



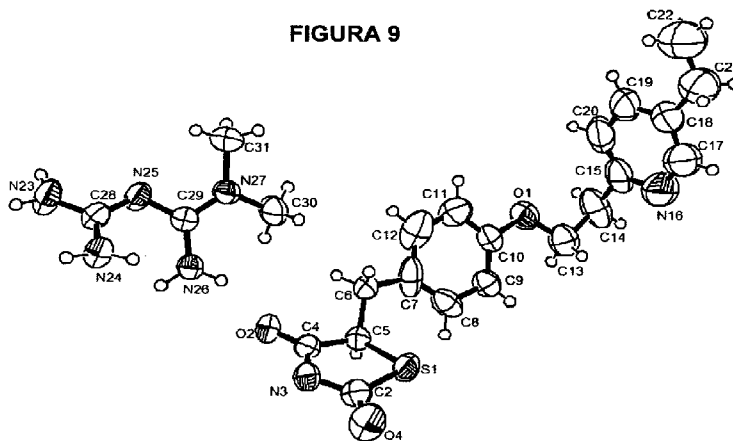
- (51) Clasificación Internacional de Patentes: Sin clasificar
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/MX2012/000043
- (22) Fecha de presentación internacional: 20 de abril de 2012 (20.04.2012)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad: MX/a/2011/004549
29 de abril de 2011 (29.04.2011) MX
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA, S.A. DE C.V. [MX/MX]; Crestón 313, Col. Jardines del Pedregal, México, D.F. 01900 (MX).
- (72) Inventor; e
- (75) Inventor/Solicitante (para US solamente): LARA OCHOA, José Manuel Francisco [MX/MX]; Crestón 313, Col. Jardines del Pedregal, México, D.F. 01900 (MX).
- (74) Mandatario: LARA OCHOA, José Manuel Francisco; Crestón 313, Col. Jardines del Pedregal, México, D.F. 01900 (MX).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (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).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: METFORMIN-BASED IONIC CO-CRYSTALS

(54) Título: COCRISTALES IONICOS CON BASE EN METFORMINA

FIGURA 9



(57) Abstract: The invention relates to two novel metformin-based compounds obtained using the antidiabetic agent glimepiride as a contra-ion in one case and using the antidiabetic agent pioglitazone as a contra-ion in the other case. The resulting spectroscopy, as well as an evaluation of the physicochemical properties thereof, indicate that, in the solid state, both compounds correspond to ionic co-crystals attracted by ionic forces and interactions of the hydrogen bond type. The physicochemical properties of the ionic co-crystals have been shown to have better intrinsic dissolution rates and improved solubilities in relation to those of the precursor contra-ions; properties that can impact favourably on the bioavailability of the novel active principles. Said improved novel active principles are formulated in oral solid pharmaceutical compositions such as tablets or caplets that have advantages over existing commercial tablets. Consequently, tablets containing these novel active principles provide an improved treatment for controlling blood glucose levels in patients with type II diabetes.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]

Se ha inventado dos nuevos compuestos con base en metformina usando como contraiones, en un caso el antidiabético glimepirida y en el otro caso el antidiabético pioglitazona. La espectroscopia obtenida, así como el estudio de sus propiedades fisicoquímicas, indican que en el estado sólido ambos compuestos corresponden con cocristales iónicos atraídos por fuerzas iónicas e interacciones de tipo puente de hidrógeno. Las propiedades fisicoquímicas de los cocristales iónicos muestran que poseen mayores velocidades de disolución intrínseca y mejores solubilidades que la de los contraiones precursores, propiedades que pueden impactar favorablemente en la biodisponibilidad de los nuevos principios activos. Estos nuevos principios activos mejorados se formularon en composiciones farmacéuticas de sólidos orales como tabletas o capletas que presentan ventajas sobre las tabletas comerciales existentes. Con estas bases, las tabletas conteniendo los nuevos principios activos representan un tratamiento mejorado para el control de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo II.

1

5 **COCRISTALES IONICOS CON BASE EN METFORMINA****CAMPO DE LA INVENCION**

10 El principio activo N,N dimetildiguanida es un compuesto inestable, por lo que no es adecuado para la elaboración de composiciones farmacéuticas haciendo necesario suministrar el compuesto en forma de sal. En la presente invención se han desarrollado dos nuevos compuestos, con base en metformina,
15 que muestran ventajas importantes sobre las sales existentes, que se han propuesto para controlar la glucosa en sangre de pacientes diabéticos. La forma sólida de los nuevos compuestos obtenidos corresponde con cocristales iónicos, estabilizados por atracciones iónicas e interacciones de tipo de puente de hidrogeno

20 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La N,N dimetildiguanida, genéricamente llamada metformina, es un agente antidiabético potente usado como un tratamiento de primer nivel en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo II. La metformina actúa reduciendo la
25 gluconeogénesis y reduciendo la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal (TG). Este principio activo, también incrementa la sensibilidad a insulina, lo cual se manifiesta al aumentar la utilización periférica de glucosa. Este efecto puede deberse al hecho que metformina mejora el enlace de insulina a su receptor celular, lo cual se explica por el incremento de actividad inducida en el
30 postreceptor tirosina cinasa y el consecuente incremento en el número y actividad de los acarreadores GLUT4.

La metformina se oxida muy rápidamente por exposición al aire, especialmente si el aire contiene alguna humedad, lo cual lo hace difícil para
35 elaborar formas farmacéuticas, tales como tabletas o cápsulas. Actualmente el medicamento comercialmente usado para controlar la glucosa en sangre de pacientes diabéticos es la sal de clorhidrato. No obstante ambos, la metformina

2

5 base y su sal de clorhidrato, tienen baja absorción intestinal en el colon y en el TG inferior. Además, los efectos adversos gastrointestinales asociados con la terapia de clorhidrato de metformina, ocasionados por el ácido generado por ionización de la sal, a menudo causa desordenes gástricos por su uso prolongado, todos estos son inconvenientes que pueden invalidar su uso y han motivado un gran
10 número de estudios e invenciones habiéndose propuesto nuevas sales de metformina, siendo actualmente un campo activo de desarrollo e innovación.

Entre las sales que se han propuesto en la literatura, se tiene a la patente Belga BE 568513 la cual deleva sales ácidas de metformina, incluyendo al
15 clorhidrato de metformina; la solicitud de patente WO 03/068209 A1 que deleva sales con ácidos lipofílicos, tales como laurato y palmitato; la solicitud de patente US 2005/0158374, que describe el uso de metformina asociado con ácidos grasos lo cual, se argumenta, muestra una absorción mejorada en el TG inferior. En esta solicitud de patente la metformina está asociada con ácidos grasos, tales como
20 laurato, succinato, caprato, oleato o palmitato, complejos que fueron creados para incrementar la asociación en el TG inferior, lo cual facilita una mayor absorción a lo largo de todo el TG.

Otro documento que es pertinente para el estado del arte en esta área es la
25 patente europea EP 1039890 de Bristol-Myers Squibb, el cual concierne a varias sales de ácidos dicarboxílicos con metformina, solas o en combinación con otros agentes antidiabéticos como la gliburida. La patente protege las sales de fumarato, succinato, y maleato. Otros documentos concernientes a sales de metformina incluyen la patente US 3,174, 901 la cual deleva sales de fosfato, de
30 sulfato, hidrobromuro y salicilato; la patente US 4,835,184 la cual refiere a la sal p-clorofenoxiacetato de metformina; las patentes FR 2320735 y FR 2037002 las cuales develan la sal de pamoato de metformina; la patente US 3,957,853 que describe la sal acetilsalicilato de metformina; las patentes DE 2357864 y DE 1967138 que develan la sal de ácido nicotínico con metformina y la patente JO
35 64008237 que deleva sales de hidroxiácidos, incluyendo sales de ácidos hidroxil-

3

5 alifáticos dicarboxílicos, tales como los ácidos mesotartárico, tartárico, mesoxálico y maleatos oxidados. Puede observarse que todas estas patentes conciernen con sales de metformina con ácidos orgánicos. Varias patentes adicionales y otros estudios sobre sales de metformina pueden encontrarse en la literatura y en las bases de datos de patentes. Recientemente fue sometida la solicitud internacional
10 WO 20099144527 (A1) denominada A New Metformin Glycinate Salt for Blood Glucose Control, concerniente con la nueva sal: glicinato de metformina.

En la presente invención dos nuevos compuestos basados en metformina fueron sintetizados. En uno, metformina fue unida a la sulfonilurea 1-[4-[2-(3-etil-4-
15 metil-2-oxo-3-pirrolin-1-carboxamido)etil]-fenilsulfonil]-3-(4-metilciclohexil)urea o 3-etil-2,5-dihidro-4-metil-N-[2-[4-[[(trans-4-metilciclohexil)amino]carbonil]-amino]sulfonil]fenil]etil]-2-oxo-1 H-pirrol-1-carboxamida, genéricamente llamada glimepirida. En el otro compuesto la metformina esta unida a la tiazolidinediona 5-
[[4-[2-(5-etil-2-piridinil) etoxi] benzil]-2, 4-tiazolidinediona, o 5-[p-[2-(etil-2-
20 piridil)etoxi]benzil]-2,4- tiazolidinediona genéricamente llamada pioglitazona.

Estos dos nuevos compuestos fueron diseñados y sintetizados y sus velocidades de disolución intrínsecas y solubilidades fueron determinadas. Las propiedades fisicoquímicas mostraron que estas nuevas sales se disuelven más
25 rápido y fueron más solubles en agua que los precursores comercialmente disponibles. Además, una composición farmacéutica consistente en tabletas de liberación controlada fue formulada y desarrollada. Estos nuevos compuestos ofrecen mejores alternativas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II al realizar una elevada absorción y disminuir efectos adversos incómodos que
30 están asociados con la terapia de clorhidrato de metformina.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Los aspectos precedentes y muchas de las ventajas relacionadas con esta
35 invención serán más fácilmente apreciadas, si las mismas llegan a ser mejor

4

5 entendidas por referencia a las siguientes descripciones detalladas, cuando son tomadas en conjunción con las figuras acompañantes.

FIGURE 1. DIAGRAMA SINTETICO PARA LA REACCION DE METFORMINA Y GLIMEPIRIDA.

10

FIGURA 2. DIAGRAMA SINTETICO PARA LA REACCION DE METFORMINA Y PIOGLITAZONA.

15

FIGURA 3. ESPECTROS DE TF-INFARROJO PARA A) METFORMINA, B) GLIMEPIRIDA, C) GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA. LAS SEÑALES DE ABSORCIÓN PARA C) CORRESPONDEN CON LA ESTRUCTURA ESPERADA DEL COMPUESTO INVENTADO QUE ESTA REPRESENTADO EN EL DIAGRAMA DE LA FIGURA 1.

20

FIGURA 4. A) ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE HIDROGENO Y B) ESPECTROS DE RMN DE C-13, DEL NUEVO COMPUESTO GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA. LA ASIGNACION DE LOS DESPLAZAMIENTOS CORRESPONDE CON LA ESTRUCTURA ESPERADA, QUE ESTÁ REPRESENTADA EN EL DIAGRAMA DE LA FIGURA 1.

25

FIGURA 5. ESPECTROS DE MASAS PARA GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA (PM 619.79) OBTENIDOS POR LAS TECNICAS A) FAB^- Y B) FAB^+ , EN DONDE PUEDE APRECIARSE QUE EL ION MOLECULAR DEL CATION (FAB^+) SE ENCUENTRA EN 130 ($M+1$)/Z, Y EN DONDE EL ION MOLECULAR DEL ANION (FAB^-) SE ENCUENTRA EN 489 ($M-1$)/Z.

30

FIGURA 6. ENDOTERMAS DETERMINADAS POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO (CDB) PARA A) METFORMINA (PUNTO DE INICIO DE LA FUSION 117.08° C), B) GLIMEPIRIDA (PUNTO DE INICIO DE LA FUSION 208.65° C), Y C) GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA (PUNTO DE INICIO DE LA FUSION 95.49° C).

35

FIGURA 7. COMPARACION DEL ESPECTRO DE RMN DE POLVOS DE CARBONO-13 PARA A) METFORMINA, B) GLIMEPIRIDA Y C) GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA. ESTE ULTIMO ESPECTRO INDICA QUE EFECTIVAMENTE SE HA FORMADO UN NUEVO COMPUESTO DISTINTO A LOS COMPUESTOS PRECURSORES.

40

FIGURA 8. COMPARACION DEL ESPECTRO DE DIFRACCION DE RAYOS X DE POLVOS PARA A) METFORMINA, B) GLIMEPIRIDA Y C) GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA, QUE INDICA QUE EFECTIVAMENTE SE HA FORMADO UN NUEVO COMPUESTO DIFERENTE A LAS MATERIAS PRIMAS.

45

5

5 FIGURA 9. DIFRACCION DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL DEL NUEVO COMPUESTO GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA.

FIGURA 10. TRAZO ORTEP DE LA DIFRACCION DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL DEL NUEVO COMPUESTO GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA REPRESENTADO EN ELIPSOIDES.

FIGURA 11. ESPECTROS DE TF-IR PARA A) METFORMINA, B) PIOGLITAZONA, C) PIOGLITAZONATO DE METFORMINA. LAS SEÑALES DE ABSORCIÓN PARA C) CORRESPONDEN CON LA ESTRUCTURA ESPERADA DEL NUEVO COMPUESTO.

FIGURA 12. A) RMN DE PROTÓN Y B) RMN DE ^{13}C DE PIOGLITAZONATO DE METFORMINA. LA ASIGNACION DE LOS DESPLAZAMIENTOS CORRESPONDE CON LA ESTRUCTURA ESPERADA.

FIGURA 13. ESPECTROS DE MASAS PARA PIOGLITAZONATO DE METFORMINA (PM 485.62) OBTENIDOS POR LAS TECNICAS A) FAB^- Y B) FAB^+ , EN DONDE PUEDE APRECIARSE QUE EL ION MOLECULAR DEL CATION (FAB^+) SE ENCUENTRA EN 130 ($M+1$)/Z, Y EN DONDE EL ION MOLECULAR DEL ANION (FAB^-) SE ENCUENTRA EN 355 ($M-1$)/Z.

FIGURA 14. ENDOTERMAS DETERMINADAS POR CDB PARA A) METFORMINA (PUNTO DE INICIO DE LA FUSION 117.08°C), B) PIOGLITAZONA (PUNTO DE INICIO DE LA FUSION 180.33°C), Y C) PIOGLITAZONATO DE METFORMINA (PUNTO DE INICIO DE LA FUSION 183.53°C).

FIGURA 15. COMPARACION DEL ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE POLVOS PARA A) METFORMINA, B) PIOGLITAZONA Y C) PIOGLITAZONATO DE METFORMINA, CUYAS DIFERENCIAS INDICAN QUE C) CORRESPONDE CON UN COMPUESTO DISTINTO A LOS PRECURSORES.

FIGURA 16. COMPARACION DEL ESPECTRO DE DIFRACCION DE RAYOS X DE POLVOS PARA A) METFORMINA, B) PIOGLITAZONA Y C) PIOGLITAZONATO DE METFORMINA, QUE INDICA QUE EFECTIVAMENTE SE HA FORMADO UN NUEVO COMPUESTO DIFERENTE A LAS MATERIAS PRIMAS.

FIGURA 17. DIFRACCION DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL DEL NUEVO COMPUESTO PIOGLITAZONATO DE METFORMINA

FIGURA 18. TRAZO ORTEP DE CELDA UNITARIA DE LA DIFRACCION DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL DEL NUEVO COMPUESTO PIOGLITAZONATO DE METFORMINA REPRESENTADA EN ELIPSOIDES.

6

- 5 FIGURA 19. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRINSECA DEL NUEVO
COMPUESTO GLIMEPIRIDATO DE METFORMINA EN AGUA USANDO
TABLETAS CON DIFERENTES FUERZA DE COMPRESION. EL PRECURSOR
GLIMEPIRIDA ES PRACTICAMENTE INSOLUBLE EN AGUA.
- 10 FIGURA 20. VELOCIDAD DE DISOLUCION INTRINSECA DE
PIOGLITAZONATO DE METFORMINA, COMPARADO CON LA SAL
COMERCIAL CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA. DE ESTOS DATOS SE
APRECIA QUE EN AGUA LA NUEVA SAL TIENE UNA MAYOR VELOCIDAD DE
15 DISOLUCION INTRINSECA QUE LA SAL COMERCIAL, LA CUAL ES
PRACTICAMENTE INSOLUBLE EN AGUA. EN MEDIO ACIDO 0.1 N LA SAL
CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA ES 20 VECES MAS SOLUBLE QUE EL
NUEVO COMPUESTO
- 20 FIGURA 21 FARMACOCINETICAS EN VOLUNTARIOS SANOS DE TABLETAS
COMERCIALES DE LIBERACION INMEDIATA CON 850 MG DE CLORHIDRATO
DE METFORMINA (GLUCOPHAGE, MARCA DE MERCK) Y DE TABLETAS
COMERCIALES DE LIBERACION CONTROLADA (DABEX XR, MARCA DE
LABORATORIO MERCK). EN LA FIGURA PUEDE OBSERVARSE QUE DURANTE
25 LAS PRIMERAS 6 HORAS HAY MUCHA MAS ABSORCION DE METFORMINA DE
LAS TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y QUE DESPUES DE ESE TIEMPO
AMBOS TIPOS DE TABLETAS MANTIENEN BIODISPONIBILIDADES
SEMEJANTES.
- 30 FIGURA 22. PERFIL DE DISOLUCION DE UN NUCLEO DE LIBERACION
CONTROLADA, CON 500 MG DE CLOHIDRATO DE METFORMINA
DESARROLLADA EN LA PRESENTE INVENCION, COMPARADO CON LOS
PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS COMERCIALES DE PREDIAL
PLUS (MARCA REGISTRADA DE LABORATORIOS SILANES) Y DE DABEX XR
(MARCA REGISTRADA DE LABORATORIOS MERCK).
- 35 FIGURA 23. PERFIL DE DISOLUCION DE UN NUCLEO DE LIBERACION
CONTROLADA CON 500 MG DE CLORHIDRATO DE METFORMINA
DESARROLLADO EN LA PRESENTE INVENCION. ESTE NUCLEO FUE
RECUBIERTO CON UNA CAPA DE LA NUEVA SAL GLIMEPIRIDATO DE
40 METFORMINA. EL PERFIL DE DISOLUCION DEL NUCLEO ES COMPARADO
CON EL DE TABLETAS COMERCIALES DE GLIMETAL LEX (MARCA
REGISTRADA DE LABORATORIO SILANES) Y DABEX XR (MARCA
REGISTRADA DE LABORATORIOS MERCK).
- 45 FIGURA 24. FARMACOCINETICA EN VOLUNTARIOS SANOS DE UN NUCLEO
CON 850 MG DE CLORHIDRATO DE METFORMINA, FABRICADO DE
ACUERDO AL PROCEDIMIENTO INDICADO EN LOS EJEMPLOS 3,4 Y 5, Y EN
LA QUE PUEDE OBSERVARSE QUE LA NUEVA FORMULACION PERMITE LA
LIBERACION DEL MEDICAMENTO DURANTE AL MENOS 12 HORAS, LO QUE

7

5 REPRESENTA 4 HORAS MAS QUE LAS LOGRADAS POR LOS
MEDICAMENTOS COMERCIALMENTE DISPONIBLES EN EL MERCADO.

FIGURA 25. PERFIL DE DISOLUCION DEL RECUBRIMIENTO DE LIBERACION
INMEDIATA CONTENIENDO LA NUEVA SAL GLIMEPIRIDATO DE
10 METFORMINA (EN UNA CANTIDAD EQUIVALENTE A 2 MG DE GLIMEPIRIDA),
Y QUE RECUBRE A UN NUCLEO DE LIBERACION CONTROLADA TAL Y
COMO SE DESCRIBE EN LAS FIGURAS 22 Y 23. ESTE PERFIL SE COMPARA
CON LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS
COMERCIALES DE LIBERACION PROLONGADA, GLIMETAL LEX CON 2 MG Y
15 GLIMETAL LEX CON 4 MG (MARCAS REGISTRADAS DE LABORATORIOS
SILANES), Y EN DONDE PUEDE APRECIARSE QUE NUESTRA SAL
MUESTRA UN MEJOR PERFIL DE DISOLUCION

FIGURA 26. PERFIL DE DISOLUCION DEL RECUBRIMIENTO DE LIBERACION
INMEDIATA CONTENIENDO LA NUEVA SAL PIOGLITAZONATO DE
20 METFORMINA (EN UNA CANTIDAD EQUIVALENTE A 15 MG DE
PIOGLITAZONA) Y QUE RECUBRE A UN NUCLEO DE LIBERACION
CONTROLADA TAL Y COMO SE DESCRIBE EN LAS FIGURAS 22 Y 23. ESTE
PERFIL SE COMPARA CON LOS PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS
25 COMERCIALES DEL MEDICAMENTO ZACTOS CONTENIENDO
CLORHIDRATO DE PIOGLITAZONA (MARCA REGISTRADA DE ELI LILLY) Y
DONDE PUEDE OBSERVARSE QUE LA SAL DE LA PRESENTE INVENCION
PRODUCE UN SIMILAR PERFIL DE DISOLUCION QUE PUEDE SER
OPTIMIZADO.

