



No. 12-056216- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:53:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, FORMA DE DOSIFICACIÓN
FARMACÉUTICA, PROCEDIMIENTO PASA SU PREPARACIÓN, MÉTODOS
PARA SU TRATAMIENTO Y SUS USOS

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 03 de Abril de 2012

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & A'

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056216- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:53:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000021

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

Dirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) SCHNEIDER, Peter; 2)EISENREICH, Wolfram; 3) PEARNCLOB,
Nantharat;

Dirección: Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str.
173, 55216 Ingelheim am Rhein

Nacionalidad o Domicilio: 1y2) Alemana 3) Tailandesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/064619 Fecha Octubre 1, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/039337 Fecha Abril 7, 2011

6

Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, FORMA DE DOSIFICACIÓN
FARMACÉUTICA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MÉTODOS PARA
SU TRATAMIENTO Y SUS USOS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55; A61K 31/155; A61K 45/06

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Octubre 2, 2009

(31) Número de Solicitud

09172081.3

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Abril de 2012



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. **11-009.242**



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

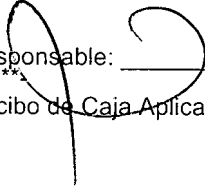
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0033153
		Bogotá D.C., Abril 03 de 2012 - 10:45:41

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455531716	02/04/2012	3.540.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00 \$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-056216- -00000-0000
Fecha: 2012-04-03 16:53:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

=====

INTRODUCCION =====

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI, MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL. =====

COMPARECEN: =====

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. === LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

MINUTA: =====

SEÑOR NOTARIO: =====

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: ===== PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. == SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. =====

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSION, ALLANARSE A LA PRETENSION, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. ===== AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. ===== LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

ABOGADO QUE AUTORIZA UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCION OFICIAL

TRA. N° TOT.0077.10.

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. N° 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que: Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

1.
Estados Unidos 888 - Lima 11 Perú - Tels.: (511) 460-1659 • (511) 460-1157 • Fax: (511) 463-4545
maenm@tegra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Página 2 de 8

Mary Ann Montenegro Medina
Traductora Pública Interamericana
Registro JNT N° 105

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha inscripción ha sido transferida por ley al Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28 de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el documento que antecede y actualmente se encuentran debidamente autorizados para firmar a nombre de Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

May Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública Acreditada
Registro IV - 11-06

2

Estados Unidos 988 Lima 11 - Perú - Tels.: (511) 463-1355 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Página 3 de 8

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a) Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada, certifica que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma español..... adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima..... a los.....26..... días del mes de.....julio..... de.....2010.....

Mary Anne Montesquedo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telés. (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maernm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia Adela Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

PODER ESPECIAL

Consta por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cía.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cía.], a favor de FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que lo representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas, comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistintamente, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUBE, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctively with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and arduities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ppa. ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUBE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

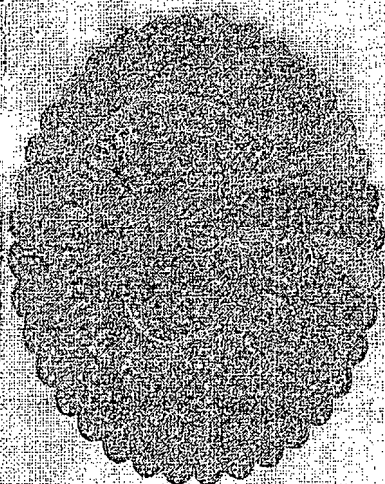
- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010/Ge



Notary public

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

**Kostenrechnung:**

Gebühr für die Erstellung
der Legalisation:

Wert: 50.000,00 €

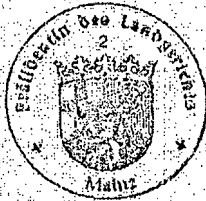
JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 16.07.10

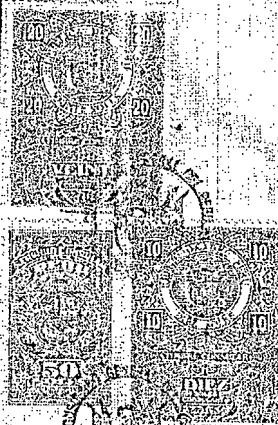
Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin



Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU FRANCFORT DEL MENO	
Se legaliza la firma de:	
DR. MATTHIAS FRIEDRICH	
Quien desempeña el cargo de:	
REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE	
DEL TRIBUNAL REGIONAL	
EN MAINZ	
Nº de Orden:	0363
Nº de Asignación:	AA9A
Nº de Justia:	22-4
Derechos percibidos:	S.C. 80,00 €
	E. 72,00 €
Frankfurt del Meno, 26 de Julio de 2010	



Alfredo Arecco Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Consul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR
Legalización Nº 092720
Se legaliza la firma que aparece del Sr.(a)
Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Maribel del Buzo Luyo Juyar
Maribel del Buzo Luyo Juyar
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Legación Consular
LIMA, 23 JUL 2010



Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Este comprobante está en blanco. Cualquier
texto que se consignare carece de valor

DEPENDENCIA
a y sellado
en el (la)
Punto de
Nº 161
ma del
[Signature]
min G

INSERTO.

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO:

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO."

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIÓNES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE."

CONCLUSION:

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA.

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL.

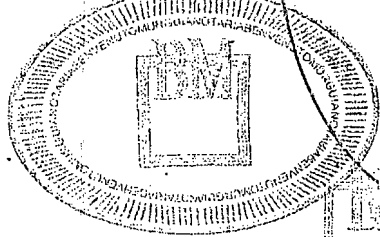
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE.

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA.

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LA LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

que los sellos que anteceden en esta foja son los sellos que anteceden en esta foja

de al (la) Notario(a) de Lima,

BENVENUTO MURGUA

N° 116766

Fecha:

26 JUL 2010

Firma del Notario(a) más no el contenido

Av. Juan de Arona N° 545 - Miraflores - Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro

Teléfono: 719 - 1667 E 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031

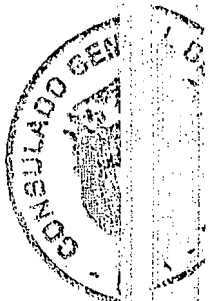
www.notariabenvvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvvenuto.com

[Firma]

[Firma]
FISCAL



Este carilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización No. 0129197
Se legaliza la firma que antecede del Sr. (n)
Diego P. L. Viterbo
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO
Adela
Adela Adela Moreno de Duguet
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

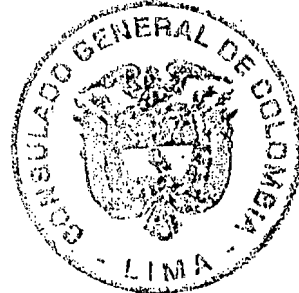
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor(a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Samir
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 2 A 11:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

14

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 April 2011 (07.04.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/039337 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/064619

(22) International Filing Date:
1 October 2010 (01.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09172081.3 2 October 2009 (02.10.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SCHNEIDER, Peter** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **EISENREICH, Wolfram** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **PEARNOB, Nantharat** [TH/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Agents: **KRAUSE, Dietmar et al.**; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, METHODS FOR TREATING AND USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a SGLT-2 inhibitor drug and a partner drug, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.

**Pharmaceutical composition, pharmaceutical dosage form, process for their
preparation, methods for treating and uses thereof**

5 Technical Field of the Invention

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a SGLT-2 inhibitor drug and a partner drug, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.

In a more detailed aspect, the present invention relates to oral solid dosage forms for fixed
10 dose combination (FDC) of a selected SGLT-2 inhibitor drug and a certain partner drug.
In addition the invention relates to a process for the preparation of such a pharmaceutical dosage form. In addition the invention relates to the use of the pharmaceutical composition and of the pharmaceutical dosage form in the treatment and/or prevention of selected diseases and medical conditions, in particular of one or more conditions selected from type 1
15 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose and hyperglycemia inter alia. Furthermore the present invention relates to methods of treating and/or preventing of such diseases and medical conditions wherein a pharmaceutical composition or pharmaceutical dosage form according to the invention is administered to a patient in need thereof.

20

Background of the Invention

Type 2 diabetes is an increasingly prevalent disease that due to a high frequency of complications leads to a significant reduction of life expectancy. Because of diabetes-associated microvascular complications, type 2 diabetes is currently the most frequent cause
25 of adult-onset loss of vision, renal failure, and amputations in the industrialized world. In addition, the presence of type 2 diabetes is associated with a two to five fold increase in cardiovascular disease risk.

After long duration of disease, most patients with type 2 diabetes will eventually fail on oral
30 therapy and become insulin dependent with the necessity for daily injections and multiple daily glucose measurements.

The UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstrated that intensive treatment with metformin, sulfonylureas or insulin resulted in only a limited improvement of
35 glycemic control (difference in HbA1c ~0.9%). In addition, even in patients within the intensive treatment arm glycemic control deteriorated significantly over time and this was attributed to deterioration of β -cell function. Importantly, intensive treatment was not

associated with a significant reduction in macrovascular complications, i.e. cardiovascular events. Therefore many patients with type 2 diabetes remain inadequately treated, partly because of limitations in long term efficacy, tolerability and dosing inconvenience of existing antihyperglycemic therapies.

5

Oral antidiabetic drugs conventionally used in therapy (such as e.g. first- or second-line, and/or mono- or (initial or add-on) combination therapy) include, without being restricted thereto, metformin, sulphonylureas, thiazolidinediones, glinides and α -glucosidase inhibitors.

10 The high incidence of therapeutic failure is a major contributor to the high rate of long-term hyperglycemia-associated complications or chronic damages (including micro- and macrovascular complications such as e.g. diabetic nephropathy, retinopathy or neuropathy, or cardiovascular complications) in patients with type 2 diabetes.

15 Therefore, there is an unmet medical need for methods, medicaments and pharmaceutical compositions with a good efficacy with regard to glycemic control, with regard to disease-modifying properties and with regard to reduction of cardiovascular morbidity and mortality while at the same time showing an improved safety profile.

20 SGLT2 inhibitors represent a novel class of agents that are being developed for the treatment or improvement in glycemic control in patients with type 2 diabetes.

Glucopyranosyl-substituted benzene derivative are described in the prior art as SGLT2 inhibitors, for example in WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO

2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943,

25 WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. The glucopyranosyl-substituted benzene derivatives are proposed as inducers of urinary sugar excretion and as medicaments in the treatment of diabetes.

30 Renal filtration and reuptake of glucose contributes, among other mechanisms, to the steady state plasma glucose concentration and can therefore serve as an antidiabetic target.

Reuptake of filtered glucose across epithelial cells of the kidney proceeds via sodium-dependent glucose cotransporters (SGLTs) located in the brush-border membranes in the tubuli along the sodium gradient. There are at least 3 SGLT isoforms that differ in their

35 expression pattern as well as in their physico-chemical properties. SGLT2 is exclusively expressed in the kidney, whereas SGLT1 is expressed additionally in other tissues like intestine, colon, skeletal and cardiac muscle. SGLT3 has been found to be a glucose sensor

in interstitial cells of the intestine without any transport function. Potentially, other related, but not yet characterized genes, may contribute further to renal glucose reuptake. Under normoglycemia, glucose is completely reabsorbed by SGLTs in the kidney, whereas the reuptake capacity of the kidney is saturated at glucose concentrations higher than 10mM, resulting in glucosuria ("diabetes mellitus"). This threshold concentration can be decreased by SGLT2-inhibition. It has been shown in experiments with the SGLT inhibitor phlorizin that SGLT-inhibition will partially inhibit the reuptake of glucose from the glomerular filtrate into the blood leading to a decrease in blood glucose concentrations and to glucosuria.

10 **Aim of the present invention**

The aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug which has high content uniformity for the SGLT2 inhibitor and the partner drug.

- 15 Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug which has very high drug load for the partner drug and very low drug load for the SGLT2 inhibitor.

- 20 Another aim of the invention is to provide a pharmaceutical composition comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug which allows an effective production with regard to time and costs of pharmaceutical dosage forms.

- 25 Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising a SGLT-2 inhibitor and a partner drug which avoids or reduces sticking and capping during the production process of the composition.

- 30 Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising a SGLT-2 inhibitor and a partner drug which avoids or reduce filming during the production process of the composition.

- Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical dosage form comprising a SGLT-2 inhibitor and a partner drug which has an acceptable size.

- 35 Another aim of the invention is to provide a pharmaceutical dosage form comprising a SGLT-2 inhibitor and a partner drug which has a short disintegration time, which has good dissolution properties and/or which enables a high bioavailability of the SGLT-2 inhibitor in a patient.

Another aim of the invention it to provide a pharmaceutical composition and a pharmaceutical dosage form, each comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug, and a method for preventing, slowing progression of, delaying or treating a metabolic disorder, in particular of type 2 diabetes mellitus.

A further aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and a pharmaceutical dosage form, each comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug, and a method for improving glycemic control in a patient in need thereof, in particular in patients with type 2 diabetes mellitus.

Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and a pharmaceutical dosage form, each comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug, and a method for improving glycemic control in a patient with insufficient glycemic control.

Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and a pharmaceutical dosage form, each comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug, and a method for preventing, slowing or delaying progression from impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus.

Yet another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and a pharmaceutical dosage form, each comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug, and a method for preventing, slowing progression of, delaying or treating of a condition or disorder from the group consisting of complications of diabetes mellitus.

A further aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and a pharmaceutical dosage form, each comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug, and a method for reducing the weight or preventing an increase of the weight in a patient in need thereof.

Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and a pharmaceutical dosage form, each comprising a SGLT2 inhibitor and a partner drug, with a high efficacy for the treatment of metabolic disorders, in particular of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), and/or hyperglycemia, which has good to very good pharmacological and/or pharmacokinetic and/or physicochemical properties.

Another aim of the present invention is to provide a process for the preparation of a pharmaceutical dosage form according to the invention which is effective in costs and/or time.

5

Further aims of the present invention become apparent to the one skilled in the art by description hereinbefore and in the following and by the examples.

Summary of the Invention

10 In one aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a SGLT-2 inhibitor and a partner drug as active pharmaceutical ingredients and one or more excipients. In one aspect, a pharmaceutical composition according to the invention is a solid pharmaceutical composition, for example a solid pharmaceutical composition for oral administration.

15

In one aspect, partner drugs to be combined with the SGLT-2 inhibitor within the pharmaceutical compositions according to this invention are biguanides (e.g. metformin such as metformin hydrochloride).

20 A preferred partner drug within the meaning of this invention is metformin, particularly metformin hydrochloride (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride or metformin HCl).

In general, pharmaceutical excipients which may be used may be selected from the group consisting of one or more fillers, one or more binders or diluents, one or more lubricants, one
25 or more disintegrants, and one or more glidants, one or more film-coating agents, one or more plasticizers, one or more pigments, and the like.

The pharmaceutical compositions (tablets) of this invention comprise usually a binder.

30 In more detail, the pharmaceutical compositions (tablets) of this invention comprise usually one or more fillers (e.g. D-mannitol, corn starch and/or pregelatinized starch and/or microcrystalline cellulose), a binder (e.g. copovidone), a lubricant (e.g. magnesium stearate, sodium stearyl fumarate), and a glidant (e.g. colloidal anhydrous silica).

35 Suitably the pharmaceutical excipients used within this invention are conventional materials such as D-mannitol, corn starch, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch as a filler, copovidone as a binder, magnesium stearate or sodium stearyl fumarate as a lubricant,

colloidal anhydrous silica as a glidant, hypromellose as a film-coating agent, propylene glycol as a plasticizer, titanium dioxide, iron oxide red/yellow/black or mixture thereof as a pigment, and talc, etc.

- 5 A typical composition according to the present invention comprises the binder copovidone (also known as copolyvidone or Kollidon VA64).

Further, a typical composition according to the present invention comprises the filler corn starch, the binder copovidone, the lubricant magnesium stearate, and the glidant colloidal
10 anhydrous silica.

Further, a typical composition according to the present invention comprises the filler microcrystalline cellulose, the binder copovidone, the lubricant magnesium stearate or sodium stearyl fumarate, and the glidant colloidal anhydrous silica and optionally the
15 desintegrant crospovidone or croscarmellose sodium.

Thus, in particular, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (especially an oral solid dosage form, particularly a tablet) comprising a SGLT-2 inhibitor, metformin hydrochloride and one or more pharmaceutical excipients, particularly one or more
20 fillers, one or more binders, one or more glidants, and/or one or more lubricants.

In more particular, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (especially an oral solid dosage form, particularly a tablet) comprising a SGLT-2 inhibitor, metformin hydrochloride, copovidone as binder and one or more further pharmaceutical
25 excipients.

Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise in the SGLT-2 inhibitor portion (% by weight of total SGLT-2 inhibitor portion):

- 0.1-10 % SGLT-2 inhibitor,
30 0.1-3 % SGLT-2 inhibitor,
0.4-2.2 % SGLT-2 inhibitor, or
0.1-2.11 % SGLT-2 inhibitor

Typical pharmaceutical compositions of this invention may also comprise in the SGLT-2
35 inhibitor portion (% by weight of total SGLT-2 inhibitor portion):

- 0.1-10 % SGLT-2 inhibitor,
0.1-3 % SGLT-2 inhibitor,

- 7 -

0.4-2.2 % SGLT-2 inhibitor, or
0.1-2.12 % SGLT-2 inhibitor.

5 Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise one or more of the following amounts (% by weight of total coated tablet mass):

0.1-2.11 % SGLT-2 inhibitor,
47-88 % metformin HCl,
3.9-8.3 % binder (e.g. copovidone),
2.3-8.0 % filler 1 (e.g. corn starch),
10 0-4.4 % filler 2 (e.g. pregelatinized starch),
0-33 % filler 3 (e.g. D-mannitol),
0.7-1.5 % lubricant (e.g. magnesium stearate),
0.05-0.5 % glidant (e.g. colloidal anhydrous silica),
0.00-3.0 % disintegrant (e.g. crospovidone or croscarmellose sodium).

15

Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise one or more of the following amounts (% by weight of total coated tablet mass):

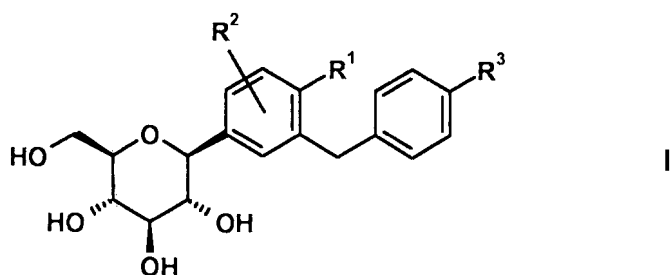
0.1-2.12 % SGLT-2 inhibitor,
47-88 % metformin HCl,
20 3.9-8.3 % binder (e.g. copovidone),
2.3-8.0 % filler 1 (e.g. corn starch),
0-4.4 % filler 2 (e.g. pregelatinized starch),
0-33 % filler 3 (e.g. D-mannitol),
0.7-1.5 % lubricant (e.g. magnesium stearate),
25 0.05-0.5 % glidant (e.g. colloidal anhydrous silica),
0.00-3.0 % disintegrant (e.g. crospovidone or croscarmellose sodium).

In one embodiment, the FDC formulations are chemically stable and either a) display similarity of in-vitro dissolution profiles and/or are bioequivalent to the free combination, or b)
30 allow to adjust the in-vitro and in-vivo performance to desired levels. In a preferred embodiment the invention relates to chemically stable FDC formulations maintaining the original dissolution profiles of corresponding mono tablets of each individual entity, with a reasonable tablet size.

35 In one embodiment, a pharmaceutical composition of this invention is produced using fluid bed granulation.

Further details about the FDC formulations of this invention, e.g. the ingredients, ratio of ingredients (such as e.g. ratio of SGLT-2 inhibitor, metformin hydrochloride, and/or excipients), particularly with respect to special dosage forms (tablets) used within this invention as well as their preparation, become apparent to the skilled person from the disclosure hereinbefore and hereinafter (including by way of example the following examples).

Preferably the SGLT2 inhibitor is selected from a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of the formula (I)



wherein R^1 denotes Cl, methyl or cyano; R^2 denotes H, methyl, methoxy or hydroxy and R^3 denotes ethyl, cyclopropyl, ethynyl, ethoxy, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy; or a prodrug of one of the beforementioned SGLT2 inhibitors.

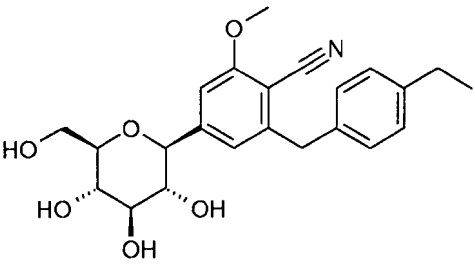
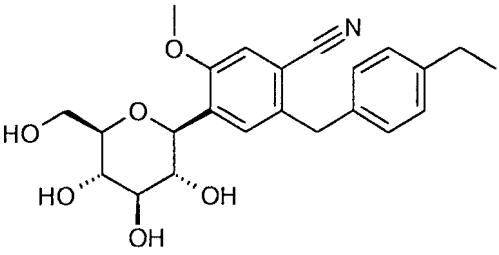
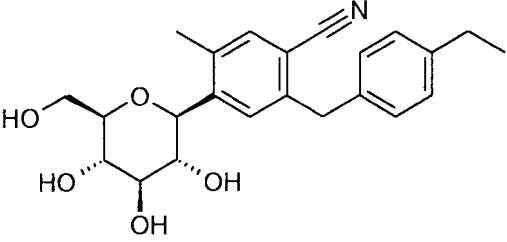
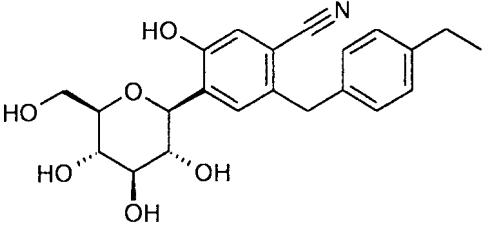
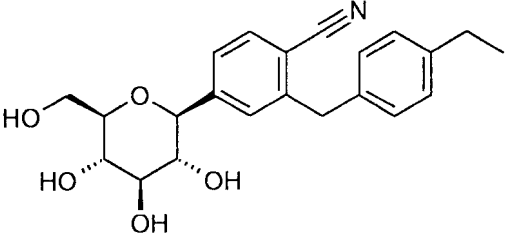
In the above glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) the following definitions of the substituents are preferred.

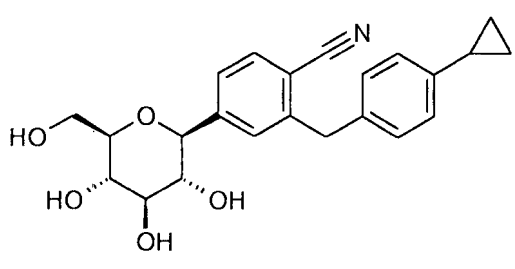
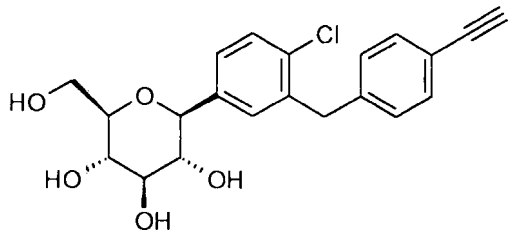
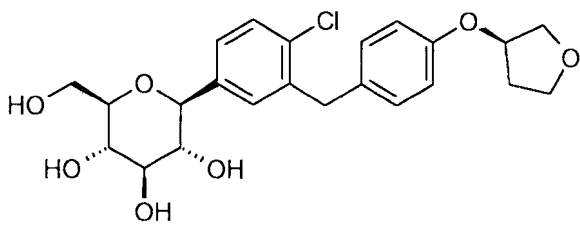
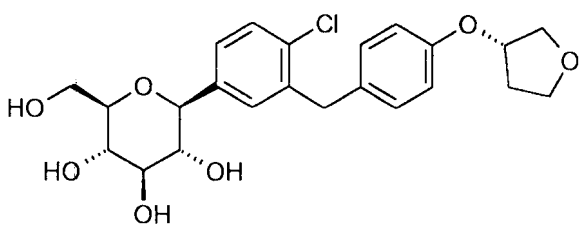
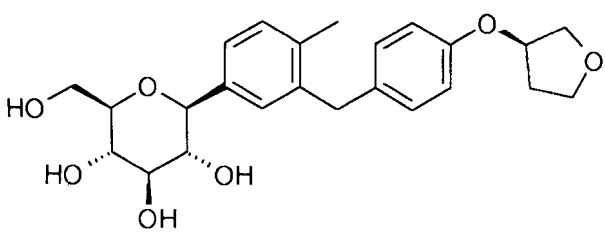
Preferably R^1 denotes chloro or cyano; in particular chloro.

