

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 018**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/US2014/019363**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14137799**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14710738 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2964197**

54 Título: **Composiciones sólidas que comprenden un activador de la glucoquinasa y métodos para crearlas y usarlas**

30 Prioridad:

04.03.2013 US 201361771969 P

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

17.11.2020

73 Titular/es:

**VTV THERAPEUTICS LLC (100.0%)
3980 Premier Drive, Suite 310
High Point, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**BENJAMIN, ERIC;
THORSTEINSSON, THORSTEINN y
RAPURU, SIVA KUMAR**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 794 018 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

Composiciones sólidas que comprenden un activador de la glucoquinasa y métodos para crearlas y usarlas

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden un activador de la glucoquinasa (GK) adecuado para la administración oral. La invención también se dirige a métodos para fabricar y usar tales composiciones farmacéuticas, y a formas posológicas sólidas que comprenden tales composiciones.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico en el que la progresión de la enfermedad se caracteriza normalmente por uno o más de los siguientes síntomas: resistencia a la insulina de los tejidos periféricos, hiperglucemia, compensación de los linfocitos B de los islotes, hiperinsulinemia, dislipidemia, aumento de la gluconeogénesis hepática y pérdida de masa y de la función de los linfocitos B. Las consecuencias fisiopatológicas del metabolismo aberrante de la glucosa y los lípidos son la toxicidad para diversos órganos, incluidos, entre otros, los riñones, los ojos, las neuronas periféricas, la vasculatura y el corazón. Por lo tanto, existe una necesidad médica de agentes que puedan retrasar o prevenir el avance de la enfermedad al mejorar el control glucémico y ayudar a mantener la masa y la función de los linfocitos B en pacientes diabéticos.

- 15 La glucoquinasa (GK) es una enzima que, entre otras cosas, facilita la fosforilación de la glucosa en glucosa-6-fosfato. En los vertebrados, la fosforilación de la glucosa mediada por GK generalmente ocurre en las células del hígado, el páncreas, el intestino y el cerebro. En cada uno de estos órganos, la GK puede desempeñar un papel en la regulación del metabolismo de los carbohidratos al actuar como un sensor de glucosa, desencadenando cambios en el metabolismo o la función celular en respuesta a los niveles crecientes o decrecientes de glucosa en la sangre.

- 20 Los activadores de GK de molécula pequeña son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2 porque pueden activar la GK y, por lo tanto, reducir indirectamente la demanda de insulina del cuerpo. El documento WO 2005/066145 describe nuevos compuestos que son útiles como activadores de GK y que, por lo tanto, son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En particular, el documento WO 2005/066145 describe el activador de GK ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il-sulfanil}-acético y sus sales farmacéuticamente aceptables (denominadas colectivamente en el presente documento "Derivados de urea 1" o "UD1").

- 25 Los activadores de GK, como UD1, pueden proporcionar a los pacientes diabéticos un mejor control glucémico en comparación con los fármacos antidiabéticos tradicionales, como las biguanidas. Puede ser preciso administrar los activadores de GK varias veces al día a lo largo de los años. Por lo tanto, es deseable envasar el fármaco para aumentar la conveniencia para el paciente. Se prefiere una forma posológica oral, ya que la conveniencia de la dosificación oral generalmente mejora la fidelidad del tratamiento por parte del paciente con un régimen de dosificación prescrito. Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones sólidas que comprendan un activador de GK, como UD1, teniendo las composiciones sólidas propiedades que facilitan su uso en formas posológicas orales. Dichas propiedades incluyen, entre otras cosas, la estabilidad del ingrediente activo dentro de la composición y la liberación del ingrediente activo (por ejemplo, en el estómago) para permitir una absorción efectiva (por ejemplo, en la parte superior del intestino delgado).

Compendio de la invención

- 30 La invención proporciona composiciones sólidas que comprenden un activador de la glucoquinasa (GK) para su uso en la administración oral de un fármaco.

- 35 En un aspecto, la invención proporciona composiciones sólidas que comprenden un activador de GK y un vehículo, excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición sólida comprende un activador de GK en forma de ácido libre. En algunas realizaciones, que incluyen realizaciones en las que un activador de GK está en forma de ácido libre, la composición sólida comprende además un tensioactivo hidrosoluble. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende un activador de GK, un tensioactivo hidrosoluble y un excipiente básico y/o un aglutinante farmacéuticamente aceptables.

- 40 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para preparar una composición sólida que comprende un activador de GK. Dichos métodos comprenden mezclar un activador de GK con uno o más ingredientes adicionales en presencia de un disolvente y eliminar el disolvente de la mezcla. En algunas realizaciones, la etapa de eliminación comprende el secado por pulverización. En algunas realizaciones adicionales, la etapa de eliminación comprende el secado dentro de un entorno calentado (por ejemplo, dentro de un lecho fluido o dentro de una bandeja).

- 45 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para usar una composición sólida que comprende un activador de GK y un vehículo, excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos incluyen, sin limitación, uno o más de los siguientes: métodos para tratar la diabetes tipo

2, métodos para tratar la diabetes tipo 1, métodos para mejorar el control glucémico, métodos para reducir la glucosa en sangre, métodos de mejora de la fosforilación de la glucosa, métodos para mejorar la sensibilidad a la insulina y similares.

5 En otro aspecto, la invención proporciona formas posológicas sólidas que comprenden una composición sólida que comprende un activador de GK y un vehículo, excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la forma posológica sólida es una cápsula. En algunas realizaciones, la forma posológica sólida es un comprimido. En otras realizaciones, la forma posológica sólida es un polvo (por ejemplo, suspendido dentro de un líquido, envasado en una bolsita, etc.). En otras realizaciones más, la forma posológica sólida está encapsulada, o microencapsulada o nanoencapsulada en un material de recubrimiento farmacéutico adecuado o
10 material de matriz, pudiendo incluir dichos materiales de recubrimiento o materiales de matriz, sin limitación, materiales de liberación sostenida, materiales de liberación controlada, materiales de liberación entérica, materiales de disolución rápida y similares.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 muestra el difractograma de un análisis PXRD de una muestra que contiene ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético cristalino no micronizado, recogido mediante radiación de Cu-K α .

La Figura 2 muestra el difractograma de un análisis PXRD de una muestra que contiene ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético cristalino micronizado, recogido mediante radiación de Cu-K α .

Descripción detallada

20 Los pacientes con diabetes tipo 2 pueden presentar una capacidad decreciente de su páncreas para secretar suficiente insulina para controlar los niveles posprandiales de glucosa en sangre. Inicialmente, los diabéticos tipo 2 pueden controlar el avance de la enfermedad siguiendo restricciones dietéticas, como el consumo de alimentos con un índice glucémico bajo. Pero a medida que la enfermedad avanza, la dieta sola es insuficiente para controlar los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto, se hace necesaria la intervención médica. En esta etapa (o incluso antes de esta etapa), los médicos pueden recetar un agente antidiabético oral para ayudar en el control glucémico. Los agentes
25 antidiabéticos orales comunes incluyen sulfonilureas, como la glibenclamida, y biguanidas, como la metformina.

Estos antidiabéticos comunes a menudo tienen efectos secundarios poco deseables en muchas poblaciones de pacientes, y a menudo no proporcionan niveles deseables de control glucémico. Por lo tanto, los científicos han continuado buscando compuestos que puedan reemplazar o complementar el uso de estos antidiabéticos comunes. Los activadores de la glucoquinasa (GK) representan una de esas clases de compuestos.

30 La GK es una enzima que, entre otras cosas, facilita la fosforilación de la glucosa en glucosa-6-fosfato. En los vertebrados, la fosforilación mediada por GK generalmente ocurre en las células del hígado, el páncreas, el intestino y el cerebro. En cada uno de estos órganos, la GK puede desempeñar un papel en la regulación del metabolismo de los carbohidratos al actuar como un sensor de glucosa, desencadenando cambios en el metabolismo o la función celular en respuesta a los niveles crecientes y/o decrecientes de glucosa en sangre.

35 Los activadores de GK de molécula pequeña son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2 porque pueden mejorar la tasa de fosforilación de la glucosa y, por lo tanto, reducir la cantidad de glucosa en la sangre. Por lo tanto, los activadores de GK reducen la demanda del cuerpo de insulina, especialmente después de la ingesta de alimentos. De esta manera, los activadores de GK proporcionan una opción de tratamiento alternativa para los diabéticos tipo 2 que, si no, podrían tener dificultades para lograr un control glucémico efectivo.

40 Se conocen varios activadores de GK. Por ejemplo, el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético es un activador de GK. En el documento WO 2005/066145 se describen la preparación y el uso farmacéutico de esta molécula y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 La vida media terapéutica de los activadores de GK puede variar de un compuesto a otro. En general, sin embargo, se espera que tales fármacos se administren hasta varias veces al día. Debido a esta frecuencia de administración, puede ser conveniente administrar el activador de GK por vía oral. Por lo tanto, la presente invención se dirige a nuevas composiciones sólidas adecuadas para su uso en la administración oral de un activador de GK, en particular el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (UD1).

50 La preparación de tales composiciones sólidas presenta una serie de problemas técnicos que pueden variar dependiendo de las propiedades químicas y físicas del compuesto activo. Por ejemplo, la formulación resultante debe tener suficiente estabilidad para resistir el proceso de envasado farmacéutico y mantener la integridad de la composición durante el almacenamiento. Además, la composición debe ser capaz de liberar el fármaco en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, el estómago) para permitir una absorción efectiva (por ejemplo, en la parte superior del intestino delgado).

55 Se descubrió que el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, como ácido

libre (denominado "UD1-FA") tiene una mayor estabilidad en relación con algunas de sus sales farmacéuticamente aceptables. Debido a que una mayor estabilidad puede llevar a una mayor vida útil y puede reducir las dificultades en el manejo y el envasado, es deseable tener una composición sólida que use UD1-FA. Además, la composición sólida debe ser tal que libere el activador de GK en solución dentro del estómago y/o la parte superior del intestino delgado. De lo contrario, la absorción puede no ocurrir en un grado sustancial. Por lo tanto, en al menos un aspecto, la presente invención está dirigida a composiciones sólidas que comprenden UD1-FA, de modo que el UD1-FA de la composición sólida esté biodisponible en medios de pH bajo. Se descubrió que se podía hacer tal composición sólida al incluir un tensioactivo hidrosoluble en la composición sólida con el UD1-FA.