30

DESCRIPCION DE LA INVENCION

El propósito de la presente invención es desarrollar dos nuevos compuestos de
35 metformina, sin las manifiestas desventajas de las sales comerciales existentes.
Conforme al esquema sintético mostrado en la Figura 1, uno de los nuevos
compuestos fue sintetizado a partir de los precursores metformina y glimepirida.
Las evidencias espectroscópicas y otras evidencias fisicoquímicas sobre la
estructura de este nuevo compuesto se muestran en las Figuras de la 3 a la 10.
40 Particularmente, la Figura 9 muestra la difracción de Rayos-X de monocristal de la
nueva molécula glimepiridato de metformina y en donde puede apreciarse que la
existencia de interacciones iónicas y de puentes de hidrogeno estabilizan
simultáneamente al cristal. Un aspecto interesante de esta Figura 9 es que el
nitrógeno sobre la glimepirida, el cual transfiere su protón ácido a la base

8

5 metformina interactúa directamente con una molécula neutra de agua mediante un enlace de hidrogeno. Cálculos químico cuánticos usando el paquete Spartan 9 (Wavefunction Inc., Irvine, CA. 92612, USA) muestran que la carga negativa sobre el nitrógeno está parcialmente deslocalizada hacia el carbonilo y el sulfonilo adyacentes, lo cual incrementa la acidez del protón y facilita la transferencia a la
10 base orgánica (metformina). Además, esta deslocalización de la carga favorece que estos grupos puedan establecer interacciones de enlaces de hidrógeno con el propio catión metformina y con otras moléculas de agua en un medio sólido. De la misma manera, el enlace de hidrogeno intramolecular formado por la metformina con su propia amina facilita que se puedan establecer interacciones de puente de
15 hidrogeno con átomos de la glimepirida y con otros átomos vecinos de la misma metformina. Este tipo de sistemas, que involucran simultáneamente interacciones iónicas e interacciones de enlaces de hidrogeno se conocen en la literatura como cocristales iónicos (Kin-Shan Huang, et al., J. Mater. Chem. 7(5), 713-720 (1977)). Otras referencias en la literatura concernientes a las condiciones para la
20 formación de cocristales pueden encontrarse en Crystal Growth and Design, 9, 1344-1352 (2009), 2881-2889 (2009) y 10, 1435-1442 (2010).

El segundo compuesto, cuyo esquema sintético es mostrado en la Figura 2 tiene como precursores metformina y pioglitazona, este ultimo componente siendo
25 un miembro importante de la familia de las tiazolidinedionas y también usado como un tratamiento de primer nivel para pacientes con diabetes tipo 2. La evidencia espectroscópica y fisicoquímica de la estructura de este nuevo compuesto se muestra en las Figuras 11 a la 18. Particularmente, la Figura 17 muestra la estructura obtenida por difracción de Rayos-X de monocristal para este
30 nuevo compuesto. De esta Figura 17 puede apreciarse que la molécula es estabilizada por una combinación de atracciones iónicas e interacciones de puentes de hidrogeno, estos últimos con los carbonilos adyacentes al nitrógeno del anillo tiazolidinediónico, el cual soporta la carga del protón ácido transferido a la metformina. Al través de cálculos químico cuánticos usando el paquete Spartan
35 9 (Wavefunction, Inc., Irvine, CA. 92612, USA), puede apreciarse que la carga

5 sobre el nitrógeno se deslocaliza hacia los α -carbonilos, favoreciendo la formación de puentes de hidrógeno con moléculas de metformina vecinas. Además, como en la estructura del compuesto previamente descrito, la carga positiva sobre la amina de la metformina es parcialmente neutralizada por enlaces de hidrogeno intramoleculares establecidos con aminas vecinas (ver Figura 17). Entonces,
10 como en el caso del previo cocrystal iónico, la atracción entre las moléculas es adicionalmente estabilizada por enlaces de hidrógeno permitiendo la formación de un cocrystal iónico (Kin-Shan Huang, et al., J. Mater. Chem. 7(5), 713-720 (1997)).

En el diseño de nuevos medicamentos, una primera estrategia para
15 incrementar la absorción de un principio activo es incrementar la velocidad de disolución intrínseca y la solubilidad, características fisicoquímicas que son esenciales para que las drogas se difundan a la superficie de la membrana, en donde pueden ser absorbidas. Conforme la solubilidad se incrementa, la concentración de un compuesto en solución en la superficie de la membrana se
20 incrementa alcanzando una mejor absorción (E. H. Kerns y L. D, Drug-Like Properties: Concepts Structure Design and Methods, 1ª. Ed., Elsevier, 2008, pagina 19). Este fenómeno puede explicarse al analizar las propiedades celulares del TG superior e inferior, que son diferentes. Además, las características polares de los ingredientes activos deben ser tomadas en cuenta dado que, por ejemplo,
25 las moléculas polares son fácilmente disueltas en el tracto GI superior en donde una gran superficie para la absorción de la droga existe, pero no en el TG inferior. En el TG inferior o colón se carece del microvello presente en el TG superior. La presencia del microvello incrementa en gran medida la superficie para la absorción del principio activo; por ejemplo, en el TG superior se tiene una
30 superficie 480 veces la superficie del colón. Entonces, la forma y el lugar de la absorción es importante para decidir la polaridad del principio activo y las características de la preparación farmacéutica. Las células epiteliales individuales forman una barrera celular a lo largo del intestino delgado y el grueso, las cuales están separadas entre si por canales de agua entre los empalmes apretados de
35 las células. El transporte a través del epitelio ocurre mediante un camino

10

5 transcelular y un camino paracelular (utilizándose cualquiera de ellos o ambos caminos simultáneamente). El camino transcelular para el transporte involucra el movimiento del compuesto al través de la pared y el cuerpo de la célula epitelial por difusión pasiva o por transporte mediado por acarreador. El camino paracelular involucra el movimiento de las moléculas al través de los empalmes
10 apretados entre células individuales. El transporte paracelular es menos específico pero tiene una mucho mayor capacidad total porque tiene lugar a través de todo lo largo del TG. Sin embargo, las empalmes apretados varían a lo largo del TG, con el duodeno en el TG superior siendo más permeable que el yeyuno y este más permeable que el íleo; mientras que el colon en el tracto GI
15 inferior es el menos permeable (Knauf, H. et al., Klin. Wochenschr. 60 (19), 1191-1200 (1982). Entonces, considerando que el tiempo de residencia típico de un medicamento en el TG superior es de alrededor de cuatro a seis horas, después de la ingestión oral, medicamentos que tienen una absorción pobre en el colon solo tienen este tiempo para ser absorbido. En este caso, cualquier medicamento
20 no absorbido durante este tiempo será expulsado del cuerpo.

Concerniente a los desarrollos de la presente invención, la glimepirida es por si misma prácticamente insoluble en agua (0.19 mg/25 mL), pero cuando está enlazada a metformina se incrementa su solubilidad hasta 0.3 mg/mL lo cual
25 puede mejorar su biodisponibilidad. Además, el nuevo compuesto glimepiridato de metformina muestra una mayor velocidad de disolución intrínseca que la glimepirida comercialmente disponible (Figura 19), propiedad que usualmente está asociada a una respuesta terapéutica más rápida. En el caso de la diabetes, esta propiedad es altamente relevante, dado que el tiempo de respuesta para el
30 control de picos de glucosa o hiperglucemias repentinas originadas por ingestión de alimentos o desbalances metabólicos es tan crucial, que puede ser la causa de vida o muerte en pacientes con diabetes avanzada. El segundo compuesto pioglitazonato de metformina también muestra una mayor velocidad de disolución intrínseca (Figura 20) y una mejor solubilidad en agua (1.33×10^{-3} mg/mL) que la
35 pioglitazona, la cual es "prácticamente insoluble" en agua (ver Index Merck, 40^a

11

5 Edición). Entonces es esperable, que como en el caso del anterior compuesto, también el pioglitazonato de metformina muestre una respuesta más rápida a desbalances de la glucosa sanguínea y que también, dada su mayor solubilidad, se alcance una mayor absorción en el TG superior.

10 La terapia actual con metformina ha probado ser menos que óptima, ya que esta asociada con una alta incidencia de efectos laterales gastrointestinales. Además, el principio activo es comúnmente administrado a altas dosis (como tabletas orales) dos o tres veces al día para alcanzar un tratamiento efectivo que disminuya la glucosa. Los efectos laterales asociados con estos niveles de
15 metformina son la ocurrencia de reacciones gastrointestinales tales como diarrea, náuseas, vómito, inflamación abdominal, flatulencia y anorexia. Estas reacciones ocurren con aproximadamente 30 % los pacientes cuando es comparado con sujetos tratados con placebo, particularmente en la iniciación de la administración de metformina (patente US 6451 808). Además, las reacciones son relacionadas a
20 la dosis y el método para controlar estas reacciones incluye reducir la dosis e ir escalando la dosis gradualmente o tomando el medicamento junto con los alimentos. Sin embargo, en casos severos deshidratación y azotemia pre-renal puede ocurrir y muchos sujetos sufriendo la terapia de metformina se ven forzados a discontinuar el uso del medicamento (patente US 6,451 ,808).

25 Basados en las propiedades fisicoquímicas mejoradas de los nuevos compuestos sintetizados en la presente invención es esperada una biodisponibilidad mayor permitiendo reducir la dosis, lo cual decrecerá los efectos gástricos adversos. Además, considerando que la ionización de los componentes de nuestros nuevos compuestos no produce el ión clorhidrato, generado por la disolución de las sales
30 comerciales de metformina, esto será de gran ayuda para evitar los trastornos gástricos. En el caso de glimepiridato de metformina el contraión disociado glimepiridato es un ácido débil y en el caso de pioglitazonato de metformina el ión liberado es el ácido débil pioglitazonato. Aun mas, en las combinaciones comerciales conteniendo por ejemplo las sales clorhidrato de pioglitazona y
35 clorhidrato de metformina (mezclas físicas), cada componente libera iones

12

5 clorhidrato provocando fuertes efectos gastrointestinales. Entonces, en nuestro caso el disponer de principios activos con efectos laterales reducidos es sin duda un beneficio colateral de la naturaleza de nuestros compuestos.

Una práctica médica común, cuando la regulación de la glucosa en sangre
10 ya no es posible con el uso de un solo principio activo, es prescribir el uso simultáneo de dos medicamentos. En general, la estrategia médica es sumar un medicamento adicional, tal que por un mecanismo complementario se pueda alcanzar la regulación de la glucosa en sangre del paciente diabético. Una prescripción frecuente consiste en recetar la sal comercial metformina a) mismo
15 tiempo que una sulfonilurea tal como glimepirida o bien la sal comercial metformina junto con una tiazolidinediona comercial, como es el clorhidrato de pioglitazona. En nuestro caso, es esperable que un solo principio activo actúe en contra de la diabetes al través de dos mecanismos complementarios. Por un lado se tiene el mecanismo de acción de la metformina, que como fue mencionado
20 anteriormente consiste en su habilidad para prevenir la insensibilización de las isletas pancreáticas humanas, lo cual es usualmente inducida por hiperglicemias. Como resultado de esta acción se disminuyen ambas, la glucosa en ayunas y después de ingerir alimentos se disminuyen los niveles de **HbA_{1c}** y el perfil de lípidos. La metformina incrementa la sensibilidad de ambos tejido hepático y
25 periférico (músculo primario) a la insulina. No incrementa la producción de lactato mas allá de lo que hacen otras biguanidas, tal como fenformina y entonces la acidosis láctica asociada con el uso de metformina es rara (incidencia reportada de 0.03/1000 pacientes-años de exposición). La metformina reduce los niveles de glucosa al disminuir la salida de glucosa hepática por la inhibición de
30 gluconeogénesis y glicogenólisis. A un menor grado este medicamento incrementa la acción de la insulina en tejidos periféricos y reduce la absorción de glucosa en intestino. Por otro lado, la sulfonilurea glimepirida incrementa primariamente la secreción de insulina. Esta acción es iniciada por enlazarse a y cerrar un canal pancreático ATP-sensible a K⁺ de células β . Al cerrar disminuye la
35 entrada de K⁺ llevando a despolarización de la membrana y activación de un

13

5 canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje. El resultante incremento de flujo de Ca^{2+} en las células β activa un sistema de citoesqueleto que causa translocación de insulina a la superficie de la célula y su expulsión por exocitosis (patente US 6,693,094). Estos dos mecanismos complementarios son puestos en funcionamiento simultáneamente por los componentes del nuevo compuesto
10 reportado en la presente invención 1-[4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolino-1-carboxamido)etil]-fenilsulfonil]-3-(4-metilciclohexil)ureato de N,N-dimetildiguanida o 3-etil-2,5-dihidro-4-metil-N-[2-[4-[[[(trans-4-metilciclohexil)amino]carbonil]-amino]sulfonil]fenil]etil]-2-oxo-1 H-pirrol-1-carboxamidato de N,N-dimetildiguanida o nombre genérico glimepiridato de metformina y que fue uno de los propósitos de
15 la presente invención.

Los primeros antecedentes del uso simultáneo de los componentes glimepirida y metformina en una relación fija son los reportes de G. Charpentier usando dos diferentes medicamentos (ver por ejemplo G. Charpentier, Improved
20 Glycaemic Control by Addition of Glimepiride to metformin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients, Diabetic Medicine 18, 828-834 (2001)). El uso combinado de metformina y glimepirida tiene ventajas adicionales sobre otras combinaciones, tales como metformina y glibenclamida, ya que reportes científicos han mostrado que la primera combinación no induce hipoglucemias que pueden desencadenar una descompensación irreversible en pacientes diabéticos (M. Gonzalez-Ortiz et al. Diabetics and its Complications, 23, 376-379, (2009)). El primer laboratorio farmacéutico en ofrecer en una sola tableta la combinación (mezcla física) de
25 clorhidrato de metformina y glimepirida fue el laboratorio mexicano Silanes, quien patentó la combinación y es propietario de las patentes EP 1482919 en Europa, MX 248,617 en México y 10/502,403 en Estados Unidos. Las patentes fueron concedidas porque se demostró con estudios clínicos que esta combinación desencadenaba un efecto sinérgico, con ventajas importantes en comparación con el uso separado de ambos principios activos. Ahora, con la presente invención se va mas adelante desarrollando un nuevo principio activo con las
30 propiedades añadidas de mostrar una mejor solubilidad y una mas rápida

14

5 velocidad de disolución intrínseca que las sales comerciales, propiedades que pueden tener una favorable repercusión en la biodisponibilidad y la eficacia del medicamento (Edgard H. Kems & Li Di, Drug-like properties, concepts, structure, design and methods. From ADME to Toxicity Optimization, Academia Press/Elsevier, 2008).

10

El segundo compuesto inventado 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil) etoxi] benzil]-2,4-tiazolidinedionato de N,N-dimetildiguanida o 5-[p-[2-(etil-2-piridil)etoxi]benzil]-2,4-tiazolidinedionato de N,N-dimetildiguanida, genéricamente llamado pioglitazonato de metformina tiene también la ventaja que siendo un
15 monofármaco, puede actuar a través de dos mecanismos simultáneos. Primero al través del mecanismo de metformina, ya previamente descrito y segundo, al través del mecanismo propio de la pioglitazona. Este contraíón actúa incrementando la sensibilidad a insulina, por lo que se le denomina desbloqueador de la resistencia a la insulina (patente WO 9857634). Este
20 desbloqueador actúa normalizando la función dañada del receptor de insulina y de normalizar la distribución desigual de los transportadores de glucosa en las células, sistemas asociados con el glucometabolismo. Como resultado, la resistencia a la insulina es desbloqueada mejorando la tolerancia a la glucosa y disminuyendo las concentraciones en plasma de lípidos neutros y ácidos grasos
25 libres (patente EP 17641 10 A1). En modelos animales, con diabetes tipo II, la pioglitazona disminuye la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia, las cuales son alteraciones metabólicas características de estados de resistencia a la insulina similar a la observada en diabetes tipo II.

30 Se ha reportado que en combinación con metformina, la pioglitazona provee un particular efecto benéfico sobre el control glicémico con ningún efecto secundario observado. Por eso mismo, tal combinación es particularmente útil para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II y condiciones asociadas (patente WO 9857634). La importancia de la mezcla física de pioglitazona con metformina
35 es resaltada en una patente internacional de la compañía Takeda de Japón

15

5 (patente US 5,952, 356). Sin embargo, esta combinación no muestra un efecto sinérgico como se observa en el caso de la combinación de metformina con glimepirida. No obstante, tal y como fue antes descrito, la importancia de la combinación es que para pacientes que no responden al uso de solo uno de los medicamentos (monoterapia), la combinación permite una regulación adecuada
10 de la glucosa en sangre. Los nuevos compuestos de la presente invención deben mostrar el efecto combinado de cada uno de los componentes.

