CARBOPOL 971 P	48.75 mg	97.50 mg	7.5
Recubrimiento de Liberación Prolongada - Fase extra-			
CARBOPOL71G	48.75 mg	97.50 mg	7.5
Estearato de magnesio	3.25 mg	6.50 mg	0.5

Tabla 4B: Compuesto de la Fórmula (I-X) conteniendo componentes de recubrimiento

Componente	TAB-9-1	TAB-9-2	% w/w
Compuesto de la Fórmula (I-X) como hemihidrato	51 mg	153 mg	51
Fabricación de Pastillas con Lactosa Anhidrida Directa	19.63 mg	58.89 mg	19.6
Celulosa Microcristalina	19.63 mg	58.89 mg	19.6
(AVICEL PH102)			
Hidroxipropilcelulosa (KLUCEL EXF)	3 mg	9 mg	3
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	6 mg	18 mg	6
Estearato de magnesio	0.74 mg	2.22 mg	0.74

[0139] El recubrimiento de liberación prolongada que comprende la metformina HCl se preparó como sigue. Se

colocaron en una cama de fluido granulador metformina HCl, lactosa y CARBOPOL 971 P, granulado y seco, para evitar cualquier granulado de fase interna. El granulado de fase interna resultante se tamizó entonces a través de un tamiz del #20. Se añadió entonces al gránulo de la fase interna tamizado CARBOPOL 71 G y estearato de magnesio, y la mezcla resultante se mezcló para evitar la mezcla de compresión de liberación prolongada. La mezcla de compresión se presionó entonces para evitar un recubrimiento de pastilla de liberación prolongada.

[0140] El recubrimiento de liberación inmediata incluyendo el compuesto de la fórmula (I-X) se preparó mezclando el compuesto de la fórmula (I-X), lactosa, celulosa microcristalina y el croscarmelosa de sodio y después monitoreando el resultado de la mezcla. La mezcla tamizada se añadió entonces a la cama de fluido granulador, junto con la hidropropilcelulosa (la cual se añadió como una solución acuosa). Los gránulos resultantes se secaron entonces en el granulador, después se molieron. Los gránulos molidos se mezclaron entonces con estearato de magnesio previamente tamizado por mezcla de lubricantes. Los gránulos de liberación inmediata se comprimieron entonces con el recubrimiento de la pastilla de liberación prolongada previamente preparado, para formar una composición de pastilla bicapa.

[0141] La composición de la pastilla bicapa se recubrió entonces con una suspensión acuosa de OPADRY® II para evitar la composición final, del recubrimiento bicapa de la pastilla.

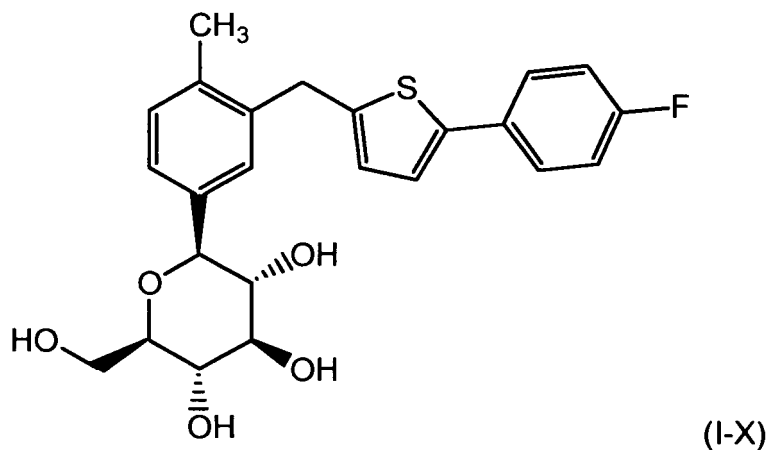
[0142] Mientras la explicación anterior explica los principios de este invento, con los ejemplos proporcionados con el propósito de ilustrar, se entendería que la práctica del invento incluye todas las variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones como vienen dentro del ámbito de acción de las siguientes declaraciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en donde la composición farmacéutica es una pastilla bicapa que comprende

(a) un recubrimiento de liberación prolongada que contiene clorhidrato de metformina y un excipiente de liberación controlada que comprende una mezcla de dos carbomeros; y

(b) un recubrimiento de liberación inmediata que comprende una forma de hemihidrato cristalino de un compuesto de la fórmula (I-X)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde el hidrocloreto de metformina está presente en una cantidad en el rango entre los 250 mg y cerca de los 1500 mg.

3. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde el recubrimiento de liberación inmediata comprende uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en la celulosa microcristalina, lactosa anhidra, croscamelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio.

4. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde el recubrimiento de liberación inmediata comprende

(a) la forma de hemihidrato cristalino de la fórmula (I-X) como su hemihidrato cristalino correspondiente en una cantidad de unos 153 mg;

(b) celulosa microcristalina, en una cantidad de unos 59 mg;

(c) lactosa anhidra en una cantidad de unos 59 mg

(d) hidroxipropilcelulosa en una cantidad de unos 9 mg;

(e) croscamelosa de sodio en una cantidad de unos 18 mg; y

(f) estearato de magnesio en una cantidad de unos 2.2 mg.

5. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde el recubrimiento de liberación prolongada además comprende

(a) un granulo de fase interna que comprende la metformina HCl y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y

(b) una fase extra-granular que comprende uno o más excipientes aceptables y no hidrocloreto de metformina.

6. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde dos carbomeros son CARBOMER 971 P en una cantidad de unos 78 mg; CARBOMERO71 G en una cantidad de unos 26 mg.

7. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde el recubrimiento de liberación prolongada comprende

(a) un granulo de fase interna que comprende la metformina HCl en una cantidad de unos 500 mg e hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de unos 7.5 mg; y

(b) una fase extra-granular que incluye CARBOMERO 971 P en una cantidad de cerca de 78 mg; CARBOMERO 71 G en una cantidad de unos 26 mg; e hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de cerca de 195 mg.

8. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde la fase extra-granular del recubrimiento de liberación prolongada comprende más alla e incluye celulosa microcristalina silicificada en una cantidad de unos 448 mg; celulosa microcristalina en una cantidad de unos 32.5 mg; sílica anhidrida coloidal en una cantidad de unos 6.5 mg; y estearato de magnesio en una cantidad de unos 6.5 mg.

9. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde cerca del 75% del hidrocloreuro de metformina se libera dentro de las primeras 5 horas; y donde más del 90% de la metformina HCl se libera dentro de las primeras 12 horas según la medición usando un tapón de fosfato pH6.8 de 1000 mL 0.05M Aparato II (paddle) a 100 rpm (prueba USP n°8)

10. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, en donde cerca del 85% del hidrocloreuro de metformina se libera dentro de las primeras 10 horas según se mide usando un tapón de fosfato pH6.8 de 1000 mL 0.05M Aparato II (paddle) a 100 rpm (prueba USP n°8)

11. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, donde entre el 25% y cerca del 45% del hidrocloreuro de metformina se libera dentro de 1 hora; donde entre el 50% y el 70% del hidrocloreuro de metformina se libera dentro de 3 horas; y donde por lo menos cerca del 80% del hidrocloreuro de metformina se libera dentro de 10 horas según las mediciones usando 1,000 mL 0.05M tapón de fosfato pH 6.8, Aparato II (Paddle) a 100 rpm (prueba USP n°8).

12. Una composición farmacéutica como en la Declaración 1, donde el recubrimiento de liberación prolongada incluye un granulado de fase interna que incluye cerca de unos 500 mg de metformina HCl y cerca de 7.5 mg de, hidroxipropilmetilcelulosa 5mPa.s; y una fase extra-granular que incluye la mezcla de dos carbomeros y cerca de 195 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 100,000 mPa's; y

en donde una capa de liberación inmediata que contiene una forma de hemihidrato cristalino de un compuesto de la fórmula (I-X), en una cantidad de unos 153 mg; y

en donde por lo menos el 80% de la metformina HCl se libera dentro de las primeras 10 horas de administraciónsegún se mide usando un tapón de fosfato pH 6.8 de 1000 mL 0.05M Aparato II (paddle) a 100 rpm (prueba USP n°8).

13. Una composición de la Declaración 1 para usar en un método de tratamiento a los trastornos relacionados con la glucosa.

14. Una composición de la Declaración 1 para usarse en un método como en la Declaración 13, en donde los trastornos relacionados con la glucosa se seleccionan de un grupo formado por la diabetes melitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso de cicatrización de las heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, elevados niveles de ácido graso en la sangre, elevados niveles de glucosa en la sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, arteroesclerosis e hipertensión.

15. Una composición de la Declaración 1 para usarse en un método como en la Declaración 13 en donde el trastorno relacionado con la glucosa es la diabetes melitus tipo 2.

FIG. 1

Perfiles de disolución de metformina HCl para tabletas mono-capa y bi-capa preparado como se describe en el Ejemplo 1, comparado con dos tabletas de 500mg de GLUCOPHAGE® XR