UD1-FA

El UD1-FA puede existir tanto en formas amorfas como cristalinas. En diversas realizaciones de la invención, el UD1-FA puede estar presente en formas amorfas o cristalinas, o como una mezcla de formas amorfas y cristalinas. Como se usa en este documento, el término "amorfo", cuando se usa con referencia a UD1-FA, se refiere a una forma de estado sólido de UD1-FA caracterizada por la ausencia de cualquier orden de largo alcance en la posición de los átomos dentro del sólido, refiriéndose "orden de largo alcance" al orden en una escala mayor de aproximadamente 5-10 veces la de las distancias interatómicas típicas dentro de la molécula. Además, el término "cristalino", cuando se usa con referencia al UD1-FA, se refiere a una forma de estado sólido de UD1-FA caracterizada por tener un orden de largo alcance en la posición de los átomos dentro del sólido. No es preciso que dichos sólidos cristalinos consistan exclusivamente en moléculas de UD1-FA, sino que también pueden incorporar moléculas de disolvente en la red cristalina, para formar solvatos o hidratos de UD1-FA.

En algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende UD1-FA en forma amorfa. Sin embargo, en algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende UD1-FA en una o más formas cristalinas. Además, en algunas realizaciones, la composición sólida comprende UD1-FA en una forma amorfa y en una o más formas cristalinas. Las cantidades relativas entre formas amorfas y cristalinas en la composición sólida dependerán de varios factores, que incluyen, entre otros, los medios para preparar la composición sólida, la identidad y las cantidades relativas de otros componentes en la composición sólida, independientemente de si la composición sólida se ha envasado en una forma posológica y, si se envasa en una forma posológica terminada, la naturaleza del proceso de envasado y la forma posológica. Por ejemplo, el UD1-FA dentro de la composición sólida puede tener un menor grado de cristalinidad después de la adición de un agente amorfizante. En algunas realizaciones, la composición sólida comprende UD1-FA en una o más formas cristalinas, estando presente al menos un 50%, o al menos un 70%, o al menos un 90%, o al menos un 95%, o al menos un 99% del UD1-FA de la composición sólida en una o más formas cristalinas.

En algunas realizaciones en las que el UD1-FA está presente en la composición sólida en forma cristalina, la forma cristalina está sustancialmente libre de moléculas de solvato incluidas. Por ejemplo, en algunas de tales realizaciones, la forma cristalina de UD1 es al menos aproximadamente un 95% en peso, o al menos aproximadamente un 97% en peso, o al menos aproximadamente un 99% en peso, o al menos aproximadamente un 99,5% en peso del UD1-FA.

La invención puede emplear UD1-FA que tenga cualquier tamaño de partícula que sea adecuado para usar en composiciones farmacéuticas sólidas. En algunas realizaciones, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del total peso de partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula entre 300 nm y 1 mm. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula entre 500 nm y 500 µm. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula entre 800 nm y 300 µm. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula entre 1 µm y 100 µm. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 90% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula mayor que 0,1 µm. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 95% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula inferior a 10 µm. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 75% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula inferior a 5 µm. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida comprende partículas de UD1-FA de manera que al menos el 95% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tengan un tamaño de partícula entre 0,1 µm y 100 µm, o el 90% entre 0,1 µm y 10 µm, o el 85% entre 0,4 µm y 6 µm.

En algunas realizaciones, la composición sólida comprende UD1-FA micronizada, lo que significa que al menos el 80%,

o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% de las partículas de UD1-FA de la composición (en función del peso total de las partículas de UD1-FA de la composición) tienen un tamaño de partícula entre 1 µm y 100 µm.

En algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende una forma cristalina particular de UD1-FA, denominada en el presente documento "forma A". La Figura 1 muestra el difractograma para la difracción de rayos X en polvo (Cu K α , 25°C) de una muestra no micronizada de la forma A. La Tabla 1, más abajo, muestra los valores medidos de 2 θ y los valores de d correspondientes para el difractograma mostrado en la Figura 1. La Figura 2 muestra el difractograma para la difracción de rayos X en polvo (Cu K α , 25°C) de una muestra micronizada de la forma A. La Tabla 2, más abajo, muestra los valores medidos 2 θ y los valores d correspondientes para el difractograma mostrado en la Figura. 2. Se ha determinado que la forma A de UD1-FA es particularmente estable y, por lo tanto, se puede utilizar de manera beneficiosa en productos, como terapéutica oral.

En función de los datos mostrados en las Tablas 1 y 2, la forma A puede describirse como una forma cristalina de UD1-FA que tiene varias de las siguientes separaciones interplanarias (en Å): 10,30, 9,54, 7,33, 7,20, 5,26, 5,10, 4,76, 4,64, 4,41 y/o 4,09. Dependiendo de las condiciones de medición y los métodos de preparación de la muestra, estos valores pueden variar hasta 0,02 Å o hasta 0,01 Å. Es posible que no sea necesario emplear las diez separaciones interplanarias enumeradas para identificar la forma A. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se puede emplear un subconjunto más pequeño de los diez picos enumerados para identificar la presencia de la forma A. Por ejemplo, cuando la forma A se usa en una composición sólida con otros materiales, puede que no sea posible distinguir algunos picos de difracción de rayos X de la forma A de los de un excipiente. En tales casos, puede ser suficiente confiar en un subconjunto de los diez picos enumerados anteriormente para identificar la presencia de la forma A en una composición sólida de la invención. En algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende la forma A de UD1-FA. En algunas de tales realizaciones, la composición sólida comprende al menos aproximadamente un 50%, o al menos aproximadamente un 60%, o al menos aproximadamente un 70%, o al menos aproximadamente un 80%, o al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95% de la forma A de UD1-FA.

En realizaciones de la invención, la composición sólida comprende UD1 como ácido libre (UD1-FA). La invención, sin embargo, no excluye composiciones sólidas que comprenden una cantidad de una sal de UD1-FA. En algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende UD1-FA y una sal de UD1-FA (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de UD1-FA). En algunas de tales realizaciones, la sal de UD1-FA es menor que aproximadamente un 30%, o menor que aproximadamente un 20%, o menor que aproximadamente un 10%, o menor que aproximadamente un 5%, o menor que aproximadamente un 3%, o menor que aproximadamente un 1%, o menos de aproximadamente un 0,5%, o menor que aproximadamente un 0,2% del peso total de UD1 (como un ácido libre y una sal, colectivamente) presente en la composición sólida.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un ácido libre o una base libre que no son biológicamente poco deseables y generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. La expresión puede usarse con referencia a cualquier compuesto, incluido un activador de GK (que tiene una funcionalidad de ácido libre o base libre). Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrate, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio y valerato. Cuando hay presente un sustituyente ácido (por ejemplo, en un activador de GK), tal como -COOH, se puede formar la sal de amonio, morfolinio, sodio, potasio, bario, calcio y similares, para su uso como forma posológica. Cuando hay presente un grupo básico (por ejemplo, en un activador de GK), como amino o un radical heteroarilo básico, como piridilo, una sal ácida, como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartrato, fumarato, mandelato, benzoato, cinamato, metanosulfonato, etanosulfonato, picrato y similares, e incluyen ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Stephen M. Berge, et al., Journal of Pharmaceutical Science, vol. 66 (1), pp. 1-19 (1977).

Composiciones sólidas

En al menos un aspecto, la invención proporciona composiciones sólidas que comprenden UD1 y un tensioactivo hidrosoluble. Dichas composiciones sólidas pueden incluir UD1 según cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriormente (por ejemplo, como UD1-FA).

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición sólida" se refiere a una composición en estado sólido que es una forma posológica farmacéutica sólida, o convertirse en ella. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, las composiciones sólidas son polvos sueltos que comprenden UD1-FA. Sin embargo, en otras realizaciones, las composiciones sólidas están en una forma posológica adecuada para su administración oral a un sujeto, tal como una cápsula, una microcápsula, una nanocápsula, un comprimido, una suspensión, una bolsita y similares. 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.

5 Las composiciones sólidas de la invención pueden incluir UD1-FA en cualquier cantidad adecuada. En algunas realizaciones, el UD1-FA está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de UD1-FA que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, un sistema o un sujeto que está buscando 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.

10 Como se usa en este documento, el término "sujeto" incluye, por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, perros, gatos y primates tales como chimpancés, gorilas, macacos rhesus y seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que necesita la activación de la glucoquinasa.

15 La cantidad real de UD1-FA requerida, por ejemplo, para el tratamiento de un sujeto en particular, dependerá de diversos factores, que incluyen los siguientes: el trastorno que se está tratando; su severidad; la composición sólida específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la 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 coincidencia con el agente terapéutico; y otros factores similares bien conocidos por los expertos en la técnica. En diversas realizaciones, la composición sólida puede
20 contener, por ejemplo, 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 UD1-FA en una forma posológica dada. En algunas realizaciones, la composición sólida puede contener, por ejemplo, menos de 400 mg de UD1-FA, o menos de 800 mg de UD1-FA en una forma posológica dada. En algunas realizaciones adicionales, la composición sólida puede
25 contener 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 UD1-FA en una forma posológica dada.

El UD1 (según cualquiera de las realizaciones anteriores) puede ser útil para tratar diversas enfermedades o afecciones en las que la activación de la glucoquinasa es beneficiosa. Por lo tanto, las composiciones sólidas de la invención, cuando se administran a un sujeto, por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente efectiva, son útiles para
30 tratar diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, 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 GK es beneficiosa, o complicaciones resultantes o asociadas con la diabetes, que incluyen, sin limitación, neuropatía, retinopatía, nefropatía y deterioro de la cicatrización de heridas.