En el diseño de nuevos medicamentos, una segunda estrategia para incrementar la absorción en el TG de los nuevos compuestos puede ser por ajuste
15 o desarrollo de la apropiada composición farmacéutica (por ejemplo tabletas de liberación inmediata, liberación controlada, etc.) que optimice la biodisponibilidad del medicamento. La metformina es un principio activo con una pobre absorción en colon (Marathe, P. y col., Br. J. Clin. Pharmacol., 50, 325-332 (2000)). En consecuencia la sal comercial, clorhidrato de metformina, tiene una intrínseca
20 permeabilidad pobre y poca absorción en el TG inferior o colon, llevando a que la absorción sea casi exclusivamente en la parte superior del TG. En consecuencia fue conveniente para nuestros compuestos diseñar una rápida desintegración del nuevo medicamento sólido oral, para tomar ventaja de las velocidades de disolución y solubilidades mejoradas de los principios activos inventados, para ser
25 absorbidos en el TG superior. Esta composición farmacéutica debe facilitar una mayor absorción del principio activo durante las cuatro a seis horas que residirá en el TG superior (patente WO 03/068209 A1). Esta estrategia, sumada a la estrategia previamente descrita de mejorar la polaridad del principio activo, debe permitir que una mayor cantidad de glimepiridato de metformina o de
30 pioglitazonato de metformina sea completamente disuelta en el TG superior y se alcance una mayor absorción (E.H. Kerns y L. Di, drug-like Properties: Concepts, Structure, Design and Methods, 1ª Ed. Elsevier, 2008).

En la Figura 21 se muestra una curva farmacocinética de clorhidrato de
35 metformina de capletas de 850 mg, de liberación inmediata comerciales

16

5 (Glucophage, marca de laboratorios Merck; datos parcialmente tomados de la patente US 6,866, 866 de Marzo 15, 2005). Estos datos fueron determinados en 12 voluntarios sanos, y en donde se puede apreciar que efectivamente el tiempo de absorción de metformina es de alrededor de 6 horas, el cual corresponde con el tiempo estimado de residencia en el TG superior antes referido (solicitud de
10 patente US 2005/0158374 A1). En la Figura 21 también se muestra una curva de biodisponibilidad de clorhidrato de metformina, de una tableta comercial de 850 mg de liberación prolongada (Dabex XR, marca de laboratorios Merck), determinada en voluntarios sanos. Con esta tableta de liberación prolongada se aprecia que los niveles plasmáticos de 500 ng/ml de metformina son alcanzados
15 aproximadamente 30 minutos después que los alcanzados con la capleta de liberación inmediata. La concentración de 1400 ng/ml es alcanzada por la capleta de liberación controlada alrededor de 2 horas después que la alcanzada con la capleta de liberación inmediata y la concentración de 1450 ng/ml es alcanzada con la capleta de liberación controlada alrededor de 3 horas después que con la
20 capleta de liberación inmediata. Esta concentración de 1450 ng/ml es la C_{max} de la capleta de liberación controlada. Esto es, la C_{max} de la capleta de liberación controlada es alrededor de 750 ng/ml menor que la alcanzada por la capleta de liberación inmediata. También puede apreciarse que el área bajo la curva es aproximadamente 30 % menor que de la capleta de liberación inmediata. En
25 conclusión, esto significa que con las capletas de liberación controlada menores cantidades de principio activo son absorbidas que con las capletas de liberación inmediata. Después de las 6 horas, una vez que el granulado de las capletas están fuera del TG superior, la metformina liberada solo es metabolizada y/o expulsada del cuerpo sin ningún beneficio para el paciente.. En consecuencia,
30 probablemente todas las formulaciones de liberación prolongada de clorhidrato de metformina, tal y como se mostró para Dabex XR, no provean un beneficio real a los pacientes, en comparación con el de capletas de liberación inmediata, que suministran mas principio activo, para ser absorbido durante las seis horas que permanecen los granulados desintegrándose en el tracto GI superior (ver Figura
35 22).

5

Las dosis de metformina son comúnmente entre 500 mg y 850 mg (aunque en muchos casos se prescribe hasta 3 gramos). Las dosis usuales de glimepirida están entre 2 mg y 4 mg cada 24 horas y las dosis usuales de pioglitazona están entre 15 mg y 30 mg. La proporción estequiométrica de la metformina con los
10 contraiones glimepirida o pioglitazona en las nuevas sales es 1:1, lo que indica que las dosis requeridas de metformina son muy superiores que las dosis de glutamina o pioglitazona. Debido a esto se formularon composiciones farmacéuticas adecuadas para proveer las dosis adecuadas de ambos
15 componentes, diseñando un núcleo o matriz de liberación controlada con la dosis usual de clorhidrato de metformina (por ejemplo 500 mg) y una capa o recubrimiento de liberación inmediata conteniendo el nuevo principio activo (en su caso, la cantidad de metformina contenida en los nuevos principios activos se puede restar a este núcleo para ajustar exactamente a 500 mg la cantidad total de metformina en la capleta). En el caso del nuevo cocrystal iónico glimepiridato de
20 metformina, el núcleo o matriz debe contener 499.474 mg de clorhidrato de metformina, el cual está recubierto con una capa de glimepiridato de metformina conteniendo una cantidad equivalente a 2 miligramos de glimepirida (ver la Tabla 2, en el ejemplo 3, a continuación). Para el compuesto pioglitazonato de metformina el núcleo de la tableta debe contener 494.565 mg de clorhidrato de
25 metformina recubierto con una capa de liberación inmediata conteniendo pioglitazonato de metformina en una cantidad equivalente a 15 mg de pioglitazona (ver la Tabla 3, en el Ejemplo 4, a continuación).

Un estudio farmacocinético fue realizado del núcleo de liberación
30 prolongada desarrollado en la presente invención (ejemplos 3,4 and 5), conteniendo 850 mg de clorhidrato de metformina, en una simple dosis en 15 voluntarios sanos. Este núcleo fue recubierto con una capa inerte de acetato de polivinilo SR 30D y Opadry II (ver ejemplos 3,4 and 5). Los resultados promedio obtenidos cuando los voluntarios sanos fueron sujetos a condiciones de no tomar
35 alimento se muestran en la Figura 24. La C_{max} promedio (+/- DE, n = 15) fue de

5 1770 ng/mL y el área bajo la curva fue 17450 ng-hrs/mL. De estos datos se concluye que con la formulación desarrollada en la presente invención se logran concentraciones plasmáticas de metformina que se mantienen en concentraciones superiores a 750 ng/mL por un periodo de cerca de 12, lo cual es 4 hrs mas que con Dabex XR (marca de Merck, Inc.), el cual fue el medicamento
10 de referencia).

En las Figuras 23 y 24 se muestra el perfil de disolución de un núcleo central de clorhidrato de metformina, en comparación con los perfiles de disolución de tabletas de liberación prolongada comercialmente disponibles. En la
15 Figura 23 se compara con Dabex XR (marca de Merck Inc.) y Predial Plus (marca de laboratorios Silanes). En la Figura 24 se compara con el medicamento comercial Glimetal-Lex (marca de laboratorios Silanes) que está constituido por un núcleo central de clorhidrato de metformina recubierto por una capa conteniendo glimepirida en dos dosis 2 mg o 4 mg. Además se mantiene como
20 referencia el perfil de Dabex XR. El comportamiento de la disolución de nuestro núcleo es muy similar al de las sales comerciales.

En la Figura 25 se muestra el perfil de disolución del recubrimiento de liberación inmediata conteniendo el nuevo coocrystal iónico glimepiridato de
25 metformina, en una concentración equivalente a 2 mg de glimepirida. Este recubrimiento es la capa sobre el núcleo central de liberación controlada de clorhidrato de metformina. El perfil es comparado (ver Figura 25) con tabletas comerciales de Glimetal Lex (marca de laboratorios Silanes) conteniendo las dosis de 2 mg y 4 mg de glimepirida. Puede observarse que nuestro coocrystal
30 iónico se disuelve mas rápido y en mayores cantidades que la de los compuestos de referencia.

En la Figura 26 se muestra el perfil de disolución del recubrimiento de liberación inmediata de la capa que contiene al nuevo coocrystal iónico
35 pioglitazonato de metformina, en una cantidad equivalente a 15 mg de

5 pioglitazona. El perfil es comparado con tabletas comerciales del medicamento Zactos (marca de Eli Lilly, Inc.).

A continuación se describe el proceso sintético de cada uno de los compuestos inventados, esquematizados en las Figuras 1 y 2. Además se provee
10 la formulación y las técnicas de fabricación del núcleo o matriz de las capletas de liberación controlada, así como las de los recubrimientos de liberación inmediata conteniendo los nuevos cocristales iónicos

EJEMPLOS

15

Ejemplo 1. Proceso de Síntesis para la fabricación de la Nueva Sal Glimepiridato de Metformina.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se agregan 64 ml de etanol y se
20 enfrian a -100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces, 16 g (296 mmol) de metóxido de sodio (97 % de pureza) se vierten en el frasco y 46.6 g (281 mmol) de clorhidrato de metformina se añaden. La suspensión resultante se agita durante 40 minutos y se deja que el matraz alcance la temperatura del cuarto. La suspensión resultante se filtra y se lava con 30 ml de metanol. El filtrado sólido,
25 cloruro de sólido, se separa y la solución metanólica se concentra por evaporación en vacío cristalizando un sólido blanco, el cual corresponde con la metformina base cruda.

La metformina base (23.16 g, 179 mmol) fue disuelta en 82 ml de etanol
30 en un matraz erlenmeyer. A este matraz se le agregaron en porciones 80 g (163 mmol) de glimepirida. La suspensión fue calentada entre 50 °C y 55 °C y agitada hasta que los sólidos fueron completamente disueltos. A esta solución se le agregó 1.4 L de acetato de etilo y la solución se agitó durante 6 horas, produciendo una nueva suspensión. Esta suspensión se filtró y el polvo se lavó
35 con 60 ml de acetato de etilo y se secó bajo vacío a 60 °C. El glimepiridato de

20

5 metformina crudo, 81 g, fue obtenido como un polvo blanco con una densidad muy baja. El correspondiente rendimiento de este proceso fue 79 %.

El material crudo fue cristalizado conforme al siguiente procedimiento: 81 g de glimepiridato de metformina crudo se disolvieron en 60 ml de etanol (96%) en
10 un matraz erlenmeyer de 3 L. Esta suspensión se calentó a 70° C y se agitó hasta que los sólidos fueron completamente disueltos. Entonces, 1.9 L de acetato de etilo fueron añadidos lentamente y la solución resultante se agitó durante 16 horas, produciendo una suspensión blanca. Esta suspensión se filtró y el polvo se lavó con 100 ml de acetato de etilo y se secó bajo vacío a 60° C. El rendimiento
15 de este compuesto fue de 78 % (60.8 g).

El producto obtenido fue analizado por diferentes técnicas. La Figura 3 muestra el espectro de TF-infrarrojo comparado con el de los precursores metformina y glimepirida. Las bandas de absorción observadas corresponden con
20 el de la estructura esperada (Ver Figura 1) siendo las más características, sobre el catión metformina las localizadas en 3381 cm^{-1} , 3254 cm^{-1} , 3168 cm^{-1} correspondientes al "estretching" del N-H de las diferentes aminas y sobre el anión glimepiridato las bandas de absorción en 1703 cm^{-1} y 1655 cm^{-1} de los carbonilos y la banda en 1275 cm^{-1} se asigna a la sulfonamida también del
25 glimepiridato. La Figura 4 muestra los respectivos espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de H^+ y C^{13} , cuyos desplazamientos se pudieron asignar a la estructura esperada. La Figura 5 muestra los espectros de masas obtenidas por las técnicas FAB^+ y FAB^- , y en las que puede observarse que el ión molecular del FAB^+ está en 130 m/z, que corresponde con (M+1) del catión
30 metformina y que el ión molecular del FAB^- está en 489 m/z, que corresponde con (M-1) del anión glimepiridato, resultados que confirman la estructura asignada. La Figura 6 muestra las endotermas determinadas por calorimetría diferencial de barrido para A) metformina (inicio de fusión en 117.08° C), B) glimepirida (inicio de fusión en 208.65° C) y C) glimepiridato de metformina (inicio de fusión en 95.49°
35 C), valor muy bajo y que fue identificado por análisis termogravimétrico (TG/DTA)

21

5 que corresponde con la pérdida de una molécula de agua. El que solo se tenga una endoterma, con inicio del punto de fusión ("onset") en 95.49° C, se puede explicar considerando que una vez liberada el agua de cristalización, la cual es esencial para mantener la estructura cristalina, el cristal pierde estabilidad y es posible que entonces adopte una forma amorfa, que carece de punto de fusión y
10 que por ende no genera endotermas o bien, puede ser posible que una vez que el agua es liberada el cocrystal iónico asistido por puentes de hidrogeno se transforme en una sal común. Esto coincidiría con los resultados obtenidos por DSC/DTA donde, después de la pérdida de agua alrededor de 96° C, otra pérdida de masa es vista a 139.9° C después de la cual una descomposición ocurre a
15 250° C. Esta descomposición también puede observarse en el DSC donde una exoterma aparece alrededor de 140° C. Esta descomposición podría atribuirse a cualquiera, ya sea a la forma amorfa supuesta o a la sal común. Por fusión de una muestra de este cocrystal en un aparato de Fisher-Jones fue observado que se pierde agua alrededor de 97° C, lo cual se manifiesta por una licuefacción de la
20 muestra y en el rango de temperatura de 145° C a 250° C es observado un cambio de color de café pálido a marrón.

En la Figura 7 se compara el espectro de RMN de C¹³ de polvos del nuevo compuesto con el de los precursores y en donde puede apreciarse que el
25 espectro del cocrystal es claramente diferente al de las materias primas, indicando que es una nueva estructura, diferente a la de las materias primas o al de una mezcla física. En la Figura 8 el patrón de difracción de Rayos-X de polvos del compuesto sintetizado es comparado con el de los precursores y en donde puede apreciarse que el espectro es claramente diferente, indicando que es una
30 estructura molecular diferente al de las materias primas o al de una mezcla física. La Figura 9 muestra la estructura del nuevo compuesto obtenido por difracción de rayos-X de monocristal y el cual muestra que la estructura es estabilizada por atracciones iónicas e interacciones de enlaces de hidrogeno y en donde una molécula de agua neutra participa en la estabilización de la molécula. Este tipo de
35 compuestos son denominados en la literatura cocrystalales iónicos (Kin-Shan Huang

22

5 y col. J. Mater. Chem. 7(5), 713-720 (1997)). En la Figura 10 se muestra la celda unitaria del cocrystal iónico en representación elipsoidal y en la Tabla 1 se muestra los datos cristalinos y parámetros estructurales obtenidos en la difracción de rayos X de monocristal. Todos estos datos corroboran que la estructura esperada de esta nueva sal corresponde con la mostrada en la Figura 1 y que la
10 forma sólida del nuevo compuesto corresponde con el cocrystal iónico glimepiridato de metformina.

Tabla 1. Datos cristalinos y parámetros estructurales de la difracción de x-rayos de Glimepiridato de Metformina (1) y Pioglitazonato de metformina (2).

Parámetros	(1)	(2)
Fórmula Empírica	C ₂₈ H ₄₇ N ₉ O ₆ S	C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₃ S
Peso Molecular	637.81	485.61
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclinico
Grupo Espacial	P 21/c	P-1
Dimensiones de la celda unitaria		
a (Å)	30.964 (4)	5.4973(15)
b (Å)	8.9179 (13)	10.634 (3)
c (Å)	11.8830 (17)	22.152 (6)
α(°)	90.00	97.521 (4)
β(°)	98.851 (3)	96.248 (4)
δ(°)	90.00	96.160 (4)
Volumen (Å ³)	3242.2 (8)	1266.5(6)
Z	4	2
Densidad (calculada) (mg/m ³)	1.307	1.273
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.155	0.166
F(000)	1368	516
Tamaño del cristal (mm) descripción/color	0.28 x 0.08 x 0.04 Prisma/incoloro	0.25 x 0.12 x 0.07 Prisma/incoloro
Intervalo para la colección de datos (°)	2.38 – 25.35	2.28 – 25.31
Índice de intervalo	-37 ≤ h ≤ 37 -10 ≤ k ≤ 10 -14 ≤ l ≤ 14	-6 ≤ h ≤ 6 -12 ≤ k ≤ 11 -26 ≤ l ≤ 26
Reflexión colectada	5925	4578
Reflecciones Independientes [R _{int}]	3357 [0.036]	1908 [0.044]
Corrección de la absorción	Ninguno	Multi-scan

23

Proceso de absorción		Sadabs, Sheldrick, G. M. (1996)
min /max transmisión	0.985/0.994	0.9597/0.9885
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados sobre F^2	Matriz completa de mínimos cuadrados sobre F^2
restricciones/parámetros	10/ 432	44/ 347
Bondad del ajuste sobre F^2	0.833	1.009
Índices Finales R [$I \geq 2s(I)$]	$R_1 = 0.0437$, $wR_2 = 0.0730$	$R_1 = 0.0784$, $wR_2 = 0.1505$
Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0.0812$, $wR_2 = 0.0873$	$R_1 = 0.1906$, $wR_2 = 0.2029$
Mayor diferencia desde el pico al hoyo ($e\text{\AA}^{-3}$)	0.225/ -0.292	0.229/ -0.183

5 $R_1 = |F_o - F_c|/|F_o|$, $wR_2 = [w((F_o)^2 - (F_c)^2 - w(F_o)^2)]^{1/2}$

Ejemplo 2 Proceso de Síntesis para la Fabricación de la Nueva Sal Pioglitazonato de Metformina.

10

Un matraz de fondo redondo de 500 ml fue cargado con 64 ml de etanol y enfriado a -100°C bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces, 16 g (296 μmoles) de metóxido de sodio (97 % de pureza) fue vertido en el frasco y 46.6 g (281 μmoles) de clorhidrato de metformina fueron añadidos y la suspensión resultante fue agitada 40 minutos. Durante este tiempo se dejó que el matraz alcanzara la temperatura del cuarto. La suspensión resultante fue filtrada y lavada con 30 ml de metanol. El filtrado sólido, cloruro de sólido, fue separado. La solución metanólica fue transferida a un matraz erlenmeyer de 2 L, a la cual se le agregó 80 g (224 μmoles) de pioglitazona lentamente, durante un periodo de 1 hora, formándose una solución viscosa difícil de agitar. A esta se le agregó 106 mL de metanol a gotas agitando la solución durante 15 minutos. A la suspensión resultante se le añadieron 600 ml de isopropanol. Entonces, la solución fue enfriada a 0°C y dejada con agitación 1 hora adicional antes de que fuera filtrada y el producto lavado con 50 ml de isopropanol. El polvo blanco obtenido fue secado a 60°C por dos horas y una vez seco fue pesado obteniéndose 89.6 g que significan 76 % de rendimiento de producto crudo.

