

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 951**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2013 PCT/US2013/033091**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13142569**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2013 E 13765015 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2854526**

54 Título: **Sales de tris(hidroximetil)aminometano de un agonista de GLP1R de molécula pequeña y composiciones farmacéuticas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

22.03.2012 US 201261614265 P

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

05.07.2018

73 Titular/es:

**TRANSTECH PHARMA, LLC (100.0%)
4170 Mendenhall Oaks Parkway
High Point, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**ALMARIO, DANILO;
POLISETTI, DHARMA RAO;
BENJAMIN, ERIC;
EL ABDELLAOUI, HASSAN y
SAHOO, SOUMYA P.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 674 951 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

Sales de tris(hidroximetil)aminometano de un agonista de GLP1R de molécula pequeña y composiciones farmacéuticas y usos de las mismas

Campo de la invención

- 5 La invención proporciona sales de tris(hidroximetil)aminometano de un agonista de GLP1R de molécula pequeña. La invención proporciona además composiciones sólidas que comprenden sales de tris(hidroximetil)aminometano de un agonista de GLP1R de molécula pequeña. La invención proporciona además usos de sales de tris(hidroximetil)aminometano de un agonista de GLP1R de molécula pequeña, por ejemplo, para tratar la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 u obesidad.

10 Descripción de la técnica relacionada

- La diabetes de tipo 2 es un trastorno metabólico donde la progresión de la enfermedad puede ser caracterizada por uno o más de los siguientes: resistencia a la insulina del tejido periférico, hiperglucemia, compensación de las células de los islotes β , hiperinsulinemia, dislipidemia, aumento de la gluconeogénesis hepática o pérdida máxima de la masa y la función de las células β . Las consecuencias fisiopatológicas del metabolismo aberrante de la glucosa y lípidos son toxicidad para órganos como el riñón, el ojo, las neuronas periféricas, la vasculatura y el corazón. Por lo tanto, existe una necesidad de agentes que puedan retrasar la progresión de la enfermedad mejorando el control glucémico y mejorando la función y la masa de las células β .

- El péptido similar al glucagón-1 (GLP1) es un miembro de la familia de las incretinas de hormonas peptídicas neuroendocrinas secretadas por las células L del intestino en respuesta a la ingestión de alimentos. GLP1 tiene múltiples efectos metabólicos que son atractivos para un agente antidiabético. Una función clave de GLP1 es activar su receptor, GLP1R, en las células β pancreáticas para mejorar la secreción de la insulina dependiente de la glucosa. Los beneficios metabólicos positivos de GLP1 pueden incluir, pero no están limitados a, la supresión de la producción excesiva de glucagón, la disminución de la ingesta de alimentos, el retraso del vaciamiento gástrico y la mejora de la masa y la función de las células β . Los efectos positivos de GLP1 sobre la masa y la función de las células β ofrece la posibilidad de que las terapias basadas en GLP1 puedan retrasar la progresión de la enfermedad en una etapa temprana. Además, un agonista de GLP1R también puede ser útil en terapias combinadas, tales como con la insulina en pacientes con diabetes de tipo 1. Desgraciadamente, la proteólisis rápida de GLP1 a un metabolito inactivo limita su uso como agente terapéutico.

- La validación de los agonistas de GLP1R como modalidad terapéutica se logró con la Exendina-4 (BYETTA, Amylin Pharmaceuticals, Inc.), un agonista del receptor péptido GLP1 recientemente aprobado en algunos países para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. La dosificación de Exendina-4 por administración subcutánea reduce la glucosa en sangre y disminuye los niveles de HbA1c, mediciones importantes de biomarcadores para el control de la enfermedad. Por lo tanto, un agonista del receptor GLP1 oral debe proporcionar control glucémico al tiempo que ofrece la comodidad de la dosificación oral.

- 35 El receptor GLP1 (GLP1R) pertenece a la clase B de receptores, subclase superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que regulan importantes procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Además de los siete dominios transmembrana característicos de todos los miembros de la familia GPCR, los GPCR de clase B contienen un dominio N-terminal relativamente grande. Se cree que la unión y activación de estos receptores por ligandos peptídicos naturales grandes requiere tanto el dominio N-terminal como el dominio transmembrana del receptor. La identificación de moléculas no peptídicas de bajo peso molecular que se unen a y activan a los GPCR de clase B ha demostrado ser difícil.

- Debido a que los péptidos, tales como GLP1, pueden carecer de suficiente biodisponibilidad oral para su consideración como agentes de fármaco orales, se desean moduladores de molécula pequeña de GLP1R con biodisponibilidad oral. El documento de patente internacional WO 2009/111700 describe varios agonistas de GLP1R de molécula pequeña, tales como el ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diazo-antraceno-7-carbonil]-amino]-propiónico, que se identifica en lo sucesivo como "derivado de oxidiazooantraceno 1" u "ODAAD1".

Breve compendio de la invención

- 50 En un aspecto, la invención proporciona sales de tris(hidroximetil)aminometano ("tris") de ODAAD1, denominadas como "sales tris-ODAAD1".

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una sal de tris-ODAAD1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

- 55 En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para tratar la diabetes de tipo 2 mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para tratar la diabetes de tipo 1 mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

5 En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para disminuir la glucosa en sangre en un sujeto mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para tratar la obesidad en un sujeto mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

10 En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para lentificar el vaciado gástrico mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para disminuir el nivel de HbA1c mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

15 En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para aumentar la secreción de insulina dependiente de la glucosa mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para suprimir la secreción de glucagón mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

20 En otro aspecto, la invención proporciona dicho compuesto o composición para uso en un método para tratar un trastorno alimentario mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para uso en un método para modular el receptor de GLP1 humano mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal de tris-ODAAD1.

Características y aspectos adicionales de la presente invención se describen a continuación.

25 **Breve descripción de los dibujos**

No aplicable.

Descripción detallada de la invención

30 Los agonistas de GLP1R de molécula pequeña, tales como ODAAD1, pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes porque pueden activar el receptor GLP1, GLP1R, en la célula β pancreática para potenciar la secreción de insulina dependiente de la glucosa en un sujeto. Los agonistas de GLP1R de molécula pequeña tienen la ventaja adicional de que pueden tener una mayor biodisponibilidad oral que los agonistas de GLP1R basados en proteínas.

ODAAD1 y sales con tris(hidroximetil)aminometano

35 ODAAD1 es un agonista de GLP1R de molécula pequeña. El compuesto y su síntesis se describen en el documento de patente internacional WO 2009/111700. Tris(hidroximetil)aminometano ("tris"), también conocido como THAM o trometamina, es un compuesto orgánico.

40 En un aspecto, la invención proporciona sales de tris(hidroximetil)aminometano ("tris") de ODAAD1, denominadas "sales de tris-ODAAD1". Como se usa en el presente documento, el término "sal" o "sales" tiene su significado estándar y habitual en la técnica farmacéutica. Una descripción general de sales farmacéuticas está disponible en Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977). En general, la invención proporciona sales de tris-ODAAD1 en una forma de estado sólido. La forma de estado sólido de la sal puede ser amorfa, cristalina o parcialmente cristalina. Además, la invención no está limitada a ninguna cantidad particular del sólido, y puede incluir cantidades tan pequeñas como un emparejamiento simple de dos contraiones. En una sal de tris-ODAAD1, la molécula de tris(hidroximetil)aminometano tiene al menos una carga positiva parcial, mientras que la molécula de ODAAD1 tiene al menos una carga negativa parcial. En algunas formas de realización, la relación de tris a ODAAD1 en la sal es de 45 0,80 a 1,20 (es decir, de 0,80:1 a 1,20:1), o de 0,90 a 1,10, o de 0,95 a 1,05, o de 0,97 a 1,03, o de 0,99 a 1,01, basado en el número total de moléculas de cada contraión presente en una muestra dada. En algunas formas de realización, la relación de tris a ODAAD1 en la sal es de 1:1, en base al número total de moléculas de cada contraión presente en una muestra dada. Una sal de tris-ODAAD1 1:1 puede denominarse alternativamente como una "sal mono-tris de ODAAD1".

