

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 606**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2010 PCT/EP2010/064619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO2011039337**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010 E 10759923 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2482806**

54 Título: **Composición farmacéutica, forma de dosificación farmacéutica, procedimiento para su preparación, métodos para su tratamiento y sus usos**

30 Prioridad:

02.10.2009 EP 09172081

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

13.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 616 606 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

Composición farmacéutica, forma de dosificación farmacéutica, procedimiento para su preparación, métodos para su tratamiento y sus usos

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden combinaciones de dosis fijas del fármaco inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y el fármaco acompañante hidrocloreto de metformina, y su uso para tratar determinadas enfermedades.

- 10 En un aspecto más detallado, la presente invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas orales para una combinación de dosis fija (FDC, por sus siglas en inglés "fixed dose combination") de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidrocloreto de metformina.

Además, la invención se refiere a la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y afecciones seleccionadas, en particular de una o más afecciones seleccionadas de: diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, glucemia en ayunas alterada e hiperglucemia entre otras.

15 **Antecedentes de la invención**

- La diabetes de tipo 2 es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor que, debido a la alta frecuencia de las complicaciones, conduce a una reducción significativa de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, la diabetes de tipo 2 es, en la actualidad, la causa más frecuente de la pérdida de visión de aparición en la vida adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado.
- 20 Además, la presencia de la diabetes de tipo 2 está asociada a un aumento de dos a cinco veces del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 finalmente no responden al tratamiento oral y se hacen dependientes de insulina, necesitando inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de la glucosa.

- 25 El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study; "Estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido") demostró que un tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina producía sólo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c de aproximadamente 0,9%). Además, incluso en pacientes dentro del tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioraba significativamente a lo largo del tiempo y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células ββ. De forma importante, el tratamiento intensivo no se asoció con una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares, es decir, acontecimientos cardiovasculares. Por lo tanto, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 siguen sin un tratamiento adecuado, en parte debido a las limitaciones en la eficacia a largo plazo, tolerancia e inconvenientes de dosificación de las terapias antihiper glucémicas existentes.

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

- 40 La alta incidencia de fracaso terapéutico es una contribución principal a la alta tasa de complicaciones asociadas con la hiperglucemia o daños crónicos a largo plazo (incluyendo complicaciones micro- y macrovasculares tales como, p. ej., nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía o complicaciones cardiovasculares) en pacientes con diabetes de tipo 2.

- Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia en relación con el control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y que al mismo tiempo muestren un mejor perfil de seguridad.

- 45 Los inhibidores de SGLT2 representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2. En la técnica anterior, se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, como inhibidores de SGLT2, por ejemplo en las patentes internacionales WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en la orina y como medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

La filtración renal y la recaptación de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a mantener en estado estable la

concentración de la glucosa plasmática y, por lo tanto, pueden servir como un objeto antidiabético. La recaptación de la glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón se realiza a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) localizados en las membranas de bordes en cepillo de los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Existen al menos tres isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión, así como en sus propiedades físico-químicas. El SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 que se expresa además en otros tejidos, como el intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Se ha encontrado que el SGLT3 es un detector de glucosa en células intersticiales del intestino, sin ninguna función transportadora. Potencialmente, otros genes relacionados, pero aún no caracterizados, pueden contribuir también a la recaptación renal de la glucosa. En la normoglucemia, la glucosa es completamente reabsorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura con concentraciones de glucosa mayores que 10 mM, dando como resultado la glucosuria ("diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede disminuirse mediante la inhibición de SGLT2. Se ha demostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de SGLT inhibe parcialmente la recaptación de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre, conduciendo a una disminución en las concentraciones de glucosa sanguínea y a la glucosuria.

Objeto de la presente invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y el fármaco acompañante hidroclicloruro de metformina que tiene alta uniformidad de contenido para el inhibidor de SGLT2 y el fármaco acompañante.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina que tiene una carga farmacéutica muy alta para el fármaco acompañante y una carga farmacéutica muy baja para el inhibidor de SGLT2.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina que permite una producción eficaz de las formas farmacéuticas con respecto al tiempo y al coste.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina que evita o reduce la adherencia y el apelmazamiento durante el procedimiento de producción de la composición.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina que evita o reduce la formación de películas durante el procedimiento de producción de la composición.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina que tiene un tamaño aceptable.

Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina que tiene un tiempo de disgregación corto, que presenta buenas propiedades de disolución y/o que permite una alta biodisponibilidad del inhibidor de SGLT-2 en un paciente.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina, y su uso para evitar, desacelerar su progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular la diabetes mellitus de tipo 2.

Un objeto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina, y su uso para mejorar el control glucémico en un paciente con necesidad del mismo, en particular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina, y su uso para mejorar el control glucémico en un paciente con insuficiente control glucémico.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidroclicloruro de metformina, y su uso para evitar, desacelerar o retrasar la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés), glucemia en ayunas alterada (IFG, por sus siglas en inglés), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico para diabetes mellitus de tipo 2.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidrocloreto de metformina, y su uso para evitar, desacelerar su progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus.

- 5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidrocloreto de metformina, con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular, de la diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG) y/o hiperglucemia, que tiene propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o físico-químicas de buenas a muy buenas.

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

Sumario de la invención

- 15 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, hidrocloreto de metformina y uno o más excipientes farmacéuticos, en donde el inhibidor de SGLT-2 está presente a una fuerza de dosificación de 5 mg o 12,5 mg, y en donde el hidrocloreto de metformina está presente a una fuerza de dosificación de 500 mg, 850 mg o 1000 mg, y en donde la composición farmacéutica sólida comprende copovidona como ligante, por ejemplo, una composición farmacéutica sólida para administración oral.

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

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

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

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

- 35 Una composición típica de acuerdo con la presente invención comprende almidón de maíz como sustancia de carga, copovidona como ligante, estearato de magnesio como lubricante y sílice anhidro coloidal como deslizante.

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

- 40 Así, en particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida (especialmente una forma de dosificación sólida oral, particularmente un comprimido) que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, hidrocloreto de metformina, en donde el inhibidor de SGLT-2 está presente a una fuerza de dosificación de 5 mg o 12,5 mg, y en donde el hidrocloreto de metformina está presente a una fuerza de dosificación de 500 mg, 850 mg o 1000 mg, y uno o más excipientes farmacéuticos, particularmente una o más cargas, uno o más ligantes, uno o más deslizantes, y/o uno o más lubricantes, en donde la composición farmacéutica sólida comprende copovidona como ligante.

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

- 0,1-10% inhibidor de SGLT-2,
0,1-3% inhibidor de SGLT-2,
50 0,4-2,2% inhibidor de SGLT-2, o
0,1-2,11% inhibidor de SGLT-2.

Las composiciones farmacéuticas típicas de esta invención pueden comprender también en la porción del inhibidor

de SGLT-2 (% en peso de porción del inhibidor de SGLT-2 total):

- 0,1-10% inhibidor de SGLT-2,
- 0,1-3% inhibidor de SGLT-2,
- 0,4-2,2% inhibidor de SGLT-2, o
- 5 0,1-2,12% inhibidor de SGLT-2.

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

- 0,1-2,11% inhibidor de SGLT-2,
- 47-88% hidrocloreto de metformina,
- 10 3,9-8,3% ligante (por ejemplo, copovidona),
- 2,3-8,0% carga 1 (por ejemplo, almidón de maíz),
- 0-4.4% carga 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado),
- 0-33% carga 3 (por ejemplo, D-manitol),
- 0,7-1,5% lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),
- 15 0,05-0,5% deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal),
- 0,00-3,0% disgregante (por ejemplo, crospovidona o croscarmelosa de sodio).

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

- 0,1-2,12% inhibidor de SGLT-2,
- 20 47-88% hidrocloreto de metformina,
- 3,9-8,3% ligante (por ejemplo, copovidona),
- 2,3-8,0% carga 1 (por ejemplo, almidón de maíz),
- 0-4.4% carga 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado),
- 0-33% carga 3 (por ejemplo, D-manitol),
- 25 0,7-1,5% lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),
- 0,05-0,5% deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal),
- 0,00-3,0% disgregante (por ejemplo, crospovidona o croscarmelosa de sodio).

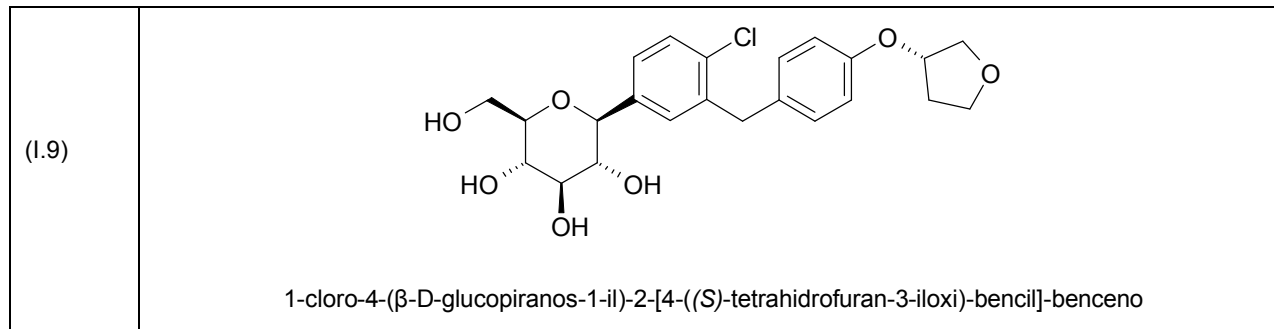
30 En una realización, las formulaciones FDC son químicamente estables y, o bien a) muestran perfiles de disolución similares in vitro y/o son bioequivalentes frente a la combinación libre, o b) permiten ajustar su rendimiento in vitro e in vivo en los niveles deseados. En una realización preferida,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

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

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

40

El inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la invención es el compuesto (I.9):



o una forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9).