35 **Tensioactivo hidrosoluble**

En algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende UD1 (según cualquiera de las realizaciones anteriores), y además comprende un tensioactivo hidrosoluble. Los tensioactivos son generalmente conocidos en la técnica. Los tensioactivos hidrosolubles son tensioactivos que se disuelven en agua cuando se usan a la concentración deseada. Los tensioactivos hidrosolubles, como clase, son bien conocidos en la técnica. El tensioactivo hidrosoluble
40 se puede seleccionar de cualquier tensioactivo adecuado, que incluye, sin limitación, sales de éster de alquilo de ácido sulfúrico, tales como laurilsulfato de sodio; sales de ácidos biliares, tales como taurocolato de sodio y glicocolato de sodio; mono o diésteres de ácidos grasos de propilenglicol, como los que se venden con el nombre comercial MIGLYOL® 840 (Sasol Olefins and Surfactants, Houston, Texas, EE. UU.); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como monooleato de polietilenglicol y monoestearato de polietilenglicol; polisorbatos, tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán vendidos bajo los nombres comerciales TWEEN® 20, TWEEN 40® y TWEEN®
45 80 (Spectrum Chemicals, Gardena, California, EE. UU.); copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y tensioactivos de copolímeros en bloque, como poloxámero 188, poloxámero 235, poloxámero 404 y poloxámero 407 y los vendidos bajo los nombres comerciales PLURONIC® F87, PLURONIC® F127, PLURONIC® F68, PLURONIC® L44, PLURONIC® P123, y PLURONIC® P85 (BASF, Mt. Olive, Nueva Jersey, EE. UU.); 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 bajo los nombres comerciales CREMOPHOR® RH40 y CREMOPHOR® EL (BASF, Mt. Olive, Nueva Jersey, EE. UU.); derivados de polioxietileno de tocoferoles o tocotrienoles, tales como succinato de polietilenglicol de tocoferil d-alfa de vitamina E (TPGS de vitamina E); y ésteres de ácido graso de sorbitán, tales como
50 monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monolaurato de sorbitán y monocaprilato de sorbitán, vendidos bajo los nombres comerciales 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 hidrosoluble pueden basarse, en parte, en su compatibilidad con los otros ingredientes de la composición sólida, en la cantidad de UD1-FA, en la forma del UD1-FA (por ejemplo, cristalina, etc.) y en la consideración de que el tensioactivo hidrosoluble generalmente no sea perjudicial para un sujeto humano cuando la composición sólida que contiene el tensioactivo se administra en cantidades de dosificación típicas. En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrosoluble es un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, por ejemplo, polisorbato 80. En algunas realizaciones,

el tensioactivo hidrosoluble es laurilsulfato de sodio. En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrosoluble es succinato de polietilenglicol de tocoferil d-alfa de vitamina E (TPGS de vitamina E). En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrosoluble es una mezcla de uno o más de un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio o TPGS de vitamina E.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión “una mezcla de” o “una mezcla de los mismos” se refiere a cualquier mezcla de dos o más materiales y/o composiciones que se incluirían en 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 de la lista. Por ejemplo, si una composición comprende “A, B, C o una mezcla de los
- 10 mismos”, el término contempla mezclas de A y B (sin C presente), mezclas de B y C (sin A presente), mezclas de A y C (sin B presente), así como mezclas de A, B y C. Como ilustración adicional, supóngase que A, B o C definen categorías genéricas (por ejemplo, un polisorbato), siendo, por ejemplo, A¹ y A² 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 (no habiendo ni B ni C en la mezcla).
- 15 Se descubrió que la presencia del tensioactivo hidrosoluble en la composición sólida con un activador de GK (por ejemplo, UD1-FA) puede mejorar sorprendentemente el perfil farmacocinético (PK) resultante del activador de GK después de que la composición sólida se administre a un sujeto. En algunas realizaciones, 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%
- 20 en peso, o entre 1,0 % y 3,0% en peso, o entre 1,5% y 2,5% en peso de tensioactivo hidrosoluble, en función del peso total de la composición sólida. En algunas realizaciones, 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 tensioactivo hidrosoluble, en función del peso total de la composición sólida. En algunas realizaciones adicionales, la relación peso/peso entre UD1 y tensioactivo
- 25 hidrosoluble en la composición sólida varía de 10:1 a 100:1, o 15:1 a 60:1, o de 18:1 a 50:1, o de 22:1 a 40:1, o de 27:1 a 35:1. En algunas realizaciones, la relación peso/peso entre UD1 y tensioactivo hidrosoluble en la composición sólida es aproximadamente 20:1, o aproximadamente 25:1, o aproximadamente 30:1, o aproximadamente 35:1, o aproximadamente 40:1.
- 30 Como se observa a continuación, en algunas realizaciones, la composición sólida comprende un residuo de evaporación. En algunas de tales realizaciones, el residuo de evaporación comprende un tensioactivo hidrosoluble (según cualquiera de las realizaciones anteriores).

Excipiente básico farmacéuticamente aceptable

- En algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende UD1 y un tensioactivo hidrosoluble (según cualquiera de las realizaciones anteriores), y además comprende un excipiente básico farmacéuticamente aceptable.
- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión “excipiente básico farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal metálica de un ácido que demuestre propiedades básicas, en el sentido de Bronsted o Lewis, lo que incluye aquellas sales en las que todos los protones han sido reemplazados por un ion metálico mono o polivalente y se extiende a aquellas sales metálicas de ácidos que contienen un protón pero llevarían a una solución acuosa que tiene un pH superior a 7 cuando se disuelve en agua en cantidades apreciables. Muchas de tales sales, particularmente
- 40 las de ácidos inorgánicos y muchos ácidos orgánicos, pueden ser hidrosolubles. Pero la hidrosolubilidad no es un factor limitante para seleccionar un excipiente básico. Las sales metálicas de tensioactivos, ya sean hidrosolubles o dispersables en agua, también están dentro del alcance de los excipientes básicos como se definen aquí. Los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables de la invención generalmente se consideran seguros, al menos en las cantidades de dosificación utilizadas.
- 45 Los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, cualquiera de las sales de ácidos inorgánicos, ácidos mono, di o tricarboxílicos 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 deben ser inertes en el sentido de que no se esperaría ni se pretendería que demostraran ningún efecto farmacológico perjudicial o adverso sobre el sujeto al que se administran las formas posológicas.
- 50 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, como las formas di y trisódicas de ortofosfato, los ortofosfatos di y tripotásicos, ortofosfato de magnesio y pirofosfato de magnesio, hipofosfato de sodio o potasio, pirofosfato de sodio o potasio, hipofosfato de calcio y ortofosfato de calcio, incluidas las formas mono, di y tricálcicas,
- 55 pirofosfato de calcio y sales mixtas de metales alcalinos de estos diversos fosfatos; sales de metales alcalinos de ácido nítrico, tales como nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de calcio y nitrato de magnesio; sales de metales alcalinos de ácido sulfúrico, tales como sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio y sulfato de calcio, y sales de metales alcalinos de ácido bórico, como borato de sodio o borato de potasio.
- Los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables incluyen, además, sales básicas de metales alcalinos de

diversos ácidos mono, di o tricarbónicos; por ejemplo, en el presente documento se pueden usar las sales de metales alcalinos de ácido carbónico, tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio y potasio, carbonato de magnesio o carbonato de calcio.

5 Los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables incluyen, además, sales de metales alcalinos y sales de metales orgánicos alcalinotérreos 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.

10 Como se indicó anteriormente, la invención proporciona composiciones sólidas que comprenden UD1-FA y un tensioactivo hidrosoluble (según cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente) y al menos un excipiente básico farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable se selecciona entre fosfato trisódico, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o una mezcla de los mismos. En otras de tales realizaciones, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable es una mezcla de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio. En algunas otras realizaciones de este tipo, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable es el carbonato de sodio.

15 En diversas realizaciones, el excipiente básico farmacéuticamente aceptable está presente en la composición sólida en una cantidad tal que la cantidad relativa de excipiente básico farmacéuticamente aceptable para UD1 (como ácido libre y/o sal farmacéuticamente aceptable) es adecuada para permitir la disolución efectiva de UD1 en el estómago y/o la parte superior del intestino delgado. La relación adecuada entre UD1 y la cantidad total de excipiente(s) básico(s) farmacéuticamente aceptable(s) puede depender de varios factores, que incluyen, sin limitación: la presencia o ausencia de otros excipientes (y sus cantidades relativas) en la composición sólida; la forma posológica en la que se envasa la composición sólida; la identidad química del excipiente o de los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables (incluido el o los valores pK_b); el proceso para preparar la composición sólida; y la cantidad total de UD1 presente en la forma posológica. En algunas realizaciones, la relación peso/peso de UD1 al excipiente básico farmacéuticamente aceptable total varía de 1:3 a 25:1, o de 1:2 a 20:1, o de 1:1 a 17:1, o de 2:1 a 15:1. Por ejemplo, en algunas realizaciones, dicha relación es aproximadamente 1:2, o aproximadamente 2:3, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:1, o aproximadamente 5:1, o aproximadamente 7:1, o aproximadamente 10:1, o aproximadamente 12:1, o aproximadamente 15:1. En algunas realizaciones, la relación peso/peso de UD1 al excipiente básico farmacéuticamente aceptable total varía de 1:1 a 3:1. En algunas otras realizaciones, la relación peso/peso de UD1 al excipiente básico farmacéuticamente aceptable total varía de 1:1 a 1:3. La cantidad de excipiente básico farmacéuticamente aceptable también puede variar, en parte, dependiendo del excipiente básico particular elegido.

Aglutinante

35 En algunas realizaciones de la invención, la composición sólida comprende UD1 y un tensioactivo hidrosoluble (según cualquiera de las realizaciones anteriores), y además comprende un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, polivinilpirrolidona (PVP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poloxámeros, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y acetato de hidroxietilcelulosa, poliacrilatos, copolímeros de acrilato metílico y ácido metacrílico, copolímeros de acrilato etílico y ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, hidroxietil celulosa (HEC), óxido de polietileno (poliox), polietilenglicol, etilcelulosa y mezclas de los mismos.

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

45 En algunas realizaciones de la invención, la cantidad de aglutinante presente en una composición sólida es una cantidad tal que la relación peso/peso de UD1 a aglutinante varía de 25:1 a 400:1, o de 35:1 a 300:1, o de 50:1 a 250:1, o de 65:1 a 200:1, o de 75:1 a 150:1. En algunas realizaciones, la relación peso/peso de UD1 a aglutinante es aproximadamente 50:1, o aproximadamente 75:1, o aproximadamente 100:1, o aproximadamente 125:1, o aproximadamente 150:1, o aproximadamente 200:1. 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 UD1.

Residuo de evaporación

55 En algunas realizaciones de la invención, las composiciones sólidas comprenden un residuo de evaporación, que comprende UD1 (según cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente). En algunas de tales realizaciones, el residuo de evaporación comprende además otros excipientes. En algunas de tales realizaciones, el residuo de evaporación comprende UD1 y un tensioactivo hidrosoluble (según cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente). En algunas de tales realizaciones adicionales, el residuo de evaporación comprende UD1, un tensioactivo hidrosoluble y uno o ambos de un excipiente básico y/o un aglutinante farmacéuticamente

aceptable (cada uno según cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente). En otras realizaciones, el residuo de evaporación comprende UD1, pero no contiene ninguna cantidad sustancial de excipiente básico farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, menos del 5% en peso, o menos del 3% en peso, o menos del 1% en peso, o menos del 0,5% en peso, del peso total del residuo de evaporación).