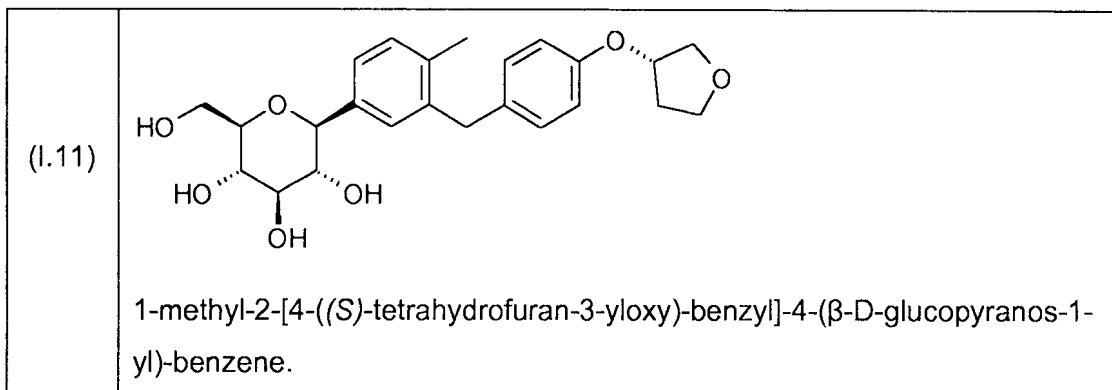
Preferably R^2 denotes H.

Preferably R^3 denotes ethyl, cyclopropyl, ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy. Even more preferably R^3 denotes cyclopropyl, ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy. Most preferably R^3 denotes ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy.

Preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) are selected from the group of compounds (I.1) to (I.11):

(I.1)	 6-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile,
(I.2)	 2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methoxy-benzonitrile,
(I.3)	 1-cyano-2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene,
(I.4)	 2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-hydroxy-benzonitrile,
(I.5)	 2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile,

(I.6)	 2-(4-cyclopropyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile,
(I.7)	 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene,
(I.8)	 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene,
(I.9)	 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene,
(I.10)	 1-methyl-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene,



Even more preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) are selected from the compounds (I.6), (I.7), (I.8), (I.9) and (I.11).

Even more preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) are selected from the compounds (I.8) and (I.9), or a crystalline form (I.9X) of compound (I.9).

The pharmaceutical compositions according to the invention allow a high content uniformity and an effective production with regard to time and costs of pharmaceutical dosage forms, such as tablets and capsules. Furthermore, in one embodiment, these pharmaceutical dosage forms are in particular tablets.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical dosage form comprising a pharmaceutical composition according to the invention. In one aspect, the pharmaceutical dosage form according to the invention is a solid pharmaceutical dosage form, for example a solid pharmaceutical dosage form for oral administration.

In another aspect, the present invention provides a process for the preparation of a pharmaceutical dosage form according to the invention comprising one or more granulation processes wherein the active pharmaceutical ingredient together with one or more excipients is granulated.

It can be found that a pharmaceutical composition comprising a SGLT2 inhibitor and partner drug as defined hereinafter can advantageously be used for preventing, slowing progression of, delaying or treating a metabolic disorder, in particular for improving glycemic control in patients. This opens up new therapeutic possibilities in the treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus, overweight, obesity, complications of diabetes mellitus and of neighboring disease states.

Therefore, in a first aspect the present invention provides a method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, 5 overweight, obesity and metabolic syndrome in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention is administered to the patient.

10 According to another aspect of the invention, there is provided a method for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention is administered to the patient.

15 The pharmaceutical composition according to this invention may also have valuable disease-modifying properties with respect to diseases or conditions related to impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or metabolic syndrome.

20 According to another aspect of the invention, there is provided a method for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention is administered to the 25 patient.

As by the use of a pharmaceutical composition according to this invention, an improvement of the glycemic control in patients in need thereof is obtainable, also those conditions and/or diseases related to or caused by an increased blood glucose level may be treated.

30 According to another aspect of the invention, there is provided a method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, 35 diabetic foot, arteriosclerosis, myocardial infarction, acute coronary syndrome, unstable angina pectoris, stable angina pectoris, stroke, peripheral arterial occlusive disease, cardiomyopathy, heart failure, heart rhythm disorders and vascular restenosis, in a patient in

need thereof characterized in that a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention is administered to the patient. In particular one or more aspects of diabetic nephropathy such as hyperperfusion, proteinuria and albuminuria may be treated, their progression slowed or their onset delayed or prevented. The term "tissue ischaemia" particularly comprises diabetic macroangiopathy, diabetic microangiopathy, impaired wound healing and diabetic ulcer. The terms "micro- and macrovascular diseases" and "micro- and macrovascular complications" are used interchangeably in this application.

By the administration of a pharmaceutical composition according to this invention and due to the activity of the SGLT2 inhibitor excessive blood glucose levels are not converted to insoluble storage forms, like fat, but excreted through the urine of the patient. Therefore, no gain in weight or even a reduction in body weight is the result.

According to another aspect of the invention, there is provided a method for reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention is administered to the patient.

The pharmacological effect of the SGLT2 inhibitor in the pharmaceutical composition according to this invention is independent of insulin. Therefore, an improvement of the glycemic control is possible without an additional strain on the pancreatic beta cells. By an administration of a pharmaceutical composition according to this invention a beta-cell degeneration and a decline of beta-cell functionality such as for example apoptosis or necrosis of pancreatic beta cells can be delayed or prevented. Furthermore, the functionality of pancreatic cells can be improved or restored, and the number and size of pancreatic beta cells increased. It may be shown that the differentiation status and hyperplasia of pancreatic beta-cells disturbed by hyperglycemia can be normalized by treatment with a pharmaceutical composition according to this invention.

According to another aspect of the invention, there is provided a method for preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention is administered to the patient.

By the administration of a pharmaceutical composition according to the present invention, an abnormal accumulation of fat in the liver may be reduced or inhibited. Therefore, according to another aspect of the present invention, there is provided a method for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof characterized in that an SGLT2 inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter is administered to the patient. Diseases or conditions which are attributed to an abnormal accumulation of liver fat are particularly selected from the group consisting of general fatty liver, non-alcoholic fatty liver (NAFL), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hyperalimentation-induced fatty liver, diabetic fatty liver, alcoholic-induced fatty liver or toxic fatty liver.

As a result thereof, another aspect of the invention provides a method for maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention is administered to the patient.

According to another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention for the manufacture of a medicament for

- preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome; or
- improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c; or
- preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus; or
- preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, diabetic foot, arteriosclerosis, myocardial infarction, acute coronary syndrome, unstable angina pectoris, stable angina pectoris, stroke, peripheral arterial occlusive disease, cardiomyopathy, heart failure, heart rhythm disorders and vascular restenosis; or

- reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight; or
 - preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or
 - 5 restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion; or
 - preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat; or
 - maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing
 - 10 hyperinsulinemia and/or insulin resistance;
- in a patient in need thereof characterized in that the SGLT2 inhibitor is administered, as defined hereinbefore and hereinafter.

According to another aspect of the invention, there is provided the use of a pharmaceutical

15 composition or a pharmaceutical dosage form of the present invention according to the present invention for the manufacture of a medicament for a therapeutic and preventive method as described hereinbefore and hereinafter.

Definitions

20 The term "**active ingredient**" of a pharmaceutical composition according to the present invention means the SGLT2 inhibitor according to the present invention. An "active ingredient is also sometimes referred to herein as an "active substance".

The term "**body mass index**" or "**BMI**" of a human patient is defined as the weight in

25 kilograms divided by the square of the height in meters, such that BMI has units of kg/m^2 .

The term "**overweight**" is defined as the condition wherein the individual has a BMI greater than or 25 kg/m^2 and less than 30 kg/m^2 . The terms "overweight" and "pre-obese" are used

30 interchangeably.

The term "**obesity**" is defined as the condition wherein the individual has a BMI equal to or greater than 30 kg/m^2 . According to a WHO definition the term obesity may be categorized as follows: the term "class I obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater

35 than 30 kg/m^2 but lower than 35 kg/m^2 ; the term "class II obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater than 35 kg/m^2 but lower than 40 kg/m^2 ; the term "class III obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater than 40 kg/m^2 .

The term "**visceral obesity**" is defined as the condition wherein a waist-to-hip ratio of greater than or equal to 1.0 in men and 0.8 in women is measured. It defines the risk for insulin resistance and the development of pre-diabetes.

5

The term "**abdominal obesity**" is usually defined as the condition wherein the waist circumference is > 40 inches or 102 cm in men, and is > 35 inches or 94 cm in women. With regard to a Japanese ethnicity or Japanese patients abdominal obesity may be defined as waist circumference $\geq$ 85 cm in men and $\geq$ 90 cm in women (see e.g. investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan).

10

The term "**euglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration within the normal range, greater than 70 mg/dL (3.89 mmol/L) and less than 110 mg/dL (6.11 mmol/L). The word "fasting" has the usual meaning as a medical term.

15

The term "**hyperglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration above the normal range, greater than 110 mg/dL (6.11 mmol/L). The word "fasting" has the usual meaning as a medical term.

20

The term "**hypoglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a blood glucose concentration below the normal range of 60 to 115 mg/dL (3.3 to 6.3 mmol/L).

The term "**postprandial hyperglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration greater than 200 mg/dL (11.11 mmol/L).

25

The term "**impaired fasting blood glucose**" or "**IFG**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration or fasting serum glucose concentration in a range from 100 to 125 mg/dl (i.e. from 5.6 to 6.9 mmol/l), in particular greater than 110 mg/dL and less than 126 mg/dl (7.00 mmol/L). A subject with "normal fasting glucose" has a fasting glucose concentration smaller than 100 mg/dl, i.e. smaller than 5.6 mmol/l.

30

The term "**impaired glucose tolerance**" or "**IGT**" is defined as the condition in which a subject has a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration greater than 140 mg/dl (7.78 mmol/L) and less than 200 mg/dL (11.11 mmol/L). The abnormal glucose tolerance, i.e. the 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration can be

35

measured as the blood sugar level in mg of glucose per dL of plasma 2 hours after taking 75 g of glucose after a fast. A subject with "normal glucose tolerance" has a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration smaller than 140 mg/dl (7.78 mmol/L).

- 5 The term "**hyperinsulinemia**" is defined as the condition in which a subject with insulin resistance, with or without euglycemia, has fasting or postprandial serum or plasma insulin concentration elevated above that of normal, lean individuals without insulin resistance, having a waist-to-hip ratio < 1.0 (for men) or < 0.8 (for women).
- 10 The terms "insulin-sensitizing", "insulin resistance-improving" or "insulin resistance-lowering" are synonymous and used interchangeably.

The term "**insulin resistance**" is defined as a state in which circulating insulin levels in excess of the normal response to a glucose load are required to maintain the euglycemic state (Ford ES, *et al. JAMA. (2002) 287*:356-9). A method of determining insulin resistance is the euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test. The ratio of insulin to glucose is determined within the scope of a combined insulin-glucose infusion technique. There is found to be insulin resistance if the glucose absorption is below the 25th percentile of the background population investigated (WHO definition). Rather less laborious than the clamp test are so called minimal models in which, during an intravenous glucose tolerance test, the insulin and glucose concentrations in the blood are measured at fixed time intervals and from these the insulin resistance is calculated. With this method, it is not possible to distinguish between hepatic and peripheral insulin resistance.

25 Furthermore, insulin resistance, the response of a patient with insulin resistance to therapy, insulin sensitivity and hyperinsulinemia may be quantified by assessing the "homeostasis model assessment to insulin resistance (HOMA-IR)" score, a reliable indicator of insulin resistance (Katsuki A, *et al. Diabetes Care* 2001; 24: 362-5). Further reference is made to methods for the determination of the HOMA-index for insulin sensitivity (*Matthews et al., Diabetologia* 1985, 28: 412-19), of the ratio of intact proinsulin to insulin (*Forst et al., Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459) and to an euglycemic clamp study. In addition, plasma adiponectin levels can be monitored as a potential surrogate of insulin sensitivity. The estimate of insulin resistance by the homeostasis assessment model (HOMA)-IR score is calculated with the formula (Galvin P, *et al. Diabet Med* 1992;9:921-8):

35

HOMA-IR = [fasting serum insulin (μU/mL)] x [fasting plasma glucose(mmol/L)/22.5]

As a rule, other parameters are used in everyday clinical practice to assess insulin resistance. Preferably, the patient's triglyceride concentration is used, for example, as increased triglyceride levels correlate significantly with the presence of insulin resistance.

- 5 Patients with a predisposition for the development of IGT or IFG or type 2 diabetes are those having euglycemia with hyperinsulinemia and are by definition, insulin resistant. A typical patient with insulin resistance is usually overweight or obese. If insulin resistance can be detected, this is a particularly strong indication of the presence of pre-diabetes. Thus, it may be that in order to maintain glucose homeostasis a person needs 2-3 times as much insulin
10 as a healthy person, without this resulting in any clinical symptoms.

The methods to investigate the **function of pancreatic beta-cells** are similar to the above methods with regard to insulin sensitivity, hyperinsulinemia or insulin resistance: An improvement of beta-cell function can be measured for example by determining a HOMA-
15 index for beta-cell function (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), the ratio of intact proinsulin to insulin (*Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459*), the insulin/C-peptide secretion after an oral glucose tolerance test or a meal tolerance test, or by employing a hyperglycemic clamp study and/or minimal modeling after a frequently sampled intravenous glucose tolerance test (*Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81*).

20

The term "**pre-diabetes**" is the condition wherein an individual is pre-disposed to the development of type 2 diabetes. Pre-diabetes extends the definition of impaired glucose tolerance to include individuals with a fasting blood glucose within the high normal range $\geq$ 100 mg/dL (*J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484*) and fasting hyperinsulinemia
25 (elevated plasma insulin concentration). The scientific and medical basis for identifying pre-diabetes as a serious health threat is laid out in a Position Statement entitled "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" issued jointly by the American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care 2002; 25:742-749*).

30

Individuals likely to have insulin resistance are those who have two or more of the following attributes: 1) overweight or obese, 2) high blood pressure, 3) hyperlipidemia, 4) one or more
1st degree relative with a diagnosis of IGT or IFG or type 2 diabetes. Insulin resistance can be confirmed in these individuals by calculating the HOMA-IR score. For the purpose of this
35 invention, insulin resistance is defined as the clinical condition in which an individual has a HOMA-IR score > 4.0 or a HOMA-IR score above the upper limit of normal as defined for the laboratory performing the glucose and insulin assays.

The term "**type 2 diabetes**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 125 mg/dL (6.94 mmol/L). The measurement of blood glucose values is a standard procedure in routine medical analysis. If a glucose tolerance test is carried out, the blood sugar level of a diabetic will be in excess of 200 mg of glucose per dL (11.1 mmol/l) of plasma 2 hours after 75 g of glucose have been taken on an empty stomach. In a glucose tolerance test 75 g of glucose are administered orally to the patient being tested after 10-12 hours of fasting and the blood sugar level is recorded immediately before taking the glucose and 1 and 2 hours after taking it. In a healthy subject, the blood sugar level before taking the glucose will be between 60 and 110 mg per dL of plasma, less than 200 mg per dL 1 hour after taking the glucose and less than 140 mg per dL after 2 hours. If after 2 hours the value is between 140 and 200 mg, this is regarded as abnormal glucose tolerance.

- 15 The term "**late stage type 2 diabetes mellitus**" includes patients with a secondary drug failure, indication for insulin therapy and progression to micro- and macrovascular complications e.g. diabetic nephropathy, or coronary heart disease (CHD).

The term "**HbA1c**" refers to the product of a non-enzymatic glycation of the haemoglobin B chain. Its determination is well known to one skilled in the art. In monitoring the treatment of diabetes mellitus the HbA1c value is of exceptional importance. As its production depends essentially on the blood sugar level and the life of the erythrocytes, the HbA1c in the sense of a "blood sugar memory" reflects the average blood sugar levels of the preceding 4-6 weeks. Diabetic patients whose HbA1c value is consistently well adjusted by intensive diabetes treatment (i.e. < 6.5 % of the total haemoglobin in the sample), are significantly better protected against diabetic microangiopathy. For example, metformin on its own achieves an average improvement in the HbA1c value in the diabetic of the order of 1.0 – 1.5 %. This reduction of the HbA1C value is not sufficient in all diabetics to achieve the desired target range of < 6.5 % and preferably < 6 % HbA1c.

- 30 The term "**insufficient glycemic control**" or "inadequate glycemic control" in the scope of the present invention means a condition wherein patients show HbA1c values above 6.5 %, in particular above 7.0 %, even more preferably above 7.5 %, especially above 8 %.

- 35 The "**metabolic syndrome**", also called "syndrome X" (when used in the context of a metabolic disorder), also called the "dysmetabolic syndrome" is a syndrome complex with the cardinal feature being insulin resistance (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol*

2002;156:1070-7). According to the ATP III/NCEP guidelines (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497),

5 diagnosis of the metabolic syndrome is made when three or more of the following risk factors are present:

1. Abdominal obesity, defined as waist circumference > 40 inches or 102 cm in men, and > 35 inches or 94 cm in women; or with regard to a Japanese ethnicity or Japanese patients defined as waist circumference $\geq$ 85 cm in men and $\geq$ 90 cm in women;
- 10 2. Triglycerides: $\geq$ 150 mg/dL
3. HDL-cholesterol < 40 mg/dL in men
4. Blood pressure $\geq$ 130/85 mm Hg (SBP $\geq$ 130 or DBP $\geq$ 85)
- 15 5. Fasting blood glucose $\geq$ 110 mg/dL

The NCEP definitions have been validated (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Triglycerides and HDL cholesterol in the blood can also be determined by standard methods in medical analysis and are described for example in Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

20 According to a commonly used definition, **hypertension** is diagnosed if the systolic blood pressure (SBP) exceeds a value of 140 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) exceeds a value of 90 mm Hg. If a patient is suffering from manifest diabetes it is currently recommended that the systolic blood pressure be reduced to a level below 130 mm Hg and the diastolic blood pressure be lowered to below 80 mm Hg.

The term "**SGLT2 inhibitor**" in the scope of the present invention relates to compounds, in particular to glucopyranosyl-derivatives, i.e. compounds having a glucopyranosyl-moiety, which show an inhibitory effect on the sodium-glucose transporter 2 (SGLT2), in particular the human SGLT2. The inhibitory effect on hSGLT2 measured as IC₅₀ is preferably below 1000 nM, even more preferably below 100 nM, most preferably below 50 nM. The inhibitory effect on hSGLT2 can be determined by methods known in the literature, in particular as described in the application WO 2005/092877 or WO 2007/093610 (pages 23/24), which are incorporated herein by reference in its entirety. The term "SGLT2 inhibitor" also comprises any pharmaceutically acceptable salts thereof, hydrates and solvates thereof, including the respective crystalline forms.

The terms "**treatment**" and "treating" comprise therapeutic treatment of patients having already developed said condition, in particular in manifest form. Therapeutic treatment may be symptomatic treatment in order to relieve the symptoms of the specific indication or causal treatment in order to reverse or partially reverse the conditions of the indication or to stop or slow down progression of the disease. Thus the compositions and methods of the present invention may be used for instance as therapeutic treatment over a period of time as well as for chronic therapy.

The terms "**prophylactically treating**", "preventively treating" and "preventing" are used interchangeably and comprise a treatment of patients at risk to develop a condition mentioned hereinbefore, thus reducing said risk.

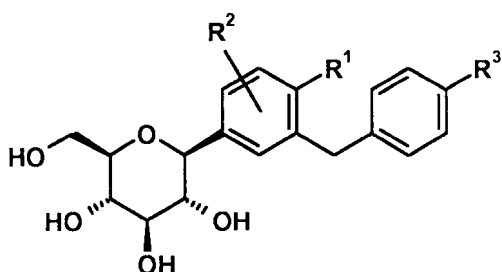
The term "**tablet**" comprises tablets without a coating and tablets with one or more coatings. Furthermore the "term" tablet comprises tablets having one, two, three or even more layers and press-coated tablets, wherein each of the before mentioned types of tablets may be without or with one or more coatings. The term "tablet" also comprises mini, melt, chewable, effervescent and orally disintegrating tablets.

The terms "**pharmacopoe**" and "**pharmacopoeias**" refer to standard pharmacopoeias such as the "USP 31–NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopeial Convention) or the "European Pharmacopoeia 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

Detailed Description

The aspects according to the present invention, in particular the pharmaceutical compositions, methods and uses, refer to SGLT2 inhibitors as defined hereinbefore and hereinafter.

Preferably the SGLT2 inhibitor is selected from a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of the formula (I)



I

wherein R^1 denotes Cl, methyl or cyano; R^2 denotes H, methyl, methoxy or hydroxy and R^3 denotes ethyl, cyclopropyl, ethynyl, ethoxy, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy; or a prodrug of one of the beforementioned SGLT2 inhibitors.

5

Compounds of the formula (I) and methods of their synthesis are described for example in the following patent applications: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2008/020011, WO 2008/055870.

10

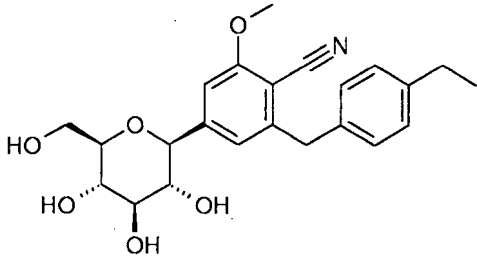
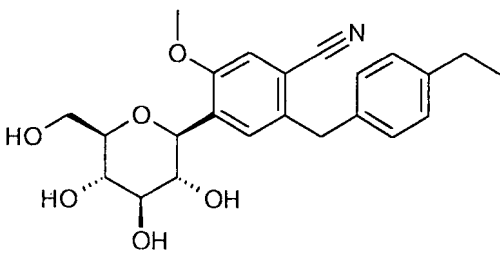
In the above glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) the following definitions of the substituents are preferred.

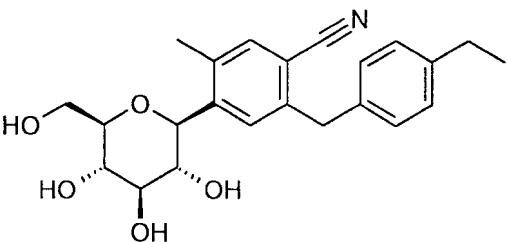
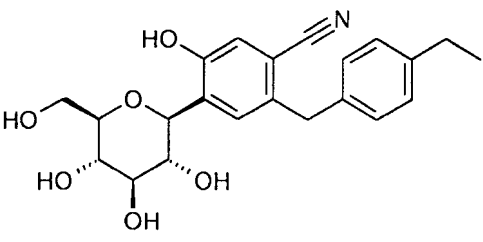
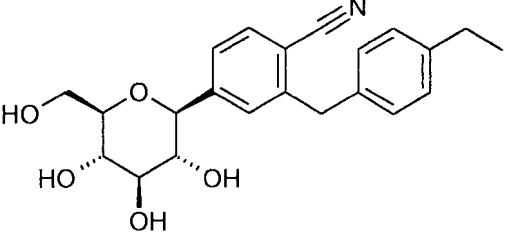
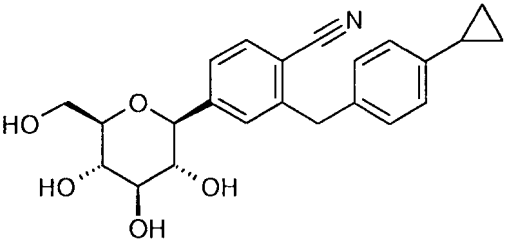
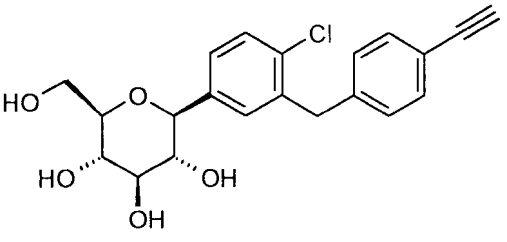
Preferably R^1 denotes chloro or cyano; in particular chloro.

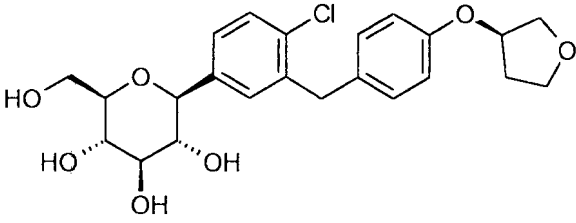
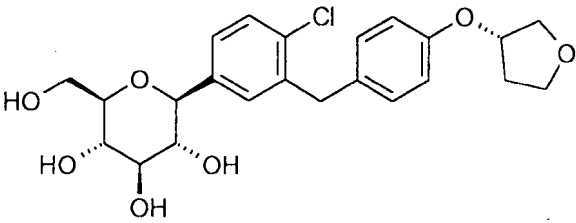
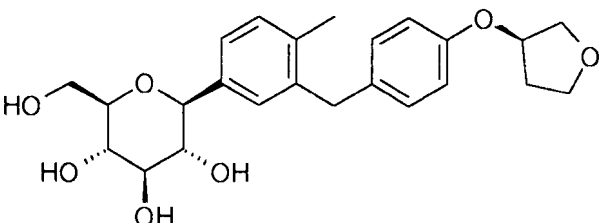
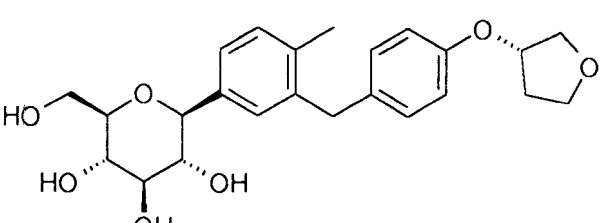
Preferably R^2 denotes H.

15 Preferably R^3 denotes ethyl, cyclopropyl, ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy. Even more preferably R^3 denotes cyclopropyl, ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy. Most preferably R^3 denotes ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy.