- 5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención permiten una alta uniformidad de contenido y una producción eficaz con respecto al tiempo y al coste de las formas farmacéuticas, tales como comprimidos y cápsulas. Además, en una realización, estas formas farmacéuticas son en particular comprimidos.

Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, por ejemplo una forma de dosificación farmacéutica sólida para administración oral.

- 10 Un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende uno o más procesos de granulación en los que se granula el ingrediente farmacéutico activo junto con uno o más excipientes.

- 15 Se puede encontrar que una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidrocloreto de metformina como se define aquí en lo sucesivo, se puede usar ventajosamente para evitar, desacelerar su progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en los pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y las enfermedades cercanas.

- 20 Por lo tanto, en un primer aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para prevenir, desacelerar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en: diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo necesita.

- 25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucemia en ayunas, glucosa en plasma posprandial y/o de hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente con necesidad del mismo.

- 30 La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede tener también valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para evitar, desacelerar, retrasar o invertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente con necesidad del mismo.

- 35 Como por medio del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, se puede conseguir una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesitan, también pueden tratarse las afecciones y/o enfermedades relacionadas con o causadas por un aumento del nivel de glucemia.

- 40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para evitar, desacelerar su progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad oclusiva arterial periférica, en un paciente con necesidad del mismo. En particular, pueden tratarse uno o más aspectos de la nefropatía diabética tales como hiperperusión, proteinuria y albuminuria, puede desacelerarse su avance o puede retrasarse o

prevenirse su aparición. La terminología "isquemia de tejidos" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, curación dificultosa de heridas y úlcera diabética. Las expresiones "enfermedades micro- y macrovasculares" y "complicaciones micro- y macrovasculares" se usan indistintamente en esta memoria descriptiva.

- 5 Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y debido a la actividad del inhibidor de SGLT2, los niveles de glucemia excesivos no se convierten en formas de almacenamiento insolubles, tales como grasa, sino que se excretan por medio de la orina del paciente. Por lo tanto, el resultado es que no hay ganancia de peso o incluso se consigue una reducción del peso corporal.

- 10 En un método para la reducción del peso corporal o la prevención de un aumento de peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal en un paciente con necesidad del mismo, se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

- 15 El efecto farmacológico del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, es independiente de la insulina. Por lo tanto, es posible una mejora del control glucémico sin una carga adicional sobre las células beta pancreáticas. Mediante la administración de una composición farmacéutica según esta invención, puede retardarse o prevenirse la degeneración de las células beta y el deterioro de la funcionalidad de las células beta tal como, por ejemplo, la muerte celular programada o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, puede mejorarse o restablecerse la funcionalidad de las células pancreáticas y aumentar el número y el tamaño de células beta pancreáticas. Puede demostrarse que el estado de diferenciación e hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia puede normalizarse por tratamiento con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

- 20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para prevenir, desacelerar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para uso en mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesita.

- 25 Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, puede reducirse o inhibirse una acumulación anómala de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para prevenir, desacelerar, retardar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente con necesidad del mismo. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente del grupo que consiste en: hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL, por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por el alcohol o hígado graso tóxico.

- 30 Como resultado del mismo, otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente con necesidad del mismo.

Definiciones

- 40 La terminología "ingrediente activo" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se refiere al inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención. Un "ingrediente activo" también se refiere a veces en la presente memoria a una "sustancia activa".

La terminología "índice de masa corporal" o "IMC" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, de forma que el IMC tiene unidades de kg/m².

- 45 La terminología "sobrepeso" se define como el trastorno en el que el individuo tiene un IMC de 25 kg/m² o mayor y menor que 30 kg/m². Las terminologías "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.

- La terminología "obesidad" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor que 30 kg/m². Según una definición de la OMS, la terminología obesidad puede clasificarse como sigue: la terminología "obesidad de clase I" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 30 kg/m² pero menor que 35 kg/m²; la terminología "obesidad de clase II" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 35 kg/m², pero menor que 50 40 kg/m²; la terminología "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m².

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

- 55 La terminología "obesidad abdominal" se define, normalmente, como el trastorno en el que la circunferencia de cintura es > 102 cm (40 pulgadas) en hombres y es > 94 cm (35 pulgadas) en mujeres. Con respecto a la etnia

japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, por ej., el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

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

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

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

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

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

20 La terminología "alteración de la tolerancia a la glucosa" o "IGT" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en la sangre posprandial o una concentración de glucosa en suero, a las 2 horas, mayor que 140 mg/dl (7,78 mmol/L) y menor que 200 mg/dl (11,11 mmol/L). La alteración de la tolerancia a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en la sangre posprandial o de glucosa en suero, a las 2 horas, puede medirse como el nivel de azúcar en la sangre en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir
25 75 g de glucosa después del ayuno. Un individuo con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o de glucosa sérica, a las 2 horas, menor que 140 mg/dl (7,78 mmol/L).

La terminología "hiperinsulinemia" se define como la afección en la que un individuo con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o plasma, en ayunas o posprandial, elevada por encima de lo normal, teniendo los individuos delgados sin resistencia a la insulina una relación entre cintura y cadera
30 $< 1,0$ (en el caso de los hombres) o $< 0,8$ (en el caso de las mujeres).

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

La terminología "resistencia a la insulina" se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa, para mantener el estado euglicémico
35 (Ford ES., *et al.*, *JAMA.*, (2.002), 287:356-9). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo de pinzamiento euglicémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se determina que existe resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25º de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Un poco menos trabajosos que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y, a partir de éstos, se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina al tratamiento, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de "valoración del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés)", un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A., *et al.* *Diabetes Care* 2.001; 24: 362-5). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, *Diabetologia*, 1.985, 28: 412-19), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, *Diabetes*, 2.003, 52 (Supl. 1): A459) y a un estudio de pinzamiento euglicémico. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina pueden controlarse como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, *Diabet. Med.*, 1.992, 9:921-928):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa en plasma en ayunas } (\text{mmol/L})/22,5]$$

Como norma, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina.
55 Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, puesto que el aumento de los niveles de triglicéridos se correlaciona significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG o de diabetes de tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de la presencia de pre-diabetes. Por lo tanto, es posible que para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto produzca síntomas clínicos.

Los métodos para investigar la función de las células beta pancreáticas son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: Una mejora de la función de las células beta puede medirse, por ejemplo, por medio de la determinación del índice HOMA para la función de las células beta (*Matthews et al., Diabetologia* 1.985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (*Forst et al., Diabetes*, 2.003, 52 (Supl.1): A459), de la secreción de insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa o un ensayo de tolerancia a los alimentos o empleando un estudio de pinzamiento hiperglucémico y/o un modelo mínimo después de un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenoso con toma de muestras frecuentes (*Stumvoll et al., Eur. J. Clin. Invest.*, 2.001, 31: 380-381).

La terminología "prediabetes" es la afección en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición de alteración de la tolerancia a la glucosa para incluir individuos con una glucemia en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (*J. B. Meigs, et al., Diabetes*, 2.003, 52: 1.475-1.484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración de insulina plasmática elevada). La base científica y médica para identificar la prediabetes como amenaza grave para la salud se expone en un informe de opinión titulado "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care*, 2002, 25: 742-749).

Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT, IFG o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina se puede confirmar en estos individuos calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la afección clínica en la que un individuo tiene una puntuación HOMA-IR $> 4,0$ o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, definido por el laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.

La terminología "diabetes de tipo 2" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor de 125 mg/dl (6,94 mmol/L). La medición de los valores de la glucosa en la sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmol/L) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está ensayando después de 10-12 horas de ayuno y el nivel de azúcar en la sangre se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel sanguíneo de azúcar antes de tomar glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, será menor de 200 mg por dl 1 hora después de tomar la glucosa y será menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está comprendido entre 140 y 200 mg, se considera una tolerancia anormal a la glucosa.

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

La terminología "HbA1c" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los especialistas en la materia. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Puesto que su producción depende esencialmente del nivel sanguíneo de azúcar y la vida de los eritrocitos, la HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar en sangre", refleja los niveles medios de azúcar en sangre de las 4-6 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, $< 6,5\%$ de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí misma consigue una mejora media en el valor de HbA1c en el diabético, del orden de 1,0 – 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo objeto deseado de $< 6,5\%$ y preferiblemente $< 6\%$ de HbA1c.

La terminología "control glucémico insuficiente" o "control glucémico inadecuado" en el alcance de la presente invención significa una afección en la que los pacientes muestran valores de HbA1c por encima de 6,5%, en particular por encima de 7,0%, incluso más preferiblemente por encima de 7,5%, especialmente por encima de 8%.