50 Las sales de tris-ODAAD1 de la invención pueden existir en presencia de otras formas en estado sólido de ODAAD1. Por ejemplo, puede existir una sal de tris-ODAAD1 en una composición sólida, donde la composición sólida también comprende el ácido/base libre de ODAAD1 o también puede comprender otras formas de sal de

ODAAD1 (por ejemplo, una sal de hidrocloreuro de ODAAD1). En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición sólida que comprende una sal de tris-ODAAD1, donde al menos el 25%, o al menos el 40%, o al menos el 50%, o al menos el 60%, o al menos el 70%, o al menos el 80%, o al menos el 90%, o al menos el 95%, o al menos el 97%, o al menos el 99% de las moléculas de ODAAD1 (tanto en forma libre como de sal) en la composición sólida están en la forma de una sal de tris-ODAAD1.

Composiciones sólidas que comprenden una sal de tris-ODAAD1

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones sólidas que comprenden una sal de tris-ODAAD1. Como se usa en el presente documento, el término "composición sólida" se refiere a cualquier composición en estado sólido que es, o puede convertirse en, una forma de dosificación farmacéutica sólida. Por lo tanto, en algunas formas de realización, las composiciones sólidas son polvos a granel que comprenden una sal de tris-ODAAD1. En otras formas de realización, sin embargo, las composiciones sólidas están en una forma de dosificación adecuada para la administración oral a un sujeto, tal como una cápsula, microcápsula, nanocápsula, comprimido, suspensión, sobre y similares, donde dichas formas de dosificación comprenden una sal de tris-ODAAD1. Además, el término "sólido" no implica necesariamente una ausencia completa de medios líquidos o gaseosos. Por ejemplo, los sólidos pueden tener diversos intersticios, que pueden llenarse parcial o totalmente con otros medios gaseosos y/o líquidos. Por lo tanto, la invención incluye composiciones sólidas que están suspendidas (es decir, permanecen al menos parcialmente, si no sustancialmente, insolubles) en medios líquidos, tales como jarabes, elixires y similares.

Las composiciones sólidas de la invención pueden incluir una sal de tris-ODAAD1 en cualquier cantidad adecuada. En algunas formas de realización, una sal de tris-ODAAD1 está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de una sal de tris-ODAAD1 que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema o sujeto que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico, paciente u otro clínico, que incluye la reducción o el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye, por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, perros, gatos y primates tales como chimpancés, gorilas, monos rhesus y seres humanos. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto exhibe síntomas de diabetes de tipo 2.

La cantidad real de una sal de tris-ODAAD1 requerida, por ejemplo, para el tratamiento de cualquier sujeto en particular, dependerá de una variedad de factores, que incluyen los siguientes: el trastorno que se trata; su gravedad; la composición sólida específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del sujeto; el modo de administración; el tiempo de administración; la ruta de administración; la tasa de excreción del agente terapéutico; la duración del tratamiento; cualquier fármaco usado en combinación o coincidente con el agente terapéutico; y otros factores similares bien conocidos por los expertos en la técnica. En diversas formas de realización, por ejemplo, la composición sólida puede contener 1 mg o más, 5 mg o más, 10 mg o más, 20 mg o más, 40 mg o más, 50 mg o más, 100 mg o más, 200 mg o más, 300 mg o más, 400 mg o más, o 500 mg o más de una sal de tris-ODAAD1 en una forma de dosificación dada. En algunas formas de realización, por ejemplo, la composición sólida puede contener menos de 400 mg de una sal de tris-ODAAD1, o menos de 800 mg de una sal de tris-ODAAD1 en una forma de dosificación dada. En algunas formas de realización adicionales, la composición sólida puede contener aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 350 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 500 mg de una sal de tris-ODAAD1 en una forma de dosificación dada. En algunas formas de realización adicionales, la composición sólida puede contener entre 5 mg y 500 mg, o entre 25 mg y 250 mg de una sal de tris-ODAAD1 en una forma de dosificación dada.

Las sales de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las formas de realización anteriores) pueden ser útiles para tratar una variedad de enfermedades o afecciones donde la activación de GLP1R es beneficiosa. Por lo tanto, las composiciones sólidas de la invención, cuando se administran a un sujeto, por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente eficaz, son útiles para tratar la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde la activación de GLP1R es beneficiosa o complicaciones derivadas o asociadas con la diabetes, incluyendo, pero no limitado a, la neuropatía, retinopatía, nefropatía y deterioro de la cicatrización de heridas.

En algunas formas de realización, la composición sólida de la invención es una composición farmacéutica. Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición sólida (por ejemplo, un polvo) que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo (por ejemplo, ODAAD1 o una sal del mismo) y al menos un vehículo, diluyente o excipiente, donde ninguno de los ingredientes en la composición sólida generalmente es biológicamente indeseable en la cantidad administrada.

La sal de tris-ODAAD1 se puede combinar en una formulación farmacéutica con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables de cualquier manera adecuada. En algunas formas de realización, la sal de tris-

ODAAD1 se distribuye uniformemente en toda la composición farmacéutica. Por ejemplo, la sal de tris-ODAAD1 seca en estado sólido puede mezclarse en seco con otros ingredientes en estado sólido hasta que la distribución de los ingredientes dentro de la mezcla sea uniforme. En otras formas de realización, la sal de tris-ODAAD1 puede no distribuirse uniformemente en la composición farmacéutica, por ejemplo, cuando la composición farmacéutica incluye gránulos multicapa cuyas capas tienen diferentes concentraciones de la sal de tris-ODAAD1.

La composición farmacéutica que comprende la sal de tris-ODAAD1 puede o no aplicarse a un vehículo o aglutinante. En algunas formas de realización, por ejemplo, la sal de tris-ODAAD1 se introduce en la composición farmacéutica sin un vehículo, por ejemplo, como un polvo seco de sal de tris-ODAAD1. En otras formas de realización, la sal de tris-ODAAD1 se aplica a un vehículo o un aglutinante. En formas de realización en las que la sal de tris-ODAAD1 se aplica a un vehículo o un aglutinante, la sal de tris-ODAAD1 se puede aplicar al vehículo o aglutinante por cualquier medio adecuado, que incluye, pero no se limita a, granulación húmeda, granulación por pulverización o secado por pulverización.