24

5

Los 89.6 g de producto crudo fueron disueltos en etanol y dejados bajo reflujo durante 15 minutos, donde 1.78 L de isopropanol fueron vertidos y enfriados a 0° C. Una vez que se observan pequeños cristales la suspensión se deja en descanso para cristalización durante 1.5 horas. Se filtra y el producto se lava con 150 ml de isopropanol. Se seca bajo vacío a 60° C durante 2 horas y se obtienen 68 g de un polvo blanco el cual rinde 76 %. El rendimiento total de la reacción es 62 %.

El producto obtenido fue analizado por diferentes técnicas espectroscópicas y fisicoquímicas. La Figura 11 muestra el espectro de TF-infrarrojo para el nuevo compuesto, comparado con el de los precursores metformina y pioglitazona. El espectro para el compuesto sintetizado muestra bandas de absorción características para NH en la región entre 3440 cm^{-1} y 3353 cm^{-1} , que corresponderían con las aminas del catión metformina y a la amina del anillo thiazolidinediona del anión pioglitazonato y los carbonilos de las amidas del anillo thiazolidinediona en 1691 cm^{-1} y 1675 cm^{-1} bandas de absorción que corresponden con la estructura mostrada en la Figura 2. La Figura 12 muestra los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y cuyos desplazamientos se pudieron asignar a la estructura esperada.

25

La Figura 13 muestra el espectro de masas para pioglitazonato de metformina (PM = 485.62) obtenido por las técnicas de FAB^+ y FAB^- . De estos espectros puede apreciarse que el ión molecular obtenido por FAB^+ está en 130 m/z, lo que corresponde con el catión (M+1) metformina y puede observarse que el ión molecular obtenido por FAB^- corresponde con el anión (M-1) pioglitazonato. En la Figura 14 las endotermas determinadas por calorimetría diferencial de barrido se comparan para A) metformina (inicio de fusión a 117.8° C), B) pioglitazona (inicio de fusión a 180.33° C) y C) y pioglitazonato de metformina (inicio de fusión a 183.53° C), lo cual confirma que un nuevo compuesto diferente a las materias primas fue obtenido. En la Figura 15 se compara el espectro de

35

25

5 RMN de C^{13} de polvos del compuesto sintetizado con el de los precursores y de donde puede apreciarse que son muy diferentes indicando que el nuevo compuesto es una nueva estructura, diferente a la de las materias primas o una mezcla física. En la Figura 16 el patrón de difracción de rayos-X de polvos del nuevo compuesto se compara con el de los precursores apreciándose que el
10 espectro es claramente distinto, indicando que se trata de una estructura molecular diferente a la de las materias primas o a una mezcla física. En la Figura 17 se muestra la estructura de la nueva molécula obtenida por la técnica de difracción de rayos-X de monocristal, la cual muestra que la estructura de la molécula es estabilizada por atracciones iónicas e interaccionando por fuertes
15 puentes de hidrogeno del orden de 7 kcal/mol. Estas energías fueron determinadas por cálculos químico cuánticos usando el Paquete Spartan (Wavefunction, Inc. Irvine, CA. 92612, USA). En este caso la estructura no está estabilizada por una molécula neutra, como el caso del agua de la estructura anterior. Este tipo de moléculas estabilizadas por atracciones iónicas e
20 interacciones de tipo de puente de hidrogeno son denominadas cocristales iónicos (Kin-Shan Huang y col., J. Mater. Chem. 7(5), 713-720 (1997). En la Figura 18 se muestra la celda unitaria del nuevo cocrystal obtenida por difracción de Rayos-X de monocristal, en representación elipsoidal. En la Tabla 1 se muestra los datos cristalinos y parámetros estructurales obtenidos en la técnica de difracción de
25 rayos X de monocristal

Todos estos datos corroboran que la estructura esperada de esta nueva sal corresponde con la mostrada en la Figura 2 y que en la forma sólida el nuevo compuesto corresponde con el cocrystal iónico pioglitazonato de metformina.

30

Ejemplo 3 Formulación de Tabletas Basadas en la Nueva Sal Glimepiridato de Metformina

Debido a que la proporción estequiométrica de la metformina y la
35 glimepirida en el nuevo cocrystal es 1:1, la cantidad de metformina en la nueva

26

5 molécula es insuficiente para las dosis requeridas, las cuales son usualmente entre 500 mg y 3 gramos cada 24 horas. Entonces, la formulación de las tabletas se diseño con un núcleo o matriz de liberación controlada con la dosis requerida de clorhidrato de metformina y con una capa de recubrimiento de liberación inmediata, conteniendo el nuevo principio activo en una cantidad equivalente a la
10 dosis requerida de glimepirida.

En la Figura 28 se describe la formulación de tabletas, FORMULA 1, constituida por un núcleo de liberación controlada de 500 mg de clorhidrato de metformina y un recubrimiento de liberación inmediata conteniendo el nuevo
15 principio activo glimepiridato de metformina, en una cantidad equivalente a 2 mg de glimepirida. Siendo riguroso, la cantidad de metformina contenida en los nuevos principios activos se puede restar a la cantidad contenida en el núcleo o matriz de liberación prolongada, para ajustar exactamente a 500 mg la cantidad total de metformina en la tableta. Sin embargo, la dosis usual no requiere un
20 grado de exactitud de tal índole, ya que va desde 500 mg hasta 3 gramos dosis que se va modificando, dependiendo de la respuesta del paciente al medicamento).

25 Tabla 2. FORMULACION 1. Tablet as Constituidas por un Núcleo de Liberación Controlada, con 500 mg de Clorhidrato de Metformina y un Recubrimiento de Liberación Inmediata Conteniendo Glimepiridato de Mteformina, en una Cantidad Equivalente a 2 mg de Glimepirida.

5

10

15

20

25

30

FORMULA 1: COMPONENTES		PESO/ UNIDADES (mg)
a) Núcleo de Clorhidrato de Metformina		500.00
Celulosa Microcristalina PH 301		30.00
Kollicoat SR 30 D ¹		140.00
30 % Dispersión		42.00
Hidroxipropilmetilcelulosa		268.50
Dioxido de Silicio Coloidal		3.00
Estearato de Magnesio		6.50
PESO SUBTOTAL		850.00
b) Recubrimiento del Núcleo		
Kollicoat SR 30 D ¹		15.00
30 % Dispersión		4.50
Agua Purificada		80.50
c) Recubrimiento con Clorhidrato de Metformina²		2.80
Opadry Azul 85F99160		41.00
Agua Purificada		443.00
Polietilenglicol 6000		4.70
Agua Purificada		54.00
PESO TOTAL		910.00

¹Kollicoat SR 30 D. La dispersión consiste en alrededor de 27 de acetato de polivinilo, 2.7 % de povidona y 0.3 % de lauril sulfato de sodio

²Se toma en cuenta 10 % de exceso de glimepirida y 0.11 % de clorhidrato de metformina

Ejemplo 4. Formulación de Tabletas Basadas en la Nueva Sal Pioglitazonato de Metformina

28

5 Como se describió en el ejemplo anterior, las dosis prescritas de metformina cuando se usa como monofármaco están entre 500 mg y 3 gramos, pero en una dosis combinada usualmente es recomendado que se empiece con la dosis mínima de metformina. No obstante, esto también depende de que tan avanzado esté la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. Las dosis
10 usuales de pioglitazona son entre 15 mg y 30 mg por día, en un régimen combinado, pero cuando pioglitazona es usada como un solo medicamento es posible usar hasta 45 mg cada 24 horas.

 Debido a que en la nueva sal la proporción estequiométrica de metformina
15 y pioglitazona es 1:1, la cantidad de metformina es insuficiente para las dosis requeridas. Entonces la formulación de tabletas consiste de un núcleo o matriz de liberación controlada con las dosis usuales de clorhidrato de metformina entre 500 mg y 3 gramos y con un recubrimiento de liberación inmediata conteniendo 15 mg o 30 mg de pioglitazona.

20

 En la Figura 29 se describe la formulación de tabletas, FORMULA 2, constituida por un núcleo de liberación controlada de 500 mg de clorhidrato de metformina y un recubrimiento de liberación inmediata, conteniendo el nuevo principio activo pioglitazonato de metformina, en una cantidad equivalente a 15
25 mg de pioglitazona.

 Tabla 3. FORMULA 2, Tabletadas Constituidas por un Núcleo de Liberación Controlada con 500 mg de Clorhidrato de Metformina y un Recubrimiento de Liberación Inmediata Conteniendo
30 Pioglitazonato de Metformina, en una Cantidad Equivalente a 15 mg de Pioglitazona.

FORMULA 2 : COMPONENTES	PESO/ UNIDADES (mg)
a) Núcleo de Clorhidrato de Metformina	500.00
Celulosa Microcristalina PH 301	30.00
Kollicoat SR 30 D ¹	140.00
30 % Dispersión	42.00
Hidroxipropilmetilcelulosa	268.50
Dioxido de Silicio Coloidal	3.00
Estearato de Magnesio	6.50
PESO SUBTOTAL	850.00
b) Recubrimiento del Núcleo	
Kollicoat SR 30 D ¹	15.00
30 % Dispersión	4.50
Agua Purificada	35.00
Opadry Rosado II 85F 14399	7.00
Agua Purificada	80.50
c) Recubrimiento con Pioglitazonato de Metformina²	22.50
Opadry Rosado II 85F 14399	43.50
Agua Purificada	443.00
Polietilenglicol 6000	2.50
Agua Purificada	22.50
PESO TOTAL	930.00

¹KollicoatSR 30 D. La dispersión consiste en alrededor de 27 % de acetato de polivinilo, 2.7 % de povidona y 0.3 % de laurel sulfato de sodio

²Se toma en cuenta 10 % de exceso de glimepirida y 0.11 % de clorhidrato de metformina

5 **Ejemplo 5. Método de Fabricación de la Matriz de Liberación Controlada y del Recubrimiento de Liberación Inmediata conteniendo las Nuevas Sales**

a) Proceso de Granulación para Formar el Núcleo de Liberación Controlada de las Tabletas.

10 Primero, todos los materiales son pasados por una malla para hacer una mezcla homogénea y adecuada. Posteriormente clorhidrato de metformina es mezclado con celulosa microcristalina PH 301 y pasados a través de una malla 20. Entonces, esta mezcla se introduce en un mezclador de "alto corte" para ser homogeneizada durante 2 minutos a 300 revoluciones/minuto (rpm) en el
15 mezclador y 1000 rpm en las cuchillas. La mezcla es granulada en una manera continua por aspersar la dispersión vinculante conteniendo Kollicoat SR 30D a una velocidad de aspersión de 24 gramos/minuto. Después de esta operación el granulado húmedo es sacado del mezclador de alto corte y colocado en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de aire de entrada de 70° C a
20 90° C por 30 minutos o hasta que la humedad de la mezcla granulada esté entre 0.7% a 2.5%. Los granulados secos son molidos con un molino Quadro Cornil, con una pantalla equivalente a una malla 20. La hidroxipropilmetilcelulosa 2208 y el dióxido de silicio coloidal son mezclados con el granulado de clorhidrato de metformina durante 10 minutos, después de lo cual el lubricante estearato de
25 magnesio es añadido y mezclado con el resto de los polvos durante 5 minutos.

b) Proceso de Compresión del Granulado Para Formación de la Matriz o Núcleo de la Tableta

El proceso de compresión fue realizado usando una tableteadora rotativa
30 con velocidad variable usando punzones cóncavos. La velocidad de alimentación y la velocidad del rotor fueron ajustadas para obtener un peso apropiado para la tableta o capleta.

c) Recubrimiento para Dividir el Núcleo de Liberación Controlada del Recubrimiento Exterior que contiene en Nuevo Principio Activo.
35

5 Sello-recubrimiento 1

El núcleo de las tabletas son selladas-recubiertas con la dispersión de Kollicoat SR 30D que es diluida con agua purificada y aspersada sobre el núcleo de la tableta usando un "bombo" de recubrimiento bajo las siguientes condiciones : temperatura de aire de entrada 58° C a 65° C, temperatura del aire de salida 40° C a 45° C, temperatura del producto 38° C a 42° C, presión de atomización de 28° C a 30 lb/pulg² y velocidad de aspersión de 4 a 5 gramos/minuto

Sello-recubrimiento 2

Una dispersión de opadry II fue diluida con agua purificada y aspersada sobre el núcleo de la tableta usando un "bombo" de recubrimiento bajo las siguientes condiciones : temperatura de aire de entrada 58° C a 65° C, temperatura del aire de salida 40° C a 45° C, temperatura del producto 38° C a 42° C, presión de atomización de 28° C a 30 lb/pulg² y velocidad de aspersión de 4 a 5 gramos/minuto. La tableta es recubierta con la dispersión de sellado hasta alcanzar un total de 11.5 mg/tableta .

d) Recubrimiento de Liberación Inmediata Conteniendo el Nuevo Principio Activo

En una dispersión de Opadry II en agua purificada es vertido cualquiera de los dos nuevos principios activos. Si el compuesto a ser usado es el glimepiridato de metformina el Opadry II es azul y si es pioglitazonato de metformina el Opadry II es rosado La dispersión es agitada durante 10 minutos a 600 rpm hasta que la dispersión parece homogénea . Un exceso de 10 % del compuesto activo se considera perdido durante el paso de aspersión , por lo que se compensa. Las condiciones usadas para este paso son las mismas condiciones de operación usadas para las previas operaciones de aspersión . Dada la alta solubilidad de los principios activos no es necesario usar un compuesto tensoactivo para favorecer la solubilidad en agua .

32

- 5 En el último paso una solución acuosa de polietilenglicol 6000 es usada para abrillantar las tabletas. Esta solución se aspersa sobre la tableta, bajo las mismas condiciones de operación usadas en las operaciones de aspersión anteriores.

5

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito la presente invención se considera que esta cumple el requerimiento de ser una innovación, para la cual nosotros reivindicamos lo siguiente.

10

1. El nuevo compuesto químico 1-[4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-carboxamido)etil]-fenilsulfonil]-3-(4-metilciclohexil)ureato de N,N-dimetildiguanida o 3-etil-2,5-dihidro-4-metil-N-[2-[4-[[[(trans-4-metilciclohexil)amino]carbonil]-amino]sulfonil]fenil]etil]-2-oxo-1H-pirrol-1-carboxamidato de N,N-dimetildiguanida y el cual genéricamente puede ser nombrado glimepiridato de metformina.

15

2.- En conformidad con la cláusula 1, el compuesto glimepiridato de metformina, caracterizado por las siguientes propiedades fisicoquímicas:

20 a) Un espectro de TF-infrarrojo con bandas de absorciones características en 3381 cm^{-1} , 3254 cm^{-1} , 3168 cm^{-1} ; en 1703 cm^{-1} ; en 1655 cm^{-1} y en 1275 cm^{-1} .

b) Un espectro de resonancia magnética nuclear de H^+ , con desplazamientos en partes por millón localizadas en 0.81-0.83 con doblete; en 0.96- 0.99 con triplete; en 1.59-1.61 con doblete; en 1.86-1.89 con doblete; en 2.01 con singulete; en 2.18-2.19 con cuadruplete; en 2.49-2.51 con multiplete; en 2.80-2.87 con triplete; en 2.92 con singulete; con singulete de banda ancha en 3.15; en 3.32 con singulete; en 3.46 con cuadruplete; en 4.17 con singulete; con singulete de banda ancha en 6.80; en 7.17-7.19 con doblete; en 7.61-7.63 doblete.

30

c) Un espectro de resonancia magnética nuclear de C^{13} con desplazamientos en partes por millón localizadas en 171.77; 159.06; 158.55; 151.9, 151.57; 145.62; 131.88; 126.28; 51.82; 37.30; 12.66; 12.75; 15.93, 22.19; 40.53; 31.54; 32.21; 33.87; 35.03.

35

34

- 5 d) Un espectro de masas obtenido por la técnica FAB^- con un ión molecular en 489 m/z, y un espectro de masas obtenido por la técnica FAB^+ con un ión molecular obtenido en 130 m/z.
- e) Un termograma obtenido por calorimetría diferencial de barrido, con una
10 endoterma cuyo inicio de fusión se localiza en $95.49^{\circ}C$
- f) Un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de polvos con desplazamientos en ppm en 172, 160, 152, 145, 140, 132.5, 130, 127.5, 53, 50, 42.5, 37, 33, 30, 22, 17, 15, 12.
- 15 g) Un patrón de difracción de rayos X de polvos con principales señales en grados (2θ) en 8.5, 10.2, 13.3, 15.9 y 16.2, 21.8, 22.6, 25.
- h). Una estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal, en
20 conformidad con los datos cristalográficos y parámetros estructurales mas relevantes siguientes, sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P 21/c, dimensiones de la celda unitaria: $a = 30.964 \text{ \AA}$, $b = 8.9179 \text{ \AA}$, $c = 11.883 \text{ \AA}$; $\alpha = 90.00^{\circ}$, $\beta = 98.851^{\circ}$, $\gamma = 90.00^{\circ}$, Volumen $3,242.2 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$
- 25 i) Solubilidad en medio acuoso de 0.3 mg/mL
3. El nuevo compuesto químico 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil) etoxi] benzil]-2,4-tiazolidinedionato de N,N-dimetildiguanida o 5-[p-[2-(etil-2-piridil)etoxi]benzil]-2,4-tiazolidinedionato de N,N-dimetildiguanida, y el cual genéricamente puede ser
30 nombrado pioglitazonato de metformina
4. En conformidad con la cláusula 3, el compuesto pioglitazonato de metformina, caracterizado por las siguientes propiedades fisicoquímicas:

35

- 5 a) Un espectro de TF-infrarrojo con bandas de absorción características en 3120 cm^{-1} , 3353 cm^{-1} , 3440 cm^{-1} , 2960 cm^{-1} , 2929 cm^{-1} , 2871 cm^{-1} , 1691 cm^{-1} , 1675 cm^{-1} .
- 10 b) Un espectro de Resonancia Magnética Nuclear de H^+ con desplazamientos en partes por millón localizadas en 1.16-1.19 con un triplete; en 2.49-2.51 multiplete; en 2.56-2.63 multiplete; en 2.92 con singulete; en 3.10-3.13 con triplete; en 3.30-3.35 con doble doblete, en 4.09-4.12 con doble doblete, en 4.26-4.29 triplete; en 6.66-6.69 con señal ancha; en 6.79-6.81 multiplete; en 7.07-7.09 doblete; en 7.27-7.29 doblete; en 7.56-7.62 doble doblete; en 8.364-8.368 doblete.
- 15 c) Un espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C con desplazamientos en partes por millón localizadas en 190.48; 181.57; 136.53, 159.09, 131.91; 135.58, 148.44, 129.68, 122.91; 58.76; 24.87, 36.73, 37.30, 66.59; 15.28; 158.41, y en 156.81.
- 20 d) Un espectro de masas por la técnica FAB^- con un ión molecular en 355 m/z y un espectro de masas por la técnica FAB^+ con un ión molecular en 130 m/z.
- 25 e) Un termograma obtenido por calorimetría diferencial de barrido con una endoterma cuyo inicio de fusión se localiza en 183.53°C .
- 30 f) Un espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de polvos, con desplazamientos principales en partes por millón localizadas 195, 160, 150, varios desplazamientos en el intervalo entre 135 y 110, entre 70 y 52.5, y dos desplazamientos alrededor de 40 y otro en 25.
- g) Un patrón de difracción de rayos X de polvos con principales señales en partes por millón localizadas en grados (2θ) en 14, 17.5, 18.2, 19, 19.8, 20.8, 21.9, 22.7, 23.7

36

h) Una estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal, en conformidad con los datos cristalográficos y parámetros estructurales mas relevantes siguientes, sistema cristalino triclinico, grupo espacial P-1 , dimensiones de la celda unitaria: $a = 5.4973 \text{ \AA}$, $b = 10.634 \text{ \AA}$, $c = 22.152 \text{ \AA}$; $\alpha = 97.521^\circ$, $\beta = 96.248^\circ$, $\gamma = 96.160^\circ$, Volumen $1.266.5 \text{ \AA}^3$, $Z = 2$

i) una solubilidad en medio acuoso de 13.3 mg/ml.