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión “residuo de evaporación” se refiere a los sólidos que quedan después de la eliminación sustancial del disolvente de una solución y/o una suspensión que comprende UD1, solo o en combinación con otros componentes. Por ejemplo, el residuo de evaporación contiene menos del 1% en peso, o menos del 0,5% en peso, o menos del 0,2% en peso de disolvente, en función del peso total del residuo de evaporación. En algunas realizaciones, la eliminación del disolvente de la solución o suspensión comprende secar por pulverización la solución o la suspensión para formar un polvo. En otras realizaciones, la solución se elimina por evaporación; por ejemplo, usando un evaporador rotatorio o un secador de lecho plano para formar un residuo de evaporación.

Ingredientes adicionales

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

- 20 a) deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol sólido, oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, estearil fumarato de sodio y laurilsulfato de sodio;
- b) agentes desintegrantes y solubilizantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, almidones, almidones pregelatinizados, almidón glicolato de sodio, crospovidona, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, ácido algínico y ciertos silicatos;
- 25 c) agentes retardantes de la solución, tales como polímeros, por ejemplo polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, poli épsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de parafina en hidrogel y cera; por ejemplo, parafina;
- d) agentes de aceleración de la resorción, tales como compuestos de amonio cuaternario;
- 30 e) agentes de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, bentonita, caolín o fosfato dicálcico;
- f) materiales de carga, tales como lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, fosfato de calcio, almidón pregelatinizado y sacarosa.

35 Está dentro de la capacidad de un experto en la técnica seleccionar el al menos un ingrediente farmacéutico adicional y la cantidad de dicho ingrediente adicional. La selección y la 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 UD1 y la consideración de que generalmente no sea perjudicial para un sujeto humano cuando la composición sólida se administre en cantidades de dosificación.

Métodos de hacer la composición sólida

40 Las composiciones sólidas de la invención pueden prepararse por diversos medios conocidos en las técnicas de formulación farmacéutica. Los métodos adecuados incluyen, entre otros, los siguientes: métodos de granulación en húmedo, incluidas técnicas estándar de granulación en húmedo y técnicas especializadas de granulación en húmedo, tales como granulación de mezcla de alto cizallamiento, granulación en lecho fluido, extrusión y esferonización, 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 recompactación, compactación por rodillos y similares; técnicas de granulación por vapor; técnicas de granulación por fusión, tales como granulación por fusión termoplástica; técnicas de granulación en seco activadas por humedad (MADG); técnicas de granulación húmeda (MGT); procesos de granulación por adhesión térmica (TAGP); técnicas de granulación por espuma; y similares. En algunas realizaciones de la invención, se usa una técnica de granulación húmeda para preparar una composición sólida que comprende UD1 (según cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriormente). En algunas realizaciones, se usa una técnica de granulación húmeda de lecho fluido para preparar una composición sólida que comprende UD1 (según cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriormente). En algunas realizaciones, se usa una técnica de granulación por pulverización para preparar una composición sólida que comprende UD1 (según cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriormente).

55 Las técnicas de granulación mencionadas anteriormente pueden generar una composición sólida que comprende

gránulos que contienen UD1 (según cualquiera de las realizaciones 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 realizaciones, al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 1 μm y 1 mm. Además, en algunas de tales realizaciones, al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 1 μm y 500 μm .

Granulación húmeda

Como se indicó anteriormente, en algunas realizaciones, se usa una técnica de granulación húmeda para preparar una composición sólida que comprende UD1. En general, la granulación húmeda implica el uso de una solución aglutinante líquida, que se mezcla con un polvo para hacer que el polvo se aglomere ligeramente, formando gránulos. Después de la formación de gránulos, los gránulos generalmente se secan, se dimensionan (usando, por ejemplo, tamices de malla). En algunos casos, los gránulos se pueden moler para lograr el tamaño deseado. Son adecuados los equipos de mezcla de cizalladura baja y alta.

La granulación húmeda generalmente requiere el uso de una solución aglutinante. Los aglutinantes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, soluciones acuosas de almidón de maíz, diversas gomas naturales, tales como la arábica, diversos derivados de celulosa, tales como metilcelulosa e hipromelosa, gelatina, povidona y similares. Las soluciones aglutinantes también pueden contener tensioactivos, como los descritos anteriormente. La cantidad de solución aglutinante variará dependiendo de diversos factores conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, entre otros, la composición de los ingredientes secos, la composición y concentración de la solución aglutinante, la velocidad de mezcla, etc.

La granulación húmeda puede ocurrir en una sola fase o en múltiples fases. En un proceso típico de una fase, todos los ingredientes secos se mezclan con la solución aglutinante antes del secado (por ejemplo, en un secador de lecho fluido). De esta manera, los gránulos resultantes tienen una composición relativamente homogénea. Pero en un proceso de múltiples fases, como un proceso de dos fases, hay una primera etapa de mezcla seguida de una etapa de secado. Los gránulos resultantes se someten luego a otra etapa de mezcla (con al menos otro ingrediente seco), que luego es seguida por una segunda etapa de secado. Tal proceso de dos fases puede conducir a gránulos que no necesariamente tienen una composición homogénea (dado que la primera etapa de mezcla y la segunda etapa de mezcla pueden contener diferentes ingredientes sólidos y/o diferentes cantidades de ingredientes sólidos).

Granulación por pulverización en seco

Como se indicó anteriormente, en algunas realizaciones, se usa una técnica de granulación por pulverización en seco para preparar una composición sólida que comprende UD1. En general, la granulación por pulverización en seco implica la pulverización de una solución líquida sobre un polvo sólido, lo que generalmente hace que las partículas de polvo se aglomeren ligeramente. En la mayoría de los casos, el secado ocurre 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 pueden dimensionarse (usando, por ejemplo, tamices de malla). En algunos casos, los gránulos se muelen para lograr el tamaño deseado.

Las técnicas de granulación por pulverización en seco pueden emplear una solución o suspensión aglutinante, que se pulveriza sobre partículas sólidas. La solución o suspensión 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 aglutinante forman un residuo de evaporación, como se describió anteriormente. Los disolventes aceptables incluyen, sin limitación, agua u otros disolventes polares tales como alcoholes -por ejemplo etanol e isopropanol-, cetonas -por ejemplo acetona-, y mezclas de los mismos. En diversas realizaciones, el disolvente se selecciona entre agua, etanol, acetona o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es agua. En otras realizaciones, el disolvente es un disolvente menos polar, tal como THF.

La solución o suspensión de aglutinante puede comprender un aglutinante. En algunas realizaciones, la solución o suspensión de aglutinante también comprende UD1. En algunas de tales realizaciones, la solución o suspensión de aglutinante comprende además otros excipientes, tales como un excipiente básico farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la solución o suspensión de aglutinante comprende UD1, pero no contiene ninguna cantidad sustancial de excipiente básico farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, menos del 5% en peso, o menos del 3% en peso, o menos del 1% en peso, o menos del 0,5% en peso, del peso total del residuo de evaporación). En algunas realizaciones adicionales, el residuo de evaporación de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente puede o no comprender además un aglutinante.

Como se señaló anteriormente, los aglutinantes incluyen, sin limitación, polivinilpirrolidona (PVP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poloxámeros, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y acetato de hidroxietilcelulosa, poliacrilatos, copolímeros de acrilato metílico y ácido metacrílico, copolímeros de acrilato etílico y ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, hidroxietil celulosa (HEC), óxido de polietileno (poliox), polietilenglicol, etilcelulosa y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el aglutinante es succinato de 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.

5 En algunas realizaciones, el proceso de granulación por secado por pulverización comprende pulverizar una solución o suspensión sobre un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento y como es sabido en la técnica, la expresión “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 este documento y como es sabido en la técnica, la expresión
10 “vehículos inertes farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellos vehículos inorgánicos y orgánicos que son fisiológicamente inofensivos y no son excipientes básicos. Además de los excipientes básicos farmacéuticamente aceptables enumerados anteriormente, los vehículos sólidos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, carbohidratos comestibles -por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa y manitol-, ácido silícico, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio, crospovidona y caolín.

15 En algunas realizaciones, la composición sólida se forma mezclando un excipiente básico farmacéuticamente aceptable con un vehículo en polvo farmacéuticamente aceptable sobre el que se pulveriza una solución o suspensión que contiene UD1 y, opcionalmente, un aglutinante. El residuo de evaporación se forma y se mezcla con el vehículo farmacéuticamente aceptable en polvo, que puede mezclarse previamente con el excipiente básico farmacéuticamente aceptable o mezclarse después de la etapa de secado por pulverización.

20 En otras realizaciones adicionales, un excipiente básico farmacéuticamente aceptable se mezcla con un residuo de evaporación que contiene UD1 y, opcionalmente, un aglutinante.

Formas posológicas

25 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 la administración oral está dentro de la capacidad de un experto en la técnica, que incluye la selección de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables de los grupos enumerados anteriormente para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Por ejemplo, las composiciones sólidas de la invención pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica; véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990).

30 En diversas realizaciones, las cápsulas se pueden preparar, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo que comprende UD1 y un tensioactivo hidrosoluble (según cualquiera de las realizaciones anteriores) y encapsulando el polvo con gelatina o algún otro material de cubierta apropiado. Se pueden agregar al polvo ingredientes adicionales, tales como los establecidos anteriormente, que incluyen deslizantes y lubricantes y agentes desintegrantes y solubilizantes, antes del encapsulado.

35 En diversas realizaciones adicionales, los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, tal como la descrita anteriormente en diversas realizaciones, y presionando la mezcla formando comprimidos. Se pueden agregar al polvo ingredientes adicionales, como los establecidos anteriormente, que incluyen deslizantes y lubricantes, agentes desintegrantes y solubilizantes, aglutinantes, retardantes de solución y agentes de absorción, antes de prensar formando comprimidos. La mezcla en polvo puede granularse en húmedo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago arábigo o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y obligándola
40 a pasar a través de un tamiz. O, en otras realizaciones, la mezcla de polvo se puede pasar a través de la máquina de comprimidos, produciendo recompactados rotos en gránulos. Luego, los gránulos pueden lubricarse y luego comprimirse formando comprimidos. En una realización adicional, la mezcla en polvo se puede comprimir directamente formando comprimidos sin granulación o recompactación.