20 Preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) are selected from the group of compounds (I.1) to (I.11):

(I.1)	 6-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile,
(I.2)	 2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methoxy-benzonitrile,

(I.3)	 1-cyano-2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene,
(I.4)	 2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-hydroxy-benzonitrile,
(I.5)	 2-(4-ethyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile,
(I.6)	 2-(4-cyclopropyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile,
(I.7)	 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene,

(I.8)	 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene,
(I.9)	 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene,
(I.10)	 1-methyl-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene,
(I.11)	 1-methyl-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene.

Even more preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) are selected from the compounds (I.6), (I.7), (I.8), (I.9) and (I.11).

Even more preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) are
5 selected from the compounds (I.8) and (I.9).

According to this invention, it is to be understood that the definitions of the above listed glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) also comprise their hydrates, solvates and polymorphic forms thereof, and prodrugs thereof. With regard to the preferred compound (I.7) an advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2007/028814 which hereby is incorporated herein in its entirety. With regard to the preferred compound (I.8), an advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2006/117360 which hereby is incorporated herein in its entirety. With regard to the preferred compound (I.9) an advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2006/117359 which hereby is incorporated herein in its entirety. With regard to the preferred compound (I.11) an advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2008/049923 which hereby is incorporated herein in its entirety. These crystalline forms possess good solubility properties which enable a good bioavailability of the SGLT2 inhibitor. Furthermore, the crystalline forms are physico-chemically stable and thus provide a good shelf-life stability of the pharmaceutical composition.

For avoidance of any doubt, the disclosure of each of the foregoing documents cited above in connection with the specified SGLT2 inhibitors is specifically incorporated herein by reference in its entirety.

A preferred crystalline form (I.9X) of the compound (I.9) can be characterized by an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 18.84, 20.36 and 25.21 degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern (XRPD) is made using $\text{CuK}_{\alpha 1}$ radiation.

In particular said X-ray powder diffraction pattern comprises peaks at 14.69, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36 and 25.21 degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using $\text{CuK}_{\alpha 1}$ radiation.

In particular said X-ray powder diffraction pattern comprises peaks at 14.69, 17.95, 18.43, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36, 22.71, 23.44, 24.81, 25.21 and 25.65 degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using $\text{CuK}_{\alpha 1}$ radiation.

More specifically, the crystalline form (I.9X) is characterised by an X-ray powder diffraction pattern, made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation, which comprises peaks at degrees 2Θ (± 0.1 degrees 2Θ) as contained in Table 1.

5 **Table 1:** X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form (I.9X) (only peaks up to 30° in 2Θ are listed):

2Θ [°]	d-value [Å]	Intensity I/I_0 [%]
4.46	19.80	8
9.83	8.99	4
11.68	7.57	4
13.35	6.63	14
14.69	6.03	42
15.73	5.63	16
16.20	5.47	8
17.95	4.94	30
18.31	4.84	22
18.43	4.81	23
18.84	4.71	100
19.16	4.63	42
19.50	4.55	31
20.36	4.36	74
20.55	4.32	13
21.18	4.19	11
21.46	4.14	13
22.09	4.02	19
22.22	4.00	4
22.71	3.91	28

50

23.44	3.79	27
23.72	3.75	3
24.09	3.69	3
24.33	3.66	7
24.81	3.59	24
25.21	3.53	46
25.65	3.47	23
26.40	3.37	2
26.85	3.32	8
27.26	3.27	17
27.89	3.20	2
28.24	3.16	3
29.01	3.08	4
29.41	3.03	18

Even more specifically, the crystalline form (I.9X) is characterised by an X-ray powder diffraction pattern, made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation, which comprises peaks at degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ) as shown in Figure 1 of WO 2006/117359.

5

Furthermore the crystalline form (I.9X) is characterised by a melting point of about $151^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ (determined via DSC; evaluated as onset-temperature; heating rate 10 K/min). The obtained DSC curve is shown in Figure 2 of WO 2006/117359.

10 The X-ray powder diffraction patterns are recorded, within the scope of the present invention, using a STOE - STADI P-diffractometer in transmission mode fitted with a location-sensitive detector (OED) and a Cu-anode as X-ray source ($\text{CuK}\alpha_1$ radiation, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA). In the Table 1 above the values " 2θ [$^\circ$]" denote the angle of diffraction in degrees and the values " d [$\text{\AA}$]" denote the specified distances in $\text{\AA}$ between the lattice planes. The
15 intensity shown in the Figure 1 of WO 2006/117359 is given in units of cps (counts per second).

In order to allow for experimental error, the above described 2θ values should be considered accurate to ± 0.1 degrees 2θ , in particular ± 0.05 degrees 2θ . That is to say, when assessing whether a given sample of crystals of the compound (I.9) is the crystalline form in accordance with the invention, a 2θ value which is experimentally observed for the sample
5 should be considered identical with a characteristic value described above if it falls within ± 0.1 degrees 2θ of the characteristic value, in particular if it falls within ± 0.05 degrees 2θ of the characteristic value.

The melting point is determined by DSC (Differential Scanning Calorimetry) using a DSC 821
10 (Mettler Toledo).

In one embodiment, a pharmaceutical composition or dosage form according to the present invention comprises the compound (I.9), wherein at least 50 % by weight of the compound (I.9) is in the form of its crystalline form (I.9X) as defined hereinbefore. Preferably in said
15 composition or dosage form at least 80 % by weight, more preferably at least 90 % by weight of the compound (I.9) is in the form of its crystalline form (I.9X) as defined hereinbefore.

The preferred dosage range of the SGLT2 inhibitor is in the range from 0.5 mg to 200 mg, even more preferably from 1 to 100 mg, most preferably from 1 to 50 mg per day. The oral
20 administration is preferred. Therefore, a pharmaceutical composition of the present invention may comprise the hereinbefore mentioned amounts, in particular from 0.5 to 50 mg, preferably 1 to 25 mg, even more preferably 2.5 to 12.5 mg. Particular dosage strengths for use in the present invention (e.g. per tablet or capsule) are for example 0.5, 1, 1.25, 2, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25 or 50 mg of the SGLT2 inhibitor, for example a compound of the
25 formula (I), in particular of the compound (I.9) or its crystalline form (I.9X). Particularly preferred dosage strengths (e.g. per tablet or capsule) are for example 0.5, 1, 1.25, 2.5, 5, 10, or 12.5, mg of the SGLT2 inhibitor, for example a compound of the formula (I), in particular of the compound (I.9) or its crystalline form (I.9X).

30 In one aspect, partner drugs to be combined with the SGLT-2 within the pharmaceutical compositions according to this invention are biguanides (e.g. metformin such as metformin hydrochloride).

A preferred partner drug within the meaning of this invention is metformin, particularly
35 metformin hydrochloride (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride or metformin HCl).

20

The biguanide antihyperglycemic agent metformin is disclosed in US patent No. 3,174,901. The preparation of metformin (dimethyldiguanide) and its hydrochloride salt is state of the art and was disclosed first by Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Other pharmaceutically acceptable salts of metformin can be found in
5 US application Serial No. 09/262,526 filed March 4, 1999 or US patent No. 3,174,901. It is preferred that the metformin employed herein be the metformin hydrochloride salt.

Metformin is usually given in doses varying from about 250 mg to 3000 mg, particularly from 500 mg to 2000 mg up to 2500 mg per day using various dosage regimens.

10 A dosage range of the partner drug metformin is usually from 100 mg to 500 mg or 200 mg to 850 mg (1-3 times a day), or from 300 mg to 1000 mg once or twice a day.

The unit dosage strengths of the metformin hydrochloride for use in the present invention may be from 100 mg to 2000 mg or from 100 mg to 1500 mg, preferably from 250 mg to 1000 mg. Particular dosage strengths may be 250, 500, 625, 750, 850 and 1000 mg of
15 metformin hydrochloride. These unit dosage strengths of metformin hydrochloride represent the dosage strengths approved in the US for marketing to treat type 2 diabetes. More particular unit dosage strengths of metformin hydrochloride for incorporation into the fixed dose combination pharmaceutical compositions of the present invention are 500, 850 and 1000 mg of metformin hydrochloride.

20

In a further aspect of the present invention, the present invention provides a pharmaceutical composition, formulation, blend or dosage form of this invention which is substantially free of or only marginally comprises impurities and/or degradation products; that means, for example, that the composition, formulation, blend or dosage form includes about <5%, or
25 about <4%, or about <3%, or less than about 2%, preferably less than about 1%, more preferably less than about 0.5%, even more preferably less than about 0.2% of any individual or total impurity or degradation product(s) by total weight.

Dosage forms for the FDC formulations of this invention:

30

Another purpose of this invention is to develop the FDC formulations of this invention with a reasonable tablet size, with good tablet properties (e.g. stability, hardness, friability, disintegration, dissolution profile, content uniformity and the like).

35 Thus, it has been found that suitable dosage forms for the FDC formulations of this invention are film-coated tablets (film-coating for drug loading, such as particularly SGLT-2 inhibitor drug loading by film coating on tablet cores containing the partner drug), mono-layer tablets,

bi-layer tablets, tri-layer tablets and press-coated tablets (e.g. tablet-in-tablet or bull's eye tablet with SGLT-2 inhibitor core), which dosage forms are good measures to achieve the goal under consideration of desired pharmaceutical profiles and characteristics of a SGLT-2 inhibitor and a partner drug used.

- 5 Said dosage forms have been found to be applicable to the FDC formulations either keeping the original dissolution profiles of each mono tablet or adjusting the profiles to desired levels, and a reasonable tablet size.

- 10 A typical mono-layer tablet of this invention comprises a SGLT-2 inhibitor, metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate).

- 15 In one embodiment of the present invention, the present invention is directed to an oral solid pharmaceutical composition, preferably a tablet, particularly a mono-layer tablet, wherein one or more of the following applies:

- the percentage of metformin hydrochloride is about 84 % by weight of total tablet core,
- the percentage of SGLT-2 inhibitor is about 0.1 % - 2.12 %, e.g. 0.1 % - 2.11% by weight of total tablet core,
- 20 - the tablet crushing strength is higher than or equal 100 N,
- the tablet friability is lower than or equal 0.5 %,
- the tablet core weight is from about 560 to about 1180 mg, and
- the tablet disintegration time is lower than or equal 15 min.

- 25 In one embodiment, the SGLT-2 inhibitor a compound of the formula (I), in particular of the compound (I.9) or its crystalline form (I.9X).

- 30 In a preferred embodiment of the present invention, the present invention is directed to an oral solid pharmaceutical composition, preferably a tablet, particularly a mono-layer tablet comprising or made from

- a compound of the formula (I), for example of the formula (I.9) or its crystalline form (I.9X), e.g. in an amount of 0.5, 1, 1.25, 2.5, 5, 10 or 12.5 mg, metformin, particularly metformin hydrochloride, e.g. in an amount of 500 mg, 850 mg or 1000 mg,

- 35 and one or more pharmaceutical excipients, particularly one or more fillers (e.g. corn starch), one or more binders (e.g. copovidone), one or more glidants (e.g. colloidal anhydrous silica) and/or one or more lubricants (e.g. magnesium stearate),

as well as, optionally, a film coat e.g. comprising one or more film-coating agents (e.g. hypromellose), one or more plasticizers (e.g. propylene glycol, polyethylene glycol or triethyl citrate), one or more pigments (e.g. titanium dioxide, iron oxide red/yellow/black or mixture thereof) and/or one or more glidants (e.g. talc).

5

In a further aspect of the present invention, the present invention provides methods of manufacturing of the compositions, formulations, blends or dosage forms of this invention, such as e.g. by using methods known to one skilled in the art and/or in a manner as described herein, for example they may be obtained by processes comprising using (e.g. mixing, combining, blending and/or composing) the components and/or ingredients, or pre-mixtures thereof, mentioned hereinbefore and hereinafter, as well as the present invention further provides compositions, formulations, blends or dosage forms obtainable by these methods or processes and/or obtainable from the components, ingredients, pre-mixtures and/or mixtures mentioned hereinbefore and hereinafter.

10
15

A method of manufacturing a tablet of this invention comprises tableting (e.g. compression) of one or more final blends in form of granules. Granules of the (final) blend(s) according to this invention may be prepared by methods well-known to one skilled in the art (e.g. high shear wet granulation or fluid bed granulation). Granules according to this invention as well as details of granulation processes (including their separate steps) for the preparation of granules of this invention are described by way of example in the following examples.

20

An illustrative granulation process for the preparation of granules comprising the mono-layer composition comprises

25

i.) combining (e.g. dissolving or dispersing) a binder (e.g. copovidone) and, optionally, the SGLT-2 inhibitor (e.g. a compound of the formula (I), for example of the formula (I.9) or its crystalline form (I.9X)) in a solvent or mixture of solvents such as purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid;

30

ii.) blending metformin HCl, a filler (e.g. corn starch) and, optionally, the SGLT-2 inhibitor in a suitable mixer (e.g. fluid-bed granulator) to produce a pre-mix;

wherein the SGLT-2 inhibitor may be included either in the granulation liquid obtained in i.) or in the pre-mix obtained in ii.), preferably the SGLT-2 inhibitor is dispersed in the granulation liquid and is absent in the pre-mix;

35

iii.) spraying the granulation-liquid into the pre-mix and granulating the mixture for example in a fluid-bed granulator, preferably under dry condition;

iv.) drying the granulate, e.g. at about 70° C inlet air temperature until the desired loss on drying value in the range of 1-3 %, for example 0.8-2 %, is obtained;

- v.) delumping the dried granulate for example by sieving through a sieve with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm;
- vi.) blending the sieved granulate and preferably sieved glidant (e.g. colloidal anhydrous silica) in a suitable blender;
- 5 vii.) adding preferably sieved lubricant (e.g. magnesium stearate) to the granulate for final blending for example in the free-fall blender.

Preferentially, a mono-layer tablet according to this invention comprises or is obtainable from a mixture comprising the SGLT-2 inhibitor and metformin.

10

A typical bi-layer tablet of this invention comprises
a SGLT-2 inhibitor portion comprising a SGLT-2 inhibitor, one or more fillers (such as e.g. D-mannitol, pregelatinized starch and corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate),

15 and

a metformin HCl portion comprising metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate).

20

A typical press-coated tablet (tablet-in-tablet or bull's eye tablet) of this invention comprises a SGLT-2 inhibitor core portion comprising a SGLT-2 inhibitor, one or more fillers (such as e.g. D-mannitol, pregelatinized starch and corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate),

25 and

a metformin HCl portion comprising metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate).

30

A typical film-coated tablet (the SGLT-2 inhibitor coating on metformin HCl tablet, i.e. drug layering by film-coating for drug loading) of this invention comprises

a metformin HCl core portion comprising metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants

35 (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate),

wherein said core portion is seal-coated with a film coat comprising one or more film-coating agents (such as e.g. hypromellose), one or more plasticizers (such as e.g. propylene glycol, Macrogol 400, Macrogol 6000, Macrogol 8000), one or more pigments (such as e.g. titanium dioxide, iron oxide red/yellow/black or mixture thereof) and one or more glidants (such as

5 e.g. talc);

and

a SGLT-2 inhibitor layer comprising a SGLT-2 inhibitor, one or more film-coating agents (such as e.g. hypromellose) and one or more plasticizers (such as e.g. propylene glycol, Macrogol 400, Macrogol 6000, or Macrogol 8000, triethyl citrate).

10 Another typical film-coated tablet (the SGLT-2 inhibitor coating on metformin HCl tablet, i.e. drug layering by film-coating for drug loading) of this invention comprises

a metformin HCl core portion comprising metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium

15 stearate),

wherein said core portion is seal-coated with a film coat comprising one or more film-coating agents (such as e.g. hypromellose), one or more plasticizers (such as e.g. propylene glycol, Macrogol 400, Macrogol 6000, or Macrogol 8000, triethyl citrate), one or more pigments (such as e.g. titanium dioxide, iron oxide red/yellow/black or mixture thereof) and one or

20 more glidants (such as e.g. talc);

and

a SGLT-2 inhibitor layer comprising a SGLT-2 inhibitor, one or more film-coating agents (such as e.g. hypromellose) and one or more plasticizers (such as e.g. propylene glycol, Macrogol 400, Macrogol 6000, or Macrogol 8000, triethyl citrate).

25

Preferably, these abovementioned tablets (mono-, bi-layer, press-coated and drug-coated tablets) are further over-coated with a final film coat, which comprises a film-coating agent (such as e.g. hypromellose), a plasticizer (such as e.g. propylene glycol, Macrogol 400, Macrogol 6000, or Macrogol 8000, triethyl citrate), pigments (such as e.g. titanium dioxide,

30 iron oxide red/yellow/black or mixture thereof) and a glidant (such as e.g. talc). Typically this additional film over-coat may represent 1-4 %, preferentially 1-2 %, of the total mass of the composition.

A pharmaceutical composition or dosage form according to the present invention may be an

35 immediate release pharmaceutical composition or dosage form, or a time-release pharmaceutical composition or dosage form.

Pharmaceutical immediate release dosage forms of this invention preferably have dissolution properties such that after 45 minutes for each of the active ingredients at least 75 %, even more preferably at least 90 % by weight of the respective active ingredient is dissolved. In a particular embodiment, after 30 minutes for each of the active ingredients especially of the mono-layer tablet according to this invention (including tablet core and film-coated tablet) at least 70-75 % (preferably at least 80 %) by weight of the respective active ingredient is dissolved. In a further embodiment, after 15 minutes for each of the active ingredients especially of the mono-layer tablet according to this invention (including tablet core and film-coated tablet) at least 55-60 % by weight of the respective active ingredient is dissolved. The dissolution properties can be determined in standard dissolution tests, e.g. according to standard pharmacopeias (e.g. using paddle method with agitation speed of 50 or 75 or 100 rpm, dissolution medium pH 6.8 at a temperature of 37°C).

A time-release dosage form refers to a formula that is not an immediate release dosage form. In a time-release dosage form the release of the active ingredient is slow and occurs over time. Time-release dosage forms are also known as sustained-release (SR), sustained-action (SA), extended-release (ER, XR, or XL), time-release or timed-release, controlled-release (CR), modified release (MR), or continuous-release (CR or Contin). In one aspect, a time-release dosage form may be a bi-layer tablet in which one or more of the active ingredients is released slowly. In one aspect, in a pharmaceutical composition and pharmaceutical dosage form according to the invention the SGLT-2 inhibitor, for example a compound of the formula (I), for example of the formula (I.9) or its crystalline form (I.9X), or the partner drug, for example a biguanide, for example metformin such as metformin hydrochloride, is time-release.

In another aspect, in a pharmaceutical composition and pharmaceutical dosage form according to the invention the SGLT-2 inhibitor, for example a compound of the formula (I), for example of the formula (I.9) or its crystalline form (I.9X), and the partner drug, for example a biguanide, for example metformin such as metformin hydrochloride, are time-release.

In the pharmaceutical compositions and pharmaceutical dosage forms according to the invention the SGLT-2 inhibitor, for example a compound of the formula (I), for example of the formula (I.9) or its crystalline form (I.9X), preferably has a particle size distribution (preferably by volume) such that at least 90 % of the respective active pharmaceutical ingredient has a particle size smaller than 200 μm , i.e. $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, more preferably $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$. More preferably the particle size distribution is such that $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, more preferably $X_{90} \leq 90$

μm , even more preferably $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$. In addition the particle size distribution is preferably such that $X_{90} > 1 \mu\text{m}$, more preferably $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$, most preferably $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$. Therefore preferred particle size distributions are such that $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$, particularly $1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, more preferably $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, even more preferably $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, even more preferably $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$. A preferred example of a particle size distribution of the SGLT-2 inhibitor is $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$. It can be found that a pharmaceutical composition comprising compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) with a particle size distribution as indicated hereinbefore shows desired properties (e.g. with regard to dissolution, content uniformity, production, or the like). The indicated particle size properties are determined by laser-diffraction method, in particular low angle laser light scattering, i.e. Fraunhofer diffraction. Alternatively, the particle size properties can be also determined by microscopy (e.g. electron microscopy or scanning electron microscopy). The results of the particle size distribution determined by different techniques can be correlated with one another.

Optimized formulation of metformin HCl portion:

Another purpose of this invention is to provide improved formulations of the metformin HCl portion of the pharmaceutical compositions according to this invention.

For the metformin HCl part a high drug load is advantageous to be achieved as a prerequisite for a reasonable small tablet size.

Thus, it has been found that drug load of metformin HCl and compactability (compression force-crushing strength profile) of the tablets of this invention can be improved by surface treatment of metformin HCl with a water-soluble polymer, particularly copolyvidone.

Several water-soluble polymers including polyvinyl alcohol (PVA), hypromellose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), Povidone (PVP) and copolyvidone may be tested to improve compactability (compression force-crushing strength profile). As the results, PVA shows the best effect in terms of compactability but the manufacturability can be poor due to sticking problem during fluid-bed granulation. Further on, PVA may be not finally selected because of its negative impact on the stability of certain SGLT-2 inhibitors of this invention.

Formulation optimization studies have identified a composition with over 83% drug load of metformin HCl and improved crushing strength by surface-treatment of metformin HCl with the water-soluble polymer copolyvidone.

- 5 Therefore, finally, copolyvidone is selected and advantageously resulting in stable formulations and the viscosity of the granulating solution is enough low to prepare the aqueous solution and operate spraying by a fluid-bed granulator.

- 10 When this invention refers to patients requiring treatment or prevention, it relates primarily to treatment and prevention in humans, but the pharmaceutical composition may also be used accordingly in veterinary medicine in mammals. In the scope of this invention adult patients are preferably humans of the age of 18 years or older.

- 15 As described hereinbefore by the administration of the pharmaceutical composition according to this invention and in particular in view of the high SGLT2 inhibitory activity of the SGLT2 inhibitors therein, excessive blood glucose is excreted through the urine of the patient, so that no gain in weight or even a reduction in body weight may result. Therefore, a treatment or prophylaxis according to this invention is advantageously suitable in those patients in need of such treatment or prophylaxis who are diagnosed of one or more of the
- 20 conditions selected from the group consisting of overweight and obesity, in particular class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity. In addition a treatment or prophylaxis according to this invention is advantageously suitable in those patients in which a weight increase is contraindicated. The pharmaceutical composition as well as the methods according to the present invention allow a reduction of the HbA1c value
- 25 to a desired target range, for example < 7 % and preferably < 6.5 %, for a higher number of patients and for a longer time of therapeutic treatment compared with a corresponding monotherapy or a therapy using only two of the combination partners.

- 30 The pharmaceutical composition according to this invention and in particular the SGLT2 inhibitor therein exhibits a very good efficacy with regard to glycemic control, in particular in view of a reduction of fasting plasma glucose, postprandial plasma glucose and/or glycosylated hemoglobin (HbA1c). By administering a pharmaceutical composition according to this invention, a reduction of HbA1c equal to or greater than preferably 0.5 %, even more preferably equal to or greater than 1.0 % can be achieved and the reduction is particularly in
- 35 the range from 1.0 % to 2.0 %.

Furthermore, the method and/or use according to this invention is advantageously applicable in those patients who show one, two or more of the following conditions:

- (a) a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 110 mg/dL, in particular greater than 125 mg/dL;
- 5 (b) a postprandial plasma glucose equal to or greater than 140 mg/dL;
- (c) an HbA1c value equal to or greater than 6.5 %, in particular equal to or greater than 7.0 %, especially equal to or greater than 7.5 %, even more particularly equal to or greater than 8.0 %.

- 10 The present invention also discloses the use of the pharmaceutical composition for improving glycemic control in patients having type 2 diabetes or showing first signs of pre-diabetes. Thus, the invention also includes diabetes prevention. If therefore a pharmaceutical composition according to this invention is used to improve the glycemic control as soon as one of the above-mentioned signs of pre-diabetes is present, the onset of manifest type 2
- 15 diabetes mellitus can be delayed or prevented.

- Furthermore, the pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients with insulin dependency, i.e. in patients who are treated or otherwise would be treated or need treatment with an insulin or a derivative of insulin or a
- 20 substitute of insulin or a formulation comprising an insulin or a derivative or substitute thereof. These patients include patients with diabetes type 2 and patients with diabetes type 1.

- Therefore, according to a preferred embodiment of the present invention, there is provided a method for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of
- 25 postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof who is diagnosed with impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG) with insulin resistance, with metabolic syndrome and/or with type 2 or type 1 diabetes mellitus characterized in that an SGLT2 inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter is administered to the patient.

- 30 According to another preferred embodiment of the present invention, there is provided a method for improving glycemic control in patients, in particular in adult patients, with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise.

- 35 Therefore, the method and/or use according to this invention is advantageously applicable in those patients who show one, two or more of the following conditions:
- (a) insufficient glycemic control with diet and exercise alone;

- 38 -

- (b) insufficient glycemic control despite oral monotherapy with metformin, in particular despite oral monotherapy at a maximal tolerated dose of metformin;
- (c) insufficient glycemic control despite oral monotherapy with another antidiabetic agent, in particular despite oral monotherapy at a maximal tolerated dose of the other antidiabetic agent.

The lowering of the blood glucose level by the administration of an SGLT2 inhibitor according to this invention is insulin-independent. Therefore, a pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients who are diagnosed having one or more of the following conditions

- insulin resistance,
- hyperinsulinemia,
- pre-diabetes,
- type 2 diabetes mellitus, particular having a late stage type 2 diabetes mellitus,
- type 1 diabetes mellitus.