Tensioactivo soluble en agua

En algunas formas de realización de la invención, la composición sólida comprende una sal de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las formas de realización anteriores), y además comprende un tensioactivo soluble en agua. Los tensioactivos son generalmente conocidos en la técnica. Los tensioactivos solubles en agua son tensioactivos que se disuelven en agua cuando se usan a una concentración deseada. Los tensioactivos solubles en agua, como clase, son bien conocidos en la técnica. El tensioactivo soluble en agua se puede seleccionar de cualquier tensioactivo adecuado, que incluye, pero no se limita a, sales de éster alquílico de ácido sulfúrico, tales como laurilsulfato sódico; sales de ácidos biliares, tales como taurocolato sódico y glicocolato sódico; mono- o diésteres de ácido graso de propilenglicol, tales como los comercializados con el nombre comercial MIGLYOL® 840 (Sasol Olefins and Surfactants, Houston, Texas, Estados Unidos); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como monooleato de polietilenglicol y monoestearato de polietilenglicol; polisorbatos, tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano vendidos con los nombres comerciales TWEEN 20, TWEEN 40 y TWEEN 80 (Spectrum Chemicals, Gardena, California, Estados Unidos); tensioactivos de copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y de copolímero de bloque, tales como poloxámer 188, poloxámer 235, poloxámer 404 y poloxámer 407 y los comercializados con los nombres comerciales de PLURONIC F87, PLURONIC F127, PLURONIC F68, PLURONIC L44, PLURONIC P123 y PLURONIC P85 (BASF, Mt. Olive, New Jersey, Estados Unidos); derivados de polioxietileno de aceites y ceras naturales, tales como aceite de ricino de polioxietileno y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, por ejemplo los vendidos con los nombres comerciales CREMOPHOR RH40 y CREMOPHOR EL (BASF, Mt. Olive, New Jersey, Estados Unidos); derivados de polioxietileno de tocoferoles o tocotrienoles, tales como el succinato de polietilenglicol de d-alfa tocoferilo vitamina E (Vitamina E TPGS); y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, tales como monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monolaurato de sorbitano y monocaprilato de sorbitano, vendidos con los nombres comerciales de SPAN 80, SPAN 60, SPAN 40, SPAN 20 y SEFSOL 418, respectivamente (Croda International PLC, Goole, Reino Unido). La selección y la cantidad del tensioactivo soluble en agua pueden basarse, en parte, en su compatibilidad con los otros ingredientes en la composición sólida, la cantidad de sal de tris-ODAAD1, la forma de la sal de tris-ODAAD1 (por ejemplo, cristalina, etc.), y la consideración de que el tensioactivo soluble en agua no es generalmente perjudicial para un sujeto humano cuando la composición sólida que contiene el tensioactivo se administra en cantidades típicas de dosificación. En algunas formas de realización, el tensioactivo soluble en agua es un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano, por ejemplo, polisorbato 80. En algunas formas de realización, el tensioactivo soluble en agua es el lauril sulfato sódico. En algunas formas de realización, el tensioactivo soluble en agua es el succinato de polietilenglicol de d-alfa tocoferilo vitamina E (vitamina E TPGS). En algunas formas de realización, el tensioactivo soluble en agua es una mezcla de uno o más de un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano, lauril sulfato sódico o vitamina E TPGS.

Como se usa en el presente documento, el término "una mezcla de" o "una mezcla de los mismos" se refiere a cualquier mezcla de dos o más materiales y/o composiciones que estarían abarcados dentro de la lista que sigue o precede a la frase, respectivamente. La frase no se refiere a ningún tipo particular de mezcla. Por lo tanto, la "mezcla" no es necesariamente una mezcla íntima, una mezcla homogénea, etc. Además, la "mezcla" no necesita contener un representante de cada elemento en la lista. Por ejemplo, si una composición comprende "A, B, C, o una mezcla de los mismos", el término contempla mezclas de A y B (sin presencia de C), mezclas de B y C (sin presencia de A), mezclas de A y C (sin presencia de B), así como mezclas de A, B y C. Como ilustración adicional, supongamos que A, B o C definen categorías genéricas (por ejemplo, un polisorbato), donde, por ejemplo, A¹ y A² son especies o subgéneros abarcados por el género A. En ese caso, si una composición comprende "A, B, C, o una mezcla de los mismos", el término también contempla mezclas de A¹ y A² (donde ningún B ni ningún C están presentes en la mezcla).

La composición sólida puede comprender cualquier cantidad adecuada de agente tensioactivo soluble en agua. La cantidad de tensioactivo soluble en agua puede depender de una variedad de factores, que incluyen, pero no se limitan a, la identidad del tensioactivo soluble en agua, la identidad y concentraciones de otros ingredientes en la composición sólida, y similares. En algunas formas de realización, la composición sólida comprende entre 0,1% y 10% en peso, o entre 0,1% y 7% en peso, o entre 0,3% y 5% en peso, o entre 0,5% y 3,5% en peso, o entre 1,0% y 3,0% en peso, o entre 1,5% y 2,5% en peso, de tensioactivo soluble en agua, basado en el peso total de la

composición sólida. En algunas formas de realización, la composición sólida comprende aproximadamente 0,5% en peso, o aproximadamente 1% en peso, o aproximadamente 1,5% en peso, o aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 2,5% en peso, o aproximadamente 3% en peso, o aproximadamente 3,5% en peso, o aproximadamente 4% en peso, o aproximadamente 5% en peso, de agente tensioactivo soluble en agua, basado en el peso total de la composición sólida. En algunas formas de realización adicionales, la relación peso/peso de sal de tris-ODAAD1 a tensioactivo en la composición sólida está entre 10:1 y 1:1, o entre 8:1 y 2:1, o entre 6:1 y 3:1, o aproximadamente 5:1. En algunas formas de realización adicionales, la relación peso/peso de sal de tris-ODAAD1 a tensioactivo en el residuo de evaporación de la composición sólida está entre 10:1 y 1:1, o entre 8:1 y 2:1, o entre 6:1 y 4:1, o aproximadamente 5:1.

- 10 Como se indica a continuación, en algunas formas de realización, la composición sólida comprende un residuo de evaporación. En algunas de tales formas de realización, el residuo de evaporación comprende un tensioactivo soluble en agua (según cualquiera de las formas de realización anteriores).

Excipiente Básico Farmacéuticamente Aceptable

- 15 En algunas formas de realización de la invención, la composición sólida comprende una sal de tris-ODAAD1 y, opcionalmente, un tensioactivo soluble en agua (según cualquiera de las formas de realización anteriores), y además comprende un excipiente básico farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "excipiente básico farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal metálica de un ácido que demuestre propiedades básicas, en el sentido Bronsted o Lewis, que incluye aquellas sales donde todos los protones han sido reemplazados con un ion metálico monovalente o polivalente y se extiende a aquellas sales metálicas de ácidos que contienen un protón pero conducirían a una solución acuosa que tiene un pH mayor que 7 cuando se disuelven en agua en cantidades apreciables. Muchas de tales sales, particularmente las de ácidos inorgánicos y muchos ácidos orgánicos, pueden ser solubles en agua. Pero la solubilidad en agua no es un factor limitante para seleccionar un excipiente básico. Las sales metálicas de tensioactivos, ya sean solubles en agua o dispersables en agua, también están dentro del alcance de los excipientes básicos como se define en el presente documento. Los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables de la invención generalmente se consideran seguros, al menos en las cantidades de dosificación usadas.

- 20 Los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de las sales de ácidos inorgánicos, ácidos mono-, di- o tricarbónicos de cadena corta, o sales de los diversos ácidos grasos de cadena larga o ácidos grasos sulfonados y alcoholes y tensioactivos relacionados. Las sales seleccionadas deberían ser inertes en el sentido de que ellas mismas no se esperaría o no se pretendería que demostraran efectos farmacológicos perjudiciales o desfavorables sobre el sujeto al que se administran las formas de dosificación.

- 25 Los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo: sales básicas de metales alcalinos de ácido fosfórico, tales como fosfato disódico, fosfato dipotásico y fosfato cálcico; sales básicas de metales alcalinos de ortofosfato, hipofosfato y pirofosfato, tales como las formas di y trisódica de ortofosfato, ortofosfato di y tri-potásico, ortofosfato magnésico y pirofosfato magnésico, hipofosfato sódico o potásico, pirofosfato sódico o potásico, hipofosfato cálcico y ortofosfato cálcico, que incluyen las formas mono, di y tri-cálcica, pirofosfato cálcico y sales mixtas de metales alcalinos de estos diversos fosfatos; sales de metales alcalinos de ácidos nítricos, tales como nitrato sódico, nitrato potásico, nitrato cálcico y nitrato magnésico; sales de metales alcalinos de ácido sulfúrico, tales como sulfato sódico, sulfato potásico, sulfato magnésico y sulfato cálcico, y sales de metales alcalinos de ácido bórico, tales como borato sódico o borato potásico.

Excipientes básicos farmacéuticamente aceptables incluyen además sales básicas de metales alcalinos de diversos ácidos mono-, di- o tricarbónicos, por ejemplo, se pueden usar en la presente invención las sales de metales alcalinos del ácido carbónico, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato potásico y sódico, carbonato magnésico o carbonato cálcico.