45 En algunas realizaciones de la invención, los comprimidos son comprimidos multiparte o multicapa. Por ejemplo, el UD1 mezclado con un tensioactivo hidrosoluble, 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 realización, la parte o capa UD1 y la parte o capa de excipiente básico se combinan para formar un comprimido multiparte o multicapa. En una realización adicional, la parte o capa de UD1 y la parte o capa de excipiente básico
50 están separadas por una parte o capa adicional que comprende ingredientes adicionales; por ejemplo, ingredientes que reaccionarán con UD1 o metformina.

55 Los comprimidos de la invención pueden estar sin recubrir o recubiertos. En diversas realizaciones, los comprimidos están recubiertos con un recubrimiento protector transparente u opaco, que puede comprender, por ejemplo, un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y/o un recubrimiento pulido de cera. En diversas realizaciones, los comprimidos están recubiertos para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un periodo más largo. Tales recubrimientos pueden comprender monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Además, se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

Las composiciones sólidas de la invención pueden exhibir una biodisponibilidad mejorada de UD1 tras la administración a un sujeto en relación con composiciones sólidas que no incluyen UD1 y un tensioactivo hidrosoluble.

Como se usa en el presente documento, la expresión "biodisponibilidad mejorada" significa que la biodisponibilidad de UD1 suministrada en la composición sólida de la invención aumenta y puede ser aproximadamente al menos 1,3 veces, o 1,5 veces, o el doble, en relación con la biodisponibilidad de las composiciones convencionales; por ejemplo al menos tres veces, al menos cinco veces o al menos diez veces la de las composiciones convencionales. Está dentro de la capacidad de un experto en la técnica determinar la biodisponibilidad de un compuesto o composición utilizando métodos generalmente aceptados en la técnica. Por ejemplo, para la comparación se puede utilizar la concentración máxima (C_{max}) de UD1 en plasma o la cantidad total de UD1 en plasma después de una dosis; por ejemplo, el área bajo la curva (AUC). Estas mediciones farmacocinéticas pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la concentración de UD1 en plasma puede determinarse mediante un ensayo LC-MS/MS después de una etapa de precipitación de proteínas con acetonitrilo. En realizaciones adicionales, el análisis farmacocinético puede realizarse usando el programa de soporte lógico WinNonlin™, que está disponible en Pharsight, Inc. de Mountain View, California, EE. UU. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-t}) puede calcularse desde el primer instante temporal (0 min) hasta el último instante temporal con una concentración medible del fármaco. La AUC_{0-inf} puede calcularse como la suma de AUC_{0-t} y C_{pred}/λ_z , siendo C_{pred} la concentración prevista en el momento de la última concentración cuantificable.

En algunas realizaciones, las mejoras en la biodisponibilidad pueden basarse, en parte, en la selección y la cantidad de al menos un tensioactivo hidrosoluble y opcionalmente al menos uno de un excipiente básico o un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

Métodos de tratamiento

La invención se refiere además a métodos para tratar la diabetes tipo 2 o niveles altos de glucosa en sangre usando cualquiera de las composiciones sólidas de la invención. Por ejemplo, en al menos un aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar la diabetes tipo 2 o niveles altos de glucosa en sangre, comprendiendo el método administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de UD1.

La invención se refiere además a métodos para tratar la diabetes tipo 1 o niveles altos de glucosa en sangre usando cualquiera de las composiciones sólidas de la invención. Por ejemplo, en al menos un aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar la diabetes tipo 1 o niveles altos de glucosa en sangre, comprendiendo el método administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de UD1.

La invención también se refiere a un método para reducir la concentración de glucosa en sangre en un sujeto que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) cualquiera de las composiciones sólidas de la invención. Por ejemplo, la invención se refiere a un método para reducir la concentración de glucosa en sangre en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de UD1. En una realización adicional, el método reduce la concentración de glucosa en sangre en ayunas en un sujeto. En otra realización, el método reduce la concentración de glucosa en sangre posprandial en un sujeto. En otra realización, el sujeto padece diabetes tipo 2.

La invención también se refiere a un método de activación de glucoquinasa en un sujeto que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) cualquiera de las composiciones sólidas de la invención. Por ejemplo, la invención se refiere a un método para activar la glucoquinasa en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de UD1. En diversas realizaciones, el sujeto padece diabetes tipo 2.

La invención se refiere además a un método para activar la glucoquinasa hepática en un sujeto que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) cualquiera de las composiciones sólidas de la invención. Por ejemplo, la invención se refiere a un método de activación de la glucoquinasa hepática en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de UD1. En diversas realizaciones, el sujeto padece diabetes tipo 2.

La invención también se refiere a un método para aumentar el uso de la glucosa hepática en un sujeto que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) cualquiera de las composiciones sólidas de la invención. Por ejemplo, la invención se refiere a un método para aumentar el uso de la glucosa hepática en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de UD1. En diversas realizaciones, el sujeto padece diabetes tipo 2.

La invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) cualquiera de las composiciones sólidas de la invención, seleccionándose la enfermedad, el trastorno o la afección entre el síndrome metabólico, la 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 la GK es beneficiosa, o complicaciones derivadas o asociadas con la diabetes, que incluyen, entre otras, neuropatía, retinopatía, nefropatía y cicatrización de heridas deteriorada.

5 Las composiciones sólidas administradas en estos métodos de la invención son las mismas en las diversas realizaciones, y tienen las mismas realizaciones preferidas, como las expuestas anteriormente. Por lo tanto, en una realización de cualquiera de los métodos anteriores, se puede administrar una composición sólida, comprendiendo la composición sólida UD1 y un aglutinante, y opcionalmente al menos uno de un excipiente básico farmacéuticamente aceptable o un tensioactivo hidrosoluble.

10 En otra realización de cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores, se puede administrar una composición sólida, comprendiendo la composición sólida al menos un excipiente básico farmacéuticamente aceptable y un residuo de evaporación que comprende UD1. En una realización adicional, el residuo de evaporación puede comprender además al menos un aglutinante.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan solo como ilustraciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de la patente de ninguna manera. Las reivindicaciones describen el alcance literal de la invención y proporcionan los elementos con los cuales se deben comparar los equivalentes.

En los ejemplos que siguen se usaron los siguientes materiales disponibles comercialmente:

Aglutinantes poliméricos HPMCAS (tipo AQOAT, MG y LG), disponibles de Shinetsu Chemical Industries Co., Ltd., Tokio, Japón;

20 Avicel PH101, celulosa microcristalina, disponible de FMC Biopolymer, Newark, Delaware, EE. UU.;

Cabosil, sílice pirógena, disponible de Cabot de Tuscola, Illinois, EE. UU.;

Plasdone K29-32, polivinilpirrolidona, disponible de Spectrum Chemicals de Gardena, California, EE. UU.;

Pluronic F127, un tensioactivo de poloxámero, disponible de BASF de Mt. Olive, Nueva Jersey, Estados Unidos; y

Tensioactivo polisorbato 80 (TWEEN 80), disponible de Spectrum Chemicals de Gardena, California, EE. UU.

25 Ejemplo A: PXRD de UD1 sin micronizar

30 Se analizó una muestra que contenía ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético cristalino mediante difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-K α como radiación incidente. Antes del análisis, la muestra no fue micronizada. El difractograma de rayos X se registró y los datos se analizaron utilizando un soporte lógico de análisis de datos estándar. La Tabla 1 enumera los ángulos de difracción registrados, las separaciones d correspondientes en la muestra y las intensidades relativas de los picos en el difractograma.

Tabla 1

Ángulo (2 θ)°	Valor d (Å)	Intensidad rel	Intensidad %
2,240	39,409	10,7	3,6
2,557	34,520	14,4	4,9
2,812	31,396	20,4	7,0
3,081	28,650	9,85	3,4
3,381	26,109	6,24	2,1
3,869	22,818	9,47	3,2
4,260	20,724	3,38	1,2
4,556	19,381	9,11	3,1
4,924	17,932	9,33	3,2
6,000	14,719	13,9	4,7

ES 2 794 018 T3

Ángulo (2θ°)	Valor d (Å)	Intensidad rel	Intensidad %
8,576	10,303	241	81,9
9,267	9,5359	147	50,1
11,248	7,8604	18,2	6,2
12,059	7,3334	210	71,6
12,283	7,1999	183	62,4
12,953	6,8290	106	36,2
14,420	6,1377	153	52,1
15,704	5,6385	20,2	6,9
16,827	5,2647	153	52,1
17,390	5,0953	165	56,3
18,645	4,7551	160	54,3
19,117	4,6388	184	62,8
19,481	4,5530	60,0	20,4
20,111	4,4118	293	100
20,754	4,2764	122	41,6
21,347	4,1591	73,0	24,9
21,726	4,0872	174	59,4
22,159	4,0085	12,0	4,1
22,662	3,9206	49,8	17,0
22,999	3,8639	40,9	13,9
23,400	3,7985	27,3	9,3
23,677	3,7547	55,3	18,8
23,931	3,7154	57,4	19,5
24,312	3,6581	36,8	12,5
24,846	3,5806	12,8	4,4
25,248	3,5245	5,44	1,9
25,352	3,5103	4,47	1,5
25,907	3,4364	32,2	11,0
27,170	3,2794	68,6	23,4
27,520	3,2385	37,9	12,9
28,213	3,1606	24,4	8,3
29,117	3,0644	31,8	10,8

Ángulo (2θ°)	Valor d (Å)	Intensidad rel	Intensidad %
34,789	2,5767	15,8	5,4
38,069	2,3619	8,85	3,0
40,734	2,2133	16,7	5,7
44,637	2,0284	18,9	6,4

Ejemplo B: PXRD de UD1 micronizado

5 Se analizó una muestra que contenía ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético cristalino mediante difracción de rayos X en polvo usando radiación Cu-Kα como radiación incidente. Antes del análisis, la muestra fue micronizada usando un chorro de aire. La micronización por chorro de aire normalmente produce partículas que varían en tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μm. Se registró el difractograma de rayos X para la muestra micronizada y los datos se analizaron utilizando un soporte lógico de análisis de datos estándar. La Tabla 2 enumera los ángulos de difracción registrados, las separaciones d correspondientes en la muestra y las intensidades relativas de los picos en el difractograma.