El "síndrome metabólico", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica fundamental de presentar resistencia a la insulina (*Laaksonen DE., et al., Am. J. Epidemiol*, 2.002, 156: 1.070-1.077). De acuerdo con las líneas directrices de ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in

Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2.001), 285: 2.486-2.497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

- 5 1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres o con respecto a la etnia japonesa o pacientes japoneses, se define como una circunferencia de cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres;
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en los hombres
4. Presión sanguínea $\geq 17/11$ kPa (130/85 mm Hg) (SBP ≥ 130 o DBP ≥ 85)
- 10 5. Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl

Las definiciones de NCEP se han validado (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2.002), 156: 1.070-1.077). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre también pueden determinarse mediante métodos convencionales en el análisis médico y se describen, por ejemplo, en Thomas L. (Autor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

- 15 De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica hipertensión si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede de un valor de 90 mm Hg. Si un paciente padece diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 17 kPa (130 mm Hg) y reducir la presión sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 11 kPa (80 mm Hg).
- 20 La terminología "inhibidor de SGLT2" en el alcance de la presente invención, se refiere a compuestos, en particular a derivados con glucopiranosilo, es decir, compuestos con un resto glucopiranosilo, que muestran un efecto inhibidor sobre el transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2, por sus siglas en inglés), en particular el SGLT2 humano. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 medido como IC50 está preferiblemente por debajo de 1.000 nM, incluso más preferiblemente por debajo de 100 nM, lo más preferiblemente por debajo de 50 nM. Se puede determinar el efecto
- 25 inhibidor en hSGLT2 por métodos conocidos en la bibliografía, en particular como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 o la patente internacional WO 2007/093610 (páginas 23/24), que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. La terminología "inhibidor de SGLT2" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las respectivas formas cristalinas.
- 30 Las terminologías "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las condiciones de la indicación o detener o desacelerar el avance de la enfermedad. Así, las composiciones y los métodos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico
- 35 a lo largo de un periodo de tiempo, así como para un tratamiento crónico.

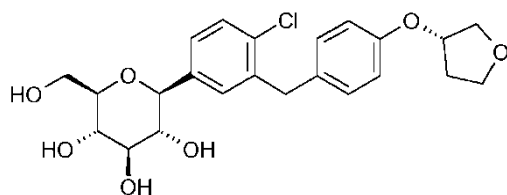
Las terminologías "tratar profilácticamente", "tratar preventivamente" y "prevenir" se emplean de forma intercambiable y comprenden el tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo, así, dicho riesgo.

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

- 45 Las terminologías "farmacopea" y "farmacopeas" se refieren a farmacopeas clásicas tales como la patente de EE.UU. "USP 31-NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopeial Convention) o la "European Pharmacopoeia 6,3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2.000-2.009).

Descripción Detallada

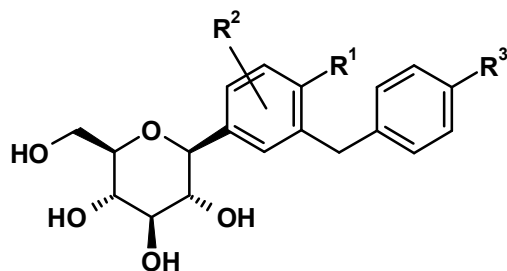
Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas y usos, se refieren al inhibidor de SGLT2 (I.9) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno



(I.9);

o un profármaco del mismo.

Los compuestos de fórmula (I):



I

- 5 y métodos para su síntesis se describen, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente internacionales: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2008/020011 y WO 2008/055870.

De acuerdo con esta invención, debe entenderse que la definición (I.9) también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos y profármacos de los mismos. Se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359. Esta forma cristalina posee buenas propiedades de solubilidad, que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, la forma cristalina es físico-químicamente estable y, así, proporciona buena estabilidad durante el almacenamiento de la composición farmacéutica.

Se puede caracterizar una forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 18,84; 20,36 y 25,21 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) se realiza usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

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

En particular, dicho patrón de difracción de polvo de rayos X comprende picos a 14,69; 17,95; 18,43; 18,84; 19,16; 19,50; 20,36; 22,71; 23,44; 24,81; 25,21 y 25,65 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), donde dicho patrón de difracción de polvo de rayos X se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Más específicamente, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X, realizado usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$, que comprende picos a los grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) contenidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina (I.9X) (sólo se presentan picos hasta 30° en 2θ):

$2\theta [^\circ]$	valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
4,46	19,80	8
9,83	8,99	4
11,68	7,57	4
13,35	6,63	14
14,69	6,03	42

ES 2 616 606 T3

$2\Theta [^\circ]$	valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
15,73	5,63	16
16,20	5,47	8
17,95	4,94	30
18,31	4,84	22
18,43	4,81	23
18,84	4,71	100
19,16	4,63	42
19,50	4,55	31
20,36	4,36	74
20,55	4,32	13
21,18	4,19	11
21,46	4,14	13
22,09	4,02	19
22,22	4,00	4
22,71	3,91	28
23,44	3,79	27
23,72	3,75	3
24,09	3,69	3
24,33	3,66	7
24,81	3,59	24
25,21	3,53	46
25,65	3,47	23
26,40	3,37	2
26,85	3,32	8
27,26	3,27	17
27,89	3,20	2
28,24	3,16	3
29,01	3,08	4
29,41	3,03	18

Incluso más específicamente, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X, realizado usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a los grados 2θ grados ($\pm 0,1$ grados 2θ) indicados en la Figura 1.

Además, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente $151^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min). La curva DSC obtenida se muestra en la Figura 2.

Se registran los patrones de difracción de polvo de rayos X, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE - STADI P en modo de transmisión equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA). En la Tabla 1 anterior, los valores " 2θ " indican el ángulo de difracción en grados y los valores " $d [\text{\AA}]$ " indican las distancias especificadas en $\text{\AA}$ entre los planos de la red. La intensidad demostrada en la Figura 1 se da en unidades de cps (cuentas por segundo).

Para permitir un error experimental, se deberían considerar los valores 2θ descritos anteriormente, precisos a $\pm 0,1$ grados 2θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2θ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto (I.9) es la forma cristalina de acuerdo con la invención, un valor 2θ que se observe experimentalmente para la muestra debe considerarse idéntico a un valor característico descrito anteriormente si está dentro del intervalo de $\pm 0,1$ grados 2θ grados del valor característico, en particular si está dentro del intervalo de $\pm 0,05$ grados 2θ del valor característico.

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

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

Se prefiere la administración oral. Las fuerzas de dosificación particulares para uso en la presente invención (por ejemplo, por comprimido o cápsula) son 5 mg o 12,5 mg del inhibidor de SGLT2 (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

El fármaco acompañante que se combina con el SGLT-2 dentro de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención es hidrocloreuro de metformina (hidrocloreuro de 1,1-dimetilbiguanida o metformina HCl).

El antihiper glucemiante biguanídico metformina se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 3.174.901. La preparación de la metformina (dimetildiguanida) y su sal de hidrocloreuro está en el estado actual de la técnica y fue descrito primero por Emil A. Werner y James Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1922, 1790-1794.

Fuerzas de dosificación unitaria de hidrocloreuro de metformina para su incorporación en las composiciones farmacéuticas de combinación en dosis fija de la presente invención 500, 850 y 1000 mg de hidrocloreuro de metformina.

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

Formas farmacéuticas de las formulaciones FDC de la presente invención:

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

Así, se ha encontrado que las formas farmacéuticas adecuadas para las formulaciones FDC de esta invención son comprimidos con cubierta pelicular (se recubre con la película para cargar el fármaco, tal como particularmente cargar el fármaco inhibidor de SGLT-2 mediante el recubrimiento pelicular de los núcleos de comprimidos que contienen el fármaco acompañante hidrocloreuro de metformina), comprimidos monocapa, comprimidos bicapa, comprimidos con tres capas y comprimidos recubiertos por compresión (por ejemplo, comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey cuyo núcleo contiene el inhibidor de SGLT-2), cuyas formas de dosificación son buenas medidas para conseguir el objetivo en consideración de los deseados perfiles farmacéuticos y características del inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y el fármaco

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

5 Un comprimido monocapa típico de esta invención comprende el inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-ilo)-bencil]-benceno, hidrocloreto de metformina, una o más cargas (tal como por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (tal como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tal como por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tal como por ejemplo, estearato de magnesio).

10 En una realización de la presente invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida oral, preferiblemente un comprimido, particularmente un comprimido monocapa, en el que se aplica uno o más de lo siguiente:

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

20 En una realización preferida de la presente invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida oral, preferiblemente un comprimido, particularmente un comprimido monocapa que comprende o está hecha de

el compuesto de fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), en una cantidad de 5 ó 12,5 mg,

hidrocloreto de metformina, en una cantidad de 500 mg, 850 mg o 1000 mg,

25 y uno o más excipientes farmacéuticos, particularmente una o más cargas (por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (por ejemplo, sílice anhidra coloidal) y/o uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), así como, opcionalmente, un revestimiento de película por ejemplo, que comprende uno o más agentes de cubierta pelicular (por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (por ejemplo, propilenglicol), uno o más pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y/o uno o más deslizantes (por ejemplo, talco).

30 Un método para preparar un comprimido de esta invención comprende componer (por ejemplo, por compresión) una o más mezclas finales en forma de gránulos. Los gránulos de la(s) mezcla(s) (final) de acuerdo con esta invención pueden prepararse por métodos muy conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, granulación en húmedo a alta cizalla o granulación en lecho fluidizado). Los gránulos de acuerdo con esta invención así como los detalles de los procedimientos de granulación (incluyendo sus etapas por separado) para la preparación de gránulos de esta invención se describen de forma ilustrativa en los siguientes ejemplos.