5. En conformidad con la cláusula 1, un proceso para la fabricación de glimepiridato de metformina que se caracteriza por disolver metformina base en etanol y agregar la glimepirida. La suspensión se calienta entre 50° y 55° C , y se agita hasta total disolución. Se agrega entonces acetato de etilo y la mezcla se agita, hasta que se produce una suspensión homogénea. Esta suspensión se filtra y el polvo se lava con acetato de etilo y se seca con vacío. Se recupera un polvo blanco, que corresponde con glimepiridato de metformina cruda. Este crudo se disuelve en etanol y la suspensión se calienta y se agita hasta total disolución. Entonces, se agrega acetato de etilo lentamente y la mezcla se agita para obtener una suspensión blanca. Esta suspensión se filtra y el polvo se lava con acetato de etilo y se seca con vacío. Los cristales recobrados corresponden con el cocrystal iónico glimepiridato de metformina.

6. En conformidad con la cláusula 3, un proceso para la fabricación de pioglitazonato de metformina que se caracteriza por disolver metformina base en metanol y añadir pioglitazona en porciones. Se forma una solución muy viscosa difícil de agitar. Se agrega a gotas más metanol y la suspensión se agita. Se añade entonces isopropanol y la solución se enfría mientras se está agitando, se filtra y el producto separado se lava con isopropanol. El polvo blanco obtenido corresponde con pioglitazonato de metformina crudo. Este crudo se disuelve en etanol y se deja bajo reflujo. La solución obtenida se enfría y se mezcla con isopropanol. Una vez que se observan pequeños cristales se deja cristalizar la suspensión y después de una noche se filtran los cristales obtenidos, los cuales

37

5 se lavan con isopropanol. Los cristales obtenidos se secan bajo vacío y se obtiene el cocrystal iónico pioglitazonato de metformina.

7. En conformidad con las cláusulas 1 y 2, la composición farmacéutica de un sólido oral, tal como tabletas o capletas constituidas por una combinación de
10 clorhidrato de metformina con la cantidad apropiada de glimepiridato de metformina.

8. En conformidad con las cláusulas 1 y 2, la composición farmacéutica de un sólido oral, tal como tabletas o capletas constituidas por una matriz o núcleo de
15 clorhidrato de metformina de liberación controlada, recubiertas con una capa de liberación inmediata conteniendo el nuevo cocrystal iónico glimepiridato de metformina.

9. En conformidad con las cláusulas 7 y 8, la cantidad de glimepiridato de metformina en las tabletas o capletas, preferentemente debe estar en el intervalo
20 de 0.5 mg a 10 mg y la cantidad de clorhidrato de metformina en el intervalo de 125 mg a 2 gr.

10. En conformidad con las cláusulas 3 y 4, una composición farmacéutica de un sólido oral, tal como tabletas o capletas constituidas por una combinación de
25 clorhidrato de metformina con la cantidad apropiada de pioglitazonato de metformina.

11. En conformidad con las cláusulas 3 y 4, una composición farmacéutica de un sólido oral, tal como tabletas o capletas constituidas por una matriz o núcleo de
30 clorhidrato de metformina de liberación controlada, recubiertas con una capa de liberación inmediata conteniendo el nuevo cocrystal iónico pioglitazonato de metformina.

38

- 5 12. En conformidad con las clausulas 10 y 11 la cantidad de pioglitazonato de metformina en las tabletas o capletas debe estar en el intervalo de 2.5 mg a 50 mg y la cantidad de clorhidrato de metformina en el intervalo de 125 mg a 2 gr.
- 10 13. En conformidad con las clausulas 1 y 3, una composición farmacéutica de un sólido oral tal como tabletas o capletas constituidas por una combinación de glimepiridato de metformina con pioglitazonato de metformina .
- 15 14. En conformidad con la clausula 13, la cantidad de glimepiridato de metformina preferentemente debe estar en el intervalo de 0.5 mg a 10 mg y la cantidad de pioglitazonato de metformina preferentemente en el intervalo de 2.5 mg a 50 mg .
- 20 15. En conformidad con las cláusulas 7 y 8, el uso de la composición farmacéutica en forma de tabletas o en capletas para el tratamiento de la enfermedad de diabetes mellitus en mamíferos.
- 25 16. En conformidad con las cláusulas 9 y 10, el uso de la composición farmacéutica en forma de tabletas o capletas para el tratamiento de la enfermedad de diabetes mellitus en mamíferos.
- 30 17. En conformidad con la clausula 13 y 14, el uso de la composición farmacéutica en forma de tabletas o capletas para el tratamiento de la enfermedad de diabetes mellitus en mamíferos.

1/26

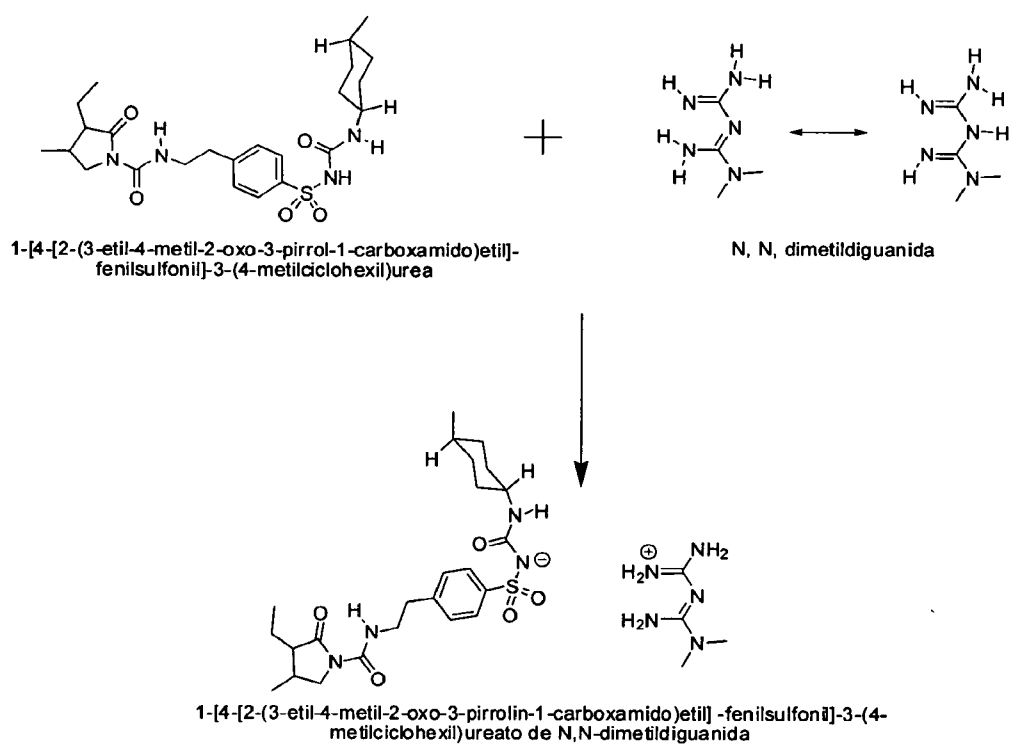


FIGURA 1

2/26

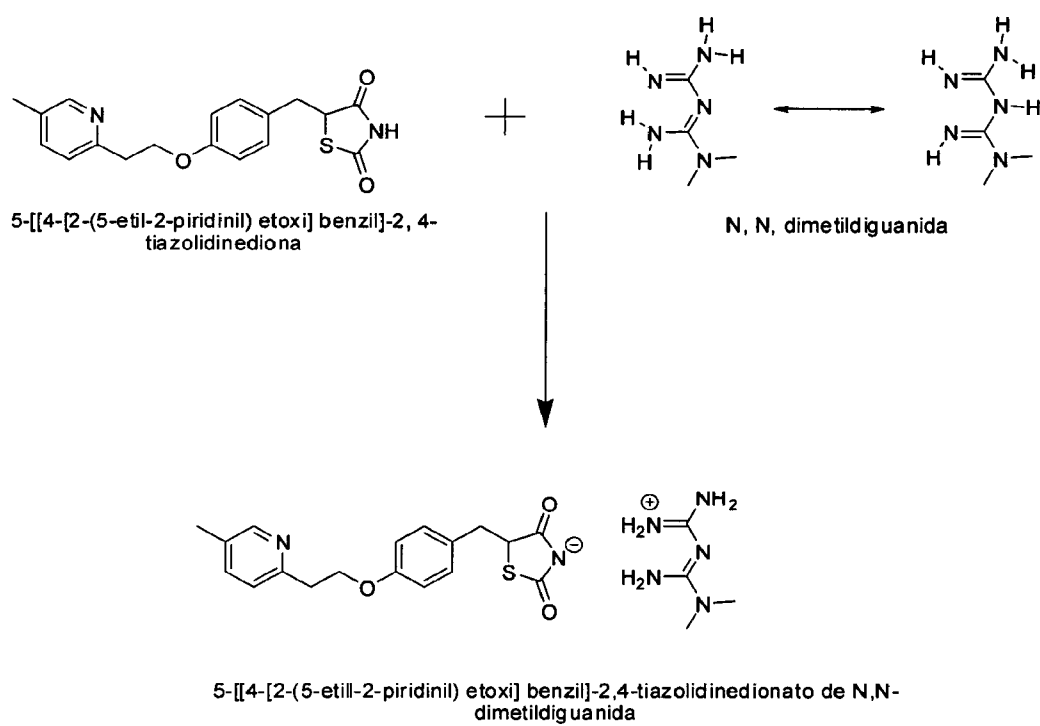


FIGURA 2

3/26

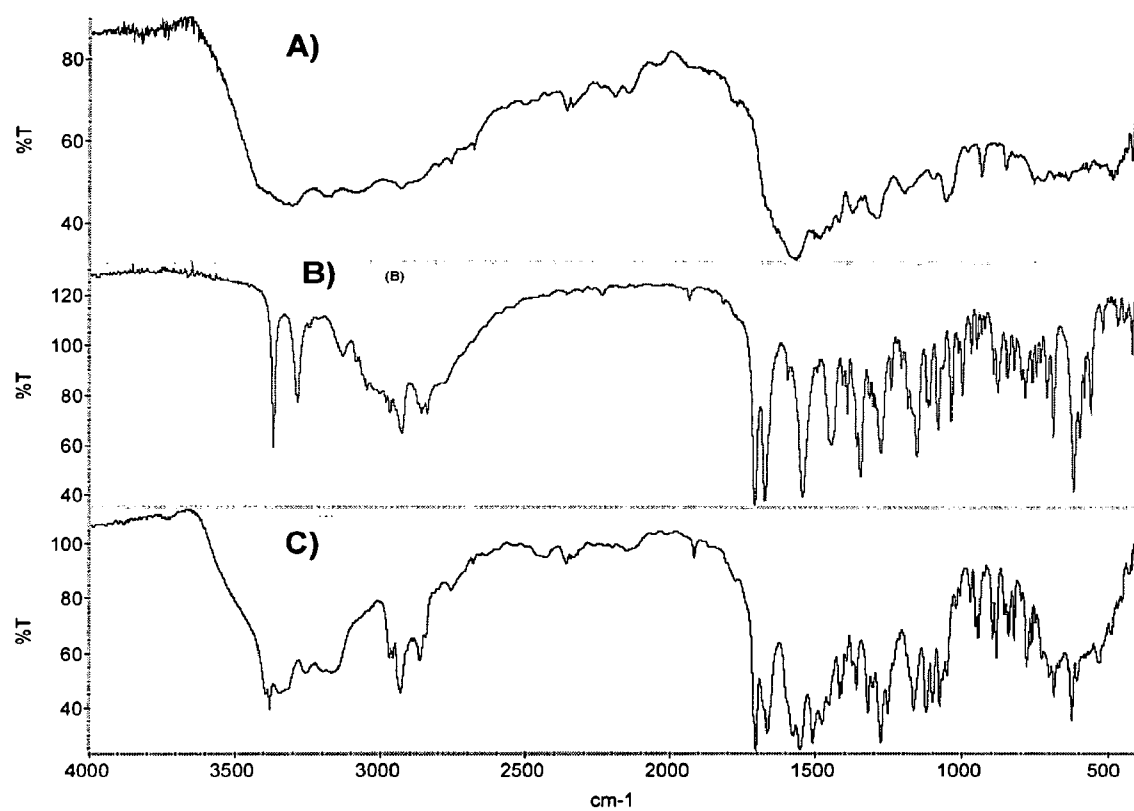
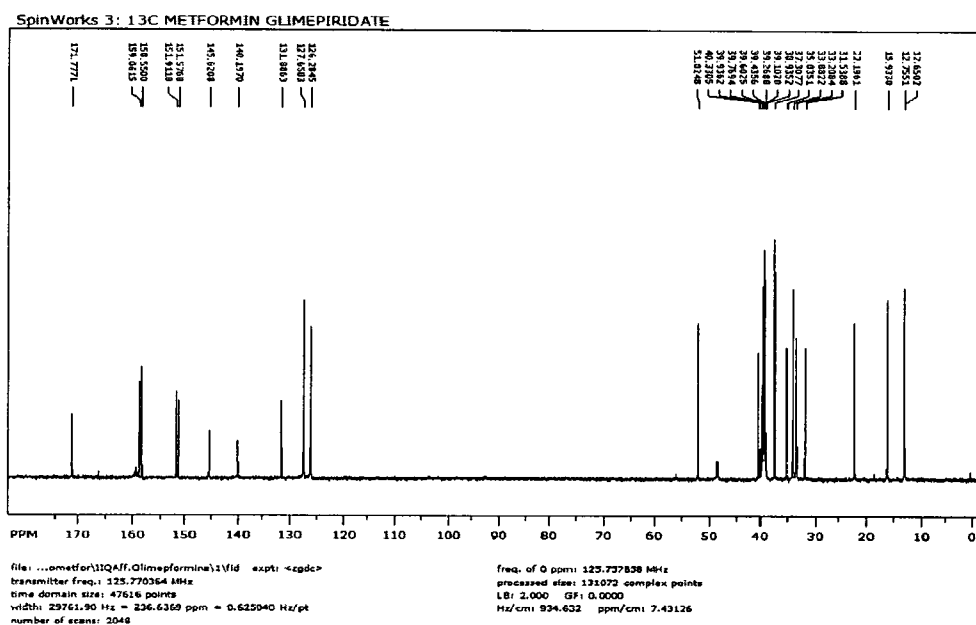


FIGURA 3.

4/26

A)



B)

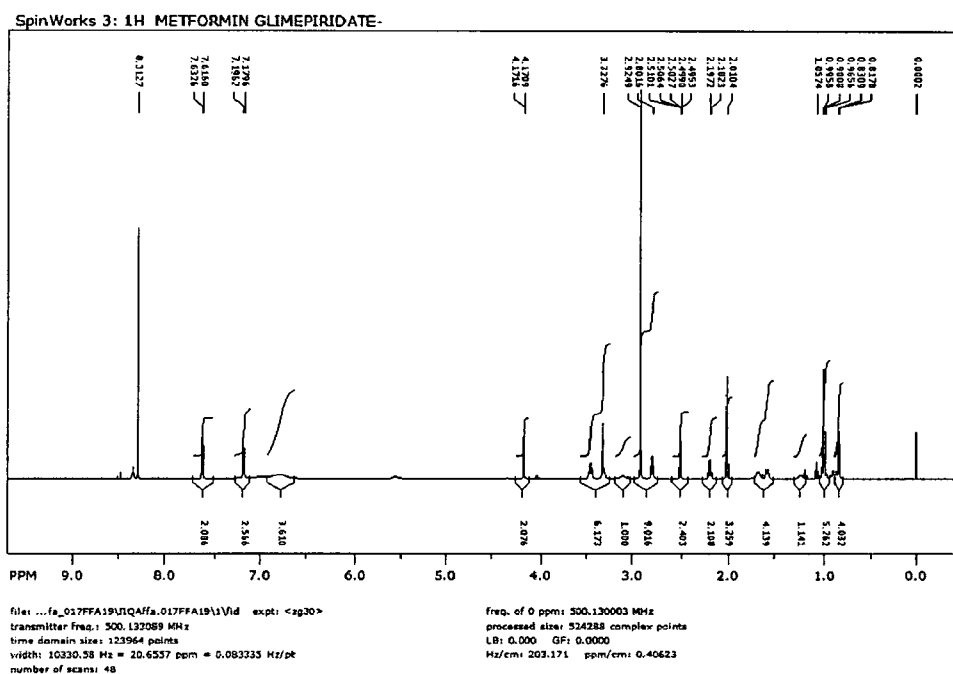
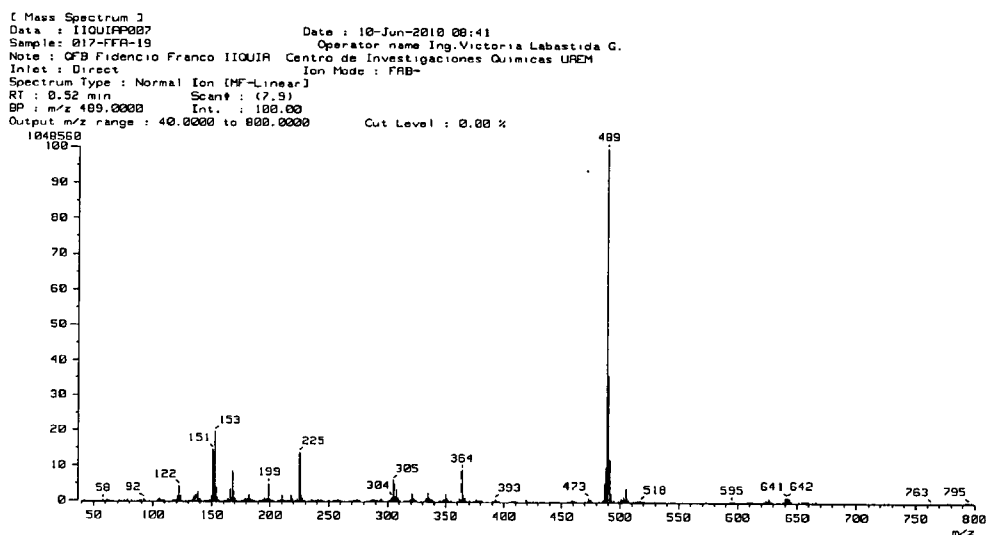