10 Tabla 2

Ángulo (2θ°)	Valor d (Å)	Intensidad rel	Intensidad %
2,320	38,050	14,2	7,1
2,400	36,782	7,47	3,7
2,500	35,311	17,7	8,9
2,620	33,694	18,9	9,5
2,908	30,361	19,6	9,8
3,151	28,020	7,21	3,6
3,400	25,966	10,4	5,2
3,900	22,638	14,3	7,2
4,592	19,226	13,2	6,6
4,858	18,176	9,23	4,6
5,340	16,536	10,7	5,4
7,029	12,565	13,5	6,8
7,578	11,657	7,2	3,6
8,581	10,296	180	90,2
9,255	9,5483	111	55,7
11,197	7,8956	12	6,0
12,071	7,3259	162	81,1
12,296	7,1926	145	73
12,952	6,8299	98,9	49,6
14,399	6,1463	88,7	44,5

ES 2 794 018 T3

Ángulo (2θ°)	Valor d (Å)	Intensidad rel	Intensidad %
14,920	6,1463	5,22	2,6
16,853	5,2564	135	67,7
17,382	5,0978	128	64,2
18,645	4,7553	95,2	47,8
19,127	4,6364	134	67,5
19,502	4,5482	52,5	26,4
20,100	4,4142	199	100
20,775	4,2722	78,6	39,5
21,400	4,1489	56,0	28,1
21,727	4,0870	137	68,6
22,147	4,0106	8,78	4,4
22,674	3,9185	46,7	23,4
23,040	3,8571	30,2	15,1
23,795	3,7364	45,1	22,7
24,319	3,6570	22,1	11,1
24,809	3,5859	13,8	6,9
25,087	3,5468	6,74	3,4
25,760	3,4557	21,4	10,8
25,886	3,4392	20,8	10,4
26,566	3,3526	7,4	4,0
27,224	3,2731	43,8	22
27,520	3,2385	37,9	12,9
27,577	3,2319	30,2	15,2
29,342	3,0415	22,3	11,2
31,328	2,8530	13,1	6,6
32,860	2,7234	25,7	12,9
34,695	2,5834	15,3	7,7
36,845	2,4375	14,1	7,1
37,869	2,3739	15,5	7,8
43,839	2,0635	11,0	5,5

Ejemplo 1

Se disolvieron 0,51 g de HPMC (METHOCEL E3 LV, USP, Dow Chemical Co., Midland, Michigan, EE. UU.) y 0,41 g de laurilsulfato de sodio en 101,1 g de agua. Se añadieron 18,0 g de UD1-FA a esta solución para formar una suspensión. Esta suspensión se molió durante 1,5 horas usando un molino de bolas (Dyno-Mill, Glenn Mills Inc.). Se

5 disolvió 1,0 g de TWEEN 80 en 67,0 g de la nanosuspensión preparada. La nanosuspensión resultante se secó por pulverización sobre una mezcla de 6,0 g de AVICEL PH101, 6,0 g de lactosa, 2,8 g de crospovidona y 2,0 g de almidón pregelatinizado utilizando un equipo de granulación de lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron completamente 16,6 g de este polvo con 3,6 g de AVICEL PH101, 1,8 g de almidón pregelatinizado, 1,8 g de crospovidona y 0,11 g de estearato de magnesio. Esta mezcla final se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 451 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 2

10 Se disolvieron 12,14 g de UD1-FA, 1,08 g de TWEEN 80 y 0,08 g de HPMCAS en 485 ml de THF. La solución se secó por pulverización sobre una mezcla de 7,20 g de AVICEL PH101, 7,20 g de lactosa DT y 3,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación en lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed). Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla nº 60 para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron completamente 2,55 g de este polvo con 0,62 g de AVICEL PH101, 0,33 g de crospovidona, 0,33 g de almidón de maíz, 0,04 g de CAB-O-SIL, 0,10 g de laurilsulfato de sodio y 0,02 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 400 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 3

20 Se disolvieron 15,0 g de UD1-FA, 45,0 g de HPMCAS de calidad médica y 0,30 g de TWEEN 80 en 600 ml de THF. La solución se secó por pulverización en un secador por pulverización (secador por pulverización Niro) y se secó para obtener un polvo fino. Se mezclaron completamente 2,42 g del polvo con 0,24 g de AVICEL PH101, 0,24 g de crospovidona, 0,24 g de almidón pregelatinizado, 0,24 g de almidón de maíz y 0,01 g de estearato de magnesio. El polvo se comprimió en una prensa de comprimidos, se molió y se pasó a través de un tamiz de malla nº 30. El polvo se mezcló luego con 0,19 g de AVICEL PH101, 0,11 g de almidón pregelatinizado, 0,21 g de almidón de maíz, 0,21 g de crospovidona, 0,04 g de CAB-O-SIL, 0,10 g de laurilsulfato de sodio y 0,01 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 710 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 4

30 Se disolvieron 57,6 g de TWEEN 80 y 14,4 g de HPMC E3 LV en 1100 ml de agua. Se transfirieron 1600,0 g de UD1-FA, 280,0 g de AVICEL PH101, 299,2 g de lactosa monohidrato y 184,0 g de AC-DI-SOL a un granulador de alto cizallamiento. El polvo se mezcló durante 2 minutos a 250 rpm con la picadora apagada. La solución HPMC/TWEEN 80 se bombeó luego al granulador mientras se mezclaba durante 1-2 minutos con una velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de la picadora de 1000 rpm. Se añadió agua adicional para completar la granulación. Los gránulos húmedos se transfirieron a un secador de lecho fluido Vector FL-Multi-3 y se secaron los gránulos a LOD de <3,0% usando una temperatura de entrada de 50-60°C. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla nº 30. Se mezclaron a fondo 2189,4 g de la granulación húmeda con 128,02 g de AVICEL PH101, 129,46 g de AC-DI-SOL, 129,46 g de almidón pregelatinizado (Starch 1500) y 12,95 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se llenó luego en cápsulas opacas de color naranja Suecia utilizando equipo encapsulador. Cada cápsula pesaba 360 mg y contenía 200 mg de UD1-FA.

Ejemplo 5

45 Se disolvieron 12,14 g de UD1-FA, 1,44 g de TWEEN 80, 1,44 g de TPGS de vitamina E y 0,35 g de HPMCAS en 485 ml de THF. La solución se secó por pulverización sobre una mezcla de 7,20 g de AVICEL PH101, 7,20 g de lactosa DT y 3,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación en lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed). Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla nº 60 para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron completamente 2,73 g de este polvo con 0,59 g de AVICEL PH101, 0,33 g de crospovidona, 0,33 g de almidón de maíz, 0,04 g de CAB-O-SIL, 0,10 g de laurilsulfato de sodio y 0,02 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 415 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 6

55 Se disolvieron 12,14 g de UD1-FA, 1,08 g de TWEEN 80 y 0,08 g de HPMCAS en 485 ml de THF. La solución se secó por pulverización sobre una mezcla de 7,20 g de AVICEL PH101, 7,20 g de lactosa DT y 3,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación en lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed). Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla nº 60 para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron completamente 2,55 g de este polvo con 0,23 g de AVICEL PH101, 0,16 g de crospovidona, 0,38 g de almidón de maíz, 0,05 g de CAB-O-SIL, 0,14 g de laurilsulfato de sodio, 1,50 g de carbonato de sodio anhidro, 0,50 g de bicarbonato de sodio anhidro y 0,03 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la

prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 555 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 7

5 Se disolvieron 0,51 g de HPMC E3 y 0,41 g de laurilsulfato de sodio en 101,1 g de agua. Se añadieron 18,0 g de UD1-FA a esta solución para formar una suspensión. Esta suspensión se molió durante 1,5 horas usando un molino de bolas (Dyno-Mill, Glenn Mills Inc.). Se disolvió 1,0 g de TWEEN 80 en 67,0 g de la nanosuspensión preparada. La nanosuspensión resultante se secó por pulverización sobre una mezcla de 6,0 g de AVICEL PH101, 6,0 g de lactosa, 2,8 g de crospovidona y 2,0 g de almidón pregelatinizado utilizando un equipo de granulación de lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron
10 completamente 1,71 g de este polvo con 0,63 g de AVICEL PH101, 0,31 g de almidón pregelatinizado, 0,31 g de crospovidona, 0,90 g de carbonato de sodio anhidro, 0,30 g de bicarbonato de sodio anhidro y 0,02 g de estearato de magnesio. Esta mezcla final se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 697 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

15 Ejemplo 8

Se disolvieron 12,14 g de UD1-FA, 1,44 g de TWEEN 80, 1,44 g de TPGS de vitamina E y 0,35 g de HPMCAS en 485 ml de THF. La solución se secó por pulverización sobre una mezcla de 7,20 g de AVICEL PH101, 7,20 g de lactosa DT y 3,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación en lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed). Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla nº 60 para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron completamente 2,73 g de este polvo con 0,26 g de AVICEL PH101, 0,16 g de crospovidona, 0,37 g de almidón de maíz, 0,06 g de CAB-O-SIL, 0,14 g de laurilsulfato de sodio, 1,50 g de carbonato de sodio anhidro, 0,50 g de bicarbonato de sodio anhidro y 0,03 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 575 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

25 Ejemplo 9

Se disolvieron 0,36 g de TWEEN 80 y 0,09 g de HPMC E3 en 8 ml de agua. Se transfirieron al mezclador (Variac) 10,12 g de UD1-FA, 1,75 g de AVICEL PH101, 1,75 g de lactosa SD y 1,15 g de AC-DI-SOL. Se mezclaron a baja velocidad durante 1 minuto (Variac al 50%) y cualquier polvo adherido se eliminó de los lados del mezclador. La solución HPMC/TWEEN 80 fue añadida luego al mezclador mientras se mezclaba a baja velocidad (reglaje del 60-70%) en 2 minutos. Después de agregar la solución por completo, se mezcló durante otro minuto. Se le añadió agua adicional para completar la granulación (objetivo de 15 ml) y se mezcló durante otro minuto. Los gránulos húmedos se transfirieron luego a un secador de lecho fluido y se secaron los gránulos a LOD de <3,0% usando una temperatura de entrada de 70°C. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla nº 30. Se mezclaron 12,17 g de granulación húmeda con 2,55 g de AVICEL PH101, 2,56 g de almidón pregelatinizado (Starch 1500 LM), 2,56 g de AC-DI-SOL, 1,20 g de almidón de maíz, 0,24 g de CAB-O-SIL M5P, 1,20 g de lauril sulfato de sodio, 12,0 g de carbonato de sodio anhidro, 4,0 g de bicarbonato de sodio anhidro y 0,23 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 484 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