Furthermore, a pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients who are diagnosed having one or more of the following conditions

- (a) obesity (including class I, II and/or III obesity), visceral obesity and/or abdominal obesity,
- (b) triglyceride blood level ≥ 150 mg/dL,
- (c) HDL-cholesterol blood level < 40 mg/dL in female patients and < 50 mg/dL in male patients,
- (d) a systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and a diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg,
- (e) a fasting blood glucose level ≥ 110 mg/dL.

It is assumed that patients diagnosed with impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), with insulin resistance and/or with metabolic syndrome suffer from an increased risk of developing a cardiovascular disease, such as for example myocardial infarction, coronary heart disease, heart insufficiency, thromboembolic events. A glycemic control according to this invention may result in a reduction of the cardiovascular risks.

A pharmaceutical composition according to this invention exhibits a good safety profile. Therefore, a treatment or prophylaxis according to this invention is advantageously possible in those patients for which the mono-therapy with another antidiabetic drug, such as for example metformin, is contraindicated and/or who have an intolerance against such drugs at therapeutic doses. In particular, a treatment or prophylaxis according to this invention may be advantageously possible in those patients showing or having an increased risk for one or

more of the following disorders: renal insufficiency or diseases, cardiac diseases, cardiac failure, hepatic diseases, pulmonal diseases, catabolytic states and/or danger of lactate acidosis, or female patients being pregnant or during lactation.

5 Furthermore, it can be found that the administration of a pharmaceutical composition according to this invention results in no risk or in a low risk of hypoglycemia. Therefore, a treatment or prophylaxis according to this invention is also advantageously possible in those patients showing or having an increased risk for hypoglycemia.

10 A pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the long term treatment or prophylaxis of the diseases and/or conditions as described hereinbefore and hereinafter, in particular in the long term glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

15 The term "long term" as used hereinbefore and hereinafter indicates a treatment of or administration in a patient within a period of time longer than 12 weeks, preferably longer than 25 weeks, even more preferably longer than 1 year.

Therefore, a particularly preferred embodiment of the present invention provides a method
20 for therapy, preferably oral therapy, for improvement, especially long term improvement, of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, especially in patients with late stage type 2 diabetes mellitus, in particular in patients additionally diagnosed of overweight, obesity (including class I, class II and/or class III obesity), visceral obesity and/or abdominal obesity.

25

It will be appreciated that the amount of the pharmaceutical composition according to this invention to be administered to the patient and required for use in treatment or prophylaxis according to the present invention will vary with the route of administration, the nature and severity of the condition for which treatment or prophylaxis is required, the age, weight and
30 condition of the patient, concomitant medication and will be ultimately at the discretion of the attendant physician. In general, however, the SGLT2 inhibitor and partner drug according to this invention is included in the pharmaceutical composition or dosage form in an amount sufficient that by its administration the glycemic control in the patient to be treated is improved.

35

In the following preferred ranges of the amount of the SGLT2 inhibitor and partner drug to be employed in the pharmaceutical composition and the methods and uses according to this

invention are described. These ranges refer to the amounts to be administered per day with respect to an adult patient, in particular to a human being, for example of approximately 70 kg body weight, and can be adapted accordingly with regard to an administration 2, 3, 4 or more times daily and with regard to other routes of administration and with regard to the age of the patient.

Within the scope of the present invention, the pharmaceutical composition is preferably administered orally. Other forms of administration are possible and described hereinafter. Preferably the one or more dosage forms comprising the SGLT2 inhibitor and partner drug are oral or usually well known.

A pharmaceutical composition which is present as a separate or multiple dosage form, preferably as a kit of parts, is useful in combination therapy to flexibly suit the individual therapeutic needs of the patient.

According to a first embodiment a preferred kit of parts comprises a containment containing a dosage form comprising the SGLT2 inhibitor and partner drug and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

A further aspect of the present invention is a manufacture comprising the pharmaceutical composition being present as separate dosage forms according to the present invention and a label or package insert comprising instructions that the separate dosage forms are to be administered in combination or alternation.

According to a first embodiment a manufacture comprises (a) a pharmaceutical composition according to the present invention and (b) a label or package insert which comprises instructions that the medicament is to be administered.

The desired dose of the pharmaceutical composition according to this invention may conveniently be presented in a once daily or as divided dose administered at appropriate intervals, for example as two, three or more doses per day.

The pharmaceutical composition may be formulated for oral, rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual), transdermal, vaginal or parenteral (including intramuscular, subcutaneous and intravenous) administration in liquid or solid form or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. Oral administration is preferred. The formulations may, where appropriate, be conveniently presented in discrete dosage units and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the

step of bringing into association the active ingredient with one or more pharmaceutically acceptable carriers, like liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

- 5 The pharmaceutical composition may be formulated in the form of tablets, granules, fine granules, powders, capsules, caplets, soft capsules, pills, oral solutions, syrups, dry syrups, chewable tablets, troches, effervescent tablets, drops, suspension, fast dissolving tablets, oral fast-dispersing tablets, etc..
- 10 The pharmaceutical composition and the dosage forms preferably comprises one or more pharmaceutical acceptable carriers which must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. Examples of pharmaceutically acceptable carriers are known to the one skilled in the art.
- 15 Pharmaceutical compositions suitable for oral administration may conveniently be presented as discrete units such as capsules, including soft gelatin capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution, a suspension or as an emulsion, for example as syrups, elixirs or self-emulsifying
- 20 delivery systems (SEDDS). The active ingredients may also be presented as a bolus, electuary or paste. Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, disintegrants, or wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in the art. Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions,
- 25 syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, emulsifying agents, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), or preservatives.
- 30 The pharmaceutical composition according to the invention may also be formulated for parenteral administration (e.g. by injection, for example bolus injection or continuous infusion) and may be presented in unit dose form in ampoules, pre-filled syringes, small volume infusion or in multi-dose containers with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles,
- 35 and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredients may be in powder form, obtained by aseptic

isolation of sterile solid or by lyophilisation from solution, for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, pyrogen-free water, before use.

Pharmaceutical compositions suitable for rectal administration wherein the carrier is a solid are most preferably presented as unit dose suppositories. Suitable carriers include cocoa butter and other materials commonly used in the art, and the suppositories may be conveniently formed by admixture of the active compound(s) with the softened or melted carrier(s) followed by chilling and shaping in moulds.

The pharmaceutical compositions and methods according to this invention show advantageous effects in the treatment and prevention of those diseases and conditions as described hereinbefore. Advantageous effects may be seen for example with respect to efficacy, dosage strength, dosage frequency, pharmacodynamic properties, pharmacokinetic properties, fewer adverse effects, convenience, compliance, etc..

Methods for the manufacture of SGLT2 inhibitors according to this invention and of prodrugs thereof are known to the one skilled in the art. Advantageously, the compounds according to this invention can be prepared using synthetic methods as described in the literature, including patent applications as cited hereinbefore. Preferred methods of manufacture are described in the WO 2006/120208 and WO 2007/031548. With regard to compound (I.9) an advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2006/117359 which hereby is incorporated herein in its entirety.

The active ingredients may be present in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Pharmaceutically acceptable salts include, without being restricted thereto, such as salts of inorganic acid like hydrochloric acid, sulfuric acid and phosphoric acid; salts of organic carboxylic acid like oxalic acid, acetic acid, citric acid, malic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, succinic acid and glutamic acid and salts of organic sulfonic acid like methanesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. The salts can be formed by combining the compound and an acid in the appropriate amount and ratio in a solvent and decomposer. They can be also obtained by the cation or anion exchange from the form of other salts.

The active ingredients or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be present in the form of a solvate such as a hydrate or alcohol adduct.

Any of the above mentioned pharmaceutical compositions and methods within the scope of the invention may be tested by animal models known in the art. In the following, *in vivo*

experiments are described which are suitable to evaluate pharmacologically relevant properties of pharmaceutical compositions and methods according to this invention.

Pharmaceutical compositions and methods according to this invention can be tested in
5 genetically hyperinsulinemic or diabetic animals like db/db mice, ob/ob mice, Zucker Fatty (fa/fa) rats or Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats. In addition, they can be tested in animals with experimentally induced diabetes like HanWistar or Sprague Dawley rats pretreated with streptozotocin.

10 The effect on glycemic control according to this invention can be tested after single dosing in an oral glucose tolerance test in the animal models described hereinbefore. The time course of blood glucose is followed after an oral glucose challenge in overnight fasted animals. The pharmaceutical compositions according to the present invention significantly improve glucose excursion, for example compared to another monotherapy, as measured by reduction of
15 peak glucose concentrations or reduction of glucose AUC. In addition, after multiple dosing in the animal models described hereinbefore, the effect on glycemic control can be determined by measuring the HbA1c value in blood. The pharmaceutical compositions according to this invention significantly reduce HbA1c, for example compared to another monotherapy or compared to a dual-combination therapy.

20 The improved independence from insulin of the treatment according to this invention can be shown after single dosing in oral glucose tolerance tests in the animal models described hereinbefore. The time course of plasma insulin is followed after a glucose challenge in overnight fasted animals.

25 The increase in active GLP-1 levels by treatment according to this invention after single or multiple dosing can be determined by measuring those levels in the plasma of animal models described hereinbefore in either the fasting or postprandial state. Likewise, a reduction in glucagon levels in plasma can be measured under the same conditions.

30 The effect of a SGLT2 inhibitor and partner drug according to the present invention on beta-cell regeneration and neogenesis can be determined after multiple dosing in the animal models described hereinbefore by measuring the increase in pancreatic insulin content, or by measuring increased beta-cell mass by morphometric analysis after immunohistochemical
35 staining of pancreatic sections, or by measuring increased glucose-stimulated insulin secretion in isolated pancreatic islets.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Various modifications of the invention in addition to those described herein may become apparent to those skilled in the art from the present disclosure. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

5

All patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entireties.

Further embodiments, features and advantages of the present invention may become apparent from the following examples. The following examples serve to illustrate, by way of example, the principles of the invention without restricting it.

10

Examples

1. Mono-layer Tablet

5

Examples of the composition of mono-layer tablets for a SGLT-2 inhibitor of this invention (compound (I.9), or a crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) is shown in Tables 1.1 to 1.11.

10 Table 1.1: Examples of composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
Metformin Hydrochloride	500.0	84.76	850.0	85.0	1000.0	84.75
Corn starch	22.63	3.83	44.5	4.45	57.7	4.89
Copovidone	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
Magnesium stearate	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Propylene glycol	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
Iron oxide, black	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Iron oxide, red	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

Table 1.2: Examples of composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
Metformin Hydrochloride	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
Corn starch	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
Copovidone	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
Magnesium stearate	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
Iron oxide, black	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
Iron oxide, red	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

5 Table 1.3: Examples of composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
Metformin Hydrochloride	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
Corn starch	30.13	5.09	52.00	5.20	65.26	5.53
Copovidone	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50

- 47 -

Magnesium stearate	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Propylene glycol	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
Iron oxide, black	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Iron oxide, red	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

Table 1.4: Examples of composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
Metformin Hydrochloride	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
Corn starch	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
Copovidone	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
Magnesium stearate	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
Iron oxide, black	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
Iron oxide, red	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

Table 1.5: Examples of composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
Metformin Hydrochloride	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
Corn starch	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
Copovidone	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
Magnesium stearate	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
Iron oxide, black	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
Iron oxide, red	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

5

Table 1.6: Examples of composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
Metformin Hydrochloride	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
Corn starch	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
Copovidone	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00

- 49 -

Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
Magnesium stearate	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
Iron oxide, black	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
Iron oxide, red	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

Table 1.7: Examples of the composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
Metformin Hydrochloride	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
Corn starch	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
Copovidone	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
Magnesium stearate	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Propylene glycol	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
Iron oxide, black	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Iron oxide, red	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602,00		1016,00		1198,00	

Table 1.8: Examples of the composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
Metformin Hydrochloride	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
Corn starch	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
Copovidone	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
Magnesium stearate	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Propylene glycol	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.52	21.00	3.36	21.00	3.78	21.00
Iron oxide, black	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00
Iron oxide, red	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602,00		1016,00		1198,00	

5

Table 1.9: Examples of the composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets with MCC

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
Metformin Hydrochloride	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
Microcrystalline cellulose	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85

- 51 -

Copovidone	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
Magnesium stearate	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Propylene glycol	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
Iron oxide, black	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Iron oxide, red	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

Table 1.10: Examples of the composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets with MCC

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
Metformin Hydrochloride	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
Microcrystalline cellulose	22.63	3.83	44.50	4.45	57.70	4.89
Copovidone	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
Magnesium stearate	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
Total Mass (tablet core)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
Hypromellose 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Propylene glycol	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
Talc	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
Titanium dioxide	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
Iron oxide, black	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Iron oxide, red	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
Total Mass (film-coat)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
Total Mass (coated tablet)	602.00		1016.00		1198.00	

Table 1.11: Examples of composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl FDC Mono-layer
Tablets

Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg			
Material	mg/tablet (Sum)		
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	5.000 mg	5.000 mg	5.000 mg
Metformin HCl, milled	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
Corn starch, undried	30.130 mg	54.721 mg	65.260 mg
Copovidone	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
Water, purified*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg
Colloidal Anhydrous Silica	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
Magnesium stearate	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
Total (core)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
Hypromellose 2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
Macrogol 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
Titanium dioxide	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
Talc	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
Iron oxide, black	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
Iron oxide, red	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
Water, purified *	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
Total (film coated tablet)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
* Removed during processing, does not appear in the final product.			
<u>Name of colours: (or shift of colours between dose strengths)</u>	pale grayish brown to pale grayish ruby	pinkish white	dark grayish brown to dark grayish ruby

5

Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg			
Material	mg/tablet (Sum)		
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	12.500 mg	12.500 mg	12.500 mg
Metformin HCl, milled	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
Corn starch, undried	22.630 mg	47.221 mg	57.760 mg
Copovidone	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
Water, purified*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg

Colloidal Anhydrous Silica	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
Magnesium stearate	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
Total (core)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
Hypromellose 2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
Macrogol 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
Titanium dioxide	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
Talc	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
Iron oxide, black	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
Iron oxide, red	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
Water, purified *	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
Total (film coated tablet)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
* Removed during processing, does not appear in the final product.			
<u>Name of colours: (or shift of colours between dose strengths)</u>	pale grayish brown to pale grayish ruby	pinkish white	dark grayish brown to dark grayish ruby

Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg			
Material	5/500	5/850	5/1000
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	0.85%	0.50%	0.42%
Metformin HCl, milled	84.75%	84.75%	84.75%
Corn starch, undried	5.11%	5.46%	5.53%
Copovidone	8.00%	8.00%	8.00%
Water, purified*			
Colloidal Anhydrous Silica	0.50%	0.50%	0.50%
Magnesium stearate	0.80%	0.80%	0.80%
Total (core)	100.00%	100.00%	100.00%
Hypromellose 2910	50.00%	50.00%	50.00%
Macrogol 400	5.00%	5.00%	5.00%
Titanium dioxide	24.00%	24.80%	21.00%
Talc	20.00%	20.00%	20.00%
Iron oxide, black	0.50%	0.10%	2.00%
Iron oxide, red	0.50%	0.10%	2.00%
Water, purified *			
Total (film coated tablet)	100.00%	100.00%	100.00%
* Removed during processing, does not appear in the final product.			

Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg			
Material	12.5/500	12.5/850	12.5/1000
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)	2.12%	1.25%	1.06%
Metformin HCl, milled	84.75%	84.75%	84.75%
Corn starch, undried	3.84%	4.71%	4.89%
Copovidone	8.00%	8.00%	8.00%
Water, purified*			
Colloidal Anhydrous Silica	0.50%	0.50%	0.50%
Magnesium stearate	0.80%	0.80%	0.80%
Total (core)	100.00%	100.00%	100.00%
Hypromellose 2910	50.00%	50.00%	50.00%
Macrogol 400	5.00%	5.00%	5.00%
Titanium dioxide	24.00%	24.80%	21.00%
Talc	20.00%	20.00%	20.00%
Iron oxide, black	0.50%	0.10%	2.00%
Iron oxide, red	0.50%	0.10%	2.00%
Water, purified *			
Total (film coated tablet)	100.00%	100.00%	100.00%
* Removed during processing, does not appear in the final product.			

A broad dose range of SGLT-2 inhibitor, e.g. 1.25, 5 or 12.5 mg, could be used, in which case the amount of binder corn starch or microcrystalline cellulose is adjusted. Instead of corn starch, microcrystalline cellulose could be used. In the further description of the manufacturing procedure only corn starch is described.

Manufacturing procedure (Mono-layer tablets):

SGLT-2 inhibitor of this invention (e.g. compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC mono-layer tablets are produced by a fluid-bed granulation process and a conventional tableting process with a rotary press. Metformin HCl and corn starch, the SGLT-2 inhibitor is either added as powder and premixed before fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64 and purified water, or directly dispersed in the "granulation liquid". Alternatively, the SGLT-2 inhibitor is added as powder together with metformin-HCl and corn starch to the fluid bed granulator. After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is

42

sieved with a suitable screen. The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant. The final mixture is compressed into tablets using a conventional rotary tablet press.

- 5 The tablet cores may be film-coated by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments black, red, yellow iron oxide and mixture of red/yellow/black and titanium dioxide.

Narrative more specific description of the preferred manufacturing process for the mono-
10 layer tablets:

a) Metformin HCl and corn starch are sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before dispensing.

b) Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) and finally copolyvidon are dissolved resp. dispersed in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to
15 produce the "Granulation Liquid".

c) Metformin HCl and corn starch are sucked into a chamber of a suitable fluid-bed granulator and preheated up to a product temperature target of approx. 36°C. Preheating is optionally. Alternatively, the compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) and metformin-HCl and corn starch are sucked into a chamber of suitable fluid-bed granulator.

20 d) Immediately after the product temperature target is reached, the "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.

e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at approx. 70 C inlet air temperature until the desired LOD value (i.e. 1 – 3 %, for example 0.8-2%) is reached.

25 f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.

g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be pre-sieved with a small portion of the sieved granulate through a 0.8 mm-screen before use.

h) Magnesium stearate is passed through a 0.8 mm sieve and added into the granulate.

30 Subsequently the "Final Blend" is produced by final blending in the free-fall blender.

i) The "Final Blend" is compressed into tablets with a rotary press.

j) Titanium dioxide, polyethylene glycol or propylene glycol and iron oxide (yellow, red, black or mixture thereof) are dispersed in purified water with a high shear homo-mixer. Then, hypromellose and talc are added and dispersed with a homo-mixer and propeller mixer at
35 ambient temperature to produce the "Coating Suspension".

k) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

5 Narrative more specific description of an alternative manufacturing process for the mono-layer tablets:

a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before weighing.
b) copolyvidon are dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"

10 c) is added into the container, then blended with metformin HCl and corn starch in the fluid-bed granulator.

d) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.

15 e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 1 - 3 %, for example 0.8-2%), in case the LOD is more than 2 %.

f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.

g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.

20 h) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently the "Final Blend" is produced by final blending in the blender.

i) The "Final Blend" is compressed into tablets with a rotary press.

25 j) Hypromellose and polyethylene glycol or propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer. Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, red and/or black and mixture thereof) are dispersed in purified water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "Coating Suspension".

30 k) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

2. Bi-layer Tablet

35 Examples of the composition of bi-layer tablets for a SGLT-2 inhibitor of this invention (compound (I.9), or a crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) is shown in Table 2.

Table 2: Examples of the composition of SGLT-2 inhibitor + Metformin HCl Bi-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg			Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
SGLT-2 inhibitor-portion:	(300)	(300)	(400)	(325)	(325)	(425)
compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9))	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00
Lactose monohydrate	165.50	165.50	165.50	181.25	181.25	181.25
Cellulose microcrystalline	125.00	125.00	125.00	131.25	131.25	131.25
Hydroxypropylcellulose	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
Croscarmellose sodium	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
Colloidal silicium dioxide	0.50	0.50	0.50	0.025	0.625	0.625
Magnesium stearate	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
Metformin HCl-portion:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
Metformin Hydrochloride	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
Corn starch	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
Copovidone	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
Magnesium stearate	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
Total Mass (tablet core)	870,0	1269,0	1540,0	895,0	1494,0	1565,0
Hypromellose 2910	7.00	9.00	10.00	7.00	9.00	10.00
Propylene glycol	0.70	0.90	1.00	0.70	0.90	1.00
Talc	2.80	3.60	4.00	2.80	3.60	4.00
Titanium dioxide	3.22	4.14	4.60	3.22	4.14	4.60
Iron oxide, black	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
Iron oxide, red	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
Total Mass (film-coat)	14.00	18.000	20.000	14.00	18.000	20.000
Total Mass (coated tablet)	684.00	1087.00	1260.00	709.00	1112.00	1285.00

A broad dose range of SGLT-2 inhibitor, eg. 1.25, 5 or 12.5 mg, could be used, in which case
5 the amount of binder corn starch or microcrystalline cellulose is adjusted. Instead of corn

starch, microcrystalline cellulose could be used. In the further description of the manufacturing procedure only corn starch is described.

5 Manufacturing procedure (Bi-layer tablets):

SGLT-2 inhibitor of this invention (e.g. compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC bi-layer tablets are produced by a high-shear wet granulation process (for SGLT-2 inhibitor-granulate), a fluid-bed granulation process (for metformin HCl-granulate), and bi-layer tableting process with a multi-layer rotary press.

10

SGLT-2 inhibitor-granulate: By using a high-shear granulator the active SGLT-2 inhibitor.

The overall manufacturing process consisted of following steps:

1) Screen hydroxypropyl cellulose (HPC)

15

2) Add the intra-granular microcrystalline cellulose portion. SGLT-2 inhibitor, lactose, HPC and croscarmellose sodium to the granulator

3) Granulate the blend with water.

20

4) Dry the granulate in Fluid bed drier: less than 1.5 % LOD

5) Mill the granulation into the blender container

- Quadro mill
- Quadro mill screen - 18 mesh.

25

6) Screen the following onto milled granulation in the container of a tumble blender

- Premix of the colloidal silicon dioxide with a portion of the extra-granular microcrystalline cellulose screened through 20-25 mesh.
- Remainder of the extra-granular microcrystalline cellulose and blend.

30

7) Premix the magnesium stearate with a portion of the blended granulation, screen (18 mesh) onto the remainder of the granulation in the blender.

Subsequently the "**Final Blend A**" is produced by final blending in a suitable blender.

35

74

Metformin HCl-granulate: Metformin HCl and corn starch, fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64) and purified water. Alternatively, the SGLT-2 inhibitor is added as powder together with metformin-HCl and corn starch to the fluid bed granulator. After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is sieved with a suitable screen. The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant.

Narrative more specific description of the manufacturing process for the Metformin HCl-granulate:

- 10 a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before weighing.
- b) Copolyvidon is dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"
- c) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.
- 15 d) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 0.8 - 2 %, for example 1 - 2 %), in case the LOD is more than 2 %.
- e) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.
- f) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.
- 20 g) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently the "**Final Blend B**" is produced by final blending in the blender.

The "**Final Blend A**" and "**Final Blend B**" are compressed into bi-layer tablets using a multi-layer rotary press. The tablet cores may be film-coated by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, polyethylene glycol or propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow, red, black iron oxide and mixture thereof and titanium dioxide.

Narrative more specific description of the manufacturing process for the film-coating:

- 30 a) Hypromellose and polyethylene glycol or propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer. Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, red or yellow and red) are dispersed in purified water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "Coating Suspension".
- 35 b) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

3. Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablet

5 Examples of the composition of Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablets for a SGLT-2 inhibitor of this invention (compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) is shown in Table 3.

Table 3: Examples of the composition of compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of
10 compound (I.9)) + Metformin HCl FDC Tablet-in-Tablet or Bull's Eye Tablets

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg			Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
SGLT-2 inhibitor-portion:	(100)	(100)	(100)	(125)	(125)	(125)
compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9))	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00
Lactose monohydrate	65.50	65.50	65.50	81.25	81.25	81.25
Cellulose microcrystalline	25.00	25.00	25.00	31.25	31.25	31.25
Hydroxypropylcellulose	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
Croscarmellose sodium	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
Colloidal silicium dioxide	0.50	0.50	0.50	0.025	0.625	0.625
Magnesium stearate	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
Metformin HCl-portion:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
Metformin Hydrochloride	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
Corn starch	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
Copovidone	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
Colloidal Anhydrous Silica	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
Magnesium stearate	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
Total Mass (tablet core)	670	1069	1240	695	1094,00	1265,00
Hypromellose 2910	6.00	8.00	9.00	6.00	8.00	9.00
Propylene glycol	0.60	0.80	0.90	0.60	0.80	0.90
Talc	2.40	3.20	3.60	2.40	3.20	3.60

98

Titanium dioxide	2.76	3.68	4.14	2.76	3.68	4.14
Iron oxide, black	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
Iron oxide, red	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
Total Mass (film-coat)	12.00	16.000	18.000	12.00	16.000	18.000
Total Mass (coated tablet)	682.00	1085.00	1258.00	707.00	1110.00	1283.00

A broad dose range of SGLT-2 inhibitor, eg. 1.25, 5 or 12.5 mg, could be used, in which case the amount of binder corn starch or microcrystalline cellulose is adjusted. Instead of corn starch, microcrystalline cellulose could be used. In the further description of the manufacturing procedure only corn starch is described.

Manufacturing procedure (Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablet):

SGLT-2 inhibitor of this invention (e.g. compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablets are produced by a high-shear wet granulation process (for SGLT-2 inhibitor-granulate), a rotary press (for SGLT-2 inhibitor core-tablet), a fluid-bed granulation process (for metformin HCl-granulate), and press-coating process with a press-coater.