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

- i.) combinar (por ejemplo, disolviendo o dispersando) un ligante (por ejemplo, copovidona) y, opcionalmente, el inhibidor de SGLT-2 de fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X) en un disolvente o mezcla de disolventes tales como agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;
- 40 ii.) mezclar metformina HCl, una sustancia de carga (por ejemplo, almidón de maíz) y, opcionalmente, el inhibidor de SGLT-2 en una mezcladora adecuada (por ejemplo, un granulador de lecho fluidificado) para producir una pre-mezcla;
- 45 en la que el inhibidor de SGLT-2 puede estar incluido tanto en el líquido de granulación obtenido en i.) o en la pre-mezcla obtenida en ii.), preferiblemente el inhibidor de SGLT-2 se dispersa en el líquido de granulación y está ausente en la pre-mezcla;
- iii.) pulverizar la granulación-líquida en la pre-mezcla y granular la mezcla por ejemplo en un granulador de lecho fluidificado, preferiblemente bajo condiciones secas;
- 50 iv.) secar el granulado, por ejemplo, a aproximadamente 70° C de temperatura del aire de entrada hasta que se obtiene la pérdida deseada sobre el valor en seco en el intervalo de 1-3%, por ejemplo 0,8-2%;

- v.) desaglomerar el granulado seco por ejemplo tamizando a través de un tamiz con un tamaño de criba de 0,5 a 1,0 mm;
- vi.) mezclar el granulado tamizado y preferiblemente el deslizante tamizado (por ejemplo, sílice anhidro coloidal) en una mezcladora adecuada;
- 5 vii.) añadir preferiblemente el lubricante tamizado (por ejemplo, estearato de magnesio) al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en la mezcladora por gravedad.

Preferiblemente, un comprimido monocapa de acuerdo con esta invención comprende o es obtenible a partir de una mezcla que comprende el inhibidor de SGLT-2 e hidrocloreuro de metformina.

Un comprimido bicapa típico de la presente invención comprende

- 10 una porción del inhibidor de SGLT-2 que comprende el inhibidor de SGLT-2, una o más cargas (tales como por ejemplo, D-manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz), uno o más ligantes (tales como por ejemplo, copovidona) y uno o más lubricantes (tales como por ejemplo, estearato de magnesio),

y

- 15 una porción de hidrocloreuro de metformina que comprende hidrocloreuro de metformina, una o más cargas (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio).

Un comprimido recubierto por compresión (comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey) de la presente invención comprende:

- 20 una porción central del inhibidor de SGLT-2 que comprende el inhibidor de SGLT-2, una o más cargas (tales como por ejemplo, D-manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz), uno o más ligantes (tales como por ejemplo, copovidona) y uno o más lubricantes (tales como por ejemplo, estearato de magnesio),

y

- 25 una porción de hidrocloreuro de metformina que comprende hidrocloreuro de metformina, una o más cargas (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio).

Un comprimido con cubierta pelicular típico (el inhibidor de SGLT-2 que se reviste en un comprimido de metformina HCl, es decir, la formación de capas del fármaco por recubrimiento con película para cargar el fármaco) de esta invención comprende:

- 30 una porción central con hidrocloreuro de metformina que comprende hidrocloreuro de metformina, una o más cargas (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio),

- 35 en el que dicha porción central está recubierta para sellar con una cubierta pelicular que comprende uno o más agentes de cubierta pelicular (tales como, por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (tales como, por ejemplo, propilenglicol, Macrogol 400, Macrogol 6000, Macrogol 8000), uno o más pigmentos (tales como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y uno o más deslizantes (tales como por ejemplo, talco);

- 40 y

una capa del inhibidor de SGLT-2 que comprende el inhibidor de SGLT-2, uno o más agentes de cubierta pelicular (tales como, por ejemplo, hipromelosa) y uno o más plastificantes (tales como, por ejemplo, propilenglicol, Macrogol 400, Macrogol 6000, o Macrogol 8000).

- 45 Otro comprimido con cubierta pelicular típico (el inhibidor de SGLT-2 que se reviste en un comprimido de metformina HCl, es decir, la formación de capas del fármaco por recubrimiento con película para cargar el fármaco) de esta invención comprende una porción central con hidrocloreuro de metformina que comprende hidrocloreuro de metformina, una o más cargas (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno o más ligantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio),

- 50 en el que dicha porción central está recubierta para sellar con una cubierta pelicular que comprende uno o más agentes de cubierta pelicular (tales como, por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (tales como, por

ejemplo, propilenglicol, Macrogol 400, Macrogol 6000 o Macrogol 8000), uno o más pigmentos (tales como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y uno o más deslizantes (tales como por ejemplo, talco);

y

- 5 una capa del inhibidor de SGLT-2 que comprende el inhibidor de SGLT-2, uno o más agentes de cubierta pelicular (tales como, por ejemplo, hipromelosa) y uno o más plastificantes (tales como, por ejemplo, propilenglicol, Macrogol 400, Macrogol 6000, o Macrogol 8000, citrato de trietilo).

Preferiblemente, estos comprimidos antes mencionados (comprimidos con una o dos capas, recubiertos por compresión y recubiertos con el fármaco) además se sobrerrecubren con una cubierta pelicular final, que comprende un agente de cubierta pelicular (tal como, por ejemplo, hipromelosa), un plastificante (tal como, por ejemplo, propilenglicol, Macrogol 400, Macrogol 6000 o Macrogol 8000), pigmentos (tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y un deslizante (tal como por ejemplo, talco). Normalmente, esta película adicional de sobrerrecubrimiento puede representar del 1 a 4%, preferiblemente del 1 al 2%, de la masa total de la composición.

- 15 Una composición o forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser una composición o forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata, o una composición o forma de dosificación farmacéutica de liberación con el tiempo.

Las formas de dosificación farmacéuticas de liberación inmediata de esta invención preferiblemente tienen propiedades disolventes tales como que después de 45 minutos para cada uno de los ingredientes activos se disuelve al menos el 75%, incluso más preferiblemente al menos el 90% en peso del ingrediente activo respectivo. En una realización particular, después de 30 minutos para cada uno de los ingredientes activos especialmente del comprimido monocapa de acuerdo con esta invención (incluyendo el núcleo del comprimido y el comprimido con cubierta pelicular) se disuelve al menos el 70-75% (preferiblemente al menos el 80%) en peso del ingrediente activo respectivo. En una realización particular, después de 15 minutos para cada uno de los ingredientes activos especialmente del comprimido monocapa de acuerdo con esta invención (incluyendo el núcleo del comprimido y el comprimido con cubierta pelicular) al menos se disuelve el 55-60% en peso del ingrediente activo respectivo. Las propiedades disolventes pueden determinarse en ensayos de disolución estándar, por ejemplo, de acuerdo con las farmacopeas estándar (por ejemplo, usando el método del agitador de paletas con una velocidad de agitación de 50 ó 75 ó 100 rpm, medio de disolución pH 6,8 a una temperatura de 37°C).

30 Una forma de dosificación farmacéutica de liberación con el tiempo se refiere a una fórmula que no es una forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata. En una forma de dosificación farmacéutica de liberación con el tiempo la liberación del ingrediente activo es lenta y ocurre a lo largo del tiempo. Las formas farmacéuticas de liberación con el tiempo también se conocen como de liberación sostenida (por sus siglas en inglés, "sustained release", SR), de acción sostenida ("sustained-action", SA), de liberación ampliada ("extended-release", ER, XR, o XL), de liberación con el tiempo o de liberación temporalizada, de liberación controlada ("controlled-release", CR), de liberación modificada ("modified release" MR), o de liberación continua ("continuous-release" CR o Contin). En un aspecto, una forma de dosificación farmacéutica de liberación con el tiempo puede ser un comprimido de dos capas en el que se libera lentamente uno o más de los ingredientes activos. En un aspecto, en una composición farmacéutica y forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención el inhibidor de SGLT-2 con la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), o el fármaco acompañante, hidrocloreto de metformina, es de liberación con el tiempo.

En otro aspecto, en una composición farmacéutica y forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención el inhibidor de SGLT-2, con la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), y el fármaco acompañante, hidrocloreto de metformina, son de liberación con el tiempo.

45 En las composiciones farmacéuticas y en las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención el inhibidor de SGLT-2 de fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (preferiblemente por volumen) de tal modo que al menos el 90% del respectivo ingrediente farmacéutico activo tiene un tamaño de partícula inferior a 200 μm , es decir $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$. Más preferiblemente, la distribución del tamaño de partícula es tal que $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$. En adición, la distribución del tamaño de partícula es preferiblemente tal, que $X_{90} > 1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$, lo más preferiblemente $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$. Por lo tanto, las distribuciones de tamaños de partícula preferidas son de manera que $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$, particularmente $1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$. Un ejemplo preferido de una distribución del tamaño de partícula del inhibidor de SGLT-2 es $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$. Puede encontrarse que una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) con una distribución del tamaño de partícula como se indica anteriormente en este documento muestra las propiedades deseadas (por ejemplo, con respecto a la disolución, uniformidad de contenido, producción o similares). Las propiedades del tamaño de partícula indicadas se determinan por el método de difracción láser, en particular dispersión de luz láser de bajo ángulo, es

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

5 Formulación optimizada de la porción del hidrocloreto de metformina:

Otro propósito de la presente invención es dar a conocer formulaciones mejoradas de la porción del hidrocloreto de metformina de las composiciones farmacéuticas según la presente invención.

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

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

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

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

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

Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también puede utilizarse de igual manera en medicina veterinaria con mamíferos. En el alcance de esta invención, los pacientes adultos son preferiblemente seres humanos de 18 años o mayores.

30 Como se ha descrito anteriormente, por medio de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular a la vista de la elevada actividad inhibidora de SGLT2 del inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en la misma, el exceso de glucosa en sangre se excreta por medio de la orina del paciente, de forma que como resultado no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis, que tienen un diagnóstico de una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes en los que está contraindicado un aumento de peso. La composición farmacéutica así como sus usos de acuerdo con la presente invención, permiten una reducción del valor de HbA1c a un intervalo objeto deseado, por ejemplo < 7% y preferiblemente < 6,5%, para un número de pacientes mayor y durante un tiempo mayor de tratamiento terapéutico comparado con un correspondiente monoterapia.