40 Ejemplo 10

Se disolvieron 12,14 g de UD1-FA, 1,08 g de TWEEN 80 y 0,08 g de HPMCAS en 485 ml de THF. La solución se secó por pulverización sobre una mezcla de 7,20 g de AVICEL PH101, 7,20 g de lactosa DT y 3,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación en lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed). Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla nº 60 para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron completamente 1,28 g de este polvo con 0,11 g de AVICEL PH101, 0,08 g de crospovidona, 0,19 g de almidón de maíz, 0,03 g de CAB-O-SIL, 0,07 g de laurilsulfato de sodio, 0,75 g de carbonato de potasio anhidro, 0,25 g de bicarbonato de potasio anhidro y 0,01 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 555 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

50 Ejemplo 11

Se disolvieron 0,51 g de HPMC E3 y 0,41 g de laurilsulfato de sodio en 101,1 g de agua. Se añadieron 18,0 g de UD1-FA a esta solución para formar una suspensión. Esta suspensión se molió durante 1,5 horas usando un molino de bolas (Dyno-Mill, Glenn Mills Inc.). Se disolvió 1,0 g de TWEEN 80 en 67,0 g de la nanosuspensión preparada. La nanosuspensión resultante se secó por pulverización sobre una mezcla de 6,0 g de AVICEL PH101, 6,0 g de lactosa, 2,8 g de crospovidona y 2,0 g de almidón pregelatinizado utilizando un equipo de granulación de lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. Se mezclaron completamente 2,85 g del polvo con 1,04 g de AVICEL PH101, 0,52 g de almidón pregelatinizado, 0,52 g de crospovidona, 1,50 g de carbonato de potasio anhidro, 0,50 g de bicarbonato de potasio anhidro y 0,04 g de estearato

de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 697 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 12

5 Se disolvieron 12,14 g de UD1-FA, 1,44 g de TWEEN 80, 1,44 g de TPGS de vitamina E y 0,35 g de HPMCAS en 485 ml de THF. La solución se secó por pulverización sobre una mezcla de 7,20 g de Avicel PH101, 7,20 g de Lactosa DT y 3,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación en lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed). Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla n° 60 para obtener una mezcla de polvo fino y gránulos pequeños. 15,02 g de este polvo se mezclaron completamente con 1,42 g de AVICEL PH101, 0,88 g de crospovidona, 2,04 g de almidón de maíz, 0,32 g de CAB-O-SIL, 0,79 g de laurilsulfato de sodio, 8,25 g de carbonato de potasio anhidro, 2,75 g de bicarbonato de potasio anhidro y 0,16 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 575 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 13

15 Se mezclaron completamente 0,90 g de la composición sólida del Ejemplo 4 con 0,11 g de AC-DI-SOL, 0,11 g de almidón pregelatinizado, 0,11 g de AVICEL PH101, 0,08 g de almidón de maíz, 0,02 g de CAB-O-SIL M5P, 0,08 g de lauril sulfato de sodio, 0,75 g de carbonato de potasio, 0,25 g de bicarbonato de potasio y 0,01 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 484 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 14

Se disolvieron 90,0 g de TWEEN 80 y 27,0 g de PLASDONE K29/32 en 9870,0 g de agua. Se agregaron 900,0 g de UD1-FA a esta solución para formar una suspensión. Esta suspensión se molió utilizando un molino de bolas (Dyno-Mill). La nanosuspensión obtenida se pasó luego a través de un tamiz de malla n° 40. Se secaron por pulverización 10396,0 g de la nanosuspensión sobre una mezcla de 496,8 g de AVICEL PH101, 495,9 g de lactosa DT y 117,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación de lecho fluidizado. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla n° 40. Se mezclaron a fondo 2126,7 g de la granulación con 55,8 g de AVICEL PH101, 55,8 g de lactosa DT y 11,7 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió formando comprimidos usando una prensa de comprimidos de tipo "B"; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido pesaba 250 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 15

Esta es una formulación de comprimido bicapa preparada usando la composición sólida del Ejemplo 4. Se mezclaron completamente 1,80 g de la composición sólida del Ejemplo 4 con 0,23 g de AC-DI-SOL, 0,23 g de almidón pregelatinizado, 0,23 g de AVICEL PH101, 0,15 g de almidón de maíz, 0,03 g de CAB-O-SIL M5P, 0,15 g de laurilsulfato de sodio y 0,02 g de estearato de magnesio. Esto forma la mezcla para la capa de fármaco. Se mezclaron completamente 1,50 g de carbonato de potasio, 0,50 g de bicarbonato de potasio, 0,20 g de crospovidona, 0,20 g de AVICEL PH101, 0,40 g de almidón de maíz y 0,03 g de estearato de magnesio. Esto forma la mezcla para la capa de carbonato. Tanto la mezcla que contiene el fármaco como las mezclas que contienen el carbonato se comprimieron formando comprimidos bicapa usando la prensa monoestación de comprimidos SC-2 de Key International; cada comprimido tenía una dureza de 78,45-117,68 N. Cada comprimido bicapa pesaba 567 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 16

Se disolvieron 0,24 g de TWEEN 80 y 0,06 g de HPMC E3 LV en 2 ml de agua. Se molió UD1-FA con mortero y mano de mortero y se pasó a través de un tamiz de malla n° 60. Se pesaron 6,39 g de UD1-FA y se mezclaron con 1,11 g de AVICEL PH101, 1,11 g de lactosa monohidrato y 0,73 g de AC-DI-SOL en un mezclador. La solución HPMC/TWEEN 80 fue añadida luego al mezclador mientras se mezclaba durante 1-2 minutos. Se añadió agua adicional para completar la granulación. La granulación húmeda se secó en horno a 50°C hasta que se secó. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla n° 30 y se mezclaron con 0,6 g de AC-DI-SOL, 0,6 g de almidón pregelatinizado y 1,11 g de AVICEL PH 101 durante 15 minutos. Se añadieron 0,06 g de estearato de magnesio y se mezclaron durante otros 5 minutos. La mezcla resultante fue usada luego para llenar cápsulas opacas de naranja Suecia. Cada cápsula pesaba 190 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 17

Se molió UD1-FA con mortero y mano de mortero y se pasó a través de un tamiz de malla n° 60. Se pesaron 6,39 g de UD1-FA y se mezclaron con 2,30 g de AVICEL PH101, 0,72 g de AC-DI-SOL, 0,3 g de laurilsulfato de sodio, 0,06 g de dióxido de sílice coloidal, 0,6 g de almidón pregelatinizado y 0,04 g de estearato de magnesio en un mezclador. La mezcla se comprimió formando comprimidos (grageas). Los comprimidos se molieron usando un CoMil equipado con un tamiz n° 050R. El material molido se pasó a través de un tamiz de malla n° 30 y un tamiz de malla n° 60. El

5 material retenido en el tamiz de malla nº 30 se molió nuevamente a través del Comil con un tamiz nº 032R y se pasó a través de un tamiz de malla nº 30 y un tamiz de malla nº 60. Todo el material que pasó a través del tamiz de malla 60 fue recompactado nuevamente y molido, como anteriormente. Todo el material molido y tamizado (granulación en seco) se mezcló con 0,6 g de AVICEL PH101, 0,36 g de AC-DI-SOL, 0,6 g de almidón pregelatinizado y 0,03 g de estearato de magnesio en un mezclador durante 15 minutos. La mezcla resultante fue usada luego para llenar cápsulas opacas de naranja Suecia. Cada cápsula pesaba 380 mg y contenía 200 mg de UD1-FA.

Ejemplo 18

10 Los productos de los Ejemplos 1 a 17 fueron analizados para determinar su biodisponibilidad *in vivo* usando perros (machos, perros Beagle (n = 3), con un peso de 6,5-9,0 kg) y/o ratas (n = 3, con un peso entre 300-400 g). Los productos probados en ratas se administraron en microcápsulas (PCcaps, Capsugel, Greenwood, Carolina del Sur, EE. UU.) o como una mezcla en polvo. La dosis se administró por vía oral a animales en ayunas (a los que se privó de comida desde la noche anterior). Después de la dosificación, se recogieron muestras de sangre para la evaluación farmacocinética de cada animal en la dosificación previa (t = 0), y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. La sangre se recogió en tubos heparinizados con litio. Después de cada instante temporal, todas las 15 muestras de sangre fueron recogidas, procesadas y congeladas a aproximadamente -70°C.

Las concentraciones del compuesto en plasma de rata y/o perro se determinaron mediante un ensayo LC-MS/MS después de una etapa de precipitación de proteínas con acetonitrilo. El análisis farmacocinético se realizó utilizando el programa de soporte lógico WinNonlin™ (Pharsight, Inc., Mountain View, California). El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-t}) se calcula desde el primer instante temporal (0 min) hasta el último instante 20 temporal con una concentración medible del fármaco. La AUC_{0-inf} se calculó como la suma de AUC_{0-t} y C_{pred}/λ_z, siendo C_{pred} la concentración prevista en el momento de la última concentración cuantificable.

Los resultados de un análisis farmacocinético de las composiciones sólidas de los Ejemplos 1-13 en ratas se muestran a continuación en la Tabla 3. Los resultados de un análisis farmacocinético de las composiciones sólidas de los Ejemplos 3, 4, 6, 7, 11, 14-17 en los perros se muestran a continuación en la Tabla 4.