- 35 Excipientes básicos farmacéuticamente aceptables incluyen además sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérricos de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico y ácido mandélico.

- 40 Como se indicó anteriormente, en algunas formas de realización de la invención, las composiciones sólidas comprenden una sal de tris-ODAAD1 y, opcionalmente, un tensioactivo soluble en agua (según cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente) y al menos un excipiente básico farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales formas de realización, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable se selecciona de fosfato trisódico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o una mezcla de los mismos. En otras de tales formas de realización, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable es una mezcla de carbonato sódico y bicarbonato sódico. En algunas otras de tales formas de realización, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable es carbonato sódico. En algunas otras de tales formas de realización, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable es bicarbonato sódico.

En diversas formas de realización, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable está presente en la composición sólida en una cantidad tal que la cantidad relativa de excipiente básico farmacéuticamente aceptable a la sal de tris-ODAAD1 es adecuada para permitir la disolución efectiva de la sal de tris-ODAAD1 en el estómago y/o la parte superior del intestino delgado. La relación adecuada de la sal de tris-ODAAD1 al excipiente básico farmacéuticamente aceptable puede depender de varios factores, que incluyen, pero no se limitan a: la presencia o ausencia de otros excipientes (y sus cantidades relativas) en la composición sólida; la forma de dosificación en la que se envasa la composición sólida; la identidad química del excipiente básico farmacéuticamente aceptable (incluido el/los valor(es) de Pkb); el proceso para preparar la composición sólida; y la cantidad total de la sal de tris-ODAAD1 presente en la forma de dosificación. En algunas formas de realización, la relación peso/peso de la sal de tris-ODAAD1 al excipiente básico farmacéuticamente aceptable en la composición sólida varía de 5: 1 a 1:10, o de 2:1 a 1:7, o de 1:1 a 1:5, o de 1:2 a 1:4, o de 1:3 a 1:10, o de 1:4 a 1:8. La cantidad de excipiente básico farmacéuticamente aceptable también puede variar, en parte, dependiendo del excipiente básico particular elegido.

Aglutinante

En algunas formas de realización de la invención, la composición sólida comprende una sal de tris-ODAAD1 y, opcionalmente, un tensioactivo soluble en agua (según cualquiera de las formas de realización anteriores), y además comprende un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poloxámeros, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y acetato de hidroxietilcelulosa, poliácridatos, copolímeros de ácido meta acrílico y acrilato de metilo, copolímeros de ácido meta acrílico y acrilato de etilo, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno (poliox), polietilenglicol, etilcelulosa y mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, el aglutinante es el succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) o polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas formas de realización, el aglutinante es el succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). En algunas formas de realización, el aglutinante es polivinilpirrolidona (PVP). En algunas formas de realización, el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En algunas formas de realización de la invención, la cantidad de aglutinante presente en una composición sólida es una cantidad tal que la relación peso/peso de la sal de tris-ODAAD1 a aglutinante varía de 3:1 a 1:3, o de 2:1 a 1:2, o de 3:2 a 2:3. En algunas formas de realización, la relación peso/peso de la sal de tris-ODAAD1 a aglutinante en la composición sólida es aproximadamente 1,2:1, o aproximadamente 1,1:1, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:1,1, o aproximadamente 1:1,2. La cantidad de aglutinante en una composición sólida de la invención puede variar dependiendo, en parte, de las características específicas de la composición sólida, incluida la cantidad de la sal de tris-ODAAD1.

En otras formas de realización de la invención, la cantidad de aglutinante presente en el residuo de evaporación de la composición sólida es una cantidad tal que la relación peso/peso de la sal de Tris-ODAAD1 a aglutinante varía de 3:1 a 1:3, o de 2:1 a 1:2, o de 3:2 a 2:3. En algunas formas de realización, la relación peso/peso de la sal de tris-ODAAD1 a aglutinante en el residuo de evaporación de la composición sólida es aproximadamente 1,2:1, o aproximadamente 1,1:1, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:1,1, o aproximadamente 1:1,2.

Residuo de evaporación

En algunas formas de realización de la invención, las composiciones sólidas comprenden un residuo de evaporación, que comprende una sal de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las formas de realización enumeradas anteriormente). En algunas de tales formas de realización, el residuo de evaporación comprende además otros excipientes. En algunas de tales formas de realización, el residuo de evaporación comprende una sal de tris-ODAAD1 y un tensioactivo soluble en agua (según cualquiera de las formas de realización enumeradas anteriormente). En algunas otras de tales formas de realización, el residuo de evaporación comprende una sal de tris-ODAAD1, un tensioactivo soluble en agua, y uno o ambos de un excipiente básico farmacéuticamente aceptable y/o un aglutinante (cada uno según cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriormente). En otras formas de realización, el residuo de evaporación comprende una sal de tris-ODAAD1, pero no contiene ninguna cantidad sustancial de excipiente básico farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, menos de 5% en peso, o menos de 3% en peso, o menos de 1% en peso, o menos de 0,5% en peso, del peso total del residuo de evaporación).

Como se usa en el presente documento, el término "residuo de evaporación" se refiere a los sólidos que quedan después de la eliminación sustancial del disolvente de una solución y/o suspensión que comprende una sal de tris-ODAAD1, sola o en combinación con otros componentes. Por ejemplo, el residuo de evaporación contiene menos de 1% en peso, o menos de 0,5% en peso, o menos de 0,2% en peso de disolvente, basado en el peso total del residuo de evaporación. En algunas formas de realización, la eliminación del disolvente de la solución o suspensión comprende secar por pulverización la solución o suspensión para formar un polvo. En otras formas de realización, la solución se elimina por evaporación, por ejemplo, usando un rotavapor o un secador de lecho plano para formar un residuo de evaporación.

Ingredientes adicionales

En algunas formas de realización de la invención, la composición sólida comprende además al menos un ingrediente farmacéutico adicional. Como se usa en el presente documento, el término "ingrediente farmacéutico adicional" se refiere a un componente o excipiente distinto de los vehículos en polvo farmacéuticamente aceptables, siempre que el material no sea generalmente perjudicial para un sujeto humano cuando la composición sólida se administra en cantidades de dosificación. Ejemplos no limitantes de ingredientes adicionales incluyen:

- 5
- a) deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico, polietilenglicol sólido, oleato sódico, estearato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, estearil furamato sódico y lauril sulfato sódico;
- 10 b) agentes desintegrantes y solubilizantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, carbonato sódico, croscarmelosa sódica, almidones, almidones pregelatinizados, almidón glicolato sódico, crospovidona, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantán, ácido alginico y ciertos silicatos;
- 15 c) agentes retrasadores de la solución, tales como polímeros, por ejemplo, polímeros biodegradables tales como el ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles de parafina, y cera, por ejemplo parafina;
- d) agentes de aceleración de la resorción, tales como compuestos de amonio cuaternario;
- e) agentes de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, bentonita, caolín o fosfato dicálcico;
- 20 f) rellenos, tales como lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, fosfato cálcico, almidón pregelatinizado y sacarosa.

Está dentro de la capacidad de un experto en la técnica seleccionar al menos un ingrediente farmacéutico adicional y la cantidad de ingrediente(s) adicional(es). La selección y cantidad del al menos un ingrediente farmacéutico adicional se basa, en parte, en su compatibilidad con los otros ingredientes en la formulación, la cantidad de la sal de tris-ODAAD1 en la composición sólida y la consideración de que generalmente no sea perjudicial a un sujeto humano cuando la composición sólida se administra en cantidades de dosificación.