45 La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en la misma, presenta una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular a la vista de una reducción de la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Administrando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, se consigue una reducción de HbA1c igual o mayor que preferiblemente el 0,5%, incluso más preferiblemente igual o mayor que el 1,0% y la reducción está particularmente en el intervalo de 1,0% a 2,0%.

50 Además, el uso de acuerdo con esta invención es aplicable ventajosamente en los pacientes que presentan uno, dos o más de los siguientes trastornos:

- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa sérica en ayunas mayor que 110 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
- (b) una concentración de glucosa plasmática posprandial igual o mayor que 140 mg/dl;

- (c) un valor de HbA1c igual o mayor de 6,5%, en particular igual o mayor de 7,0%, especialmente igual o mayor de 7,5%, incluso más particularmente igual o mayor de 8,0%.

La presente invención también describe el uso de la composición farmacéutica para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes de tipo 2 o que muestran primeros signos de prediabetes. Por lo tanto, la invención también incluye la prevención de la diabetes. Por tanto, si una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se utiliza para mejorar el control glucémico en cuanto esté presente una de las señales de prediabetes mencionadas anteriormente, puede retrasarse o prevenirse la aparición de una diabetes mellitus de tipo 2 manifiesta.

Además, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes con dependencia a la insulina, es decir, de pacientes que se tratan o que por otra parte deberían tratarse o que necesitan tratamiento con insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

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

Por lo tanto, el uso de acuerdo con esta invención es aplicable ventajosamente en los pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- (a) control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio solo;
- (b) insuficiente control glucémico a pesar de monoterapia oral con metformina, en particular a pesar de monoterapia oral a una dosis tolerada máxima de metformina;
- (c) insuficiente control glucémico a pesar de monoterapia oral con otro agente antidiabético, en particular a pesar de monoterapia oral a una dosis máxima tolerada del otro agente antidiabético.

La reducción del nivel de glucosa en sangre por medio de la administración del inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno es independiente de la insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado una o más de las siguientes afecciones:

- resistencia a la insulina,
- hiperinsulinemia,
- prediabetes,
- diabetes mellitus de tipo 2, en particular que tienen diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado.
- diabetes mellitus de tipo 1.

Además, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado una o más de las siguientes afecciones:

- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos sanguíneos ≥ 150 mg/dl,
- (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino y < 50 mg/dl en pacientes de sexo masculino,
- (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 17 kPa (130 mm Hg) y una presión sanguínea diastólica ≥ 11 kPa (85 mm Hg),
- (e) un nivel de glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.

Se supone que los pacientes a los que se les ha diagnosticado alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG) con resistencia a la insulina y/o con síndrome metabólico, tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto agudo de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, acontecimientos tromboembólicos. Un control glucémico según esta invención puede producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención muestra un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, es ventajosamente posible un uso de acuerdo con esta invención, en los pacientes para los que está contraindicado un monoterapiamiento con otro fármaco antidiabético, tal como por ejemplo metformina y/o en los que tienen intolerancia

a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, puede ser ventajosamente posible un uso de acuerdo con esta invención, en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis por lactato o pacientes del sexo femenino que estén embarazadas o durante la lactancia.

Además, puede encontrarse que la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención no produce riesgo o produce un bajo riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, también es ventajosamente posible un uso de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente y que se describen aquí en lo sucesivo, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

La terminología "a largo plazo" como se utilizó anteriormente y se indicará aquí en lo sucesivo, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor que 12 semanas, preferiblemente mayor que 25 semanas, incluso más preferiblemente mayor que 1 año.

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un uso en un método de terapia, preferiblemente de terapia oral, para mejorar, especialmente a largo plazo, el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado, en particular en pacientes con un diagnóstico adicional de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención que se va a administrar al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención, variará según la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación concomitante y quedará en último lugar a criterio del médico. En general, sin embargo, el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidrocloreuro de metformina de acuerdo con esta invención está incluido en la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica en una cantidad suficiente tal que por su administración mejore el control glucémico en el paciente que se tiene que tratar.

A continuación se describen intervalos preferidos de la cantidad de inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidrocloreuro de metformina a ser empleados en la composición farmacéutica y los usos de acuerdo con esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se tienen que administrar al día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal y se pueden adaptar de acuerdo con esto, con respecto a una administración 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente.

Dentro del alcance de la presente invención, la composición farmacéutica se administra preferiblemente por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describirán aquí en lo sucesivo. Preferiblemente, la forma o formas farmacéuticas que comprenden el inhibidor de SGLT2 son orales o normalmente muy conocidas.

Según una realización, una elaboración comprende: (a) una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones para administrar el medicamento.

La dosis deseada de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede presentarse, de forma conveniente, en una dosis única una vez al día, o como una dosis dividida administrada en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres o más dosis al día.

La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, en una forma sólida. Se prefiere la administración oral. Cuando sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse, de forma conveniente, en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en el técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, o cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, comprimidos masticables, comprimidos medicinales, comprimidos efervescentes, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de dispersión rápida orales, etc.

La composición farmacéutica y las formas farmacéuticas comprenden preferiblemente uno o más portadores farmacéuticos aceptables que deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables son conocidos por los especialistas en la materia.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse de forma conveniente como unidades discretas tales como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes ligantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de acuerdo con esta invención muestran efectos ventajosos en el tratamiento y la prevención de esas enfermedades y afecciones, como se describió anteriormente. Pueden observarse efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a la eficacia, fuerza de la dosificación, frecuencia de la dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menos efectos secundarios, comodidad, aceptación por los pacientes, etc.

Los métodos para la fabricación del inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención y sus profármacos son conocidos por los especialistas en la técnica. Ventajosamente, el compuesto de acuerdo con esta invención pueden prepararse usando métodos sintéticos como los descritos en la bibliografía, incluyendo solicitudes de patente como las citadas anteriormente en la presente memoria. En los documentos WO 2006/120208. En la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que se incorpora por esto en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa.

Los ingredientes activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden estar presentes en forma de un solvato tal como un hidrato o aducto de alcohol.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas y los métodos mencionados anteriormente, dentro del alcance de la invención, se puede probar en modelos animales conocidos en la técnica. A continuación se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente pertinentes de composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con esta invención:

Las composiciones farmacéuticas y los métodos según esta invención se pueden ensayar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker obesas (fa/fa) o ratas Zucker obesas diabéticas (ZDF, por sus siglas en inglés). Además, se pueden ensayar en animales con diabetes inducida experimentalmente como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

El efecto sobre el control glucémico de acuerdo con esta invención se puede mostrar después de la dosificación individual en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en modelos animales descritos anteriormente. Se sigue la evolución a lo largo del tiempo de la glucosa en la sangre después de una estimulación de glucosa oral en animales en ayunas durante la noche. Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención mejoran significativamente la salida de la glucosa, comparado por ejemplo con otra monoterapia, cuando se mide por la reducción de las concentraciones máximas de glucosa o la reducción del valor de AUC de la glucosa. Además, después de la dosificación múltiple en los modelos animales descritos anteriormente, el efecto sobre el control de la glucemia se puede determinar por medición del valor de HbA1c en la sangre. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención reducen significativamente HbA1c, por ejemplo en comparación con otra monoterapia o comparado con un tratamiento asociado dual.

La independencia de la insulina mejorada del tratamiento de acuerdo con esta invención, se puede mostrar después de la dosificación individual en los ensayos de tolerancia oral a la glucosa en los modelos animales descritos anteriormente. Se sigue la evolución a lo largo del tiempo de la insulina en el plasma después de una estimulación de glucosa en animales en ayunas durante la noche.

El aumento de los niveles de GLP-1 activos por el tratamiento de acuerdo con esta invención después de una dosis individual o múltiple, se puede determinar midiendo los niveles en el plasma de los modelos animales descritos anteriormente, en ayunas o en estado posprandial. De forma similar, se puede medir una reducción de los niveles de glucagón en el plasma en las mismas condiciones.

Puede determinarse el efecto del inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno e hidrocloreuro de metformina de acuerdo con la presente invención, sobre la regeneración de las células beta y la neogénesis, después de la dosificación múltiple en los modelos animales descritos anteriormente, midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática o midiendo el aumento de masa de células beta por un análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas o midiendo el aumento de secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

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

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

sin restringirla.

Ejemplos

1. Comprimido monocapa

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

Nota: Los comprimidos con cubierta pelicular con una fuerza de dosificación de 1,25 mg con respecto a (I.9), que se presentan en las Tablas 1.7 a 1.9, no son parte de la invención reivindicada.

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

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

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

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

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

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	30,13	5,09	52,00	5,20	65,26	5,53
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00

ES 2 616 606 T3

Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

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

ES 2 616 606 T3

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

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

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

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Hidrocloreuro de metformina	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	30,13	5,10	52,00	5,20	65,26	5,53
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00

ES 2 616 606 T3

Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
Óxido de hierro, negro	0.0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0.0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

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

ES 2 616 606 T3

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

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

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

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg					
	1,25 / 500		1,25 / 850		1,25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	1,25	0,21	1,25	0,125	1,25	0,10
Hidrocloruro de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Celulosa microcristalina	33,88	5,73	55,75	5,575	69,01	5,85
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00

ES 2 616 606 T3

Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	23,00	4,14	23,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

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

ES 2 616 606 T3

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

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

Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg			
Material	mg/comprimido (Suma)		
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	12,500 mg	12,500 mg	12,500 mg
Metformina HCl, molida	500,000 mg	850,000 mg	1000,000 mg
Almidón de maíz, no secado	22,630 mg	47,221 mg	57,760 mg
Copovidona	47,200 mg	80,240 mg	94,400 mg

ES 2 616 606 T3

Agua purificada*	175,000 mg	297,500 mg	350,000 mg
Sílice anhidro coloidal	2,950 mg	5,015 mg	5,900 mg
Estearato de magnesio	4,720 mg	8,024 mg	9,440 mg
Total (núcleo)	590,000 mg	1003,000 mg	1180,000 mg
Hipromelosa 2910	6,000 mg	8,500 mg	9,500 mg
Macrogol 400	0,600 mg	0,850 mg	0,950 mg
Dióxido de titanio	2,880 mg	4,216 mg	3,990 mg
Talco	2,400 mg	3,400 mg	3,800 mg
Óxido de hierro, negro	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Óxido de hierro rojo	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Agua purificada*	84,000 mg	119,000 mg	133,000 mg
Total (comprimido recubierto con película)	602,000 mg	1020,000 mg	1199,000 mg
* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.			
Nombre de colores: (o desplazamiento de colores entre fuerzas de dosis)	de marrón grisáceo palo a rubí grisáceo palo	blanco rosáceo	de marrón grisáceo oscuro a rubí grisáceo oscuro

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

ES 2 616 606 T3

Agua purificada*			
Total (comprimido recubierto con película)	100,00%	100,00%	100,00%
* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.			