SGLT-2 inhibitor-granulate: By using a high-shear granulator the active SGLT-2 inhibitor.

The overall manufacturing process consisted of following steps:

- 1) Screen hydroxypropyl cellulose (HPC)
- 2) Add the intra-granular microcrystalline cellulose portion. SGLT-2 inhibitor, lactose, HPC and croscarmellose sodium to the granulator
- 3) Granulate the blend with water.
- 4) Dry the granulate in Fluid bed drier: less than 1.5 % LOD
- 5) Mill the granulation into the blender container
 - Quadro mill with screen - 18 mesh.
- 6) Screen the following onto milled granulation in the container of a tumble blender
 - Premix of the colloidal silicon dioxide with a portion of the extra-granular microcrystalline cellulose screened through 20-25 mesh.
 - Remainder of the extra-granular microcrystalline cellulose and blend.

7) Premix the magnesium stearate with a portion of the blended granulation, screen (18 mesh) onto the remainder of the granulation in the blender.

5 Subsequently the "Final Blend" is produced by final blending in the free-fall blender.

8.) The "Final Blend" of the SGLT-2 inhibitor is compressed into tablets with a rotary press.

10 **Metformin HCl-granulate:** Metformin HCl and corn starch, fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64) and purified water. Alternatively, the SGLT-2 inhibitor is added as powder together with metformin-HCl and corn starch to the fluid bed granulator. After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is sieved with a suitable screen. The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant.

15 Narrative more specific description of the manufacturing process for the Metformin HCl-granulate:

a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before weighing.

b) Copolyvidon is dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"

20 d) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.

e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 0.8 - 2 %, for example 1 - 2 %), in case the LOD is more than 2 %.

f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.

25 g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.

h) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently "**Metformin HCl-granulate**" (Final Blend) is produced by final blending in the blender.

30

The "**SGLT-2 inhibitor core-tablets**" and "**Metformin HCl-granulate**" are compressed into Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablets using a press-coater. The difference between the Tablet-in-Tablet and Bull's eye tablet is the position of the core tablet.

35 Narrative more specific description of the manufacturing process for the Tablet-in-Tablet:

a) Fill a half of Metformin HCl-granulate in a die.

- b) Place a compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) core-tablet on the surface of Metformin HCl-granulate.
- c) Cover the core-tablet with second half of Metformin HCl-granulate, then compressed into the tablet (Tablet-in-Tablet).

5

Narrative more specific description of the manufacturing process for the Bull's eye tablets:

- a) Fill Metformin HCl-granulate in a die.
- b) Place the compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) core-tablet on the Metformin HCl-granulate in the die, then compressed into the tablet (Bull's eye tablet).

10

The tablets may be film-coated by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, polyethylene glycol or propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow, red, black iron oxide and mixture thereof and titanium dioxide.

15

Narrative more specific description of the manufacturing process for the film-coating:

- a) Hypromellose and polyethylene glycol or propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer. Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, red, black or mixture thereof) are dispersed in purified water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "Coating Suspension".
- b) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

25

4. SGLT-2 inhibitor—Drug Layering on Metformin HCl Tablet (film-coating for drug-loading)

30

Examples of the composition of a SGLT-2 inhibitor of this invention (Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) which are prepared by drug loading by film-coating on the Metformin HCl Tablet is shown in Table 4.

Table 4: Examples of the composition of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + Metformin HCl FDC SGLT-2 inhibitor-Coating on Metformin HCl Tablet

Ingredient	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]
Metformin HCl-portion:	(570)	(969)	(1140)
Metformin Hydrochloride	500.0	850.0	1000.0
Corn starch	15.0	25.5	30.0
Copovidone	47.5	80.57	95.0
Colloidal Anhydrous Silica	2.5	4.25	5.0
Magnesium stearate	5.0	8.5	10.0
Total Mass (tablet core)	570	969	1140
Seal-coat (seal-coating):	(12)	(16)	(18)
Hypromellose 2910	6.00	8.00	9.00
Propylene glycol	0.60	0.80	0.90
Talc	2.22	2.96	3.33
Titanium dioxide	3.00	4.00	4.50
Iron oxide, black	0.15	0.20	0.225
Iron oxide, red	0.03	0.04	0.045
Drug-layer (drug-loading):	(32.5)	(32.5)	(32.5)
Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9))	12.50	12.50	12.50
Hypromellose 2910	18.00	18.00	18.00
Propylene glycol	2.00	2.00	2.00
Over-coat (over-coating):	(12)	(16)	(18)
Hypromellose 2910	6.00	8.00	9.00
Propylene glycol	0.60	0.80	0.90
Talc	2.22	2.96	3.33
Titanium dioxide	3.00	4.00	4.50
Iron oxide, black	0.15	0.20	0.225
Iron oxide, red	0.03	0.04	0.045

92

Total Mass (film-coat)	44.5	48.5	50.5
Total Mass (coated tablet)	614.5	1017.5	1190.5

A broad dose range of SGLT-2 inhibitor, eg. 1.25, 5 or 12.5 mg, could be used, in which case the amount of binder corn starch or microcrystalline cellulose is adjusted. Instead of corn starch, microcrystalline cellulose could be used. In the further description of the manufacturing procedure only corn starch is described.

Manufacturing procedure (SGLT-2 inhibitor-drug layering by film-coating on Metformin HCl Tablet):

SGLT-2 inhibitor (e.g. Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) + metformin HCl FDC with drug coating is produced by a fluid-bed granulation process, a conventional tableting process, and film-coating process with three steps: seal-coating, drug-loading and over-coating. The over-coating may be able to be skipped by combining with the drug-loading, if the stability is acceptable.

Metformin HCl Tablets: Metformin HCl and corn starch, fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64) and purified water. Alternatively, the SGLT-2 inhibitor is added as powder together with metfomin-HCl and corn starch to the fluid bed granulator. After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is sieved with a suitable screen. The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant. The final blend is compressed into the tablets with a conventional rotary press.

Narrative more specific description of the manufacturing process for the Metformin HCl-granulate:

- a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to1 mm before weighing.
- b) Copolyvidon is dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"
- d) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.
- e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 0.8 – 2 %, for example 1 – 2 %), in case the LOD is more than 2 %.
- f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.
- g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.

h) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently "Final Blend" is produced by final blending in the blender.

i) The "Final Blend" is compressed into the tablets with a conventional rotary press.

- 5 **Film-coating:** The tablets are film-coated by (1) **seal-coating:** by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, polyethylene glycol (Macrogol, especially Macrogol 400, 6000 or 8000) as plasticizer, propylene glycol as alternativ plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow iron oxide and/or red iron oxide or mixtures with iron oxide black and titanium dioxide, (2) **drug-loading:** by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, polyethylene glycol or propylene glycol as plasticizer, compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) as drug substance and (3) **over-coating:** by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, polyethylene glycol or propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow iron oxide and/or red and /or black iron oxide and titanium dioxide,

Narrative more specific description of the manufacturing process for the film-coating with a coating machine:

- 20 a) Hypromellose and polyethylene glycol or propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer. Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, red, black or yellow and red and black and mixture thereof) are dispersed in purified water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "**Coating Suspension**" for "seal-coating" and "over-coating".
- 25 b) Hypromellose, polyethylene glycol or propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer. Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (active drug) is added into the hypromellose solution, then dispersed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "**Drug Suspension**" for "drug-loading".
- 30 c) The Metformin HCl tablets are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to form the "**seal-coat**". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.
- d) Following the seal-coating, the "Drug Suspension" is applied to the surface of the Metformin HCl tablets to form the "**drug layer**" (drug loading). The "Drug Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.
- 35 The coating end point can be determined by available PAT (Process Analysis Technology).
- e) After drug loading the "Coating Suspension" is applied to the compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) drug-loaded tablets to form the "**over-coat**" and to produce the

“Film-coated Tablets”. The “Coating Suspension” should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

Product Description:

- 5 The product description of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) + Metformin HCl FDC mono-layer tablets (tablet core and film-coated tablets) is shown in Table 8 and Table 9, respectively.

Table 8a: Product Description of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets (Tablet Core)

Items	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg		
	5 or 12.5 / 500	5 or 12.5 / 850	5 or 12.5 / 1000
Tablet shape	Oval, biconvex	Oval, biconvex	Oval, biconvex
Core tablet size [mm]	16.2 x 8.5	19.1 x 9.3	21.0 x 9.6
Color	white		
Weight	590	1000	1180
Crushing strength [N], (Mean)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
Disintegration time [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Friability [%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

Table 8b: Product Description of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets (Tablet Core)

Items	Dose Strength (SGLT-2 inhibitor / metformin HCl), mg		
	5 or 12.5 / 500	5 or 12.5 / 850	5 or 12.5 / 1000
Tablet shape	Oval, biconvex	Oval, biconvex	Oval, biconvex
Core tablet size [mm]	16.2 x 8.5	19.1 x 9.3	21.0 x 9.6
Color	white		
Weight	590	1003	1180
Crushing strength [N], (Mean)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
Disintegration time [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Friability [%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

Table 9a: Product Description of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets (Coated)

Items	Dose Strength (SGLT-2 / metformin HCl), mg		
	5 or 12.5 / 500	5 or 12.5 / 850	5 or 12.5 / 1000
Color	yellow/red/black mixtures or red/black mixtures	yellow/red/black mixtures or red/black mixtures	yellow/red/black mixtures or red/black mixtures
Weight	602	1016	1198
Crushing strength [N] (Mean)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
Disintegration time [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

5 Table 9b: Product Description of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets (Coated)

Items	Dose Strength (SGLT-2 / metformin HCl), mg		
	5 or 12.5 / 500	5 or 12.5 / 850	5 or 12.5 / 1000
Color	red/black mixtures	red/black mixtures	red/black mixtures
Weight	602	1020	1199
Crushing strength [N] (Mean)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
Disintegration time [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

Stability Data:

10 Stability data of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) + Metformin HCl FDC mono-layer tablets (Table 1.1 and 1.7) is shown in the following tables.

12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2

Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total		< 0.2

12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle, open
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

5

12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle, with NaCL
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		1.0

Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	1.0

1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total		< 0.2

1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

5

1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle, open
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2

88

Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle, with NaCL
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		1.0
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	1.0

Stability Data:

- 5 Stability data of Compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) + Metformin HCl FDC mono-layer tablets (Table 1.9 and 1.10) is shown in the following tables.

12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total		< 0.2

12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle, open
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

5 12.5+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle, with NaCL
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) (%)		1.3
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	1.3

82.

1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total		< 0.2

1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

5 1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	40°C glass bottle, open
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) (%)		< 0.2
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	< 0.2

1.25+500 mg tablets

Test parameter	Initial	60°C glass bottle, with NaCL
		8 W
Degradation compound (I.9), or crystalline form (I.9X) of compound (I.9)) (%)		1.6
Degradation Metformin (%)	< 0.2	< 0.2
Total	< 0.2	1.6

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising a SGLT-2 inhibitor, a partner drug, and one or more pharmaceutical excipients.
- 5 2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the partner drug is selected from the group consisting of biguanides including metformin, such as metformin hydrochloride.
- 10 3. The pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, wherein the SGLT-2 inhibitor is present in a dosage range from about 0.5 mg to about 50 mg, particularly from about 1 mg to about 25 mg.
4. The pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the SGLT-2 inhibitor is
15 present in a dosage strength of 0.5, 1, 1.25, 2.5, 5, 10 or 12.5 mg.
5. The pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the SGLT-2 inhibitor is present in a dosage strength of 5mg or 12.5 mg.
- 20 6. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 5, wherein the partner drug is metformin hydrochloride.
7. The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein metformin hydrochloride is present in a dosage range from about 100 mg to about 1500 mg.
- 25 8. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein metformin hydrochloride is present in a dosage strength of 500 mg, 850 mg or 1000 mg.
9. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 8, wherein the
30 excipients are selected from the group consisting of one or more fillers including microcrystalline cellulose (MCC); D-mannitol, corn starch and pregelatinized starch; a binder including copovidone; a lubricant including magnesium stearate or sodium stearyl fumarate; and a glidant including colloidal anhydrous silica.
- 35 10. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 9 comprising copovidone as binder.

11. The pharmaceutical composition according to claim 10, further comprising one or more of the following: the filler corn starch, the lubricant magnesium stearate or sodium stearyl fumarate and the glidant colloidal anhydrous silica.
- 5 12. The pharmaceutical composition according to claim 10, further comprising one or more of the following: the filler microcrystalline cellulose, the lubricant magnesium stearate or sodium stearyl fumarate and the glidant colloidal anhydrous silica.
- 10 13. The pharmaceutical composition according to claim 10, further comprising one or more of the following: the filler microcrystalline cellulose, the lubricant sodium stearyl fumarate and the glidant colloidal anhydrous silica.
14. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 13 in the dosage form of a tablet.
- 15 15. The pharmaceutical composition according to claim 14, wherein the tablet is selected from a mono-layer tablet, a bi-layer tablet, a press-coated tablet (including a tablet-in-tablet and a Bull's eye tablet), and a tablet which is film-coated for drug-loading.
- 20 16. The pharmaceutical composition according to claim 14 or 15, wherein the tablet comprises a film-coat.
- 25 17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the film-coat comprises a film-coating agent, such as e.g. hypromellose; a plasticizer, such as e.g. propylene glycol or polyethylene glycol; optionally a glidant, such as e.g. talc, and optionally one or more pigments, such as e.g. titanium dioxide, iron oxide red and/or iron oxide yellow and/or iron oxide black and mixture thereof.
- 30 18. The pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, in which the pharmaceutical composition is a mono-layer tablet, wherein one or more of the following may apply:
- the percentage of metformin hydrochloride is about 84 % by weight of total tablet core,
 - the percentage of SGLT-2 inhibitor is about 0.1 % - 2.5 % by weight of total tablet core,
 - the tablet crushing strength is higher than or equal 100 N,
 - 35 - the tablet friability is lower than or equal 0.5 %,
 - the tablet core weight is from about 550 to about 1180 mg, and
 - the tablet disintegration time is lower than or equal 15 min.

19. The pharmaceutical composition according to any of the claims 14 to 18, which is an immediate release dosage form, characterized in that in a dissolution test after 45 minutes at least 75 % by weight of each of the SGLT-2 inhibitor and partner drug is dissolved.

5

20. A pharmaceutical dosage form comprising a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19.

21. The pharmaceutical dosage form according to the claim 20 characterized in that it is a solid pharmaceutical dosage form capsule or a tablet.

10

22. The pharmaceutical dosage form according to the claim 20 or 21 comprising the SGLT-2 inhibitor in an amount from about 0.5 mg to about 50 mg, particularly from about 1 mg to about 25 mg.

15

23. The pharmaceutical dosage form according to claim 20, 21 or 22 comprising metformin hydrochloride in an amount from about 100 mg to about 1500 mg.

24. Method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

20

25

25. Method for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

30

26. Method for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a

35

pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

27. Method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, diabetic foot, arteriosclerosis, myocardial infarction, acute coronary syndrome, unstable angina pectoris, stable angina pectoris, stroke, peripheral arterial occlusive disease, cardiomyopathy, heart failure, heart rhythm disorders and vascular restenosis, in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

28. Method for reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

29. Method for preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

30. Method for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

31. Method for maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to one or more of the claims 1 to 19 or a pharmaceutical dosage form according to one or more of the claims 20 to 23 is administered the patient.

32. Use of a SGLT2 inhibitor for the manufacture of a medicament for use in a method according to one or more of the claims 24 to 31.

5 33. Use of a biguanide, including metformin or metformin hydrochloride, for the manufacture of a medicament for use in a method according to one or more of the claims 24 to 31.

10 34. Use of a pharmaceutical composition according to one of the claims 1 to 19 for the manufacture of a medicament for

- preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome; or
- 15 - improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c; or
- preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus; or
- 20 - preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease; or
- reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in
- 25 body weight; or
- preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion; or
- 30 - for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat; or
- maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance;
- in a patient in need thereof.

35 35. Method according to one of the claims 24 to 31 or use according to one of the claims 32 to 34 wherein the patient is an individual diagnosed of one or more of the conditions

selected from the group consisting of overweight, obesity, visceral obesity and abdominal obesity.

36. Method according to one of the claims 24 to 31 or use according to one of the claims 32 to 34 wherein the patient is an individual who shows one, two or more of the following conditions:

(a) a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 110 mg/dL, in particular greater than 125 mg/dL;

(b) a postprandial plasma glucose equal to or greater than 140 mg/dL;

10 (c) an HbA1c value equal to or greater than 6.5 %, in particular equal to or greater than 7.0 %.

37. Method according to one of the claims 24 to 31 or use according to one of the claims 32 to 34 wherein the patient is an individual wherein one, two, three or more of the following conditions are present:

(a) obesity, visceral obesity and/or abdominal obesity,

(b) triglyceride blood level ≥ 150 mg/dL,

(c) HDL-cholesterol blood level < 40 mg/dL in female patients and < 50 mg/dL in male patients,

20 (d) a systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and a diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg,

(e) a fasting blood glucose level ≥ 110 mg/dL.

38. Method according to one of the claims 24 to 31 or use according to one of the claims 32 to 34 wherein the patient has insufficient glycemic control despite diet and exercise or despite monotherapy with an antidiabetic agent, in particular with metformin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/064619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K31/155 A61K45/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/099836 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ELLSWORTH BRUCE [US]; WASHBURN WILLIAM N) 4 December 2003 (2003-12-04)	1,2,6,9, 14,15, 20,21, 24-38
Y	page 7, lines 11-27; claims 1,5,7 page 22, line 13 - page 23, line 6 page 21, lines 3-6 page 26, line 16 - line 29	3-8, 10-13, 16-19
X	WO 2008/055940 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MANUC) 15 May 2008 (2008-05-15)	1,2, 9-15,20, 21,24-38
Y	page 7, line 29 - page 8, line 25; claims 1,2,12; examples A,B page 11, line 15 - page 21, line 25 ----- -/--	3-8, 16-19, 22,23
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 January 2011		Date of mailing of the international search report 20/01/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bochelen, Damien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/064619

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/128761 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; DUGI) 15 November 2007 (2007-11-15)	1, 14, 15, 20, 21, 24-38
Y	example 15	22, 23
X	WO 2008/116179 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB [US]; BINDRA DILBIR S [US]; DALI MANDAR V [US]; P) 25 September 2008 (2008-09-25)	1, 2, 9-17, 20, 21, 24-38
Y	paragraph [0012] - paragraph [0014]; examples 7-11	3-8, 18, 19, 22, 23
	paragraphs [0074] - [0076], [0079] - [0081]	
	paragraphs [0171] - [0172]	
X	HUSSEY ELIZABETH K ET AL: "Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remogliflozin Etabonate (SGLT2 Inhibitor) and Metformin When Co-Administered in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 58, no. Suppl. 1, 9 June 2009 (2009-06-09), page A157, XP009136671, ISSN: 0012-1797	1, 2, 20, 21, 24-38
	* abstract	
Y	WO 2008/101943 A1 (GUIDOTTI & C SPA LABOR [IT]; VALLERI MAURIZIO [IT]) 28 August 2008 (2008-08-28)	10-13
	page 4, line 12 - page 5, line 12; examples 1-10	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/064619

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099836	A1	04-12-2003	AR 040032 A1	09-03-2005
			AT 353334 T	15-02-2007
			AU 2003237886 A1	12-12-2003
			BR 0311323 A	15-03-2005
			CA 2486539 A1	04-12-2003
			CN 1653075 A	10-08-2005
			CN 101092409 A	26-12-2007
			CN 101628905 A	20-01-2010
			DE 60311649 T2	22-11-2007
			DK 1506211 T3	10-04-2007
			EP 1506211 A1	16-02-2005
			ES 2280759 T3	16-09-2007
			HK 1068214 A1	24-08-2007
			HR 20041084 A2	30-06-2005
			IS 7529 A	16-11-2004
			JP 2005531588 T	20-10-2005
			JP 2009275050 A	26-11-2009
			KR 20050004161 A	12-01-2005
			MX 249731 B	01-10-2007
			NO 329107 B1	23-08-2010
			NZ 536605 A	31-05-2007
			PT 1506211 E	30-04-2007
			RU 2337916 C2	10-11-2008
			TW 200404813 A	01-04-2004
			UA 77306 C2	15-03-2005
			US 2002137903 A1	26-09-2002
			YU 99204 A	15-12-2006
			ZA 200409295 A	22-02-2006
WO 2008055940	A2	15-05-2008	AR 063627 A1	04-02-2009
			AU 2007316613 A1	15-05-2008
			CA 2669043 A1	15-05-2008
			CL 32272007 A1	04-07-2008
			CN 101534815 A	16-09-2009
			CO 6190509 A2	19-08-2010
			EA 200900626 A1	30-12-2009
			EP 2081569 A2	29-07-2009
			JP 2010509283 T	25-03-2010
			KR 20090089387 A	21-08-2009
			US 2010298243 A1	25-11-2010
			ZA 200902084 A	28-07-2010
WO 2007128761	A2	15-11-2007	AR 060757 A1	10-07-2008
			AU 2007247141 A1	15-11-2007
			CA 2651019 A1	15-11-2007
			CN 101460173 A	17-06-2009
WO 2007128761	A2		EA 200802204 A1	28-04-2009
			EC SP088866 A	30-12-2008
			EP 2015754 A2	21-01-2009
			JP 2009535381 T	01-10-2009
			JP 2010159305 A	22-07-2010
			KR 20090021152 A	27-02-2009
			PE 02512008 A1	25-04-2008
			US 2007281940 A1	06-12-2007
			UY 30321 A1	02-01-2008
			ZA 200808282 A	26-08-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/064619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008116179 A1	25-09-2008	AR 065809 A1	01-07-2009
		AU 2008228714 A1	25-09-2008
		CA 2681526 A1	25-09-2008
		CN 101686988 A	31-03-2010
		EA 200901277 A1	26-02-2010
		EP 2139494 A1	06-01-2010
		JP 2010522244 T	01-07-2010
		KR 20090123964 A	02-12-2009
		PE 01852009 A1	28-02-2009
		US 2008234366 A1	25-09-2008
WO 2008101943 A1	28-08-2008	NONE	

82

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

5 Campo Técnico de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones en dosis fijas de un fármaco inhibidor de SGLT-2 y de un fármaco acompañante, procedimientos para la preparación de las mismas y su utilización para tratar determinadas enfermedades.

- 10 En un aspecto más detallado, la presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas orales para una combinación en dosis fija (FDC, por sus siglas en inglés "fixed dose combination") de un determinado fármaco inhibidor de SGLT-2 y de un determinado fármaco acompañante. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de tal forma de dosificación farmacéutica. Además
- 15 la invención se refiere al uso de la composición farmacéutica y de la forma de dosificación farmacéutica en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y afecciones seleccionadas, en particular de una o más afecciones seleccionadas de: diabetes sacarina de tipo 1, diabetes sacarina de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, glucemia en ayunas alterada e hiperglucemia entre otras. Además, la
- 20 presente invención se refiere a métodos de tratamiento y/o prevención de tales enfermedades y afecciones, en los que se administra una composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, a un paciente con necesidad de la misma.

25 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor que, debido a la alta frecuencia de las complicaciones, conduce a una reducción significativa de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, la diabetes de tipo 2 es, en la actualidad, la causa más

30 frecuente de la pérdida de visión de aparición en la vida adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de la diabetes de tipo 2 está asociada a un aumento de dos a cinco veces del riesgo de enfermedad cardiovascular.

- Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los
- 35 pacientes con diabetes de tipo 2 finalmente no responden al tratamiento oral y se

hacen dependientes de insulina, necesitando inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de la glucosa.

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

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

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

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

Los inhibidores de SGLT2 representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2. En la técnica anterior, se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, como inhibidores de SGLT2, por ejemplo en las patentes internacionales WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO

2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en la orina y como medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

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

Objeto de la presente invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante que tenga alta uniformidad de contenido para el inhibidor de SGLT2 y el fármaco acompañante.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante que

tenga un carga farmacéutica muy alta para el fármaco acompañante y una carga farmacéutica muy baja para el inhibidor de SGLT2.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante que permita una
5 producción eficaz con respecto al tiempo y al coste de las formas de dosificación farmacéuticas .

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que evite o reduzca la adherencia y el apelmazamiento durante el procedimiento de
10 producción de la composición.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que evite o reduzca la formación de películas durante el procedimiento de producción de la composición.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que tenga un tamaño aceptable.

Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante que
20 tenga un tiempo de disgregación corto, que presente buenas propiedades de disolución y/o que permita una alta biodisponibilidad del inhibidor de SGLT-2 en un paciente.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de
25 SGLT2 y un fármaco acompañante, y un método para evitar, disminuir su progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular la diabetes sacarina de tipo 2.

Un objeto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante, y un método para mejorar el control
30 glucémico en un paciente con necesidad del mismo, en particular en pacientes con diabetes sacarina de tipo 2.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante, y un método para mejorar el control
35 glucémico en un paciente con insuficiente control glucémico.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante, y un método para evitar, disminuir o retrasar la progresión de: tolerancia alterada a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés), glucemia en ayunas alterada (IFG, por sus siglas en inglés), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico para diabetes sacarina de tipo 2.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante, y un método para evitar, disminuir su progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes sacarina.