25

Métodos para hacer la composición sólida

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por diversos medios conocidos en las técnicas de formulación farmacéutica. Los métodos adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes: métodos de granulación húmeda, que incluyen técnicas de granulación en húmedo estándar y técnicas especializadas de granulación en húmedo, tales como granulación de mezcla de alto cizallamiento, granulación en lecho fluido, extrusión y formación de esferas, granulación por pulverización (por ejemplo, granulación por secado por pulverización) y similares; técnicas de granulación en seco, que incluyen granulación en seco estándar y técnicas especializadas de granulación en seco, tales como machacar, compactar con rodillos y similares; técnicas de granulación de vapor; técnicas de granulación en estado fundido, tales como granulación termoplástica en estado fundido; técnicas de granulación en seco activadas por humedad (MADG); técnicas de granulación húmeda (MGT); procesos de granulación de adhesión térmica (TAGP); técnicas de granulación de espuma; y similares. En algunas formas de realización de la invención, se usa una técnica de granulación húmeda para preparar una composición farmacéutica que comprende una sal de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las formas de realización enumeradas anteriormente). En algunas formas de realización, se usa una técnica de granulación húmeda en lecho fluido para preparar una composición sólida que comprende una sal de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriormente). En algunas formas de realización, se usa una técnica de granulación por pulverización para preparar una composición sólida que comprende una sal de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las formas de realización enumeradas anteriormente). En algunas formas de realización, se usa una técnica de secado por pulverización para preparar una composición sólida que comprende una sal de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las formas de realización enumeradas anteriormente).

30

35

40

45

Las técnicas mencionadas anteriormente pueden generar una composición sólida que comprende gránulos que contienen una sal de tris-ODAAD1 (según cualquiera de las formas de realización enumeradas anteriormente). El tamaño de partícula y la distribución de los tamaños de partícula de los gránulos se pueden ajustar según técnicas conocidas para lograr perfiles de liberación, disolución y similares. En algunas de tales formas de realización, al menos 80%, o al menos 85%, o al menos 90%, o al menos 95%, o al menos 98% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 1 μm y 1 mm. Además, en algunas de tales formas de realización, al menos 80%, o al menos 85%, o al menos 90%, o al menos 95%, o al menos 98% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 1 μm y 500 μm .

50

Granulación por pulverización

- En algunas formas de realización, tris-ODAAD1 se aplica a un vehículo mediante técnicas de granulación por pulverización. Tales técnicas de granulación por pulverización son bien conocidas dentro de las técnicas farmacéuticas. En general, la granulación por pulverización implica pulverizar una solución líquida sobre un polvo sólido, que normalmente hace que las partículas de polvo se aglomeren ligeramente. En la mayoría de los casos, el secado se produce durante el proceso de aglomeración, aunque puede ser deseable, en algunos casos, secar los gránulos resultantes para expulsar la humedad residual (por ejemplo, en un lecho fluido). Después de la formación de gránulos, los gránulos se pueden dimensionar (usando, por ejemplo, tamices de malla). En algunos casos, los gránulos se muelen, a fin de lograr un tamaño deseado.
- Las técnicas de granulación por pulverización pueden emplear una solución o suspensión de aglutinante, que se pulveriza sobre partículas sólidas. La solución o suspensión de aglutinante contiene un material aglutinante y otros materiales disueltos o suspendidos en un disolvente. Una vez que el disolvente se evapora, los componentes restantes en la solución o suspensión de aglutinante forman un residuo de evaporación, como se describió anteriormente. Los disolventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua u otros disolventes polares tales como alcoholes, por ejemplo, etanol e isopropanol, cetonas, por ejemplo, acetona, y mezclas de los mismos. En diversas formas de realización, el disolvente se selecciona de agua, etanol, acetona o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el disolvente es agua. En otras formas de realización, el disolvente es un disolvente menos polar, tal como THF.
- La solución o suspensión de aglutinante puede comprender un aglutinante. En algunas formas de realización, la solución o suspensión de aglutinante también comprende una sal tris-ODAAD1. En algunas de tales formas de realización, la solución o suspensión de aglutinante comprende además otros excipientes. En algunas formas de realización adicionales, el residuo de evaporación de cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente puede o no comprender adicionalmente un aglutinante.
- Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poloxámeros, acetato de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilcelulosa y acetato de hidroxietilcelulosa, poliacrilatos, copolímeros del ácido meta acrílico y acrilato de metilo, copolímeros de ácido meta acrílico y acrilato de etilo, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno (poliox), polietilenglicol, etilcelulosa y mezclas de los mismos.
- En algunas formas de realización, el aglutinante es succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) o polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el aglutinante es HPMCAS. En otras realizaciones, el aglutinante es PVP. En otras realizaciones, el aglutinante es HPMC.
- En algunas formas de realización, el proceso de granulación por pulverización comprende pulverizar una solución o suspensión sobre un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento y como se conoce en la técnica, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes básicos farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, vehículos inertes farmacéuticamente aceptables, y/o mezclas de los mismos. Como se usa en el presente documento y como se conoce en la técnica, el término "vehículos inertes farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellos vehículos inorgánicos y orgánicos que son fisiológicamente inocuos y no son excipientes básicos. Además de los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables enumerados anteriormente, los vehículos sólidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a carbohidratos comestibles, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa y manitol, ácido silícico, carbonato cálcico, fosfato cálcico, fosfato sódico, crosppovidona y caolín.

Secado por pulverización

- En algunas formas de realización, tris-ODAAD1 se aplica a un vehículo (por ejemplo, un aglutinante) mediante técnicas de secado por pulverización. Tales técnicas de secado por pulverización son bien conocidas dentro de las técnicas farmacéuticas. En general, el secado por pulverización implica rociar una solución líquida o suspensión en una cámara. En general, el tamaño de gota y las condiciones de la cámara se establecen para inducir la evaporación del disolvente después de la pulverización de la solución en la cámara. A medida que el solvente se evapora, queda un residuo de evaporación. En muchos casos, el secado se produce antes de que la solución pulverizada alcance el fondo de la cámara, aunque puede ser deseable, en algunos casos, secar el residuo de evaporación resultante para expulsar la humedad residual (por ejemplo, en un lecho fluido). Entonces, las partículas de evaporación se pueden dimensionar (usando, por ejemplo, pantallas de malla), si se desea. En algunos casos, las partículas de residuos de evaporación se muelen, para lograr un tamaño deseado.
- Las técnicas de secado por pulverización generalmente emplean una solución o suspensión de aglutinante, que se pulveriza en la cámara. La solución o suspensión de aglutinante contiene un material aglutinante y otros materiales disueltos o suspendidos en un disolvente. Una vez que el disolvente se evapora, los componentes restantes en la solución de aglutinante o suspensión de aglutinante forman un residuo de evaporación. Los disolventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua u otros disolventes polares tales como alcoholes, por ejemplo, etanol e

isopropanol, cetonas, por ejemplo, acetona, y mezclas de los mismos. En diversas formas de realización, el disolvente se selecciona de agua, etanol, acetona o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el disolvente es agua. En otras formas de realización, el disolvente es un disolvente menos polar, tal como THF.

- 5 En algunas formas de realización, la solución o suspensión de aglutinante también comprende una sal tris-ODAAD1. En algunas de tales formas de realización, la solución o suspensión de aglutinante comprende además un tensioactivo. En algunas formas de realización adicionales, el residuo de evaporación de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente puede o no comprender adicionalmente un aglutinante.

- 10 Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poloxámeros, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y acetato de hidroxietilcelulosa, poliácridatos, copolímeros de acrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímeros de acrilato de etilo y ácido acrílico, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetiletil celulosa, hidroxietil celulosa (HEC), óxido de polietileno (poliox), polietilenglicol, etilcelulosa y mezclas de los mismos.

- 15 En algunas formas de realización, el aglutinante es succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) o polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas formas de realización, el aglutinante es HPMCAS. En otras formas de realización, el aglutinante es PVP. En otras formas de realización, el aglutinante es HPMC.