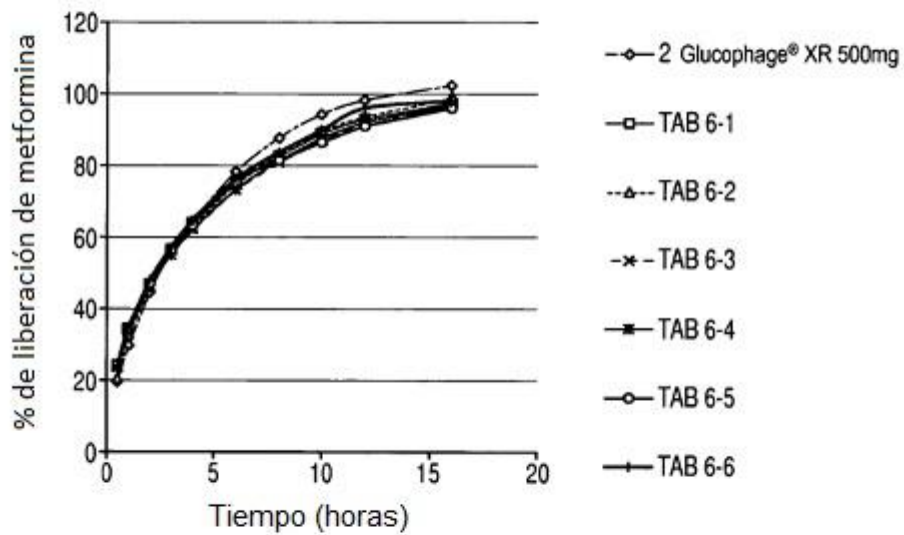


FIG. 2

Perfiles de disolución de metformina HCl para tabletas bi-capa preparadas como describe en el Ejemplo 2, comparado con 1 y 2 tabletas de 500mg de GLUCOPHAGE®XR

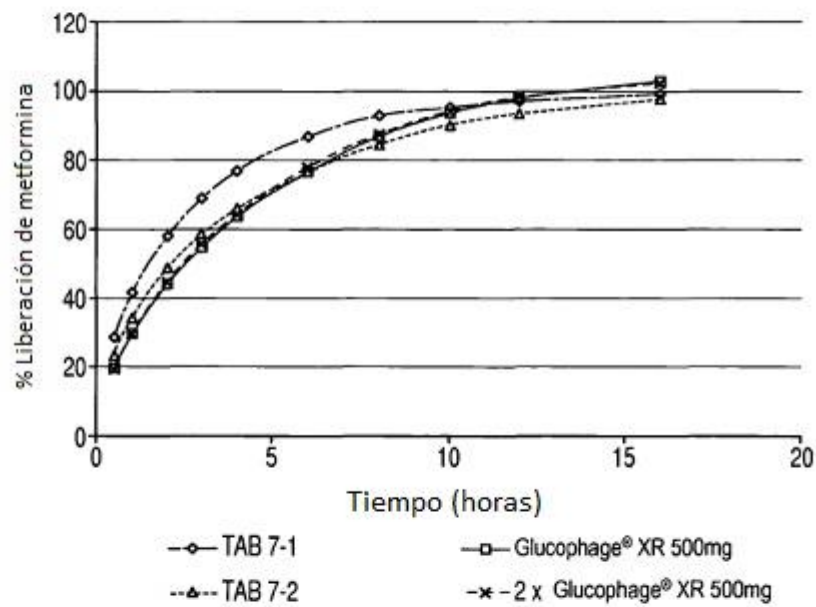


FIG. 3

Perfiles de disolución para el compuesto de fórmula (I-X), para tabletas bi-capa preparadas como describe en Ejemplo 2

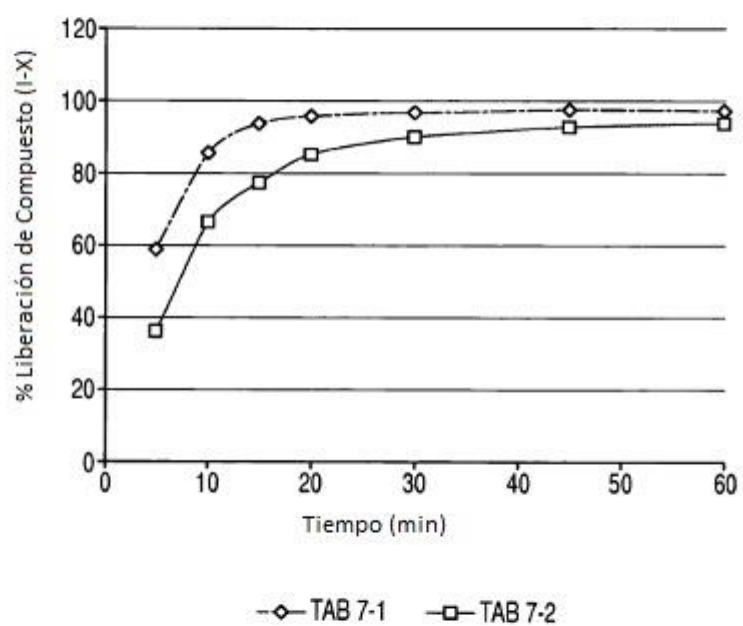


FIG. 4

Perfiles de disolución para metformina HCl para bi-capa preparada como se describe en el ejemplo 3, en comparación con 1 tableta de 500 mg de Glucophage[®] XR