Un objeto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante, y un método para reducir el peso o evitar un aumento del peso en un paciente con necesidad del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, comprendiendo cada una un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante, con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular, de la diabetes sacarina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG) y/o hiperglucemia, que tenga propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o físico-químicas de buenas a muy buenas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que sea eficaz en coste y/o tiempo.

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

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2 y un fármaco acompañante como ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes. En un aspecto, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica sólida, por ejemplo, una composición farmacéutica sólida para administración oral.

En un aspecto, los fármacos acompañantes que se combinan con el inhibidor de SGLT-2 dentro de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención son biguanidas (por ejemplo, metformina tal como el clorhidrato de metformina).

Un fármaco acompañante preferido dentro del significado de esta invención es la metformina, en particular el clorhidrato de metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida o metformina HCl).

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

Las composiciones farmacéuticas (comprimidos) de la presente invención comprenden normalmente un aglutinante.

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

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

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

Además, una composición típica de acuerdo con la presente invención comprende almidón de maíz como sustancia de relleno, copovidona como aglutinante, estearato de magnesio como lubricante y sílice anhidro coloidal como deslizante.

Además, una composición típica de acuerdo con la presente invención comprende la sustancia de relleno celulosa microcristalina, el aglomerante copovidona, el lubricante estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio, y el

deslizante sílice anhidro coloidal y opcionalmente el desintegrante crospovidona o croscarmelosa de sodio.

Por lo tanto, en particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (especialmente una forma de dosificación farmacéutica sólida oral, particularmente un comprimido) que comprende un inhibidor de SGLT-2, clorhidrato de metformina y uno o más excipientes farmacéuticos, particularmente una o más sustancias de relleno, uno o más aglomerantes, uno o más deslizantes, y/o uno o más lubricantes.

Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (especialmente una forma de dosificación farmacéutica sólida oral, particularmente un comprimido) que comprende un inhibidor de SGLT-2, clorhidrato de metformina, copovidona como aglomerante y uno o más excipientes farmacéuticos adicionales.

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

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

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

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

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

- 0,1-2,11 % inhibidor de SGLT-2,
- 47-88 % clorhidrato de metformina,
- 3,9-8,3 % aglutinante (por ejemplo, copovidona),
- 2,3-8,0 % relleno 1 (por ejemplo, almidón de maíz),
- 0-4.4 % relleno 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado),

- 0-33 % relleno 3 (por ejemplo, D-manitol),
- 0,7-1,5 % lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),
- 0,05-0,5 % deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal),
- 0,00-3,0 % desintegrante (por ejemplo, crospovidona o croscarmelosa de sodio).

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

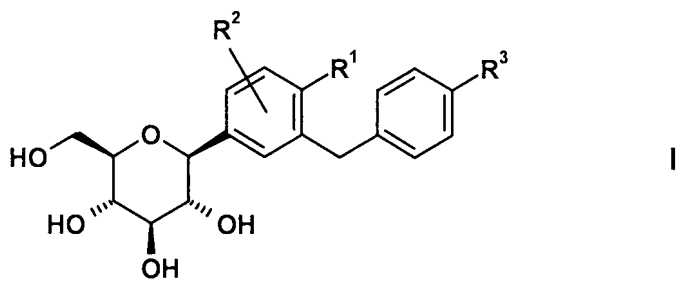
- 0,1-2,12 % inhibidor de SGLT-2,
- 47-88 % clorhidrato de metformina,
- 10 3,9-8,3 % aglutinante (por ejemplo, copovidona),
- 2,3-8,0 % relleno 1 (por ejemplo, almidón de maíz),
- 0-4.4 % relleno 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado),
- 0-33 % relleno 3 (por ejemplo, D-manitol),
- 0,7-1,5 % lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),
- 15 0,05-0,5 % deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal),
- 0,00-3,0 % desintegrante (por ejemplo, crospovidona o croscarmelosa de sodio).

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

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

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

Preferiblemente, el inhibidor de SGLT2 se selecciona de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I):



en el que R¹ indica Cl, metilo o ciano; R² se refiere a H, metilo, metoxi o hidroxilo y R³ se refiere a etilo, ciclopropilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi, o un profármaco de uno de los inhibidores de SGLT2 mencionados.

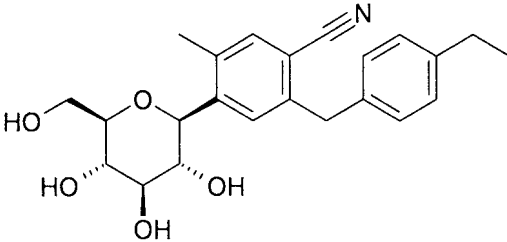
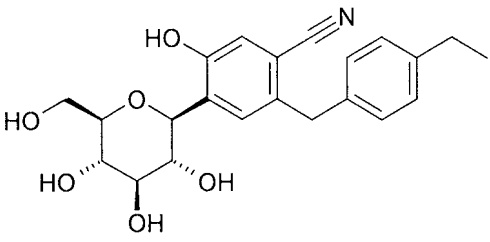
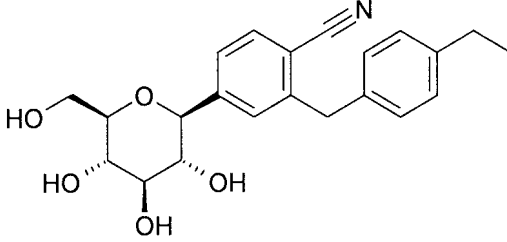
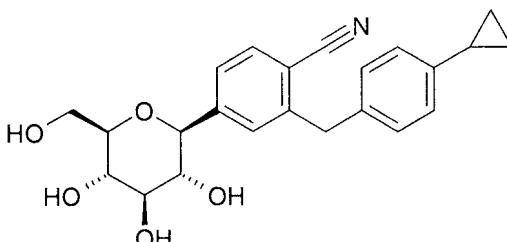
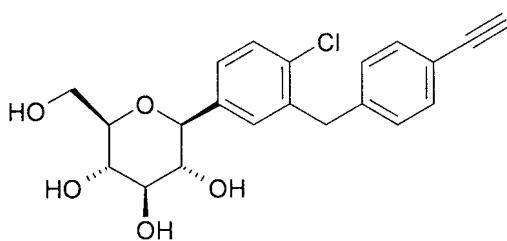
En los derivados de benceno sustituido con glucopiranosilo anteriores de la fórmula (I), se prefieren las siguientes definiciones de los sustituyentes.

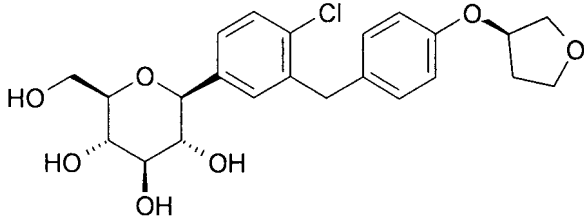
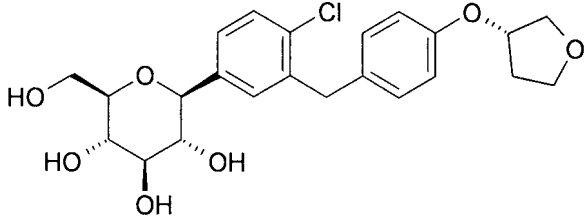
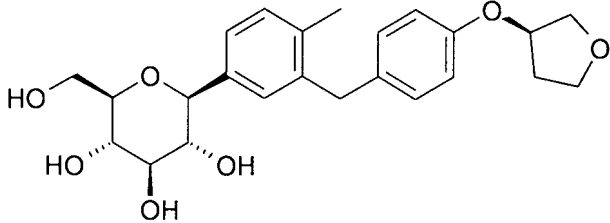
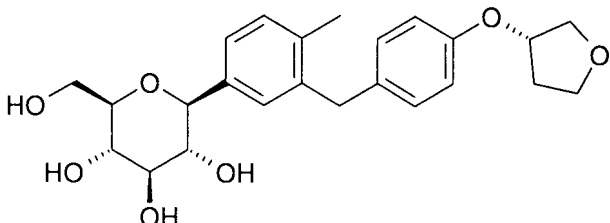
- 10 Preferiblemente, R¹ indica cloro o ciano; en particular cloro.
Preferiblemente, R² indica H.
Preferiblemente, R³ indica etilo, ciclopropilo, etinilo, (R)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi. Aún más preferiblemente, R³ se refiere a ciclopropilo, etinilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi. Todavía más preferiblemente,
15 R³ se refiere etinilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi.

Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, preferidos, de la fórmula (I), se seleccionan del grupo de compuestos (I.1) a (I.11):

(I.1)	6-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo,
(I.2)	

62

	2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benzonitrilo,
(I.3)	 1-ciano-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno,
(I.4)	 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidroxi-benzonitrilo,
(I.5)	 2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
(I.6)	 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
(I.7)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno,

(I.8)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno,
(I.9)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno,
(I.10)	 1-metil-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno,
(I.11)	 1-Metil-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

Incluso se seleccionan derivados de benceno sustituido con glucopiranosilo más preferidos de la fórmula (I), de los compuestos (I.6), (I.7), (I.8), (I.9) y (I.11).

Incluso se seleccionan derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo más preferidos de la fórmula (I), de los compuestos (I.8) y (I.9) o una forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9).

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

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

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, que comprende uno o más procesos de granulación en los que está granulado el ingrediente farmacéutico activo junto con uno o más excipientes.

20 Se puede encontrar que se puede usar ventajosamente una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 y un fármaco acompañante como se define de ahora en adelante, para evitar, disminuir su progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en los pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y las enfermedades cercanas.

25 Por lo tanto, en un primer aspecto la presente invención proporciona un método para prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en: diabetes sacarina de tipo 1, diabetes sacarina de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome
30 metabólico en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucemia en ayunas, glucosa en
35 plasma posprandial y/o de hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente con

necesidad del mismo, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

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

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para evitar, disminuir, retrasar o invertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes sacarina de tipo 2 en un paciente con necesidad del mismo, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

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

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para evitar, frenar su progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes sacarina tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, pie diabético, arteriosclerosis, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad oclusiva arterial periférica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular, en un paciente con necesidad del mismo, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención. En particular, pueden tratarse uno o más aspectos de la nefropatía diabética tales como hiperperfusión, proteinuria y albuminuria, puede frenarse su avance o puede retrasarse o prevenirse su aparición. La terminología "isquemia de tejidos" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, curación dificultosa de heridas y úlcera diabética. Las expresiones "enfermedades micro- y macrovasculares" y "complicaciones micro- y macrovasculares" se usan indistintamente en esta memoria descriptiva.

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

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la reducción del peso corporal o la prevención de un aumento de peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal en un paciente con necesidad del mismo,
10 caracterizado por que se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

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

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para
25 prevenir, frenar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica o una
30 forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, puede reducirse o inhibirse una acumulación anómala de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para prevenir, frenar, retardar o tratar enfermedades o
35 afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un

paciente con necesidad del mismo, caracterizado porque se administra al paciente un inhibidor de SGLT2, como se definió anteriormente y como se define de ahora en adelante. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente del grupo que consiste en: hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL, por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por el alcohol o hígado graso tóxico.

Como resultado del mismo, otro aspecto de la invención proporciona un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente con necesidad del mismo, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención para la fabricación de un medicamento para:

- prevenir, frenar su progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en: diabetes sacarina de tipo 1, diabetes sacarina de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucemia en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico o
- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- prevenir, frenar, retrasar o revertir el avance desde una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus, tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como la nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, pié diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, arteriopatía oclusiva periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; o

- reducir el peso corporal o prevenir un aumento en el peso corporal o facilitar una reducción en el peso corporal o
 - prevenir, reducir, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el declive de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar y/o
 - 5 restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
 - prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir
 - 10 hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
- en un paciente que lo necesite, caracterizado por que se administra el inhibidor de SGLT2, como se definió anteriormente y se define de ahora en adelante.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica de la presente

15 invención de acuerdo con la presente invención, para la preparación de un medicamento por un método terapéutico y preventivo como se describió anteriormente y se describe de ahora en adelante.

Definiciones

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

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

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

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

o mayor que 35 kg/m², pero menor que 40 kg/m²; la terminología "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m².

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

La terminología "**obesidad abdominal**" se define, normalmente, como el trastorno en el que la circunferencia de cintura es > 102 cm (40 pulgadas) en hombres y es > 94 cm (35 pulgadas) en mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, por ej., el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

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

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

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

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

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

La terminología "**alteración de la tolerancia a la glucosa**" o "**IGT**" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en la sangre posprandial o una concentración de glucosa en suero, a las 2 horas, mayor que

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

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

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

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

Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina al tratamiento, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de "valoración del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés)", un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A, *et al.* *Diabetes Care* 2.001; **24**: 362-5). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice

HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, *Diabetologia*, 1.985, 28: 412-19), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, *Diabetes*, 2.003, 52 (Supl. 1): A459) y a un estudio de pinzamiento euglucémico. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina pueden controlarse como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, *Diabet. Med.*, 1.992, 9:921-928):

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

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

Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG o de diabetes de tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de la presencia de pre-diabetes.

Por lo tanto, es posible que para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto produzca síntomas clínicos.

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

La terminología “**prediabetes**” es la afección en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición

de alteración de la tolerancia a la glucosa para incluir individuos con una glucemia en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (J. B. Meigs, *et al.*, *Diabetes*, 2003, **52**: 1.475-1.484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración de insulina plasmática elevada). La base científica y médica para identificar la prediabetes como

5 amenaza grave para la salud se expone en un informe de opinión titulado "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care*, 2002, **25**: 742-749).

Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que

10 tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT, IFG o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina se puede confirmar en estos individuos calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la afección clínica en la que un

15 individuo tiene una puntuación HOMA-IR $> 4,0$ o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, definido por el laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.

La terminología "**diabetes de tipo 2**" se define como la afección en la que un individuo tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en

20 ayunas mayor de 125 mg/dl (6,94 mmol/l). La medición de los valores de la glucosa en la sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En un ensayo de

25 tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está ensayando después de 10-12 horas de ayuno y el nivel de azúcar en la sangre se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel sanguíneo de azúcar antes de tomar glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, será menor de 200 mg por dl 1 hora después de tomar

30 la glucosa y será menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está comprendido entre 140 y 200 mg, se considera una tolerancia anormal a la glucosa.

La terminología "**diabetes sacarina de tipo 2 en estadio avanzado**" incluye pacientes con un fallo secundario a los fármacos, una indicación para el tratamiento

con insulina y un progreso a complicaciones micro- y macrovasculares, por ej., nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

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

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

El "**síndrome metabólico**", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica fundamental de presentar resistencia a la insulina (Laaksonen DE., *et al.*, *Am. J. Epidemiol*, 2.002, **156**: 1.070-1.077). De acuerdo con las líneas directrices de ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2.001), **285**: 2.486-2.497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres o con respecto a la etnia japonesa o pacientes japoneses, se define como una circunferencia de cintura $\geq$ 85 cm en hombres y $\geq$ 90 cm en mujeres;

2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en los hombres
4. Presión sanguínea $\geq 17/11$ kPa (130/85 mm Hg) (SBP ≥ 130 o DBP ≥ 85)
5. Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl

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

10 De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica **hipertensión** si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede de un valor de 90 mm Hg. Si un paciente padece diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 17 kPa (130 mm Hg) y reducir la presión

15 sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 11 kPa (80 mm Hg).

La terminología "**inhibidor de SGLT2** " en el alcance de la presente invención, se refiere a compuestos, en particular a derivados con glucopiranosilo, es decir, compuestos con un resto glucopiranosilo, que muestran un efecto inhibidor sobre el transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2, por sus siglas en inglés), en

20 particular el SGLT2 humano. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 medido como IC50 está preferiblemente por debajo de 1.000 nM, incluso más preferiblemente por debajo de 100 nM, lo más preferiblemente por debajo de 50 nM. Se puede determinar el efecto inhibidor en hSGLT2 por métodos conocidos en la bibliografía, en particular como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 o la patente

25 internacional WO 2007/093610 (páginas 23/24), que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. La terminología "inhibidor de SGLT2" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las respectivas formas cristalinas.

Las terminologías "**tratamiento**" y "tratar" comprenden el tratamiento

30 terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las condiciones de la indicación o detener o frenar el avance de la enfermedad. Así, las composiciones y los métodos de la presente invención pueden

utilizarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico a lo largo de un periodo de tiempo, así como para un tratamiento crónico.

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

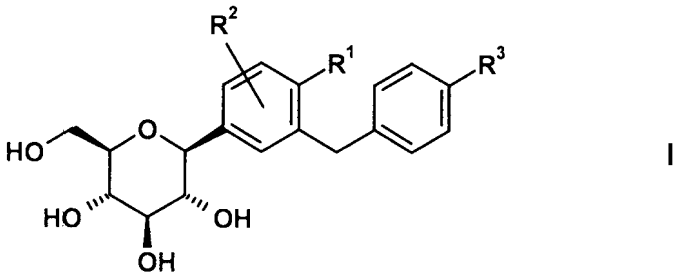
La terminología "**comprimido**" comprende comprimidos sin recubrimiento y comprimidos con uno o más recubrimientos. Además la "terminología" comprimido comprende comprimidos que tienen una, dos, tres o incluso más capas y comprimidos pre-recubiertos, en la que cada uno de los tipos mencionados de comprimidos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

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

20 Descripción Detallada

Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, los métodos y usos, se refieren a inhibidores de SGLT2 como se han definido anteriormente y como se definen de ahora en adelante.

Preferiblemente, el inhibidor de SGLT2 se selecciona de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I):



en el que R¹ indica Cl, metilo o ciano; R² se refiere a H, metilo, metoxi o hidroxilo y R³ se refiere a etilo, ciclopropilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahydrofurano-3-iloxi o (S)-

tetrahidrofurano-3-iloxi, o un profármaco de uno de los inhibidores de SGLT2 mencionados.

Se describen compuestos de la fórmula (I) y métodos para su síntesis, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente internacionales: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 5 WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2008/020011 y WO 2008/055870.

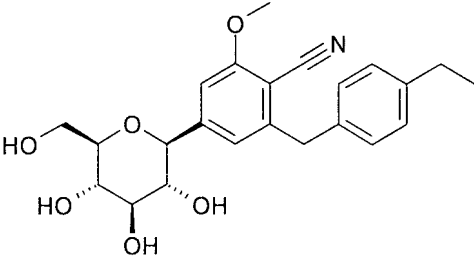
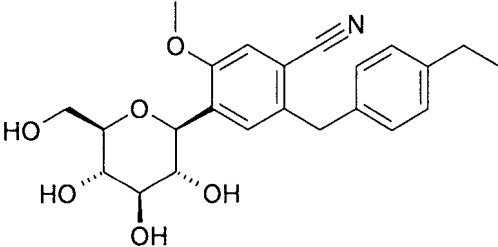
En los derivados de benceno sustituido con glucopiranosilo anteriores de la fórmula (I), se prefieren las siguientes definiciones de los sustituyentes.

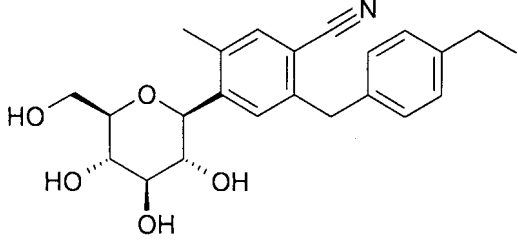
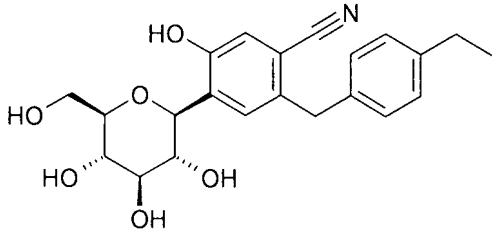
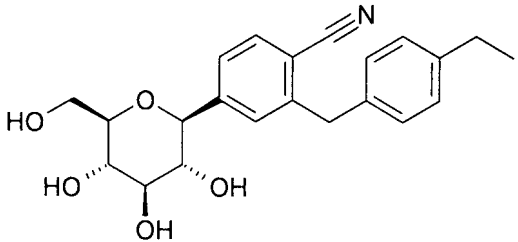
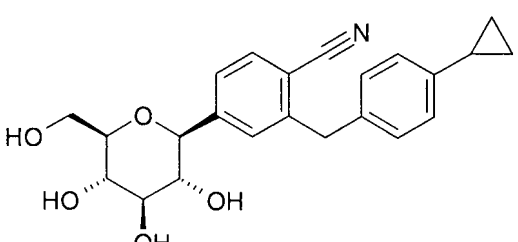
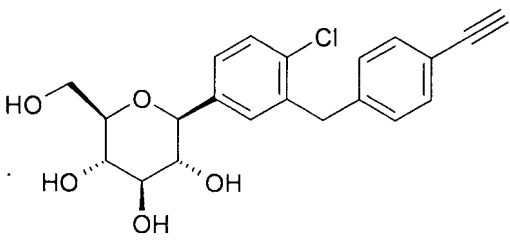
Preferiblemente, R¹ indica cloro o ciano; en particular cloro.

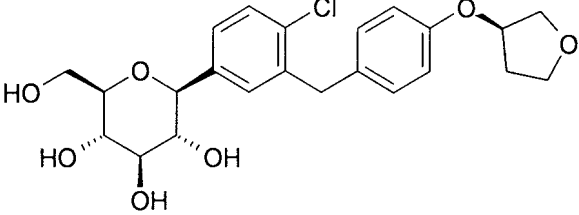
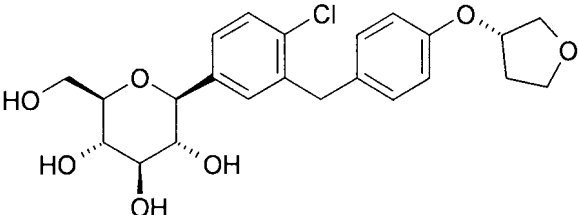
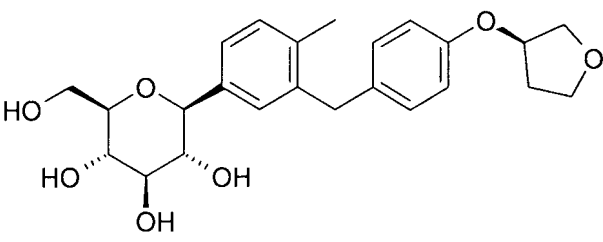
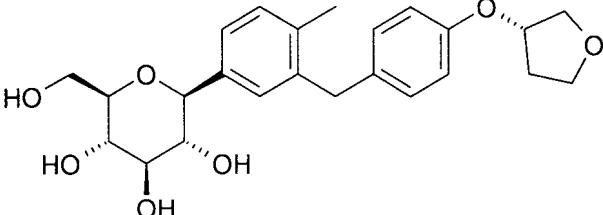
10 Preferiblemente, R² indica H.

Preferiblemente, R³ indica etilo, ciclopropilo, etinilo, (R)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi. Aún más preferiblemente, R³ se refiere a ciclopropilo, etinilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi. Todavía más preferiblemente, R³ se refiere etinilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi.

15 Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, preferidos, de la fórmula (I), se seleccionan del grupo de compuestos (I.1) a (I.11):

(I.1)	 6-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo,
(I.2)	 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benzonitrilo,

(I.3)	 1-ciano-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno,
(I.4)	 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidroxi-benzonitrilo,
(I.5)	 2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
(I.6)	 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
(I.7)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno,

(I.8)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno,
(I.9)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno,
(I.10)	 1-metil-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno,
(I.11)	 1-Metil-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

Incluso se seleccionan derivados de benceno sustituido con glucopiranosilo más preferidos de la fórmula (I), de los compuestos (I.6), (I.7), (I.8), (I.9) y (I.11).

Incluso derivados de benceno sustituido con glucopiranosilo más preferidos de la fórmula (I), se seleccionan de los compuestos (I.8) y (I.9).

De acuerdo con esta invención, debe entenderse que las definiciones de los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo indicados anteriormente de la fórmula (I), también comprenden sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos y profármacos de los mismos. En relación con el compuesto preferido (I.7), se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2007/028814, que por esto se incorpora en la presente memoria en su totalidad. En relación con el compuesto preferido (I.8), se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2006/117360 que por esto se incorpora en la presente memoria en su totalidad. En relación con el compuesto preferido (I.9), se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que por esto se incorpora en la presente memoria en su totalidad. En relación con el compuesto preferido (I.11), se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2008/049923 que por esto se incorpora en la presente memoria en su totalidad. Estas formas cristalinas poseen buenas propiedades de solubilidad, que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, las formas cristalinas son físico-químicamente estables y, así, proporcionan buena estabilidad durante el almacenamiento de la composición farmacéutica.

Para evitar dudas, en la presente memoria se incorpora como referencia, en su totalidad, la descripción de cada uno de los documentos anteriores, citados previamente en relación con los inhibidores de SGLT2 especificados.

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

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

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

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

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

2Θ [°]	valor d [Å]	Intensidad I/I_0 [%]
4,46	19,80	8
9,83	8,99	4
11,68	7,57	4
13,35	6,63	14
14,69	6,03	42
15,73	5,63	16
16,20	5,47	8
17,95	4,94	30
18,31	4,84	22
18,43	4,81	23
18,84	4,71	100
19,16	4,63	42
19,50	4,55	31
20,36	4,36	74
20,55	4,32	13
21,18	4,19	11
21,46	4,14	13
22,09	4,02	19
22,22	4,00	4

22,71	3,91	28
23,44	3,79	27
23,72	3,75	3
24,09	3,69	3
24,33	3,66	7
24,81	3,59	24
25,21	3,53	46
25,65	3,47	23
26,40	3,37	2
26,85	3,32	8
27,26	3,27	17
27,89	3,20	2
28,24	3,16	3
29,01	3,08	4
29,41	3,03	18

Incluso más específicamente, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X, realizado usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a los grados 2θ grados ($\pm 0,1$ grados 2θ)) indicados en la Figura 1 del documento WO 2006/117359.