25 Tabla 3

Ejemplo	Dosis (mg / kg)	C _{max} (ng / ml)	AUC _{0-t} (hora*ng / ml)
1	10	4150	40538
2	10	6695	41256
3	10	5875	45216
4	10	6595	52680
5	10	4710	45986
6	10	12500	63024
7	10	13150	58717
8	10	16300	60884
9	13,1	19933	140085
10	10	21313	141501
11	10	12713	74548
12	10	19833	150244
13	10	13767	100724

Tabla 4

Ejemplo	Dosis (mg / kg)	C _{max} (ng / ml)	AUC _{0-t} (hora*ng / ml)
3	10,7	5303	14448
4	10,4	4127	11724
6	9,8	6500	14797
7	10,1	6113	12645
11	9,2	7222	12697
14	12,6	5703	15516
15	9,2	7787	14203
16	9,5	2363	6558
17	10,0	431	1985

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida que comprende gránulos que son producto de un proceso de granulación en húmedo, en la que los gránulos comprenden ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, un aglutinante y un tensioactivo hidrosoluble, en la que el aglutinante comprende polivinilpirrolidona.
- 5 2. La composición sólida de la reivindicación 1 en la que la relación peso/peso de ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético al tensioactivo hidrosoluble en la composición sólida varía de 10:1 a 100:1, o 15:1 a 60:1, o de 18:1 a 50:1, o de 22:1 a 40:1, o de 27:1 a 35:1; y
- 10 la relación peso/peso de ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil} acético al aglutinante en la composición sólida varía de 25:1 a 400:1, o de 35:1 a 300:1, o de 50:1 a 250:1, o de 65:1 a 200:1, o de 75:1 a 150:1.
3. La composición sólida de la reivindicación 1 en la que al menos el 85% de las partículas de ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético utilizado en el proceso de granulación húmeda tiene un tamaño de partícula entre 0,4 µm y 6 µm.
- 15 4. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en la que al menos el 80% en peso de los gránulos tiene un tamaño de partícula que está entre 1 µm y 1 mm.
5. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 en la que al menos el 80% en peso de los gránulos tiene un tamaño de partícula que está entre 1 µm y 500 µm.
- 20 6. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el tensioactivo hidrosoluble es una sal de éster alquílico de ácido sulfúrico, una sal de ácido biliar, un mono o diéster de ácido graso de propilenglicol, un éster de ácido graso de polietilenglicol, un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno o un tensioactivo de copolímero en bloque, un derivado de polioxietileno de un tocoferol o un tocotrienol, un derivado de polioxietileno de un aceite o una cera natural, o un éster de ácido graso de sorbitán, o una mezcla de los mismos.
- 25 7. La composición sólida de la reivindicación 6 en la que el tensioactivo hidrosoluble es una sal de éster de alquilo de ácido sulfúrico, un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, o un derivado de polioxietileno de un tocoferol o un tocotrienol, o una mezcla de los mismos.
8. La composición sólida de la reivindicación 7 en la que el tensioactivo hidrosoluble es lauril sulfato de sodio, polisorbato 80 o succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol, o una mezcla de los mismos.
- 30 9. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que la composición sólida comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.
10. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la que la composición sólida está en forma de polvo, cápsula o comprimido.
11. La composición sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que la composición sólida comprende ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético cristalino.
- 35 12. Un método para hacer gránulos para su uso en la preparación de una composición sólida, comprendiendo el método las etapas de:
- a) mezclar ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, un aglutinante y un tensioactivo hidrosoluble en presencia de un disolvente para formar una solución o una suspensión, comprendiendo el aglutinante polivinilpirrolidona;
- 40 y
- b) eliminar el disolvente de la solución o la suspensión para formar gránulos.
13. El método de la reivindicación 12 que, además, comprende:
- c) formar un comprimido con los gránulos, o
- c) encapsular los gránulos, o
- 45 c) envasar los gránulos en una bolsita.
14. Una composición sólida de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método de tratamiento de la diabetes tipo 2 o la diabetes tipo 1.
15. Una composición sólida de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para reducir la concentración de

glucosa en sangre en un ser humano o activar la glucoquinasa en un ser humano o aumentar el uso de glucosa hepática en un ser humano.

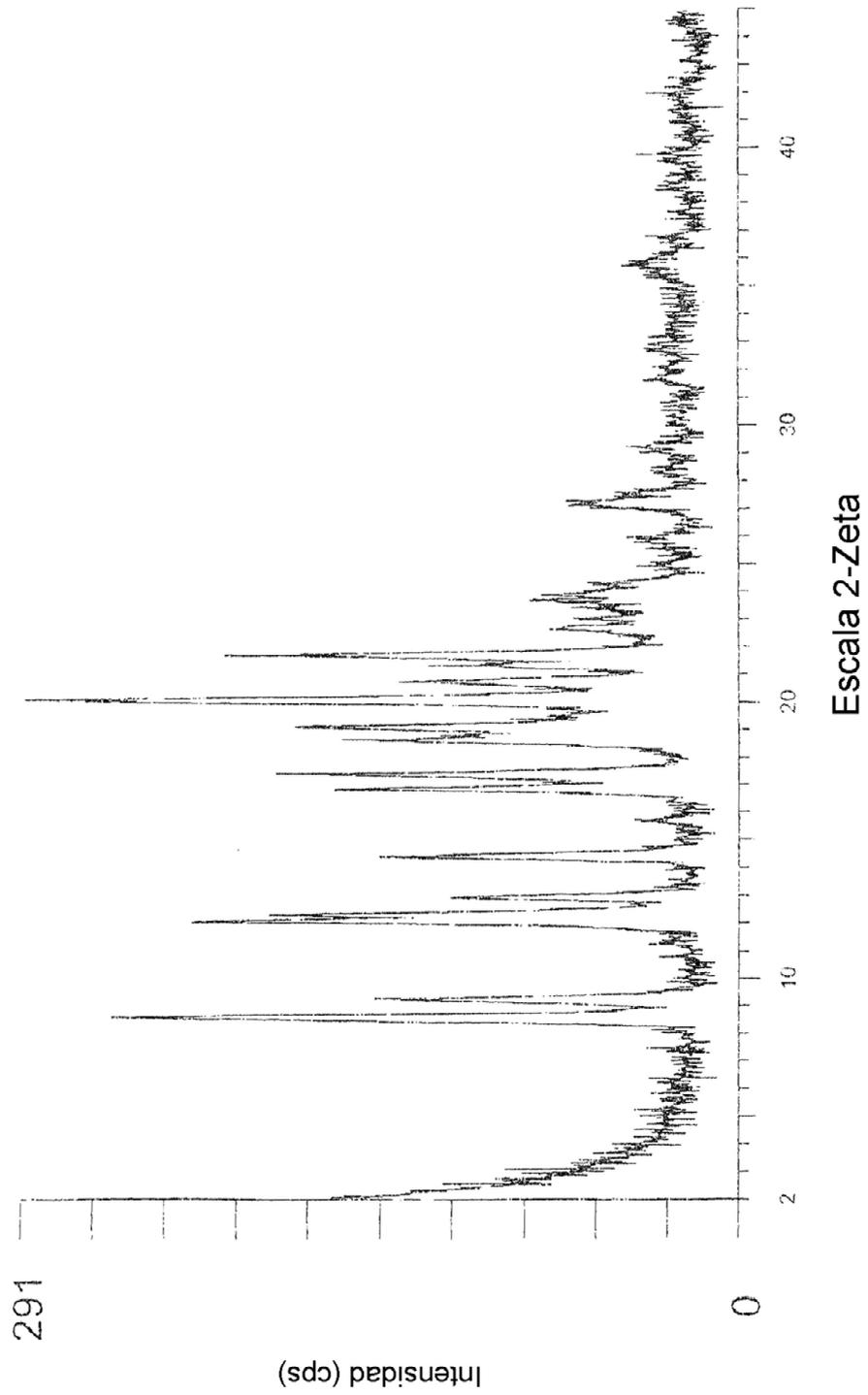


Figura 1

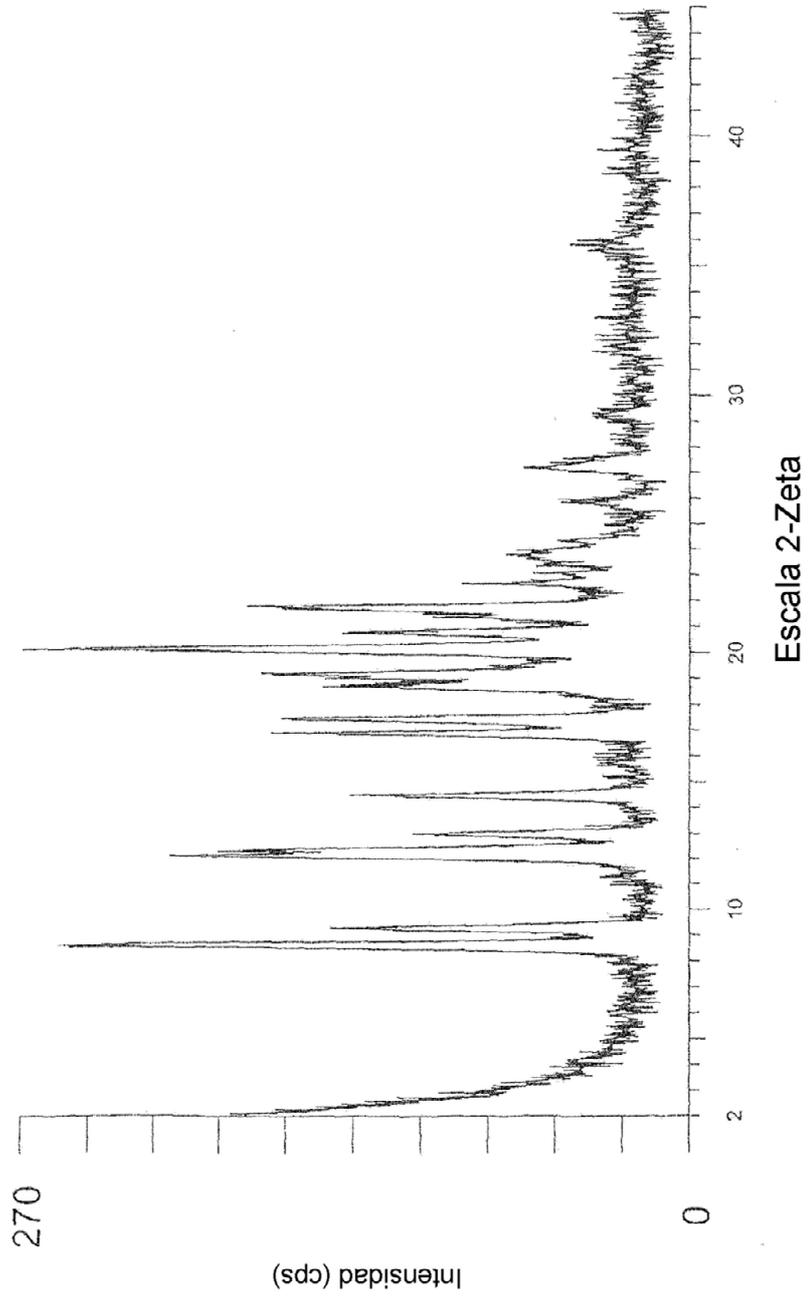


Figura 2