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

5 Podría usarse un ancho intervalo de dosis del inhibidor de SGLT-2, 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno por ej. 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del ligante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

Procedimiento de fabricación (comprimidos monocapa):

10 El inhibidor de SGLT-2 de esta invención (comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC se producen por un procedimiento de granulación en lecho fluidizado y un procedimiento de composición convencional con una prensa rotatoria. La metformina HCl y el almidón de maíz, el inhibidor de SGLT-2 se añade cada uno como polvo y se premezcla antes de que se lleve a cabo la granulación en lecho fluidizado pulverizando el "Líquido de Granulación" compuesto de copovidona (Kollidon VA64 y agua purificada, o directamente dispersado en el "líquido de granulación". De forma alternativa, se añade el inhibidor de SGLT-2 como polvo junto con metformina-HCl y almidón de maíz al granulador de lecho fluidizado. Después de
15 finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante. Se comprime la mezcla final en comprimidos mediante una prensa de comprimidos rotatoria convencional.

Los núcleos del comprimido pueden revestirse con películas mediante una suspensión de recubrimiento de película acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de la película, propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos óxido de hierro negro, rojo, amarillo y mezcla de rojo/amarillo/negro y dióxido de titanio.

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

- 5 a) Se tamizan metformina HCl y almidón de maíz usando un tamiz con un tamaño de criba de 0,5 a 1 mm antes de la dispensación.
- b) El compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) y finalmente la copolividona se disuelven resp. dispersados en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el "Líquido de Granulación".
- 10 c) Se succionan metformina HCl y almidón de maíz dentro de una cámara de un granulador adecuado de lecho fluidificado y se precalienta hasta una temperatura de producto objetivo de aprox. 36°C. El precalentamiento es opcional. De forma alternativa, el compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) y metformina-HCl y almidón de maíz se succionan dentro de una cámara del granulador de lecho fluidificado adecuado.
- 15 d) Inmediatamente después de que se alcanza la temperatura del producto objetivo, el "Líquido de Granulación" se pulveriza dentro de la mezcla para granular en el lecho fluidizado bajo condiciones secas para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la pulverización, el granulado resultante se seca a aprox. 70 C de temperatura del aire de entrada hasta que se alcanza el valor de LOD deseado (es decir 1 – 3%, por ejemplo 0,8-2%).
- 20 f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. El Aerosil 200 debe ser pre-tamizado con una pequeña porción del granulado tamizado a través de una criba de 0,8 mm antes de su uso.
- 25 h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,8 mm y se añade en el granulado. Posteriormente, se produce la "Mezcla Final" mediante el mezclado final en la mezcladora por gravedad.
- i) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.
- j) Se dispersan dióxido de titanio, polietilenglicol o propilenglicol y óxido de hierro (amarillo, rojo, negro o sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora de alta cizalla. Después, se añaden hipromelosa y talco y se dispersan con una homo-mezcladora y una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la "Suspensión de Recubrimiento".
- 30 k) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con Cubierta Pelicular». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).
- 35 Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación alternativo de los comprimidos monocapa:
 - a) Se tamiza el hidrocloreto de metformina utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
 - b) Se disuelve la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el "Líquido de Granulación"
 - 40 c) Se añade en el contenedor, luego se mezcla con metformina HCl y almidón de maíz en el granulador de lecho fluidificado.
 - d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
 - e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber 1 – 3%, por ejemplo 0,8-2%), en el caso de que el LDD sea de más del 2%.
 - 45 f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
 - g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
 - h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente se

produce la «mezcla final» mediante el mezclado final en la mezcladora.

i) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.

j) Se disuelven hipromelosa y polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. Se dispersan talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, rojo y/o negro y sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa y luego se mezcla con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la «Suspensión de Recubrimiento».

k) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con Cubierta Pelicular». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

2. Comprimido bicapa

Ejemplos de la composición de comprimidos bicapa para el inhibidor de SGLT-2 de esta invención (compuesto (I.9), o una forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC (Comprimidos con Cubierta Pelicular) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Ejemplos de la composición de los comprimidos bicapa del inhibidor de SGLT-2 + metformina HCl

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg			Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg		
	12,5 / 500	12,5 / 850	12,5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
<i>Porción del inhibidor de SGLT-2:</i>	(300)	(300)	(400)	(325)	(325)	(425)
compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9))	12,50	12,50	12,50	5,00	5,00	5,00
Lactosa monohidratada	165,50	165,50	165,50	181,25	181,25	181,25
Celulosa microcristalina	125,00	125,00	125,00	131,25	131,25	131,25
Hidroxipropilcelulosa	3,00	3,00	3,00	3,75	3,75	3,75
Croscarmelosa de sodio	2,00	2,00	2,00	2,50	2,50	2,50
Dióxido de sílice coloidal	0,50	0,50	0,50	0,025	0,625	0,625
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50	0,625	0,625	0,625
<i>Porción de hidrócloruro de metformina:</i>	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
Hidrócloruro de metformina	500,0	850,00	1000,00	500,0	850,00	1000,00
Almidón de maíz	15,00	25,50	30,00	15,00	25,50	30,00
Copovidona	47,50	80,57	95,00	47,50	80,57	95,00
Sílice anhidro coloidal	2,50	4,25	5,00	2,50	4,25	5,00
Estearato de magnesio	5,00	8,50	10,00	5,00	8,50	10,00
Masa Total (núcleo del comprimido)	870,0	1269,0	1540,0	895,0	1494,0	1565,0
Hipromelosa 2910	7,00	9,00	10,00	7,00	9,00	10,00
Propilenglicol	0,70	0,90	1,00	0,70	0,90	1,00
Talco	2,80	3,60	4,00	2,80	3,60	4,00

Dióxido de titanio	3,22	4,14	4,60	3,22	4,14	4,60
Óxido de hierro, negro	0,14	0,18	0,20	0,14	0,18	0,20
Óxido de hierro rojo	0,14	0,18	0,20	0,14	0,18	0,20
Masa total (cubierta pelicular)	14,00	18,000	20,000	14,00	18,000	20,000
Masa Total (comprimido recubierto)	684,00	1087,00	1260,00	709,00	1112,00	1285,00

Podría usarse un ancho intervalo de dosis del inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno por ej. 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del ligante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

Procedimiento de fabricación (comprimidos bicapa):

Los comprimidos bicapa del inhibidor de SGLT-2 de esta invención (el compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC se producen mediante un procedimiento en húmedo de alta cizalla de granulación (para el inhibidor de SGLT-2-granulado), un procedimiento de granulación en lecho fluidizado (para metformina HCl-granulado), y el procedimiento de composición de bi-capa con una prensa rotaria multi-capas.

Inhibidor de SGLT-2-granulado: Usando un granulador de alta cizalla el inhibidor de SGLT-2 activo. El procedimiento de fabricación global consistió en las siguientes etapas:

- 1) Tamizar la hidroxipropil-celulosa (HPC)
- 2) Añadir la porción de celulosa microcristalina intra-granular. Inhibidor de SGLT-2, lactosa, HPC y croscarmelosa de sodio al granulador
- 3) Granular la mezcla con agua.
- 4) Secar el granulado en el secador de lecho fluidizado: menos de 1,5% LOD
- 5) Moler la granulación en el contenedor de la mezcladora
 - Fresadora Quadro
 - Criba de Fresadora Quadro - malla 18.
- 6) Tamizar lo siguiente sobre la granulación molida en el contenedor de una mezcladora de tambor
 - Premezclar el dióxido de sílice coloidal con una porción de la celulosa microcristalina extra-granular tamizada a través de una malla de 20-25.
 - Ajustar la celulosa microcristalina extra-granular y mezclar.
- 7) Premezclar el estearato de magnesio con una porción de la granulación mezclada, tamizar (18 malla) sobre el resto de la granulación en la mezcladora.

Posteriormente, se produce la «mezcla final A» mediante un mezclado final en la mezcladora adecuada.

Granulado de hidrocloreuro de metformina: metformina HCl y almidón de maíz, la granulación en lecho fluidizado se lleva a cabo pulverizando el «Líquido de Granulación» compuesto de copovidona (Kollidon VA64) y agua purificada. De forma alternativa, se añade el inhibidor de SGLT-2 como polvo junto con metformina-HCl y almidón de maíz al granulador de lecho fluidizado. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhídrico coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el granulado de hidrocloreuro de metformina:

- a) Se tamiza el hidrocloreuro de metformina mediante una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.