Además, la forma cristalina (I.9X) se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente $151^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min). La curva DSC obtenida se muestra en la Figura 2 del documento WO 2006/117359.

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

intensidad demostrada en la Figura 1 del documento WO 2006/117359 se da en unidades de cps (cuentas por segundo).

Para permitir un error experimental, se deberían considerar los valores 2Θ descritos anteriormente, precisos a $\pm 0,1$ grados 2Θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2Θ .

5 Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto (I.9) es la forma cristalina de acuerdo con la invención, un valor 2Θ que se observe experimentalmente para la muestra debe considerarse idéntico a un valor característico descrito anteriormente si está dentro del intervalo de $\pm 0,1$ grados 2Θ grados del valor característico, en particular si está dentro del intervalo de $\pm 0,05$ 10 grados 2Θ del valor característico.

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

En una realización, una composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende el compuesto (I.9), en el que al menos 50% en peso del compuesto (I.9) está en forma de su forma cristalina 15 (I.9X) como se definió anteriormente. Preferiblemente, en dicha composición o forma de dosificación farmacéutica al menos 80% en peso, más preferiblemente al menos 90% en peso del compuesto (I.9) está en forma de su forma cristalina (I.9X) como se definió anteriormente.

20 El intervalo de dosificación preferido del inhibidor de SGLT2 se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 100 mg, lo más preferiblemente de 1 a 50 mg por día. Se prefiere la administración oral. Por lo tanto, una composición farmacéutica de la presente invención pueden comprender las cantidades anteriormente mencionadas en este documento, en particular de 0,5 a 50 mg, preferiblemente de 1 a 25 mg, incluso más preferiblemente 25 de 2,5 a 12,5 mg. Las potencias de las dosis particulares para uso en la presente invención (por ejemplo, por comprimido o cápsula) son por ejemplo 0,5, 1, 1,25, 2, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 o 50 mg del inhibidor de SGLT2, por ejemplo un compuesto de fórmula (I), en particular del compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X). Las 30 potencias de las dosis particulares (por ejemplo, por comprimido o cápsula) son por ejemplo 0,5, 1, 1,25, 2,5, 5, 10, o 12,5, mg del inhibidor de SGLT2, por ejemplo un compuesto de fórmula (I), en particular del compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

En un aspecto, los fármacos acompañantes que se combinan con el SGLT-2 dentro de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención son 35 biguanidas (por ejemplo, metformina tal como clorhidrato de metformina).

Un fármaco acompañante preferido dentro del significado de esta invención es la metformina, en particular el clorhidrato de metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida o metformina HCl).

El antihiper glucémico biguanídico metformina se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 3.174.901. La preparación de la metformina (dimetildiguanida) y su sal de clorhidrato está en el estado actual de la técnica y fue descrito primero por Emil A. Werner y James Bell, *J. Chem. Soc.* **121**, 1922, 1790-1794. Otras sales farmacéuticamente aceptables de la metformina se pueden encontrar en la solicitud de los EE.UU. n.º 09/262.526 presentada el 4 de marzo de 1999 o en la patente de los EE. UU. n.º 3.174.901. Se prefiere que la metformina empleada en la presente memoria sea la sal clorhidrato de metformina.

La metformina se administra normalmente en dosis que varían de entre 250 mg y 3000 mg, particularmente entre 500 mg y 2000 mg hasta 2500 mg al día usando diversos regímenes de administración.

Un margen de dosis del fármaco acompañante metformina es normalmente de 100 mg a 500 mg o de 200 mg a 850 mg (1 a 3 veces al día), o de 300 mg a 1000 mg una vez al día o dos veces al día.

Las potencias de las dosis unitarias del clorhidrato de metformina para uso en la presente invención pueden estar entre 100 mg y 2000 mg o entre 100 mg y 1500 mg, preferiblemente entre 250 mg y 1000 mg. Las cantidades de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1.000 mg de clorhidrato de metformina. Estas cantidades de la dosis unitaria del clorhidrato de metformina representan las cantidades de dosificación autorizadas comercializables en los EE. UU. para tratar la diabetes de tipo 2. Son cantidades de dosis unitaria más particulares del clorhidrato de metformina para su incorporación en las composiciones farmacéuticas de combinación en dosis fija de la presente invención 500, 850 y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

En un aspecto más de la presente invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, formulación, mezcla o forma de dosificación farmacéutica de esta invención que está sustancialmente libre, o solo marginalmente, comprende impurezas y/o productos de degradación; lo que significa, por ejemplo, que la composición, formulación, mezcla o forma de dosificación farmacéutica incluye aproximadamente <5%, o aproximadamente <4%, o aproximadamente <3%, o menos de aproximadamente 2%, preferiblemente menos de aproximadamente 1%, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5%, incluso

más preferiblemente menos de aproximadamente 0,2% de cualquier impureza individual o total o producto(s) de degradación por peso total.

Formas de dosificación de las formulaciones FDC de la presente invención:

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

Por lo tanto, se ha encontrado que las formas de dosificación adecuadas para las formulaciones FDC de esta invención son comprimidos con cubierta pelicular (se
10 recubre con la película para cargar el fármaco, tal como particularmente cargar el fármaco inhibidor de SGLT-2 mediante el recubrimiento pelicular de los núcleos de comprimidos que contienen el fármaco acompañante), comprimidos con una capa, comprimidos con dos capas, comprimidos con tres capas y comprimidos recubiertos por compresión (por ejemplo, comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey
15 cuyo núcleo contiene el inhibidor de SGLT-2), cuyas formas de dosificación farmacéuticas son buenas medidas para conseguir el objetivo en consideración de los deseados perfiles farmacéuticos y características del inhibidor de SGLT-2 y el fármaco acompañante utilizado.

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

Un comprimido con una capa típico de esta invención comprende un inhibidor de SGLT-2, clorhidrato de metformina, uno o más sustancias de relleno (tal como por
25 ejemplo, almidón de maíz), uno o más aglomerantes (tal como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tal como por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tal como por ejemplo, estearato de magnesio).

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

- el porcentaje del clorhidrato de metformina es de aproximadamente el 84% en peso del núcleo del comprimido total;
- el porcentaje de inhibidor de SGLT-2 es aproximadamente 0,1 % - 2,12 %, p. ej. 0,1
35 % - 2,11 % en peso del núcleo del comprimido total,

- la fuerza de compresión del comprimido es mayor o igual a 100 N,
 - la friabilidad del comprimido es inferior o igual al 0,5%,
 - el peso del núcleo del comprimido es de aproximadamente 560 a aproximadamente 1180 mg, y
- 5 - el tiempo de desintegración del comprimido es menor o igual a 15 min.

En una realización, el inhibidor de SGLT-2 es un compuesto de fórmula (I), en particular del compuesto (I.9) o su forma cristalina (I.9X).

- En una realización preferida de la presente invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida oral, preferiblemente un comprimido,
- 10 particularmente un comprimido con una capa que comprende o está hecha de:
un compuesto de fórmula (I), por ejemplo de fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X),
por ejemplo, en una cantidad de 0,5, 1, 1,25, 2,5, 5, 10 ó 12,5 mg,
metformina, particularmente clorhidrato de metformina, por ejemplo, en una cantidad
de 500 mg, 850 mg o 1000 mg,
- 15 y uno o más excipientes farmacéuticos, particularmente una o más sustancias de
relleno (por ejemplo, almidón de maíz), uno o más aglomerantes (por ejemplo,
copovidona), uno o más deslizantes (por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y/o uno o
más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), así como, opcionalmente, un
revestimiento de película por ejemplo, que comprenda uno o más agentes de cubierta
- 20 pelicular (por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (por ejemplo,
propilenglicol, polietilenglicol o citrato de trietilo), uno o más pigmentos (por ejemplo,
dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y/o uno o más
deslizantes (por ejemplo, talco).

- En un aspecto más de la presente invención, la presente invención
- 25 proporciona métodos para preparar las composiciones, formulaciones, mezclas o
formas de dosificación de esta invención, tales como por ejemplo, usando los métodos
conocidos por los expertos en la técnica y/o de la manera que se describe en este
documento, por ejemplo pueden obtenerse por procedimientos que comprenden usar
(por ejemplo, mezcla, combinación, combinar y/o componer) los componentes y/o
- 30 ingredientes, o sus pre-mezclas, mencionadas anteriormente y posteriormente en este
documento, así como la presente invención proporciona además composiciones,
formulaciones, mezclas o formas de dosificación obtenibles por estos métodos o
procedimientos y/u obtenibles a partir de los componentes, ingredientes, pre-mezclas
y/o las mezclas mencionadas anteriormente y posteriormente en este documento.

Un método para preparar un comprimido de esta invención comprende componer (por ejemplo, por compresión) una o más mezclas finales en forma de gránulos. Los gránulos de la(s) mezcla(s) (final) de acuerdo con esta invención pueden prepararse por métodos muy conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, 5 granulación en húmedo a alta cizalla o granulación en lecho fluidizado). Los gránulos de acuerdo con esta invención así como los detalles de los procedimientos de granulación (incluyendo sus etapas por separado) para la preparación de gránulos de esta invención se describen de forma ilustrativa en los siguientes ejemplos.

Un procedimiento de granulación ilustrativo para la preparación de gránulos 10 que comprende la composición con una capa comprende:

- i.) combinar (por ejemplo, disolviendo o dispersando) un aglomerante (por ejemplo, copovidona) y, opcionalmente, el inhibidor de SGLT-2 (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), por ejemplo de fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X)) en un disolvente o mezcla de disolventes tales como agua purificada a temperatura ambiente para 15 producir un líquido de granulación;
- ii.) mezclar metformina HCl, una sustancia de relleno (por ejemplo, almidón de maíz) y, opcionalmente, el inhibidor de SGLT-2 en una mezcladora adecuada (por ejemplo, un granulador de lecho fluidificado) para producir una pre-mezcla; en la que el inhibidor de SGLT-2 puede estar incluido tanto en el líquido de granulación 20 obtenido en i.) o en la pre-mezcla obtenida en ii.), preferiblemente el inhibidor de SGLT-2 se dispersa en el líquido de granulación y está ausente en la pre-mezcla;
- iii.) pulverizar la granulación-líquida en la pre-mezcla y granular la mezcla por ejemplo en un granulador de lecho fluidificado, preferiblemente bajo condiciones secas;
- iv.) secar el granulado, por ejemplo, a aproximadamente 70° C de temperatura del aire 25 de entrada hasta que se obtiene la pérdida deseada sobre el valor en seco en el intervalo de 1-3 %, por ejemplo 0,8-2 %;
- v.) desaglomerar el granulado seco por ejemplo tamizando a través de un tamiz con un tamaño de criba de 0,5 a 1,0 mm;
- vi.) mezclar el granulado tamizado y preferiblemente el deslizante tamizado (por 30 ejemplo, sílice anhidro coloidal) en una mezcladora adecuada;
- vii.) añadir preferiblemente el lubricante tamizado (por ejemplo, estearato de magnesio) al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en la mezcladora por gravedad.

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

- Un comprimido con dos capas típico de la presente invención comprende
- 5 una porción del inhibidor de SGLT-2 que comprende un inhibidor de SGLT-2, una o más sustancias de relleno (tales como por ejemplo, D-manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz), uno o más aglomerantes (tales como por ejemplo, copovidona) y uno o más lubricantes (tales como por ejemplo, estearato de magnesio),
- y
- 10 una porción de clorhidrato de metformina que comprende clorhidrato de metformina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno más aglutinantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio).
- 15 Un comprimido recubierto por compresión (comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey) de la presente invención comprende:
- una porción central del inhibidor de SGLT-2 que comprende un inhibidor de SGLT-2, una o más sustancias de relleno (tales como por ejemplo, D-manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz), uno o más aglomerantes (tales como por ejemplo,
- 20 copovidona) y uno o más lubricantes (tales como por ejemplo, estearato de magnesio),
- y
- una porción de clorhidrato de metformina que comprende clorhidrato de metformina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno más aglutinantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como,
- 25 por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio).

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

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

y

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

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

una porción central con clorhidrato de metformina que comprende clorhidrato de metformina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno más aglutinantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio),

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

y

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

Preferiblemente, estos comprimidos antes mencionados (comprimidos con una o dos capas, recubiertos por compresión y recubiertos con el fármaco) además se sobrerrecubren con una cubierta pelicular final, que comprende un agente de cubierta pelicular (tal como, por ejemplo, hipromelosa), un plastificante (tal como, por ejemplo,

propilenglicol, Macrogol 400, Macrogol 6000 o Macrogol 8000, citrato de trietilo), pigmentos (tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo/negro o sus mezclas) y un deslizante (tal como por ejemplo, talco). Normalmente, esta película adicional de sobrerrecubrimiento puede representar del 1 a 4%,
5 preferiblemente del 1 al 2%, de la masa total de la composición.

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

10 Las formas de dosificación farmacéuticas de liberación inmediata de esta invención preferiblemente tienen propiedades disolventes tales como que después de 45 minutos para cada uno de los ingredientes activos se disuelve al menos el 75 %, incluso más preferiblemente al menos el 90 % en peso del ingrediente activo respectivo. En una realización particular, después de 30 minutos para cada uno de los
15 ingredientes activos especialmente del comprimido con una capa de acuerdo con esta invención (incluyendo el núcleo del comprimido y el comprimido con cubierta pelicular) se disuelve al menos el 70-75 % (preferiblemente al menos el 80 %) en peso del ingrediente activo respectivo. En una realización particular, después de 15 minutos para cada uno de los ingredientes activos especialmente del comprimido con una capa
20 de acuerdo con esta invención (incluyendo el núcleo del comprimido y el comprimido con cubierta pelicular) al menos se disuelve el 55-60 % en peso del ingrediente activo respectivo. Las propiedades disolventes pueden determinarse en ensayos de disolución estándar, por ejemplo, de acuerdo con las farmacopeas estándar (por ejemplo, usando el método del agitador de paletas con una velocidad de agitación de
25 50 ó 75 ó 100 rpm, medio de disolución pH 6,8 a una temperatura de 37°C).

Una forma de dosificación de liberación con el tiempo se refiere a una fórmula que no es una forma de dosificación de liberación inmediata. En una forma de dosificación de liberación con el tiempo la liberación del ingrediente activo es lenta y ocurre a lo largo del tiempo. Las formas de dosificación de liberación con el tiempo
30 también se conocen como de liberación sostenida (por sus siglas en inglés, "sustained release", SR), de acción sostenida ("sustained-action", SA), de liberación ampliada ("extended-release", ER, XR, o XL), de liberación con el tiempo o de liberación temporalizada, de liberación controlada ("controlled-release", CR), de liberación modificada ("modified release" MR), o de liberación continua ("continuous-release" CR
35 o Contin). En un aspecto, una forma de dosificación de liberación con el tiempo puede

ser un comprimido de dos capas en el que se libera lentamente uno o más de los ingredientes activos. En un aspecto, en una composición farmacéutica y forma de dosificación de acuerdo con la invención el inhibidor de SGLT-2, por ejemplo un compuesto con la fórmula (I), por ejemplo con la fórmula (I.9) o su forma cristalina (I.9X), o el fármaco acompañante, por ejemplo una biguanida, por ejemplo metformina tal como clorhidrato de metformina, es de liberación con el tiempo.

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

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

distribución del tamaño de partícula determinados por técnicas diferentes pueden correlacionarse con otros.

Formulación optimizada de la porción del clorhidrato de metformina:

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

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

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

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

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

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

Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también puede utilizarse de igual manera en

Fd

medicina veterinaria con mamíferos. En el alcance de esta invención, los pacientes adultos son preferiblemente seres humanos de 18 años o mayores.

Como se ha descrito anteriormente, por medio de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular a la vista de la elevada actividad inhibidora de SGLT2 de los inhibidores de SGLT2 en la misma, el exceso de glucosa en sangre se excreta por medio de la orina del paciente, de forma que como resultado no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis, que tienen un diagnóstico de una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes en los que está contraindicado un aumento de peso. La composición farmacéutica así como los métodos de acuerdo con la presente invención, permiten una reducción del valor de HbA1c a un intervalo objeto deseado, por ejemplo < 7% y preferiblemente < 6,5%, para un número de pacientes mayor y durante un tiempo mayor de tratamiento terapéutico comparado con un correspondiente monoterapiamiento o un tratamiento usando sólo dos de los patrones de asociación.

La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular el inhibidor de SGLT2 en la misma, presenta una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular a la vista de una reducción de la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Administrando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, se consigue una reducción de HbA1c igual o mayor que preferiblemente el 0,5%, incluso más preferiblemente igual o mayor que el 1,0% y la reducción está particularmente en el intervalo de 1,0% a 2,0%.

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

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

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

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

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

20 Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir el nivel de glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma posprandial y/o de hemoglobina HbA1c glicosilada en un paciente que lo necesite, al que le hayan diagnosticado tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada
25 (IFG), resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus de tipo 2 o de tipo 1, caracterizado por que se administra a un paciente un inhibidor de SGLT2 como se definió anteriormente y se define de ahora en adelante.

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

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

- 35 (a) control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio solo;

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

La reducción del nivel de glucosa en sangre por medio de la administración de un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención es independiente de la insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha

10 diagnosticado una o más de las siguientes afecciones:

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

Además, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha

20 diagnosticado una o más de las siguientes afecciones:

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

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

30 reducción de los riesgos cardiovasculares.

35

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención muestra un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, es ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención, en los pacientes para los que está contraindicado un monoterapiamiento con otro fármaco antidiabético, tal como por ejemplo metformina y/o en los que tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, puede ser ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención, en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis por lactato o pacientes del sexo femenino que estén embarazadas o durante la lactancia.

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

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

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

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

Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención que se va a administrar al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención, variará según la vía de

administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación concomitante y quedará en último lugar a criterio del médico. En general, sin embargo, el inhibidor de SGLT2 y el fármaco acompañante de acuerdo con esta invención está incluido en
5 la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica en una cantidad suficiente tal que por su administración mejore el control glucémico en el paciente que se tiene que tratar.

A continuación se describen intervalos preferidos de la cantidad de inhibidor de SGLT2 y el fármaco acompañante a emplear en la composición farmacéutica y los
10 métodos y usos de acuerdo con esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se tienen que administrar al día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal y se pueden adaptar de acuerdo con esto, con respecto a una administración 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la
15 edad del paciente.

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

Una composición farmacéutica que está presente como forma de dosificación farmacéutica separada o múltiple, preferiblemente como un estuche de partes, es útil en el tratamiento asociado para adaptarse de forma flexible a las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

25 De acuerdo con una primera realización, un estuche de partes preferido comprende un contenedor que contiene una forma de dosificación farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 y el fármaco acompañante y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un producto preparado que
30 comprende la composición farmacéutica presente como formas de dosificación separadas de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que las formas de dosificación separadas deben administrarse combinadas o alternadas.

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

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

10 La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) en una forma líquida o sólida o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. Se prefiere la administración oral. Cuando sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse, de forma conveniente, en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en el técnica de farmacia.

15 Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

20 La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, disoluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, comprimidos medicinales, comprimidos efervescentes, gotas, suspensión, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de dispersión rápida orales, etc.

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

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse de forma conveniente como unidades discretas tales como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, sellos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución, una suspensión o como una emulsión, por ejemplo, como jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes

35 (SEDDS, por sus siglas en inglés). Los ingredientes activos también pueden



presentarse como una inyección en embolada, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también puede formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en embolada o infusión continua) y puede presentarse en una forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo, obtenidos mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril, o mediante liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, en las que el portador es un sólido, se presentan lo más preferiblemente como supositorios de dosis unitarias. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales utilizados habitualmente en la técnica y los supositorios pueden formarse, de modo conveniente, mediante la mezcla del(los) compuesto(s) activo(s) con el(los) portador(es) ablandado(s) o fundido(s), seguido de un enfriamiento e introducción en moldes para dar la forma.

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

farmacocinéticas, menos efectos secundarios, comodidad, aceptación por los pacientes, etc.

Los métodos para la fabricación de inhibidores de SGLT2 de acuerdo con esta invención y sus profármacos son conocidos por los especialistas en la técnica.

- 5 Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden prepararse usando métodos sintéticos como los descritos en la bibliografía, incluyendo solicitudes de patente como las citadas anteriormente en la presente memoria. En los documentos WO 2006/120208 y WO 2007/031548 se describen métodos de fabricación preferidos. En relación con el compuesto (I.9), en la solicitud de patente
10 internacional WO 2006/117359 que se incorpora por esto en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa.

- Los ingredientes activos pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a éstas, sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y
15 ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales pueden formarse combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas
20 en un disolvente y agentes de descomposición. También pueden obtenerse mediante un intercambio catiónico o aniónico a partir de la forma de otras sales.

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

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

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

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

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

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

Puede determinarse el efecto de un inhibidor de SGLT2 y el fármaco acompañante de acuerdo con la presente invención sobre la regeneración de las células beta y la neogénesis, después de la dosificación múltiple en los modelos animales descritos anteriormente, midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática o midiendo el aumento de masa de células beta por un análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas o midiendo el aumento de secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

El alcance de la presente invención no está limitado por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Pueden resultar evidentes para los especialistas en la técnica diversas modificaciones de la invención además de las

descritas en la presente memoria a partir de la presente descripción. Se pretende que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las solicitudes de patente citadas en la presente memoria se incorporan como referencia en su totalidad.

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

Ejemplos

10 **1. Comprimido con una capa**

Ejemplos de la composición de comprimidos con una capa para un inhibidor de SGLT-2 de esta invención (compuesto (I.9), o una forma cristalina (I.9X) de compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC (Comprimidos con Cubierta Pelicular) se muestra en la Tabla 1.

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

Ingrediente	Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg					
	12,5 / 500		12,5 / 850		12,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	12,50	2,11	12,50	1,25	12,50	1,06
Clorhidrato de metformina	500,0	84,76	850,0	85,0	1000,0	84,75
Almidón de maíz	22,63	3,83	44,5	4,45	57,7	4,89
Copovidona	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Estearato de magnesio	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00

Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

Ingrediente	Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg					
	12,5 / 500		12,5 / 850		12,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
	Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)					
	12,50	2,12	12,50	1,25	12,50	1,06
Clorhidrato de metformina	500,0	84,75	850,0	85,0	1000,0	84,75
Almidón de maíz	22,63	3,83	44,5	4,45	57,76	4,89
Copovidona	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Estearato de magnesio	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80

Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Óxido de hierro, negro	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

Ingrediente	Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Clorhidrato de metformina	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	30,13	5,09	52,00	5,20	65,26	5,53
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00

Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Óxido de hierro, negro	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Óxido de hierro rojo	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

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

Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Óxido de hierro, negro	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

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

Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa Total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

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

5

Ingrediente	Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Clorhidrato de metformina	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
Almidón de maíz	30,13	5,10	52,00	5,20	65,26	5,53
Copovidona	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Sílice anhidro coloidal	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Estearato de magnesio	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Masa Total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Macrogol 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Dióxido de titanio	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
Óxido de hierro, negro	0.0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Óxido de hierro rojo	0.0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00

Masa Total (comprimido recubierto)	602,00	1016,00	1198,00
---------------------------------------	--------	---------	---------

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

5

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

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

DS

5

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

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

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

5

10

86

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

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

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

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

5

10

87

Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg			
Material	mg/comprimido (Suma)		
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	12,500 mg	12,500 mg	12,500 mg
Metformina HCl, molida	500,000 mg	850,000 mg	1000,000 mg
Almidón de maíz, no secado	22,630 mg	47,221 mg	57,760 mg
Copovidona	47,200 mg	80,240 mg	94,400 mg
Agua purificada*	175,000 mg	297,500 mg	350,000 mg
Sílice anhidro coloidal	2,950 mg	5,015 mg	5,900 mg
Estearato de magnesio	4,720 mg	8,024 mg	9,440 mg
Total (núcleo)	590,000 mg	1003,000 mg	1180,000 mg
Hipromelosa 2910	6,000 mg	8,500 mg	9,500 mg
Macrogol 400	0,600 mg	0,850 mg	0,950 mg
Dióxido de titanio	2,880 mg	4,216 mg	3,990 mg
Talco	2,400 mg	3,400 mg	3,800 mg
Óxido de hierro, negro	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Óxido de hierro rojo	0,060 mg	0,017 mg	0,380 mg
Agua purificada*	84,000 mg	119,000 mg	133,000 mg
Total (comprimido recubierto con película)	602,000 mg	1020,000 mg	1199,000 mg
* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.			
Nombre de colores: (o desplazamiento de colores entre potencias de dosis)	de marrón grisáceo palo a rubí grisáceo palo	blanco rosáceo	de marrón grisáceo oscuro a rubí grisáceo oscuro

Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg			
Material	5/500	5/850	5/1000
Compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)	0,85 %	0,50 %	0,42 %
Metformina HCl, molida	84,75 %	84,75 %	84,75 %
Almidón de maíz, no secado	5,11 %	5,46 %	5,53 %
Copovidona	8,00 %	8,00 %	8,00 %
Agua purificada*			
Sílice anhidro coloidal	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Estearato de magnesio	0,80 %	0,80 %	0,80 %
Total (núcleo)	100,00%	100,00%	100,00%

Hipromelosa 2910	50,00 %	50,00 %	50,00 %
Macrogol 400	5,00 %	5,00 %	5,00 %
Dióxido de titanio	24,00 %	24,80 %	21,00 %
Talco	20,00 %	20,00 %	20,00 %
Óxido de hierro, negro	0,50 %	0,10 %	2,00 %
Óxido de hierro rojo	0,50 %	0,10 %	2,00 %
Agua purificada*			
Total (comprimido recubierto con película)	100,00%	100,00%	100,00%

* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.