Formas de dosificación

- 20 La invención proporciona además composiciones sólidas en formas para administración oral, por ejemplo, como unidades individuales, tales como cápsulas o comprimidos. La preparación de las composiciones sólidas en formas destinadas a administración oral está dentro de la capacidad de un experto en la técnica, incluida la selección de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables de los grupos enumerados anteriormente con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Por ejemplo, las composiciones sólidas de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica, por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990).

En diversas formas de realización, las cápsulas se pueden preparar, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo que comprende una sal tris-ODAAD1 y encapsulando el polvo con gelatina o con algún otro material de cubierta apropiado. Los ingredientes adicionales, tales como los expuestos anteriormente e incluyendo deslizantes y lubricantes y agentes desintegrantes y solubilizantes, pueden añadirse al polvo antes de la encapsulación.

- 30 En varias otras formas de realización, los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, tal como la descrita anteriormente en diversas formas de realización, y presionando la mezcla en comprimidos. Los ingredientes adicionales, tales como los expuestos anteriormente que incluyen deslizantes y lubricantes, agentes disgregantes y solubilizantes, aglutinantes, retardadores de la solución y agentes de absorción, se pueden añadir al polvo antes de comprimir en comprimidos. La mezcla de polvo puede granularse en húmedo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y tamizarse a través de una malla. O, en otras formas de realización, la mezcla de polvo se puede pasar a través de la máquina de comprimidos, produciendo trozos rotos en gránulos. Entonces los gránulos pueden lubricarse y luego comprimirse en comprimidos. En una forma de realización adicional, la mezcla en polvo se puede comprimir directamente en comprimidos sin granular o machacar.

- 40 En algunas formas de realización de la invención, los comprimidos son comprimidos multiparte o multicapa. Por ejemplo, tris-ODAAD1 y al menos un ingrediente adicional, se comprimen para formar una parte o una capa de un comprimido multiparte o multicapa. Al menos un excipiente básico farmacéuticamente aceptable se comprime para formar otra parte u otra capa de un comprimido multiparte o multicapa. En al menos una forma de realización, la parte o capa de sal tris-ODAAD1 y la parte o capa de excipiente básico se combinan para formar un comprimido multiparte o multicapa. En una forma de realización adicional, la parte o capa de sal tris-ODAAD1 y la parte o capa de excipiente básico están separadas por una parte o capa adicional que comprende ingredientes adicionales, por ejemplo, ingredientes que pueden reaccionar con o pueden disminuir la estabilidad de la sal tris-ODAAD1.

- 50 Los comprimidos de la invención pueden estar sin recubrir o recubiertos. En diversas formas de realización, los comprimidos se recubren con un recubrimiento protector transparente u opaco, que puede comprender, por ejemplo, una capa de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y/o un recubrimiento de cera pulida. En diversas formas de realización, los comprimidos se recubren para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Dichos recubrimientos pueden comprender monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Además, se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

- 55 En cualquier forma de realización en la que se incluye una sal tris-ODAAD1 en una composición farmacéutica, dichas composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas o suspensiones oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según

5 cualquier método conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en los documentos de patentes de los Estados Unidos números 4.356.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

15 Las composiciones sólidas de la invención pueden exhibir biodisponibilidad mejorada o estabilidad mejorada con relación a composiciones sólidas que no contienen ODAAD1 en forma de una sal tris, o con relación a composiciones sólidas que no contienen ODAAD1 en forma de una sal tris y tampoco contienen un aglutinante

Cantidades de dosificación

20 En formas de realización de la invención, se administra una cantidad de ODAAD1 (o una sal del mismo) a un sujeto (por ejemplo, un ser humano). La cantidad de ODAAD1 (o una sal del mismo) administrada puede variar dependiendo de diversos factores, que incluyen, pero no se limitan a, el peso del sujeto, la naturaleza y/o extensión de la enfermedad del sujeto, etc. En algunas formas de realización, ODAAD1 (o una sal del mismo) se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad que varía de 10 mg/día a 1000 mg/día, o de 25 mg/día a 800 mg/día, o de 37 mg/día a 750 mg/día, o de 75 mg/día a 700 mg/día, o de 100 mg/día a 600 mg/día, o de 150 mg/día a 500 mg/día, o de 200 mg/día a 400 mg/día.

25 Métodos de tratamiento

30 Las sales tris-ODAAD1 pueden ser útiles para tratar una variedad de enfermedades o afecciones en las que la activación de GLP1R es beneficiosa. Por lo tanto, las composiciones sólidas de la invención, cuando se administran a un sujeto, por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente eficaz, son útiles para tratar la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos en los que la activación de GLP1R es beneficiosa o complicaciones derivadas o asociadas con la diabetes, incluyendo, pero no limitado a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y deterioro de la cicatrización de heridas.

35 En un aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para tratar la diabetes de tipo 2 administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

40 En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para tratar la diabetes de tipo 1 administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para reducir los niveles de glucosa en sangre administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal de tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

45 En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para tratar la obesidad administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para lentificar el vaciado gástrico administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

50 En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para disminuir el nivel de HbA1c administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAADI según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

55 En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para aumentar la secreción de insulina dependiente de la glucosa administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para suprimir la secreción de glucagón administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 para usar en un método para tratar un trastorno alimentario administrando a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

En otro aspecto, la invención proporciona una sal tris-ODAAD1 en un método para modular un receptor de GLP1 humano mediante la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de una sal tris-ODAAD1 según una cualquiera de las formas de realización descritas en las secciones precedentes.

10 Ejemplos

En los ejemplos a continuación, se enumeran los siguientes compuestos o composiciones. Sus definiciones son las siguientes.

ODAAD1 es el ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxo-1,6-diazo-antraceno-7-carbonil]-amino)-propiónico.

15 TWEEN 80 es un éster de sorbitol de polietileno que tiene un peso molecular calculado de 1.310 daltones, y está disponible de Spectrum Chemicals, Gardena, California, Estados Unidos.

HPMCAS es el succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

AQOAT MG es un aglutinante de succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa disponible de Shinetsu Chemical Industries. Ltd., Tokio, Japón.

20 AVICEL PH 113 es una celulosa microcristalina, y está disponible de FMC Biopolymer, Newark, Delaware, Estados Unidos.

KOLLIDON CL es una crospovidona, y está disponible de BASF Ludwigshafen, Alemania.

CAB-O-SIL M5P es una sílice coloidal, y está disponible de Cabot Tuscola, Illinois, Estados Unidos.

Starch 1500 LM es un almidón, y está disponible de Colorcon de West Point, Pensilvania, Estados Unidos.

25 Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de un comprimido que contiene una sal de Tris-ODAAD1

Se disuelven 35,84 g de la sal hidrocloreto de ODAAD1 (1:1) en 640 ml de acetona con agitación. Mientras se agita la solución, se añaden 6,4 g de TWEEN 80 y se deja disolver. En un recipiente separado, se disuelven 8,96 g de tris(hidroximetil)aminometano (tris) en 18,0 ml de agua. La solución acuosa de tris se agrega luego a la solución de ODAAD1. La mezcla resultante se agita durante 10 minutos. El precipitado se elimina de la solución usando un embudo de filtro 24/40 (Chemglass) con frita media, al vacío. Después de la recolección inicial del precipitado, el precipitado se lava con 10 ml de acetona. A la solución filtrada, se le añaden 32,0 g de HPMCAS (AQOAT MG) y la solución se agita hasta que el HPMCAS se disuelva. La solución resultante se seca por pulverización en un secador por pulverización (Buchi B290 con ciclón de alta eficacia y boquilla de 1,5 mm). Las condiciones para el secado por pulverización son: el aspirador está ajustado al 100%, la temperatura de entrada es de 80° C, la temperatura de salida es de 29° C, la presión de la boquilla es de 80 psig y el porcentaje de la bomba de fluido es de 75. Se recoge el material secado por pulverización que contiene la sal tris-ODAAD1.