FIGURA 4

5/26

A)



B)

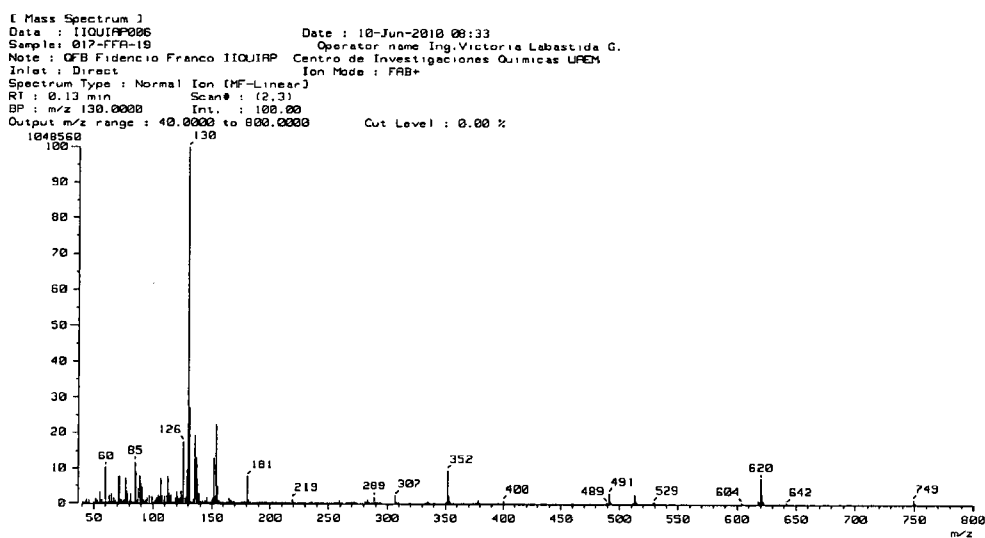


FIGURA 5

6/26

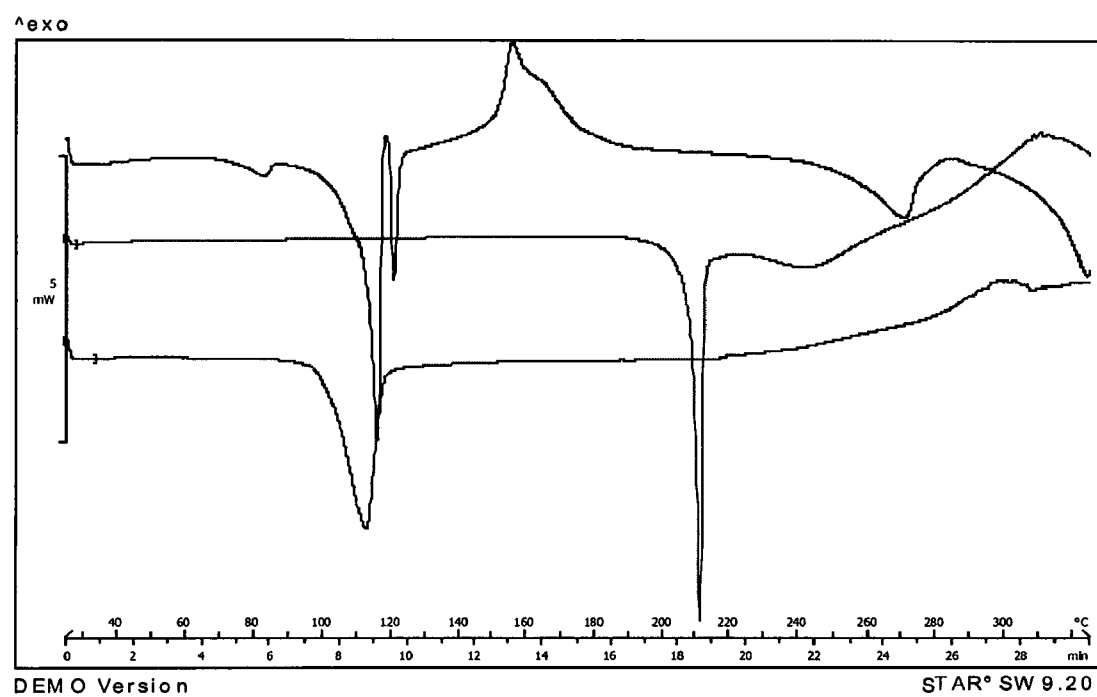


FIGURA 6

7/26

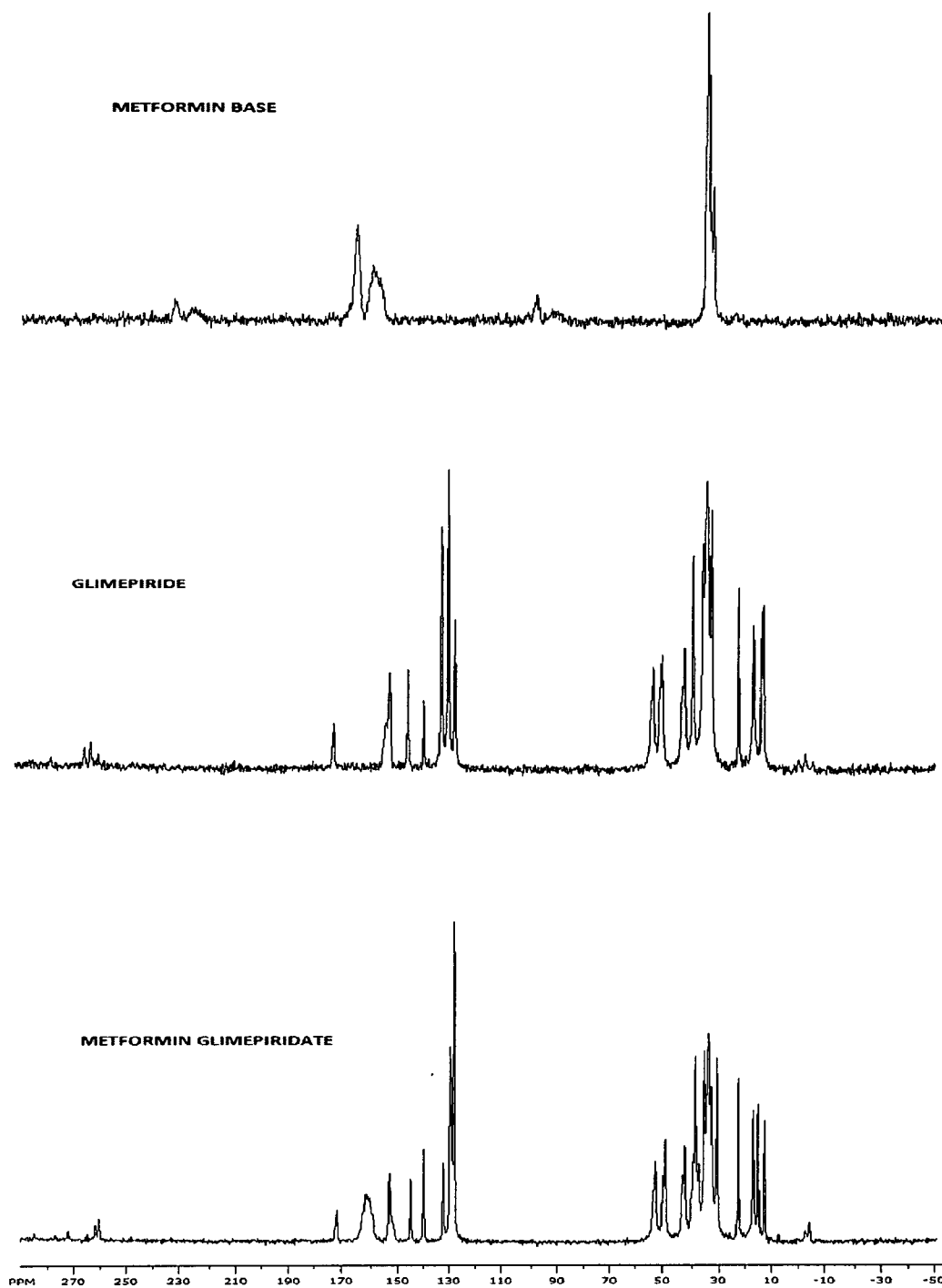


FIGURA 7

8/26

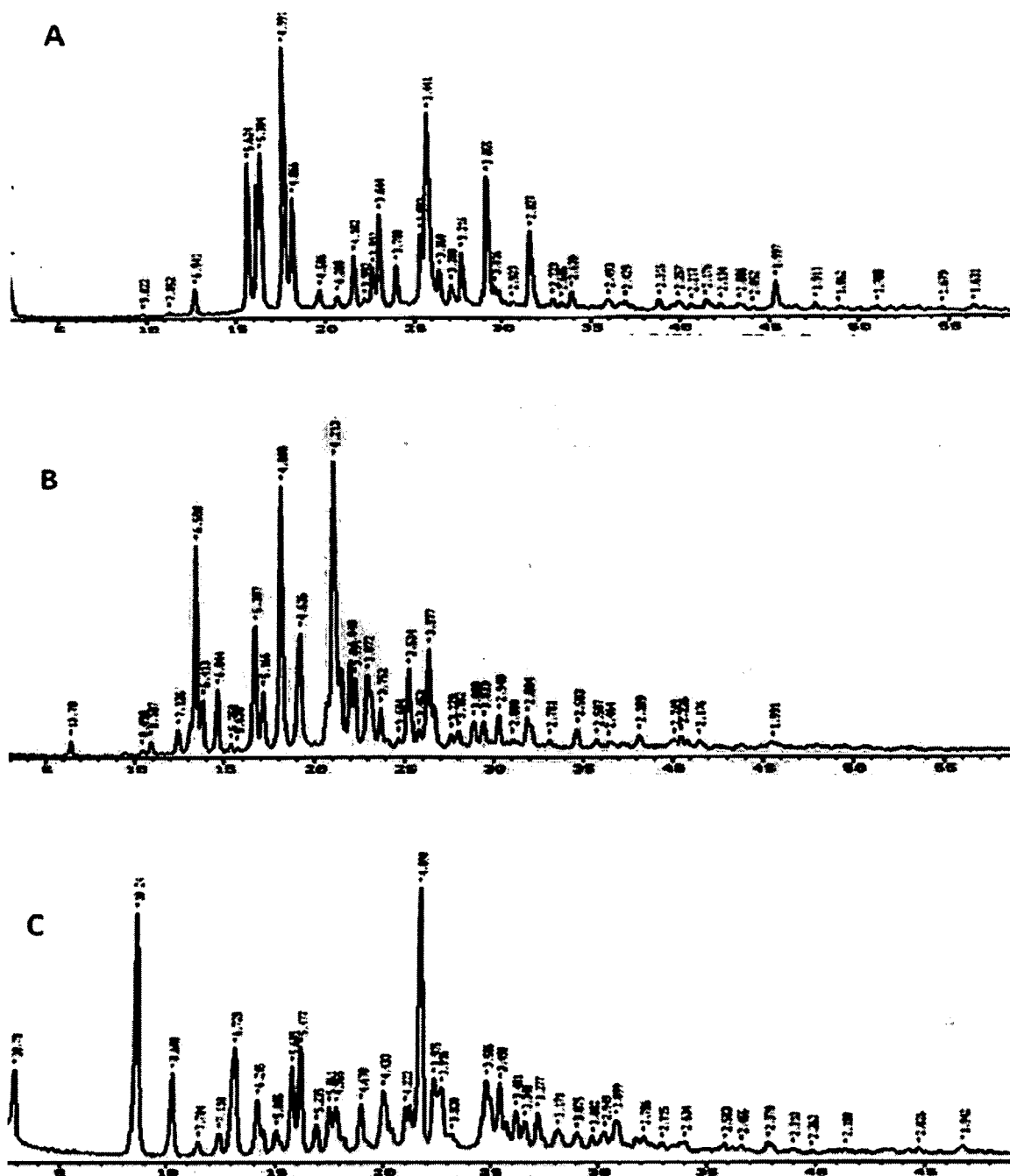


FIGURA 8

9/26

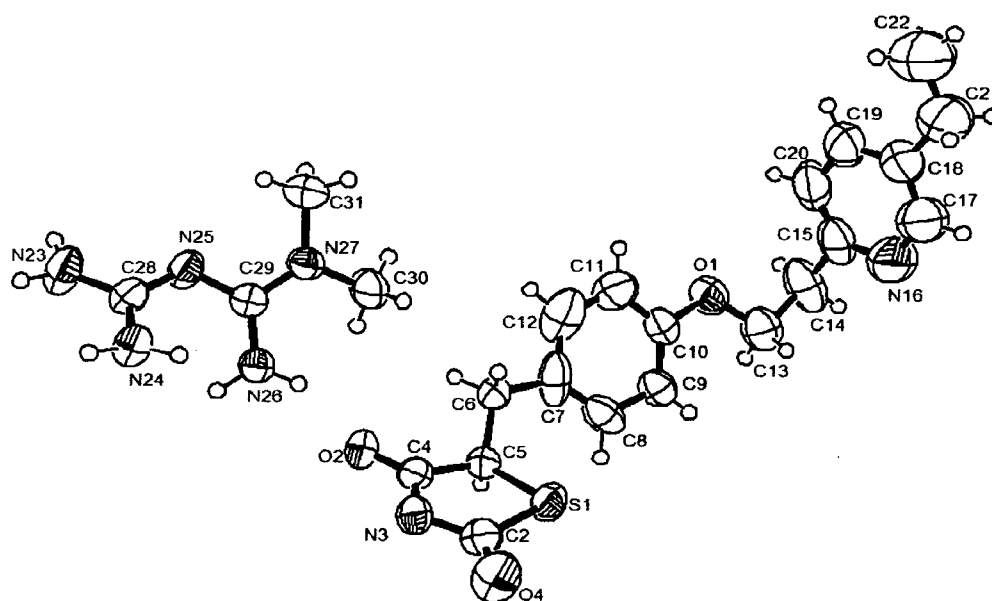


FIGURA 9

10/26

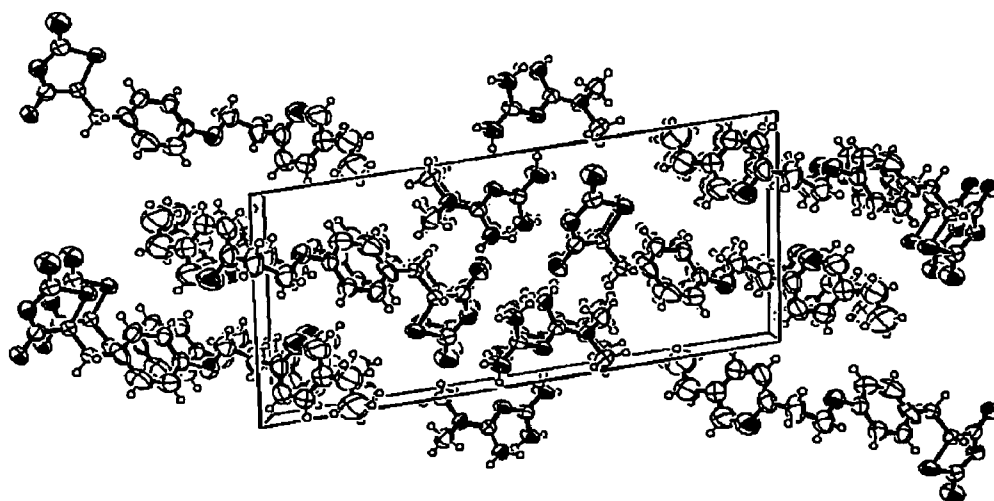


FIGURA 10

11/26

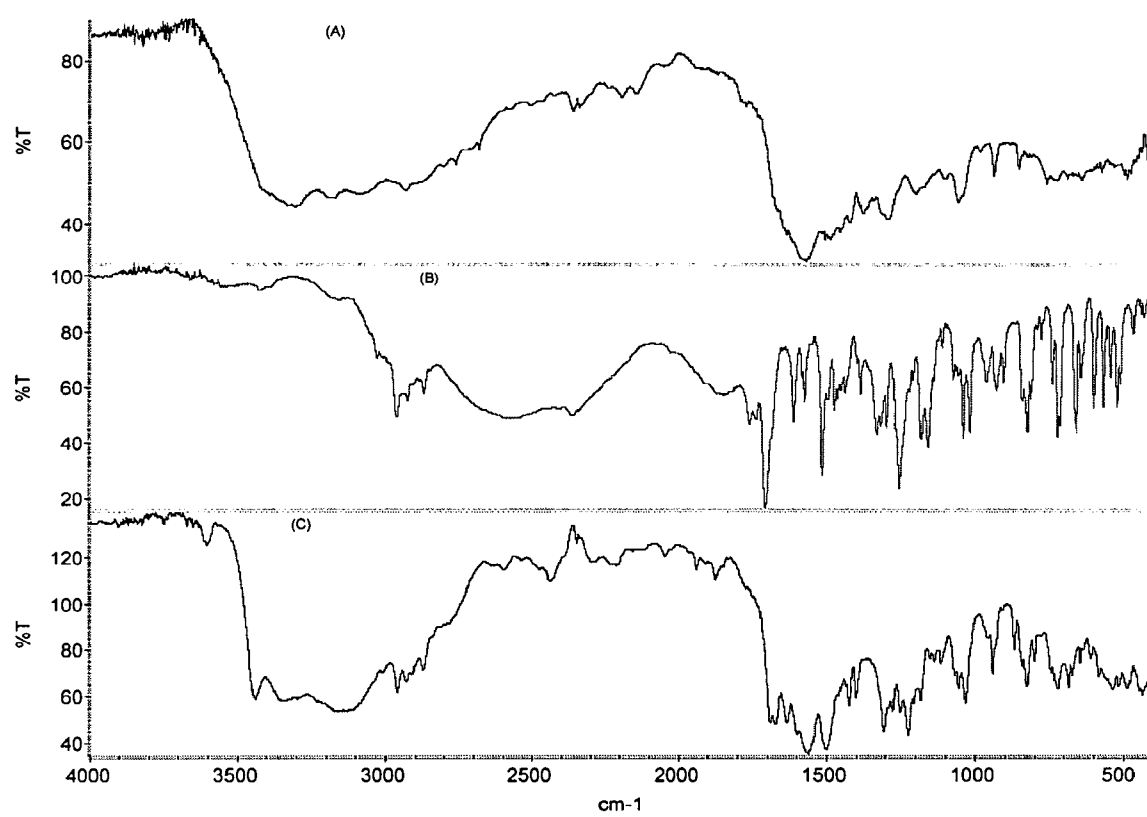
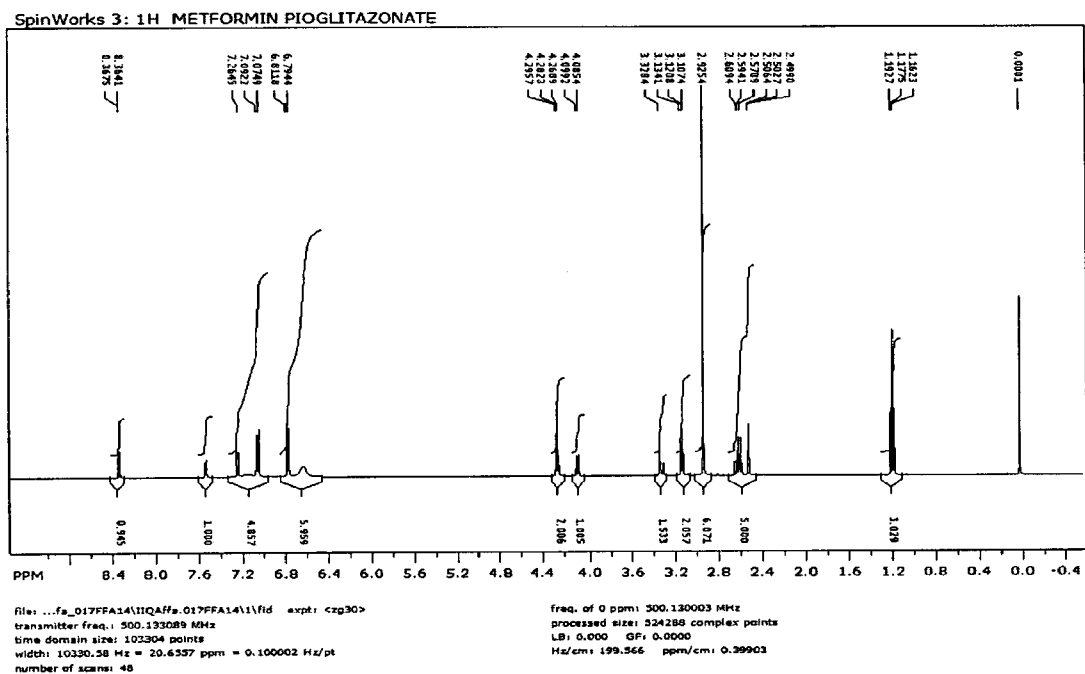