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

* eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final.

Podría usarse un ancho intervalo de dosis de inhibidor de SGLT-2, por ej. 1,25, 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del aglomerante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

Procedimiento de fabricación (comprimidos con una capa):

10

88

- El inhibidor de SGLT-2 de esta invención (por ejemplo, comprimidos con una capa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC se producen por un procedimiento de granulación en lecho fluidizado y un procedimiento de composición convencional con una prensa rotatoria. La metformina HCl y el almidón de maíz, el inhibidor de SGLT-2 se añade cada uno como polvo y se premezcla antes de que se lleve a cabo la granulación en lecho fluidizado pulverizando el "Líquido de Granulación" compuesto de copolividona (Kollidon VA64 y agua purificada, o directamente dispersado en el "líquido de granulación". De forma alternativa, se añade el inhibidor de SGLT-2 como polvo junto con metformina-HCl y almidón de maíz al granulador de lecho fluidizado. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante. Se comprime la mezcla final en comprimidos mediante una prensa de comprimidos rotatoria convencional.
- Los núcleos del comprimido pueden revestirse con películas mediante una suspensión de recubrimiento de película acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de la película, propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos óxido de hierro negro, rojo, amarillo y mezcla de rojo/amarillo/negro y dióxido de titanio.
- Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación preferido de los comprimidos con una capa:
- Se tamizan metformina HCl y almidón de maíz usando un tamiz con un tamaño de criba de 0,5 a 1 mm antes de la dispensación.
 - El compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) y finalmente la copolividona se disuelven resp. dispersan en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el "Líquido de Granulación".
 - Se succionan metformina HCl y almidón de maíz dentro de una cámara de un granulador adecuado de lecho fluidificado y se precalienta hasta una temperatura de producto objetivo de aprox. 36°C. El precalentamiento es opcional. De forma alternativa, el compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) y metformina-HCl y almidón de maíz se succionan dentro de una cámara del granulador de lecho fluidificado adecuado.

- d) Inmediatamente después de que se alcanza la temperatura del producto objetivo, el “Líquido de Granulación” se pulveriza dentro de la mezcla para granular en el lecho fluidizado bajo condiciones secas para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la pulverización, el granulado resultante se seca a aprox. 70 C de temperatura del aire de entrada hasta que se alcanza el valor de LOD deseado (es decir 1 – 3 %, por ejemplo 0,8-2%).
- 5 f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. El Aerosil 200 debe ser pre-tamizado con una pequeña porción del granulado tamizado a través de una criba de 0,8 mm antes de su uso.
- 10 h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,8 mm y se añade en el granulado. Posteriormente, se produce la “Mezcla Final” mediante el mezclado final en la mezcladora por gravedad.
- 15 i) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.
- j) Se dispersan dióxido de titanio, polietilenglicol o propilenglicol y óxido de hierro (amarillo, rojo, negro o sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora de alta cizalla. Después, se añaden hipromelosa y talco y se dispersan con una homo-mezcladora y una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la
- 20 “Suspensión de Recubrimiento”.
- k) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con Cubierta Pelicular». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento
- 25 (atomización).

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación alternativo de los comprimidos con una capa:

- a) Se tamiza el clorhidrato de metformina utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- 30 b) Se disuelve la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el “Líquido de Granulación”
- c) Se añade en el contenedor, luego se mezcla con metformina HCl y almidón de maíz en el granulador de lecho fluidificado.

- 5 d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber 1 – 3 %, por ejemplo 0,8-2%), en el caso de que
5 el LDD sea de más del 2 %.
- f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- 10 g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente se produce la «mezcla final» mediante el mezclado final en la mezcladora.
- i) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.
- 15 j) Se disuelven hipromelosa y polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. Se dispersan talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, rojo y/o negro y sus mezclas) en agua purificada con una homomezcladora. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa y luego se mezcla con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la
20 «Suspensión de Recubrimiento».
- k) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «Suspensión de Recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «Comprimidos con Cubierta Pelicular». Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento
25 de recubrimiento (atomización).

2. Comprimido con dos capas

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

Tabla 2: Ejemplos de la composición de los Comprimidos de dos capas del inhibidor de SGLT-2 + metformina HCl

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

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

Podría usarse un ancho intervalo de dosis de inhibidor de SGLT-2, por ej. 1,25, 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del aglomerante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

Procedimiento de fabricación (comprimidos con dos capas):

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

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

- 1) Tamizar la hidroxipropil-celulosa (HPC)
- 2) Añadir la porción de celulosa microcristalina intra-granular. Inhibidor de SGLT-2, lactosa, HPC y croscarmelosa de sodio al granulador
- 3) Granular la mezcla con agua.
- 4) Secar el granulado en el secador de lecho fluidizado: menos de 1,5 % LOD
- 5) Moler la granulación en el contenedor de la mezcladora

- Fresadora Quadro
- Criba de Fresadora Quadro - malla 18.

5 6) Tamizar lo siguiente sobre la granulación molida en el contenedor de una mezcladora de tambor

- Premezclar el dióxido de sílice coloidal con una porción de la celulosa microcristalina extra-granular tamizada a través de una malla de 20-25.
- Ajustar la celulosa microcristalina extra-granular y mezclar.

10 7) Premezclar el estearato de magnesio con una porción de la granulación mezclada, tamizar (malla 18) sobre el resto de la granulación en la mezcladora.

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

15

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

20

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

- a) Se tamiza el clorhidrato de metformina mediante una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- b) Se disuelve la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con una mezcladora de hélice para producir el «líquido de granulación»
- c) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- d) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber 0,8 – 2 %, por ejemplo 1 – 2 %), el caso de que el

30

35

LDD sea de más del 2 %.

- e) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- f) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con una mezcladora adecuada. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- g) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la «mezcla final B» mediante el mezclado final en la mezcladora.
- 10 Se comprimen la «mezcla final A» y la «mezcla final B» en comprimidos con dos capas mediante una prensa rotatoria multicapa. Los núcleos del comprimido pueden revestirse con películas mediante una suspensión de recubrimiento de película acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de la película, polietilenglicol o propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos óxido de hierro amarillo, rojo, negro y sus mezclas y dióxido de titanio.
- 15

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

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

30

3. Comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey

Ejemplos de la composición de Comprimido-en-Comprimido o comprimidos en ojo de buey para un inhibidor de SGLT-2 de esta invención (compuesto (I.9), o forma

cristalina (I.9X) del compuesto (I.9)) + metformina HCl FDC (Comprimidos con Cubierta Pelicular) se muestran en la Tabla 3.

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

Ingrediente	Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg			Potencia de la dosis (inhibidor de SGLT-2 / metformina HCl), mg		
	12,5 / 500	12,5 / 850	12,5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
	(100)	(100)	(100)	(125)	(125)	(125)
Porción del inhibidor de SGLT-2: compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9))	12,50	12,50	12,50	5,00	5,00	5,00
Lactosa monohidratada	65,50	65,50	65,50	81,25	81,25	81,25
Celulosa microcristalina	25,00	25,00	25,00	31,25	31,25	31,25
Hidroxipropilcelulosa	3,00	3,00	3,00	3,75	3,75	3,75
Croscarmelosa de sodio	2,00	2,00	2,00	2,50	2,50	2,50
Dióxido de sílice coloidal	0,50	0,50	0,50	0,025	0,625	0,625
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50	0,625	0,625	0,625
Porción de clorhidrato de metformina:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
Clorhidrato de metformina	500,0	850,00	1000,00	500,0	850,00	1000,00
Almidón de maíz	15,00	25,50	30,00	15,00	25,50	30,00
Copovidona	47,50	80,57	95,00	47,50	80,57	95,00

92

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

Podría usarse un ancho intervalo de dosis de inhibidor de SGLT-2, por ej. 1,25, 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del aglomerante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

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

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

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

- 1) Tamizar la hidroxipropil-celulosa (HPC)

- 2) Añadir la porción de celulosa microcristalina intra-granular. Inhibidor de SGLT-2, lactosa, HPC y croscarmelosa de sodio al granulador
- 3) Granular la mezcla con agua.
- 5
- 4) Secar el granulado en el secador de lecho fluidizado: menos de 1,5 % LOD
- 5) Moler la granulación en el contenedor de la mezcladora
- Fresadora Quadro con criba – malla 18.
- 10
- 6) Tamizar lo siguiente sobre la granulación molida en el contenedor de una mezcladora de tambor
- Premezclar el dióxido de sílice coloidal con una porción de la celulosa microcristalina extra-granular tamizada a través de una malla de 20-25.
- 15
- Ajustar la celulosa microcristalina extra-granular y mezclar.
- 7) Premezclar el estearato de magnesio con una porción de la granulación mezclada, tamizar (malla 18) sobre el resto de la granulación en la mezcladora.
- 20
- Posteriormente, se produce la “Mezcla Final” mediante el mezclado final en la mezcladora por gravedad.
- 8) La “Mezcla Final” del inhibidor de SGLT-2 se comprime en comprimidos con una prensa rotatoria.
- 25
- Granulado de clorhidrato de metformina:** Metformina HCl y almidón de maíz, la granulación en lecho fluidizado se lleva a cabo pulverizando el “Líquido de Granulación” compuesto de copolividona (Kollidon VA64) y agua purificada. De forma alternativa, se añade el inhibidor de SGLT-2 como polvo junto con metformina-HCl y almidón de maíz al granulador de lecho fluidizado. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante.
- 30

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

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

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

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

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

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

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

5

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

10

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

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

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

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

30

94

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

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

Hipromelosa 2910	6,00	8,00	9,00
Propilenglicol	0,60	0,80	0,90
Talco	2,22	2,96	3,33
Dióxido de titanio	3,00	4,00	4,50
Óxido de hierro, negro	0,15	0,20	0,225
Óxido de hierro rojo	0,03	0,04	0,045
Masa total (cubierta pelicular)	44,5	48,5	50,5
Masa Total (comprimido	614,5	1017,5	1190,5

Podría usarse un ancho intervalo de dosis de inhibidor de SGLT-2, por ej. 1,25, 5 ó 12,5 mg, en cuyo caso se ajusta la cantidad del aglomerante almidón de maíz o celulosa microcristalina. En vez de almidón de maíz, podría usarse celulosa microcristalina. En la siguiente descripción del procedimiento de fabricación solo se describe almidón de maíz.

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

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

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

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

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

Recubrimiento pelicular: Los comprimidos con cubierta pelicular son (1) **recubiertos para sellar:** mediante una suspensión de recubrimiento pelicular acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de película, polietilenglicol (Macrogol, especialmente Macrogol 400, 6000 o 8000) como plastificante, propilenglicol como
25 plastificante alternativo, talco como agente deslizante y los pigmentos óxido de hierro amarillo y/u óxido de hierro rojo o sus mezclas con óxido de hierro negro y dióxido de titanio, (2) **cargados con el fármaco:** mediante una suspensión de recubrimiento pelicular acuosa, que contiene hipromelosa como agente formador de película, polietilenglicol o propilenglicol como plastificante, el compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) como sustancia farmacéutica y (3) **recubrimiento extra:** mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente formador de película, polietilenglicol o propilenglicol como
30 plastificante, talco como deslizante y los pigmentos de óxido de hierro amarillo y/u óxido de hierro rojo y/o negro y dióxido de titanio,
35

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

- a) Se disuelven hipromelosa y polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. Se dispersan talco, dióxido de titanio, y óxido de hierro (amarillo, rojo, negro o amarillo y rojo y negro y sus mezclas) en agua purificada con una homo-mezcladora. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa, luego se mezcla con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la **«suspensión de recubrimiento»** para el «revestimiento sellador» y el «sobrerrecubrimiento».
- b) Se disuelven hipromelosa, polietilenglicol o propilenglicol en agua purificada con una mezcladora de hélice. El Compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) (fármaco activo) se añade en la solución de hipromelosa, luego se dispersa con una mezcladora de hélice a temperatura ambiente para producir la **“Suspensión de fármaco”** para “cargar el fármaco”.
- c) Se recubren los comprimidos de clorhidrato de metformina con la «suspensión de recubrimiento» hasta el aumento de peso deseado para formar el **«recubrimiento de sellado»**. Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).
- d) Después del revestimiento de sellado, se aplica la «suspensión del fármaco» a la superficie de los comprimidos de clorhidrato de metformina para formar la **«capa del fármaco»** (carga del fármaco). Se debe agitar la «suspensión del fármaco» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización). Se puede determinar el criterio de valoración de recubrimiento mediante tecnología de análisis de procedimiento (TAP) disponible.
- e) Después de cargar el fármaco la “Suspensión de Recubrimiento” se aplica a los comprimidos cargados de fármaco del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) para formar el **“sobre-recubrimiento”** y para producir los “Comprimidos con Cubierta Pelicular”. Se debe agitar la «Suspensión de Recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

Descripción del producto:

- La descripción del producto de los comprimidos con una capa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) de compuesto (I.9) + metformina HCl FDC (núcleo del

comprimido y comprimidos con cubierta pelicular) se muestra en la Tabla 8 y Tabla 9, respectivamente.

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

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

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

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

Color	Blanco		
Peso	590	1003	1,180
Resistencia a la compresión [N], (Promedio)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
Tiempo de desintegración [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Friabilidad [%]	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$

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

5

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

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

10

92

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

Datos de Estabilidad:

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

comprimidos de 12,5+500 mg

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

10 comprimidos de 12,5+500 mg

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

(I.9X) del compuesto (I.9) (%)		
Degradación metformina (%)	< 0,2	< 0,2
Total	< 0,2	< 0,2

comprimidos de 12,5+500 mg

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

5 comprimidos de 12,5+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

5

comprimidos de 1,25+500 mg

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

Datos de Estabilidad:

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

comprimidos de 12,5+500 mg

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

99

comprimidos de 12,5+500 mg

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

comprimidos de 12,5+500 mg

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

5 comprimidos de 12,5+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

5 comprimidos de 1,25+500 mg

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

comprimidos de 1,25+500 mg

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2, un fármaco acompañante, y uno o más excipientes farmacéuticos.
- 5
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fármaco acompañante se selecciona entre el grupo que consiste en biguanidas incluyendo metformina, tal como clorhidrato de metformina.
- 10
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el inhibidor de SGLT-2 está presente en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, particularmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg.
- 15
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el inhibidor de SGLT-2 está presente en una potencia de dosificación de 0,5, 1, 1,25, 2,5, 5, 10 ó 12,5 mg.
- 20
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el inhibidor de SGLT-2 está presente en una potencia de dosificación de 5 mg o 12,5 mg.
6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el fármaco acompañante es clorhidrato de metformina.
- 25
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el clorhidrato de metformina está presente en un intervalo de dosificación de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg.
- 30
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el clorhidrato de metformina está presente en una potencia de dosificación de 500 mg, 850 mg o 1000 mg.
- 35
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que los excipientes se seleccionan entre el grupo que consiste en una o más sustancias de relleno incluyendo celulosa microcristalina (MCC); D-manitol, almidón de

maíz y almidón pregelatinizado; un aglutinante que incluye copovidona; un lubricante incluyendo estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio; y un deslizante que incluye sílice anhidro coloidal.

- 5 10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la copovidona como aglutinante.
- 10 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además uno o más de lo siguiente: la sustancia de relleno almidón de maíz, el lubricante estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal.
- 15 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además uno o más de lo siguiente: la sustancia de relleno celulosa microcristalina, el lubricante estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal.
- 20 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además uno o más de lo siguiente: la sustancia de relleno celulosa microcristalina, el lubricante estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal.
- 25 14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la forma de dosificación farmacéutica de un comprimido.
- 30 15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el comprimido se selecciona entre un comprimido con una capa, un comprimido con dos capas, un comprimido recubierto por compresión (incluido un comprimido en comprimido y un comprimido en ojo de buey) y un comprimido que tiene un revestimiento pelicular para la carga del fármaco.
16. La composición farmacéutica según la reivindicación 14 ó 15, en la que el comprimido comprende una cubierta pelicular.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que la cubierta pelicular comprende un agente de recubrimiento pelicular, tal como por ejemplo, hipromelosa, un plastificante, tal como, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol; opcionalmente un deslizante, tal como por ejemplo, talco, y opcionalmente uno o más pigmentos, tales como por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y/u óxido de hierro amarillo y/u óxido de hierro negro y sus mezclas.
18. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica es un comprimido con una capa, en la que se puede aplicar uno o más de lo siguiente:
- el porcentaje del clorhidrato de metformina es de aproximadamente el 84% en peso del núcleo del comprimido total;
 - el porcentaje de inhibidor de SGLT-2 es aproximadamente 0,1 % - 2,5 % en peso del núcleo del comprimido total,
 - la fuerza de compresión del comprimido es mayor o igual a 100 N,
 - la friabilidad del comprimido es inferior o igual al 0,5%,
 - el peso del núcleo del comprimido es de aproximadamente 550 a aproximadamente 1180 mg, y
 - el tiempo de desintegración del comprimido es menor o igual a 15 min.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, que es una forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata, caracterizada porque en un ensayo de disolución después de 45 minutos al menos el 75 % en peso de cada inhibidor de SGLT-2 y el fármaco acompañante se disuelve.
20. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19.
21. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 20, caracterizada porque es una forma de dosificación farmacéutica sólida, cápsula o comprimido.
22. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21 que comprende el inhibidor de SGLT-2 en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, particularmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg.

23. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, 21 ó 22 que comprende clorhidrato de metformina en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg.
- 5 24. Método para prevenir, reducir la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se
10 administra al paciente una composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.
- 15 25. Método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.
- 20 26. Método para prevenir, reducir, retrasar o invertir la progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente una
25 composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.
- 30 27. Método para prevenir, reducir la progresión, retrasar o tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en las complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, arterioesclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y restenosis vascular, en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente una

composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.

- 5 28. Método para reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.
- 10 29. Método para prevenir, reducir, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el declive de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente una composición
- 15 farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.
- 20 30. Método para prevenir, reducir, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.
- 25 31. Método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente una composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 20 a 23.
- 30 32. Uso de un inhibidor de SGLT2 para la fabricación de un medicamento para uso en un método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 24 a 31.
- 35 33. Uso de una biguanida, incluyendo metformina o clorhidrato de metformina, para la fabricación de un medicamento para uso en un método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 24 a 31.

34. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 19, para la fabricación de un medicamento para
- prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2,
 - 5 alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
 - 10 - prevenir, frenar, retrasar o revertir el avance desde una alteración de la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
 - prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como
 - 15 cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
 - reducir el peso corporal o prevenir un aumento en el peso corporal o facilitar una reducción en el peso corporal o
 - 20 - prevenir, reducir, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el declive de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
 - para prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una
 - 25 acumulación anormal de grasa en el hígado; o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
 - en un paciente que lo necesite.
- 30 35. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 24 a 31 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 32 a 34, en el que el paciente es un individuo al que se le han diagnosticado una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal.

36. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 24 a 31 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 32 a 34, en el que el paciente es un individuo que muestra una, dos o más de las siguientes condiciones:

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

10

37. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 24 a 31 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 32 a 34, en el que el paciente es un individuo que muestra una, dos tres o más de las siguientes afecciones:

- 15 (a) obesidad, obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos sanguíneos ≥ 150 mg/dL,
- (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dL en pacientes de sexo femenino y < 50 mg/dL en pacientes de sexo masculino,
- (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm Hg y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm Hg,
- 20 (e) un nivel de glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL.

38. El método de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 24 a 31 o el uso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 32 a 34 en el que el paciente tiene insuficiente control glucémico a pesar de la dieta y del ejercicio, o a pesar de la
25 monoterapia con un agente antidiabético, en particular con metformina.

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones en dosis fijas de un fármaco inhibidor de SGLT-2 y de un fármaco
5 acompañante, procedimientos para la preparación de las mismas y su utilización para tratar determinadas enfermedades.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-2557W02	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/064619	International filing date (day/month/year) 01/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/10/2009
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

105
104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/064619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/155 A61K45/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/099836 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ELLSWORTH BRUCE [US]; WASHBURN WILLIAM N) 4 December 2003 (2003-12-04)	1,2,6,9, 14,15, 20,21, 24-38
Y	page 7, lines 11-27; claims 1,5,7 page 22, line 13 - page 23, line 6 page 21, lines 3-6 page 26, line 16 - line 29	3-8, 10-13, 16-19
X	WO 2008/055940 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MANUC) 15 May 2008 (2008-05-15)	1,2, 9-15,20, 21,24-38
Y	page 7, line 29 - page 8, line 25; claims 1,2,12; examples A,B page 11, line 15 - page 21, line 25	3-8, 16-19, 22,23
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2011

Date of mailing of the international search report

20/01/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bochelen, Damien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/064619

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2007/128761 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; DUGI) 15 November 2007 (2007-11-15) example 15 -----	1,14,15, 20,21, 24-38 22,23
X Y	WO 2008/116179 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB [US]; BINDRA DILBIR S [US]; DALI MANDAR V [US]; P) 25 September 2008 (2008-09-25) paragraph [0012] - paragraph [0014]; examples 7-11 paragraphs [0074] - [0076], [0079] - [0081] paragraphs [0171] - [0172] -----	1,2, 9-17,20, 21,24-38 3-8,18, 19,22,23
X	HUSSEY ELIZABETH K ET AL: "Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remogliflozin Etabonate (SGLT2 Inhibitor) and Metformin When Co-Administered in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 58, no. Suppl. 1, 9 June 2009 (2009-06-09), page A157, XP009136671, ISSN: 0012-1797 * abstract -----	1,2,20, 21,24-38
Y	WO 2008/101943 A1 (GUIDOTTI & C SPA LABOR [IT]; VALLERI MAURIZIO [IT]) 28 August 2008 (2008-08-28) page 4, line 12 - page 5, line 12; examples 1-10 -----	10-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

106
165

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/064619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099836	A1	04-12-2003	AR 040032 A1 09-03-2005
			AT 353334 T 15-02-2007
			AU 2003237886 A1 12-12-2003
			BR 0311323 A 15-03-2005
			CA 2486539 A1 04-12-2003
			CN 1653075 A 10-08-2005
			CN 101092409 A 26-12-2007
			CN 101628905 A 20-01-2010
			DE 60311649 T2 22-11-2007
			DK 1506211 T3 10-04-2007
			EP 1506211 A1 16-02-2005
			ES 2280759 T3 16-09-2007
			HK 1068214 A1 24-08-2007
			HR 20041084 A2 30-06-2005
			IS 7529 A 16-11-2004
			JP 2005531588 T 20-10-2005
			JP 2009275050 A 26-11-2009
			KR 20050004161 A 12-01-2005
			MX 249731 B 01-10-2007
			NO 329107 B1 23-08-2010
			NZ 536605 A 31-05-2007
			PT 1506211 E 30-04-2007
			RU 2337916 C2 10-11-2008
			TW 200404813 A 01-04-2004
			UA 77306 C2 15-03-2005
			US 2002137903 A1 26-09-2002
			YU 99204 A 15-12-2006
			ZA 200409295 A 22-02-2006
WO 2008055940	A2	15-05-2008	AR 063627 A1 04-02-2009
			AU 2007316613 A1 15-05-2008
			CA 2669043 A1 15-05-2008
			CL 32272007 A1 04-07-2008
			CN 101534815 A 16-09-2009
			CO 6190509 A2 19-08-2010
			EA 200900626 A1 30-12-2009
			EP 2081569 A2 29-07-2009
			JP 2010509283 T 25-03-2010
			KR 20090089387 A 21-08-2009
			US 2010298243 A1 25-11-2010
			ZA 200902084 A 28-07-2010
WO 2007128761	A2	15-11-2007	AR 060757 A1 10-07-2008
			AU 2007247141 A1 15-11-2007
			CA 2651019 A1 15-11-2007
			CN 101460173 A 17-06-2009
WO 2007128761	A2		EA 200802204 A1 28-04-2009
			EC SP088866 A 30-12-2008
			EP 2015754 A2 21-01-2009
			JP 2009535381 T 01-10-2009
			JP 2010159305 A 22-07-2010
			KR 20090021152 A 27-02-2009
			PE 02512008 A1 25-04-2008
			US 2007281940 A1 06-12-2007
			UY 30321 A1 02-01-2008
			ZA 200808282 A 26-08-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/064619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008116179	A1	25-09-2008	AR 065809 A1 01-07-2009
			AU 2008228714 A1 25-09-2008
			CA 2681526 A1 25-09-2008
			CN 101686988 A 31-03-2010
			EA 200901277 A1 26-02-2010
			EP 2139494 A1 06-01-2010
			JP 2010522244 T 01-07-2010
			KR 20090123964 A 02-12-2009
			PE 01852009 A1 28-02-2009
			US 2008234366 A1 25-09-2008
WO 2008101943	A1	28-08-2008	NONE

107
106



No. 12-056216- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:53:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