Se cargan 410,0 g de Starch 1500 LM en un mezclador en V. Luego, se agregan 1300 g del material secado por pulverización que contiene la sal tris-ODAAD1 al mezclador. Luego, se cargan 325 g de crospovidona (KOLLIDON CL) en el mezclador, y la mezcla resultante se mezcla durante 10 minutos. El polvo resultante se retira del mezclador y se pasa a través de un tamiz de malla N° 30 para obtener una mezcla sólida que contiene una sal de tris-ODAAD1. Se cargan en el mezclador 367,5 g de celulosa (AVICEL PH113) y 750 g de carbonato sódico (anhidro, molido). A esta mezcla se agrega la mezcla sólida que contiene la sal de tris-ODAAD1. Además, se agregan 750 g de bicarbonato sódico, 75,0 g de lauril sulfato sódico y 50,0 g de sílice coloidal (CAB-O-SIL M5P) al mezclador con los otros ingredientes sólidos. La mezcla resultante se mezcla durante 15 minutos. Se añaden 15,0 g de la mezcla resultante a 15,0 g de estearato magnésico en una bolsa de polietileno y se mezclan durante 2 minutos. La mezcla de estearato magnésico se pasa a través de un tamiz de malla N° 30, y la mezcla de estearato magnésico se añade al mezclador con el resto de la mezcla que contiene la sal tris-ODAAD1. La mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos.

50 Un compactador con rodillos (lisos o ranurados) se configura con una criba de 1,25 mm en el granulador. La mezcla de estado sólido se granula en el compactador de rodillos para formar una corriente continua de cinta frágil. Los materiales molidos que pasan a través de una criba de mano N° 80 se recirculan al compactador de rodillos. Los

gránulos resultantes se criban a través de una criba de mano de malla N° 30. Los gránulos que se retienen en la criba se pasan a través de un Quadro Comil a una velocidad del 60% con criba 039R, y esos gránulos se combinan con los otros gránulos para obtener un polvo intragranular molido y compactado.

- 5 La mitad de los siguientes ingredientes se cargan en el mezclador: 122,5 g de celulosa (AVICEL PH113), 270,0 g de crospovidona (KOLLIDON CL), 250,0 g de carbonato sódico (anhidro, molido), 250,0 g de bicarbonato sódico, 135,0 g de almidón (Starch 1500 LM) y 375,0 g de ácido cítrico (anhidro). Después, el polvo intragranular compactado molido se carga en el mezclador. Después, la otra mitad de los ingredientes se añaden al mezclador y la mezcla resultante se mezcla durante 15 minutos. Se añaden 25,0 g de la mezcla resultante a 25,0 g de estearato magnésico en una bolsa de PE y se mezclan durante 2 minutos. La mezcla de estearato magnésico se pasa a través de una
- 10 criba de malla N° 30, y la mezcla de estearato de magnesio se añade al mezclador con el resto de la mezcla que contiene la sal tris-ODAAD1. La mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos. El polvo resultante se descarga del mezclador y se comprime en comprimidos.

Ejemplo 2: Ingredientes para una composición sólida que contiene sal tris-ODAAD1

- 15 Se preparó una composición sólida que contenía una sal tris-ODAAD1 mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1. Las cantidades relativas resultantes de los ingredientes son como se muestran en la Tabla 1 (en porcentaje en peso, basado en el peso total de la composición sólida).

Tabla 1

Ingredientes intragranulares	
Residuo de la evaporación del secado por pulverización que contiene sal de tris-ODAAD1, HPMCAS(1:1), TWEEN 80	23,8
Celulosa microcristalina (AVICEL PH113)	6,7
Crospovidona (KOLLIDON CL)	5,9
Carbonato sódico (anhidro, molido)	13,7
Bicarbonato sódico	13,7
Almidón 1500 LM	7,5
Laurilsulfato sódico	1,4
Sílice coloidal (CAN-O-SIL M5P)	0,9
Estearato magnésico	0,3
Ingredientes extragranulares	
Celulosa microcristalina (AVICEL PH113)	2,2
Crospovidona (KOLLIDON CL)	4,9
Carbonato sódico (anhidro, molido)	4,6
Bicarbonato sódico	4,6
Almidón 1500 LM	2,5
Ácido cítrico (anhidro)	6,9
Estearato magnésico	0,5
Total	100

Ejemplo 3: Preparación de comprimidos que contienen la sal de tris-ODAAD1

- 20 Se disuelven 750 g de sal hidrocloreuro de ODAAD1 (1:1) en 11,46 litros de acetona con agitación. Mientras se agita la solución, se agregan 140 g de TWEEN 80 y se deja disolver. En un recipiente separado, se disuelven 196 g de tris(hidroximetil)aminometano (tris) en 196 ml de agua. La solución acuosa de tris se agrega después a la solución de ODAAD1. La mezcla resultante se agita durante 10 minutos. El precipitado se elimina de la solución usando un filtro de 12 µm.

A la solución filtrada, se añaden 701 g de HPMCAS (AQOAT MG) y la solución se agita durante aproximadamente 1 hora para disolver el HPMCAS. La solución resultante se seca por pulverización en un secador por pulverización que funciona con una temperatura de entrada de 70° C, una temperatura de salida de 32° C y una boquilla Schlick de alta presión a una presión de 50 bares. Se recoge el material secado por pulverización que contiene la sal tris-ODAAD1.

Se pasan 287 g de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500 LM) a través de un tamiz de malla 30 y se cargan a un mezclador en V de 16 cuartos de galón. A continuación, se pasan 875 g del material secado por pulverización que contiene la sal tris-ODAAD1 a través de un tamiz de malla 30 y se añaden al mezclador. Después, se pasan 228 g de crospovidona (KOLLIDON CL) a través de un tamiz de malla 30 y se cargan en el mezclador, y la mezcla resultante se mezcla durante 10 minutos. El polvo resultante se retira del mezclador y se pasa a través de un tamiz de malla N° 30 para obtener una mezcla sólida que contiene una sal tris-ODAAD1. Se pasan 303 g de celulosa microcristalina (AVICEL PH 113) a través de un tamiz de malla 30 y se carga a un mezclador en V de 16 cuartos de galón. Se muelen 525 g de carbonato sódico (anhidro) usando un Quadra Comil que opera a 1325 rpm equipado con una criba de 610 µm y espaciador de 0,250 pulgadas, y el polvo molido se carga en el mezclador. A esta mezcla se agrega la mezcla sólida que contiene una sal tris-ODAAD1. Se pasan 525 g de bicarbonato sódico a través de un tamiz de malla 30 y se cargan en el mezclador. Se pasan 53 g de lauril sulfato sódico a través de un tamiz de malla 30 y se carga en el mezclador. Se pasan 50,0 g de dióxido de silicio coloidal (CAB-O-SIL M5P) a través de un tamiz de malla 30 y se cargan en el mezclador con los otros ingredientes sólidos. La mezcla resultante se mezcla durante 15 minutos. Se añaden 11,0 g de la mezcla resultante a 11,0 g de estearato magnésico, previamente tamizado a través de un tamiz de malla 30, en una bolsa de polietileno y se mezclan durante 2 minutos. La mezcla de estearato magnésico se agrega al mezclador con el resto de la mezcla que contiene la sal tris-ODAAD1. La mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos.

Un compactador de rodillo con rodillos (lisos o ranurados) se configura con una velocidad de tornillo de 70 rpm, una velocidad de rodillo de 1,5 ROM y una presión de compactación de 1700 psi. La mezcla en estado sólido se alimenta al compactador de rodillo para formar una corriente continua de cinta frágil. El material compactado con rodillo se tamiza a través de un tamiz de malla 80, y los materiales molidos que pasan a través de una criba manual de malla N° 80 se recirculan al compactador de rodillo. La premezcla compactada retenida en el tamiz de malla 80 se muele usando un oscilador equipado con un tamiz de malla 16. Los gránulos resultantes se criban a través de una criba manual de malla 30. Los gránulos que se retienen en la pantalla se muelen con un Quadra Comil a una velocidad del 60% con criba 039R, y esos gránulos se combinan con los otros gránulos para obtener un polvo intragranular molido y compactado.