- b) Se disuelve la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el «líquido de granulación»
- c) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- 5 d) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber 0,8 – 2%, por ejemplo 1 – 2%), el caso de que el LDD sea de más del 2%.
- e) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- f) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- 10 g) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la «mezcla final B» mediante el mezclado final en la mezcladora.

Se comprimen la «mezcla final A» y la «mezcla final B» en comprimidos bicapa mediante una prensa rotatoria multicapa. Los núcleos del comprimido pueden revestirse con películas mediante una suspensión de recubrimiento de película acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de la película, polietilenglicol o propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos óxido de hierro amarillo, rojo, negro y sus mezclas y dióxido de titanio.

15

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para la cubierta pelicular:

- a) Se disuelven hipromelosa y polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. Se dispersan talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, rojo o amarillo y rojo) en agua purificada con una homomezcladora. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa y luego se mezcla con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la «Suspensión de Recubrimiento».
- 20 b) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con Cubierta Pelicular». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).
- 25 3. Comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey

Ejemplos de la composición de Comprimido-en-Comprimido o comprimidos en ojo de buey para un inhibidor de SGLT-2 de esta invención (compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC (Comprimidos con Cubierta Pelicular) se muestran en la Tabla 3.

30 Tabla 3: Ejemplos de la composición de Comprimido-en-Comprimido o comprimidos en ojo de buey del compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg			Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg		
	12,5 / 500	12,5 / 850	12,5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
Porción del inhibidor de SGLT-2:	(100)	(100)	(100)	(125)	(125)	(125)
compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9))	12,50	12,50	12,50	5,00	5,00	5,00
Lactosa monohidratada	65,50	65,50	65,50	81,25	81,25	81,25
Celulosa microcristalina	25,00	25,00	25,00	31,25	31,25	31,25
Hidroxipropilcelulosa	3,00	3,00	3,00	3,75	3,75	3,75
Croscarmelosa de sodio	2,00	2,00	2,00	2,50	2,50	2,50
Dióxido de sílice coloidal	0,50	0,50	0,50	0,025	0,625	0,625
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50	0,625	0,625	0,625
Porción de hidrocloreto de metformina:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)

ES 2 616 606 T3

Hidrocloreto de metformina	500,0	850,00	1000,00	500,0	850,00	1000,00
Almidón de maíz	15,00	25,50	30,00	15,00	25,50	30,00
Copovidona	47,50	80,57	95,00	47,50	80,57	95,00
Sílice anhidro coloidal	2,50	4,25	5,00	2,50	4,25	5,00
Estearato de magnesio	5,00	8,50	10,00	5,00	8,50	10,00
Masa Total (núcleo del comprimido)	670	1069	1240	695	1094,00	1265,00
Hipromelosa 2910	6,00	8,00	9,00	6,00	8,00	9,00
Propilenglicol	0,60	0,80	0,90	0,60	0,80	0,90
Talco	2,40	3,20	3,60	2,40	3,20	3,60
Dióxido de titanio	2,76	3,68	4,14	2,76	3,68	4,14
Óxido de hierro, negro	0,12	0,16	0,18	0,12	0,16	0,18
Óxido de hierro rojo	0,12	0,16	0,18	0,12	0,16	0,18
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	16,000	18,000	12,00	16,000	18,000
Masa Total (comprimido recubierto)	682,00	1085,00	1258,00	707,00	1110,00	1283,00

Podría usarse un ancho intervalo de dosis del inhibidor de SGLT-2, 1-cloro-4-(β-D-glucopranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno por ej. 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del ligante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

Procedimiento de fabricación (comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey):

El Comprimido-en-Comprimido o comprimidos en ojo de buey del inhibidor de SGLT-2 de esta invención (compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC se producen mediante un procedimiento húmedo de alta cizalla de granulación (para el inhibidor de SGLT-2-granulado), una prensa rotatoria (para el comprimido con núcleo del inhibidor de SGLT-2), un procedimiento de granulación en lecho fluidizado (para metformina HCl-granulado), y un procedimiento de recubrimiento en prensa con un revestidor de prensa.

Inhibidor de SGLT-2-granulado: Usando un granulador de alta cizalla el inhibidor de SGLT-2 activo. El procedimiento de fabricación global consistió en las siguientes etapas:

- 1) Tamizar la hidroxipropil-celulosa (HPC)
- 2) Añadir la porción de celulosa microcristalina intra-granular. Inhibidor de SGLT-2, lactosa, HPC y croscarmelosa de sodio al granulador
- 3) Granular la mezcla con agua.
- 4) Secar el granulado en el secador de lecho fluidizado: menos de 1,5% LOD
- 5) Moler la granulación en el contenedor de la mezcladora
- 6) Tamizar lo siguiente sobre la granulación molida en el contenedor de una mezcladora de tambor
 - Premezclar el dióxido de sílice coloidal con una porción de la celulosa microcristalina extra-granular tamizada a través de una malla de 20-25.
 - Ajustar la celulosa microcristalina extra-granular y mezclar.
- 7) Premezclar el estearato de magnesio con una porción de la granulación mezclada, tamizar (18 malla) sobre el resto de la granulación en la mezcladora.

Posteriormente, se produce la "Mezcla Final" mediante el mezclado final en la mezcladora por gravedad.

8.) La "Mezcla Final" del inhibidor de SGLT-2 se comprime en comprimidos con una prensa rotatoria.

Granulado de hidrocloreto de metformina: metformina HCl y almidón de maíz, la granulación en lecho fluidizado se lleva a cabo pulverizando el "Líquido de Granulación" compuesto de copovidona (Kollidon VA64) y agua purificada. De forma alternativa, se añade el inhibidor de SGLT-2 como polvo junto con metformina-HCl y almidón de maíz al granulador de lecho fluidizado. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhídrico coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el granulado de hidrocloreto de metformina:

- a) Se tamiza el hidrocloreto de metformina mediante una criba con un tamaño de criba de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- b) Se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el «líquido de granulación»
- d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber 0,8 – 2%, por ejemplo 1 – 2%), el caso de que el LDD sea de más del 2%.
- f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de criba de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhídrico coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce el «granulado de hidrocloreto de metformina» (mezcla final) mediante el mezclado final en la mezcladora.

Los "comprimidos con núcleo del inhibidor de SGLT-2" y "metformina HCl-granulado" se comprimen en Comprimido-en-Comprimido o comprimidos en ojo de buey usando un revestidor de prensa. La diferencia entre el comprimido en comprimido y el comprimido en ojo de buey es la posición del comprimido central.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el comprimido en comprimido:

- a) Ponga una mitad del granulado de hidrocloreto de metformina en una matriz.
- b) Coloque un compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) comprimido con núcleo sobre la superficie de metformina HCl-granulado.
- c) Cubra el comprimido con núcleo con la segunda mitad del granulado de hidrocloreto de metformina y luego comprima en el comprimido (comprimido en comprimido).

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para los comprimidos en ojo de buey:

- a) Ponga el granulado de hidrocloreto de metformina en una matriz.
- b) Coloque el compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) comprimido con núcleo sobre el metformina HCl-granulado en la matriz, luego comprimirlo en el comprimido (comprimido en ojo de buey).

Los comprimidos pueden revestirse con películas mediante una suspensión de recubrimiento de película acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de la película, polietilenglicol o propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos óxido de hierro amarillo, rojo, negro y sus mezclas y dióxido de titanio .

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para la cubierta pelicular:

- a) Se disuelven hipromelosa y polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. Se dispersan talco, dióxido de titanio, y óxido de hierro (amarillo, rojo, negro o sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa y luego se mezcla con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la «Suspensión de Recubrimiento».
- b) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con Cubierta Pelicular». Se debe agitar la «Suspensión de

Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

4. Inhibidor de SGLT-2—Formación de capas del fármaco en el comprimido de metformina HCl (recubrimiento pelicular para la carga del fármaco)

- 5 Ejemplos de la composición de un inhibidor de SGLT-2 de esta invención (compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC (Comprimidos con Cubierta Pelicular) que se preparan por la carga del fármaco mediante recubrimiento pelicular en el comprimido de metformina HCl se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Ejemplos de la composición del recubrimiento del inhibidor de SGLT-2 del compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC en el comprimido de metformina HCl

Ingrediente	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg		
	12,5 / 500	12,5 / 850	12,5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]
<i>Porción de hidrocloreto de metformina:</i>	<i>(570)</i>	<i>(969)</i>	<i>(1140)</i>
Hidrocloreto de metformina	500,0	850,0	1000,0
Almidón de maíz	15,0	25,5	30,0
Copovidona	47,5	80,57	95,0
Sílice anhidro coloidal	2,5	4,25	5,0
Estearato de magnesio	5,0	8,5	10,0
Masa Total (núcleo del comprimido)	570	969	1140
<i>Recubrimiento sellador (recubrir para sellar):</i>	<i>(12)</i>	<i>(16)</i>	<i>(18)</i>
Hipromelosa 2910	6,00	8,00	9,00
Propilenglicol	0,60	0,80	0,90
Talco	2,22	2,96	3,33
Dióxido de titanio	3,00	4,00	4,50
Óxido de hierro, negro	0,15	0,20	0,225
Óxido de hierro rojo	0,03	0,04	0,045
<i>Capa del fármaco (carga del fármaco):</i>	<i>(32,5)</i>	<i>(32,5)</i>	<i>(32,5)</i>
compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9))	12,50	12,50	12,50
Hipromelosa 2910	18,00	18,00	18,00
Propilenglicol	2,00	2,00	2,00
<i>Sobrerrecubrimiento (sobrerrecubrir):</i>	<i>(12)</i>	<i>(16)</i>	<i>(18)</i>
Hipromelosa 2910	6,00	8,00	9,00
Propilenglicol	0,60	0,80	0,90
Talco	2,22	2,96	3,33
Dióxido de titanio	3,00	4,00	4,50
Óxido de hierro, negro	0,15	0,20	0,225
Óxido de hierro rojo	0,03	0,04	0,045

Masa total (cubierta pelicular)	44,5	48,5	50,5
Masa Total (comprimido recubierto)	614,5	1017,5	1190,5

Podría usarse un ancho intervalo de dosis del inhibidor de SGLT-2, 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno por ej. 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del ligante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

Procedimiento de fabricación (formación de capas del fármaco del inhibidor de SGLT-2 por recubrimiento pelicular en el comprimido de metformina HCl):

El inhibidor de SGLT-2 (compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC con recubrimiento de fármaco se produce mediante un procedimiento de lecho fluidizado de granulación, un procedimiento de composición convencional, y un procedimiento de recubrimiento pelicular con tres etapas: recubrimiento de sellado, carga del fármaco y sobrerrecubrimiento. Se puede omitir el sobrerrecubrimiento al combinarlo con la carga del fármaco, si la estabilidad resulta aceptable.