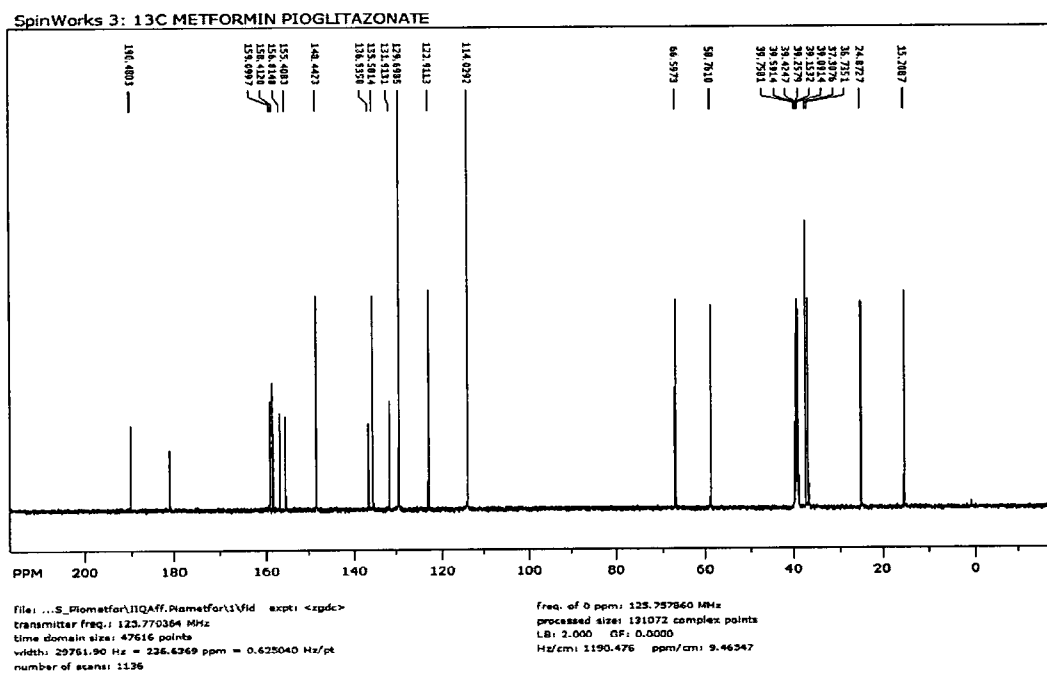
FIGURA 11

12/26

A)

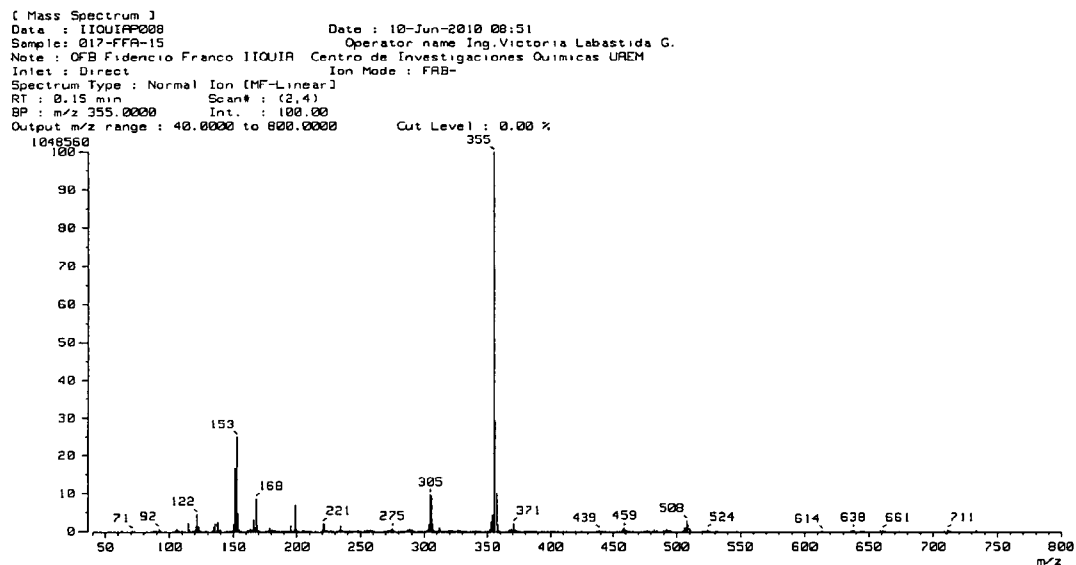


B)

**FIGURA 12**

13/26

A)



B)

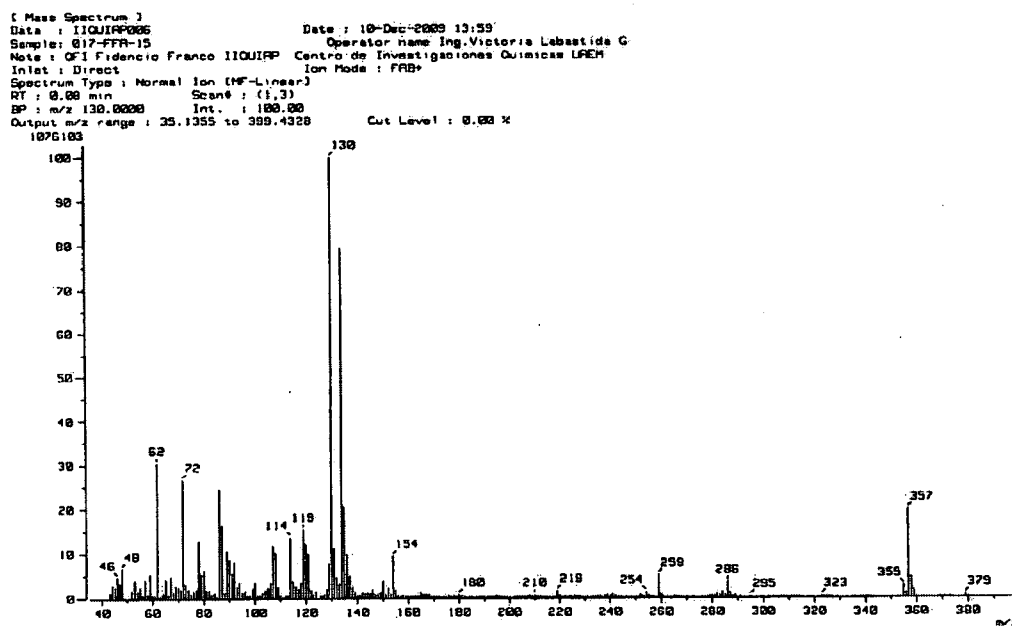


FIGURA 13

14/26

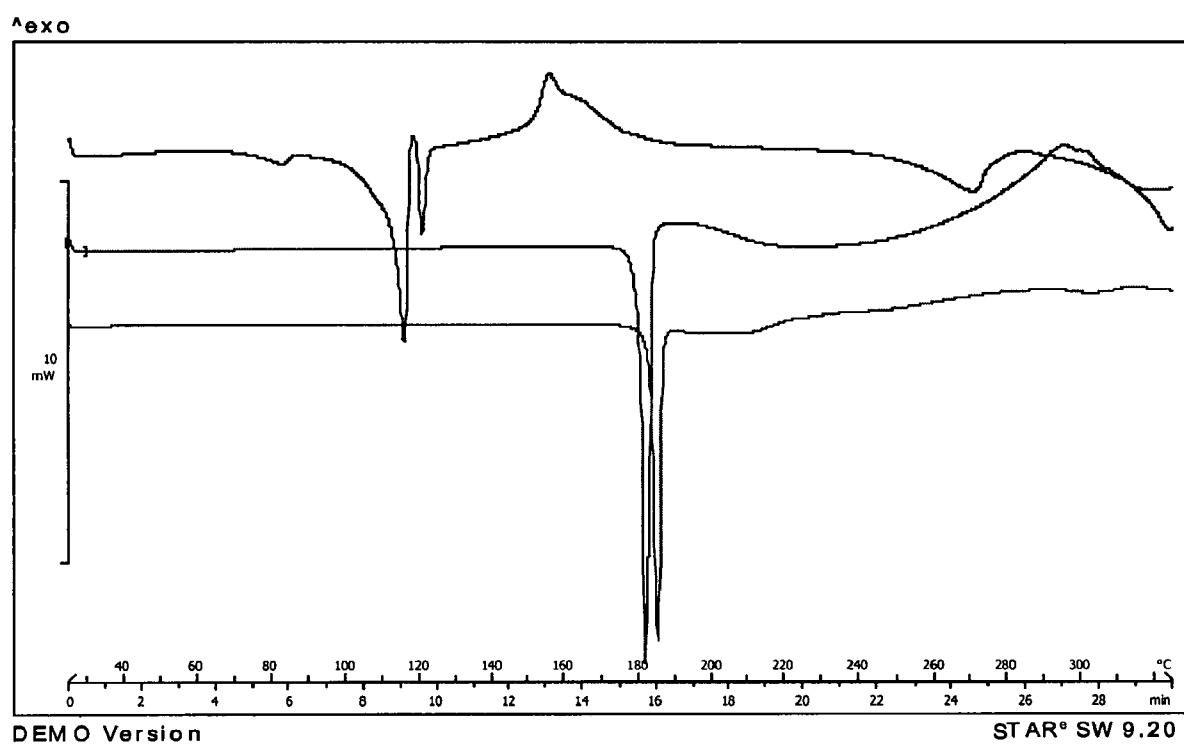


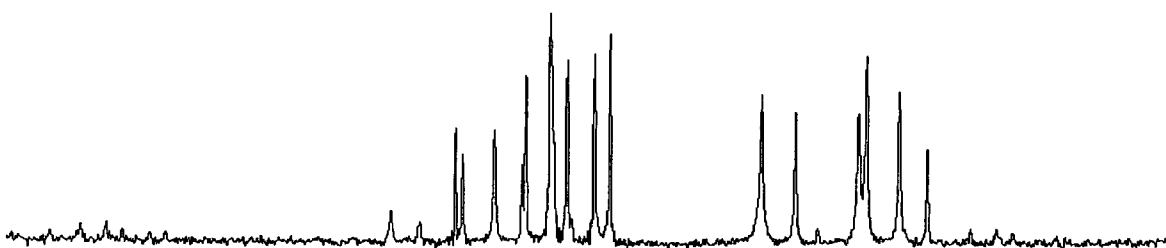
FIGURA 14

15/26

A)



B)



C)

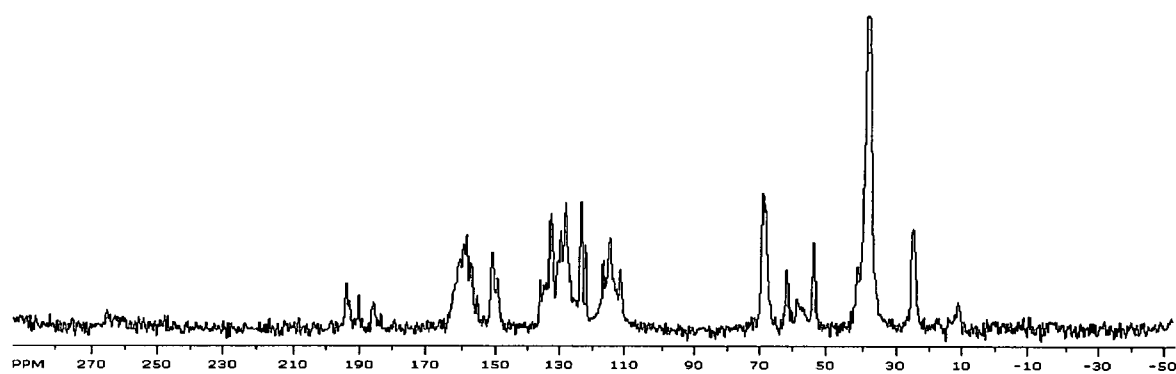
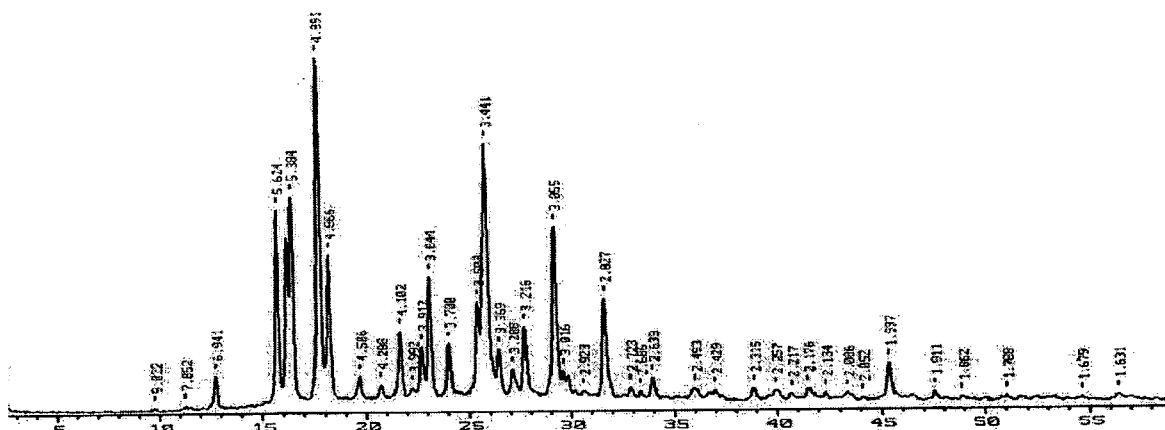


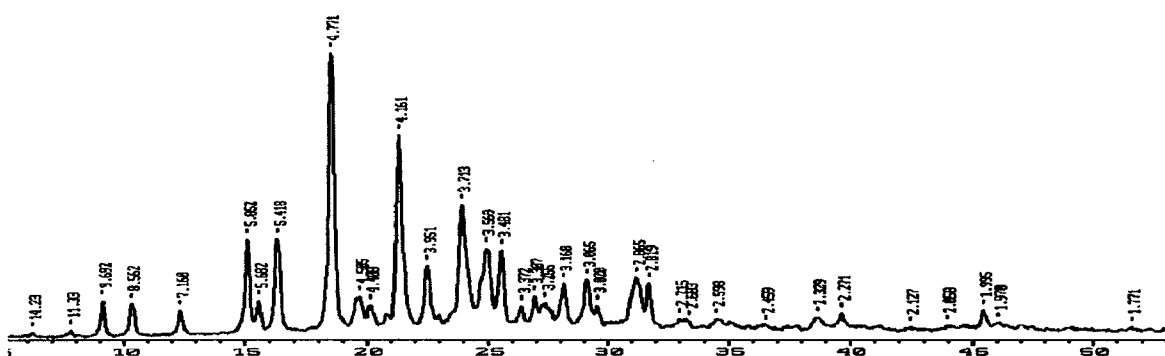
FIGURA 15

16/26

A)



B)



C)