La mitad de los siguientes ingredientes se cargan en el mezclador: 86 g de celulosa microcristalina (AVICEL PH 113), 189 g de crospovidona (KOLLIDON CL), 175 g de carbonato sódico (anhidro, molido), 175 g de bicarbonato sódico, 95 g de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500 LM) y 263 g de ácido cítrico (anhidro). Luego, el polvo intragranular compactado molido se carga en el mezclador. Después, la otra mitad de los ingredientes se agregan al mezclador, y la mezcla resultante se mezcla durante 15 minutos. Se pasan 17 g de estearato magnésico a través de un tamiz de malla 30 y se mezclan con 17 g de la mezcla resultante anterior en una bolsa de PE durante 2 minutos. La mezcla de estearato magnésico se pasa de nuevo a través de un tamiz de malla 30, y la mezcla de estearato magnésico se agrega a un mezclador en V con el resto de la mezcla que contiene la sal tris-ODAAD1. La mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos. El polvo resultante se descarga del mezclador y se comprime en comprimidos (aproximadamente de 1 gramo en peso total).

Ejemplo 4: Preparación de comprimidos que contienen la sal de tris-ODAAD1

Se pasan 327 g de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500 LM) a través de un tamiz de malla 30 y se carga a un mezclador en V de 16 cuartos de galón. A continuación, se pasan 438 g del material secado por pulverización que contiene la sal tris-ODAAD1 (véase el Ejemplo 3) a través de un tamiz de malla 30 y se añaden al mezclador. A continuación, se pasan 267 g de crospovidona (KOLLIDON CL) a través de un tamiz de malla 30 y se cargan en el mezclador, y la mezcla resultante se mezcla durante 10 minutos. El polvo resultante se retira del mezclador y se pasa a través de un tamiz de malla N° 30 para obtener una mezcla sólida que contiene una sal de tris-ODAAD1.

Se pasan 292 g de celulosa microcristalina (AVICEL PH113) a través de un tamiz de malla 30 y se carga a un mezclador en V de 16 cuartos de galón. Se muelen 565 g de carbonato sódico (anhidro) usando un Quadra Comil que funciona a 1325 rpm equipado con un tamiz de 610 µm y un espaciador de 0,250 pulgadas, y el polvo molido se carga en el mezclador. A esta mezcla se agrega la mezcla sólida que contiene una sal de tris-ODAAD1. Se pasan 565 g de bicarbonato sódico a través de un tamiz de malla 30 y se carga en el mezclador. Se pasan 53,0 g de lauril sulfato sódico a través de un tamiz de malla 30 y se carga en el mezclador. Se pasan 35,0 g de dióxido de silicio coloidal (CAB-O-SIL M5P) a través de un tamiz de malla 30 y se carga en el mezclador con los otros ingredientes sólidos. La mezcla resultante se mezcla durante 15 minutos. Se añaden 11,0 g de la mezcla resultante a 11,0 g de estearato magnésico, tamizado previamente a través de un tamiz de malla 30, en una bolsa de polietileno y se mezclan durante 2 minutos. La mezcla de estearato magnésico se agrega al mezclador con el resto de la mezcla que contiene la sal de tris-ODAAD1. La mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos.

ES 2 674 951 T3

- Un compactador de rodillo con rodillos (lisos o ranurados) se configura con una velocidad de tornillo de 70 rpm, una velocidad de rodillo de 1,5 ROM y una presión de compactación de 1700 psi. La mezcla en estado sólido se alimenta al compactador de rodillo para formar una corriente continua de cinta frágil. El material compactado con rodillo se tamiza a través de un tamiz de malla 80, y los materiales molidos que pasan a través de una criba manual de malla N° 80 se recirculan al compactador de rodillo. La premezcla compactada retenida en el tamiz de malla 80 se muele usando un oscilador equipado con un tamiz de malla 16. Los gránulos resultantes se criban a través de una criba manual de malla 30. Los gránulos que se retienen en la criba se muelen con un Quadro Comil a una velocidad del 60% con criba 039R, y esos gránulos se combinan con los otros gránulos para obtener un polvo intragranular molido y compactado.
- 10 La mitad de los siguientes ingredientes se cargan en el mezclador: 124 g de celulosa microcristalina (AVICEL PH 113), 229 g de crospovidona (KOLLIDON CL), 215 g de carbonato sódico (anhidro, molido), 215 g de bicarbonato sódico, 134 g de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500 LM) y 301 g de ácido cítrico (anhidro). Después, el polvo intragranular compactado molido se carga en el mezclador. Después, la otra mitad de los ingredientes se agrega al mezclador y la mezcla resultante se mezcla durante 15 minutos. Se pasan 17,0 g de estearato magnésico a través de un tamiz de malla 30 y se mezclan con 17,0 g de la mezcla resultante anterior en una bolsa de PE durante 2 minutos. La mezcla de estearato magnésico se pasa de nuevo a través de un tamiz de malla 30, y la mezcla de estearato magnésico se agrega a un mezclador en V con el resto de la mezcla que contiene la sal de tris-ODAAD1. La mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos. El polvo resultante se descarga del mezclador y se comprime en comprimidos de 1082 mg (peso total).

20

REIVINDICACIONES

1. Una sal de tris(hidroxiometil)aminometano del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[{(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro)-benciloxi]-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxo-1,6-diazo-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico.
- 5 2. La sal de la reivindicación 1, donde la relación estequiométrica de tris(hidroxiometil)aminometano al ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[{(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro)-benciloxi]-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxo-1,6-diazo-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico en la sal es 1:1.
3. Una composición sólida que comprende la sal de la reivindicación 1 o 2.
- 10 4. La composición sólida de la reivindicación 3, donde la composición sólida además comprende un residuo de evaporación.
5. La composición sólida de la reivindicación 4, en donde el residuo de evaporación comprende al menos una porción de la sal de tris(hidroxiometil)aminometano del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[{(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro)-benciloxi]-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxo-1,6-diazo-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico.
- 15 6. La composición sólida de la reivindicación 5, donde el residuo de evaporación comprende además un aglutinante.
7. La composición sólida de la reivindicación 6, donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste de succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), polivinilpirrolidona (PVP), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- 20 8. La composición sólida de la reivindicación 7, donde el aglutinante es el succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).
9. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde el residuo de evaporación además comprende un tensioactivo soluble en agua.
- 25 10. La composición sólida de la reivindicación 9, donde el tensioactivo soluble en agua se selecciona del grupo que consiste de un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, laurilsulfato sódico, y succinato de polietilenglicol de d-alfa tocoferilo vitamina E (vitamina E TPGS).
11. La composición sólida de la reivindicación 10, donde el tensioactivo soluble en agua es un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano.
- 30 12. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, donde la composición sólida además comprende un excipiente básico farmacéuticamente aceptable.
13. La composición sólida de la reivindicación 12, donde el excipiente básico farmacéuticamente aceptable es fosfato trisódico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, o una mezcla de los mismos.
- 35 14. La composición sólida de la reivindicación 13, donde el excipiente básico farmacéuticamente aceptable es una mezcla de carbonato sódico y bicarbonato sódico.
- 40 15. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, para uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, tratamiento de la diabetes de tipo 1, tratamiento de la obesidad, tratamiento de un trastorno alimentario, disminución de la glucosa en sangre, retraso del vaciado gástrico, disminución del nivel de HbA1c, aumento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, supresión de la secreción de glucagón, o modulación del receptor GLP1 humano.