Comprimidos de hidrocloreto de metformina: metformina HCl y almidón de maíz, la granulación en lecho fluidizado se lleva a cabo pulverizando el "Líquido de Granulación" compuesto de copovidona (Kollidon VA64) y agua purificada. De forma alternativa, se añade el inhibidor de SGLT-2 como polvo junto con metformina-HCl y almidón de maíz granulador de lecho fluidizado. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhídrico coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante. Se comprime la mezcla final en los comprimidos con una prensa rotatoria convencional.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el granulado de hidrocloreto de metformina:

- a) Se tamiza el hidrocloreto de metformina mediante una criba con un tamaño de criba de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- b) Se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el «líquido de granulación»
- d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber 0,8 – 2%, por ejemplo 1 – 2%), el caso de que el LDD sea de más del 2%.
- f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de criba de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhídrico coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la «mezcla final» mediante un mezclado final en la mezcladora.
- i) Se comprime la «mezcla final» en los comprimidos con una prensa rotatoria convencional.

Recubrimiento pelicular: Los comprimidos con cubierta pelicular son (1) recubiertos para sellar: mediante una suspensión de recubrimiento pelicular acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de película, polietilenglicol (Macrogol, especialmente Macrogol 400, 6000 o 8000) como plastificante, propilenglicol como plastificante alternativo, talco como agente deslizante y los pigmentos óxido de hierro amarillo y/u óxido de hierro rojo o sus mezclas con óxido de hierro negro y dióxido de titanio, (2) cargados con el fármaco: mediante una suspensión de recubrimiento pelicular acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de película, polietilenglicol o propilenglicol como plastificante, el compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) como sustancia farmacéutica y (3) recubrimiento extra: mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente formador de película, polietilenglicol o propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos de óxido de hierro amarillo y/u óxido de hierro rojo y/o negro y dióxido de titanio,

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el recubrimiento pelicular con una máquina de recubrir:

- a) Se disuelven hipromelosa y polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. Se dispersan talco, dióxido de titanio, y óxido de hierro (amarillo, rojo, negro o amarillo y rojo y negro y sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora. Se añade la suspensión en la disolución de

hipromelosa, luego se mezcla con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la «suspensión de recubrimiento» para el «revestimiento sellador» y el «sobrerrecubrimiento».

b) Se disuelven hipromelosa, polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. El Compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (fármaco activo) se añade en la solución de hipromelosa, luego se dispersa con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la "Suspensión de fármaco" para "cargar el fármaco".

c) Se recubren los comprimidos de hidrocloreto de metformina con la «suspensión de recubrimiento» hasta el aumento de peso deseado para formar el «recubrimiento de sellado». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

d) Después del revestimiento de sellado, se aplica la «suspensión del fármaco» a la superficie de los comprimidos de hidrocloreto de metformina para formar la «capa del fármaco» (carga del fármaco). Se debe agitar la «suspensión del fármaco» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización). Se puede determinar el criterio de valoración de recubrimiento mediante tecnología de análisis de procedimiento (TAP) disponible.

e) Después de cargar el fármaco la "Suspensión de Recubrimiento" se aplica a los comprimidos cargados de fármaco del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) para formar el "sobrerrecubrimiento" y para producir los "Comprimidos con Cubierta Pelicular". Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

Descripción del producto:

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

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

Productos	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg		
	5 o 12,5 / 500	5 o 12,5 / 850	5 o 12,5 / 1000
Forma del comprimido	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo
Tamaño del comprimido de núcleo [mm]	16,2 x 8,5	19,1 x 9,3	21,0 x 9,6
Color	blanco		
Peso	590	1,000	1,180
Resistencia a la compresión [N], (Promedio)	> 100	> 150	> 150
Tiempo de disgregación [min]	< 15	< 15	< 15
Friabilidad [%]	< 0.5	< 0.5	< 0.5

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

Productos	Fuerza de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg		
	5 o 12,5 / 500	5 o 12,5 / 850	5 o 12,5 / 1000
Forma del comprimido	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo
Tamaño del comprimido de núcleo [mm]	16,2 x 8,5	19,1 x 9,3	21,0 x 9,6
Color	blanco		

ES 2 616 606 T3

Peso	590	1003	1,180
Resistencia a la compresión [N], (Promedio)	> 100	> 150	> 150
Tiempo de disgregación [min]	< 15	< 15	< 15
Friabilidad [%]	< 0,5	< 0,5	< 0,5

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

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

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

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

Datos de Estabilidad:

- 10 Datos de Estabilidad de comprimidos moncapa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + metformina HCl FDC (Tabla 1 y 1b) se muestra en las siguientes tablas.

comprimidos de 12,5+500 mg

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

ES 2 616 606 T3

comprimidos de 12,5+500 mg

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

comprimidos de 12,5+500 mg

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

5 comprimidos de 12,5+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

ES 2 616 606 T3

comprimidos de 1,25+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

5 comprimidos de 1,25+500 mg

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

Datos de Estabilidad:

Datos de Estabilidad de comprimidos monocapa del compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + metformina HCl FDC (Tabla 1c y 1d) se muestran en las siguientes tablas.

10 comprimidos de 12,5+500 mg

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

ES 2 616 606 T3

comprimidos de 12,5+500 mg

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

comprimidos de 12,5+500 mg

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

5 comprimidos de 12,5+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

ES 2 616 606 T3

comprimidos de 1,25+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

5 comprimidos de 1,25+500 mg

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende el inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-ilo)-bencil]-benceno, hidrocloreto de metformina y uno o más excipientes farmacéuticos,
- 5 en donde el inhibidor de SGLT-2 está presente en una fuerza de dosificación de 5, ó 12,5 mg, y en donde el hidrocloreto de metformina está presente en una fuerza de dosificación de 500 mg, 850 mg o 1000 mg, y en donde la composición farmacéutica sólida comprende copovidona como ligante.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los excipientes se seleccionan entre el grupo que consiste en una o más cargas incluyendo celulosa microcristalina; D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; un ligante que incluye copovidona; un lubricante que incluye estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio; y un deslizante que incluye sílice anhidro coloidal.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además uno o más de lo siguiente: la sustancia de carga almidón de maíz, el lubricante estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además uno o más de lo siguiente: la sustancia de carga celulosa microcristalina, el lubricante estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal.
- 20 5. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más de las siguientes cantidades (% en peso de la masa del comprimido revestido total):

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

6. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más de las siguientes cantidades (% en peso de la masa del comprimido revestido total):

0,1-2,11%	Inhibidor de SGLT-2,
47-88%	metformina.HCl,
3,9-8,3%	copovidona como ligante,
2,3-8,0%	almidón de maíz como carga,
0-4,4%	almidón pregelatinizado como carga,
0-33%	D-manitol como carga,

0,7-1,5%	estearato de magnesio como lubricante,
0,05-0,5%	sílice anhidra coloidal como deslizante,
0,00-3,0%	crospovidona o croscarmelosa sódica como disgregante.

7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la forma de dosificación de un comprimido.

5 8. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque es una forma de dosificación farmacéutica sólida, y es una cápsula o comprimido.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en

- 10 - prevenir, desacelerar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico ; o
- mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- 15 - prevenir, reducir, retrasar o invertir la progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus tipo 2; o
- prevenir, desacelerar la progresión, retrasar o tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en las complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arterioesclerosis, infarto de miocardio, ictus y enfermedad oclusiva de las arterias periféricas; o
- 20 - prevenir, reducir, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el declive de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de secreción de insulina pancreática;
- prevenir, reducir, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado;
- 25 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

en un paciente que lo necesite.

30 10. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el paciente es un individuo al que se le han diagnosticado una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal.

11. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el paciente es un individuo que muestra una, dos o más de las siguientes condiciones:

- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa sérica en ayunas mayor que 110 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
- 35 (b) una concentración de glucosa plasmática posprandial igual o mayor que 140 mg/dl;
- (c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,5%, en particular igual o mayor que 7,0%.

12. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el paciente es un individuo que muestra una, dos tres o más de las siguientes afecciones:

- (a) obesidad, obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- 40 (b) nivel de triglicéridos sanguíneos ≥ 150 mg/dl,
- (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino y < 50 mg/dl en pacientes de sexo masculino,

(d) una presión sanguínea sistólica ≥ 17 kPa (130 mm Hg) y una presión sanguínea diastólica ≥ 11 kPa (85 mm Hg),

(e) un nivel de glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.

5 13. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el paciente tiene insuficiente control glucémico a pesar de la dieta y del ejercicio, o a pesar de la monoterapia con un agente antidiabético, en particular con metformina.