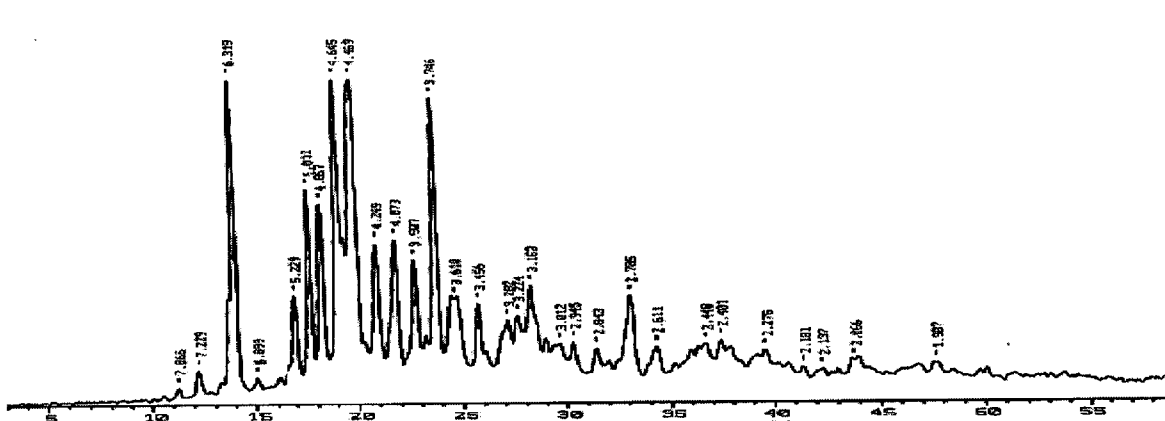


FIGURA 16

17/26

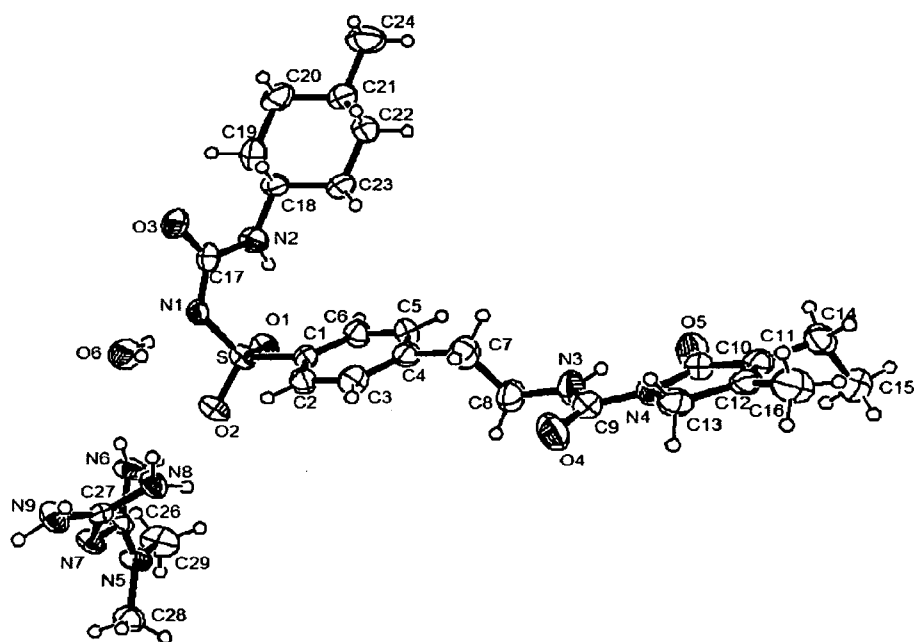


FIGURA 17

18/26

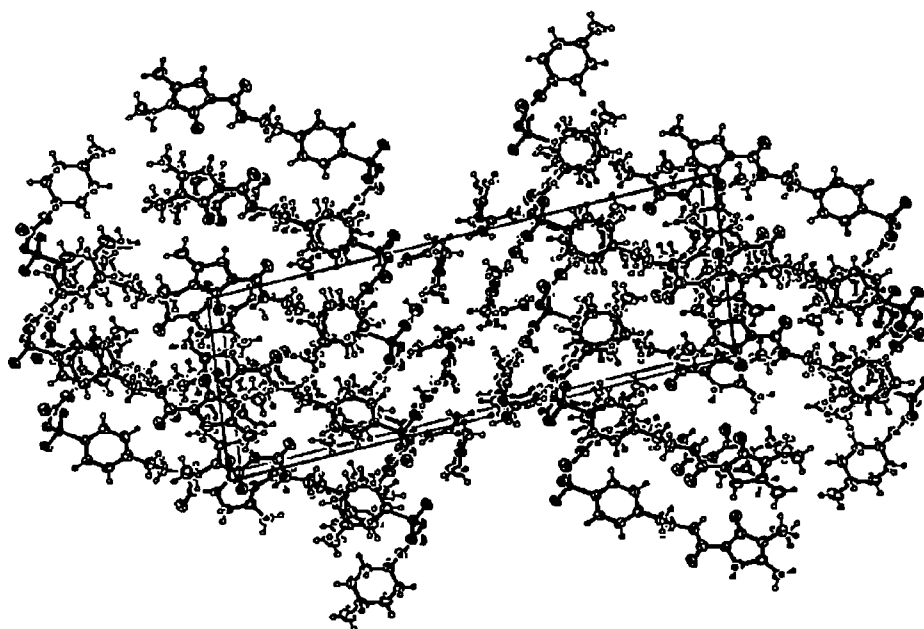


FIGURA 18

19/26

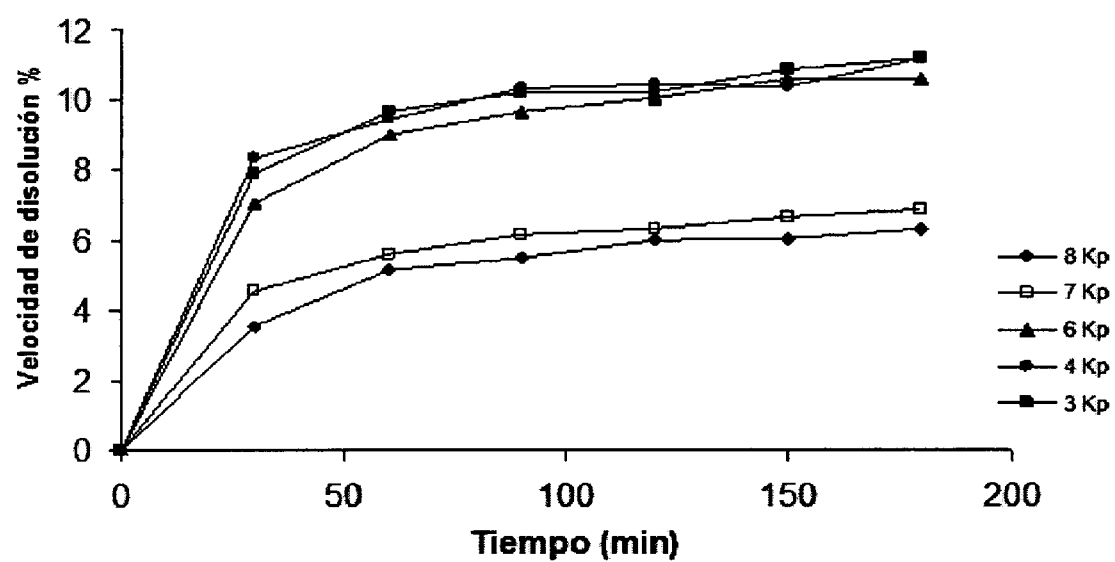


FIGURA 19

20/26

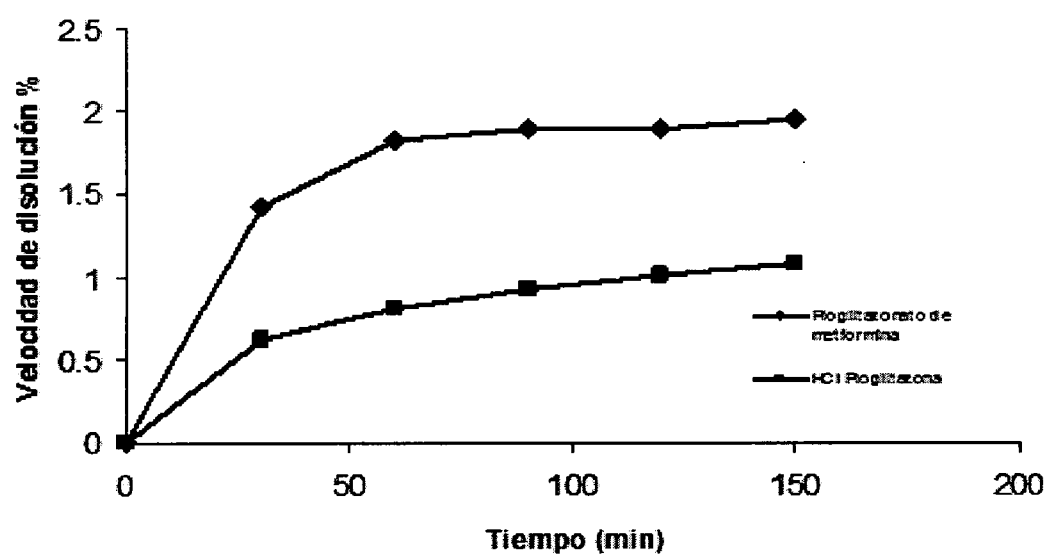


FIGURA 20

21/26

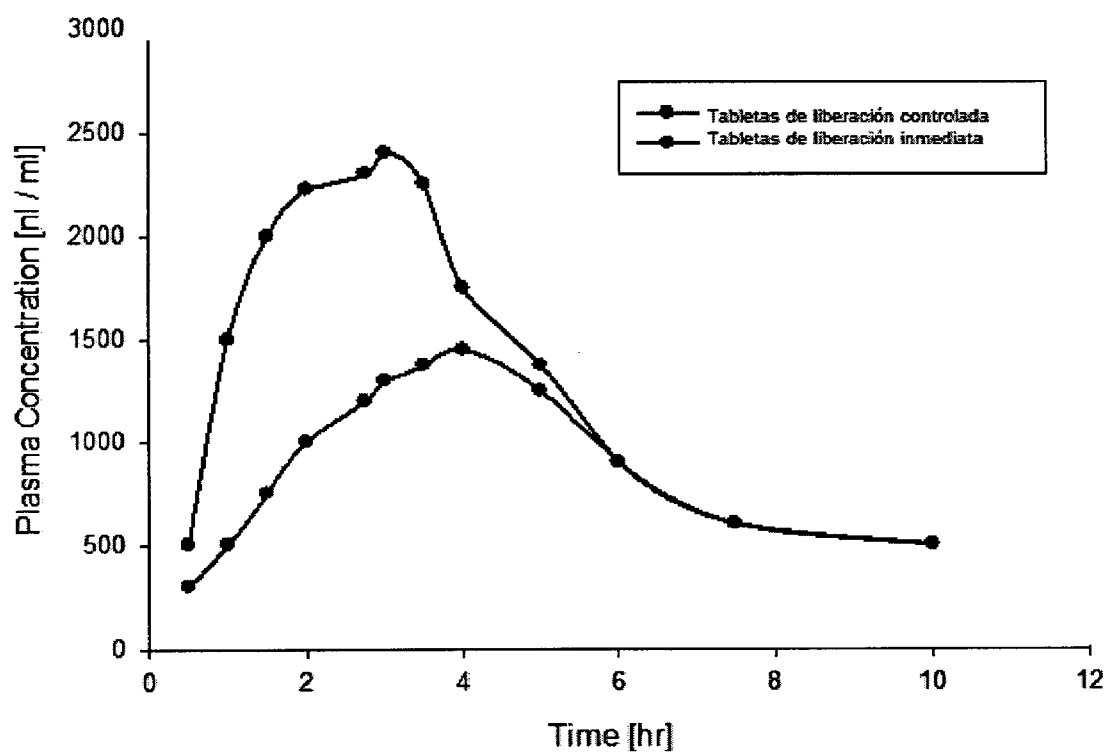


FIGURA 21

22/26

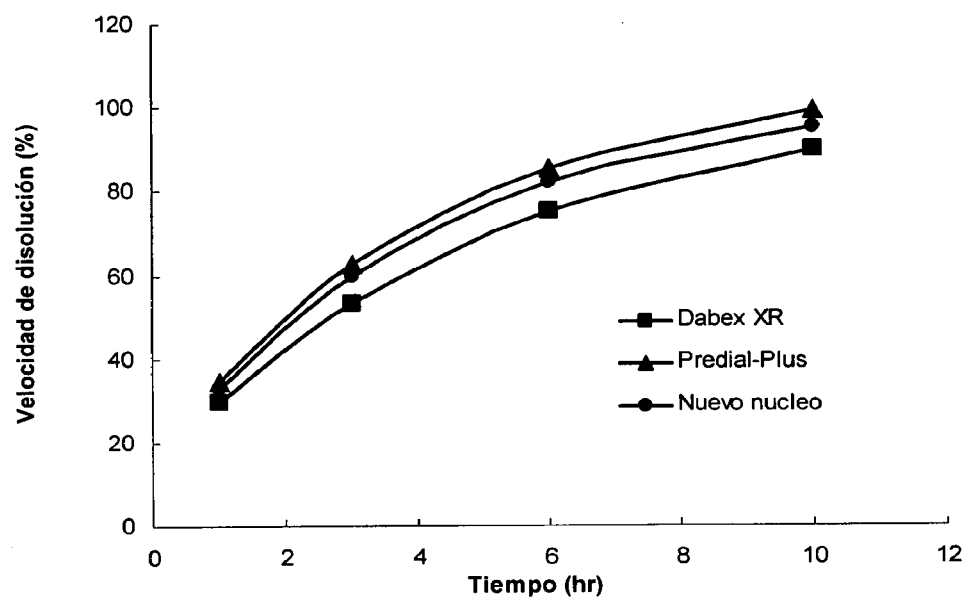


FIGURA 22

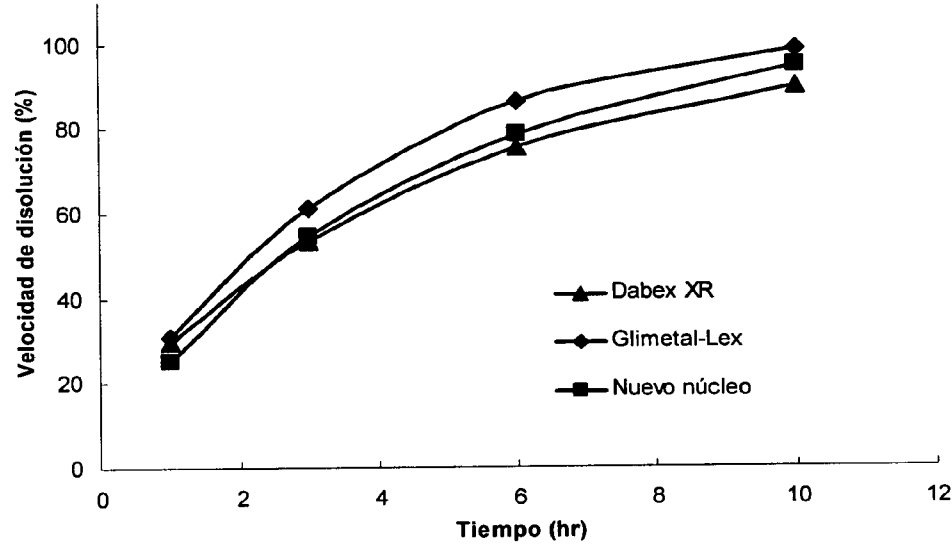


FIGURA 23

24/26

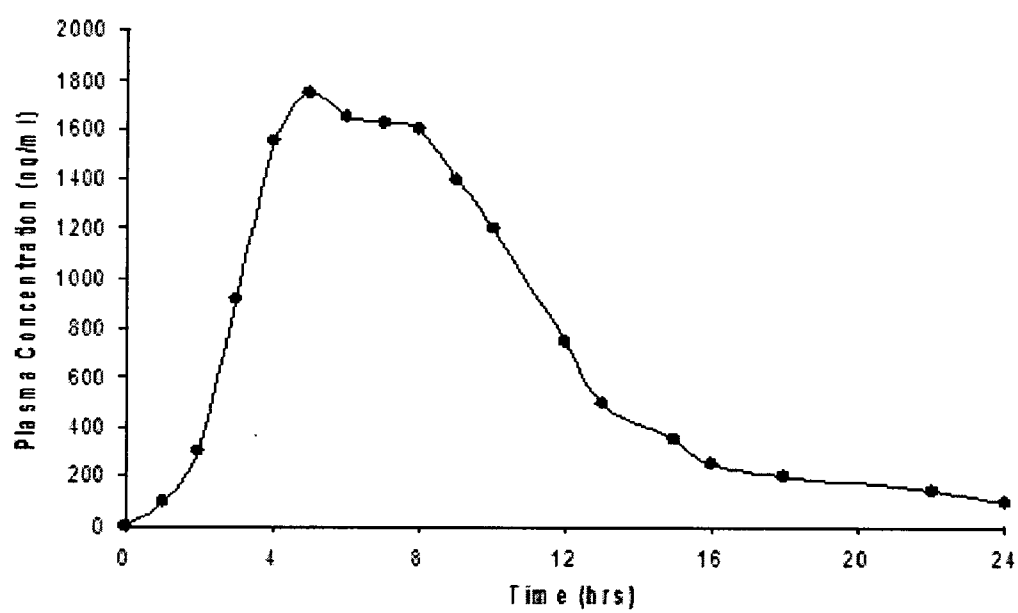


FIGURA 24

25/26

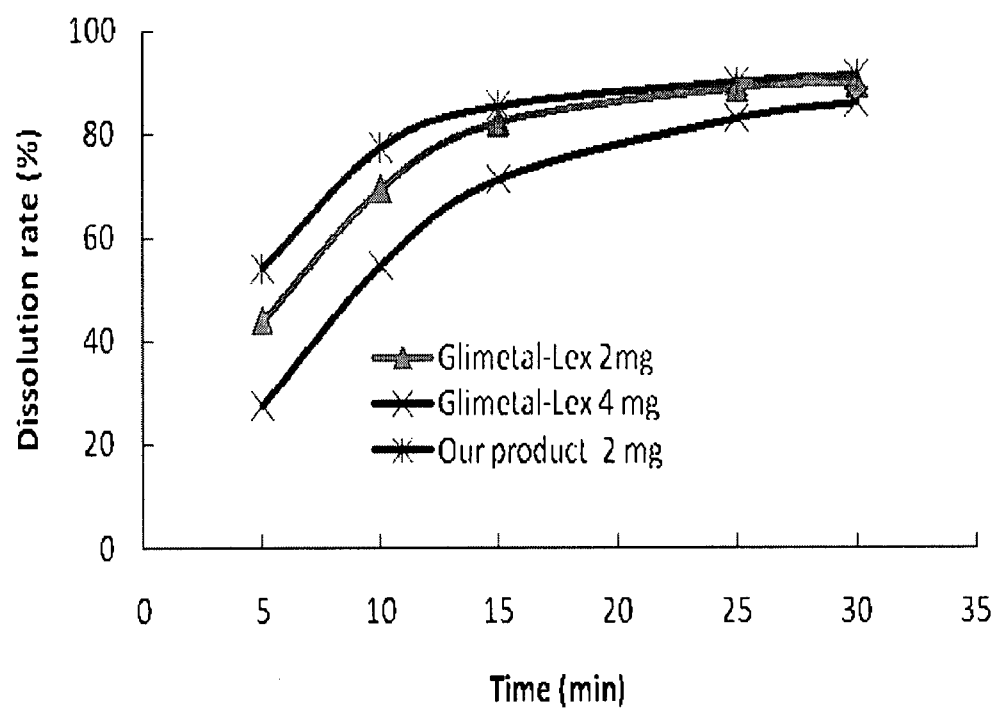


FIGURA 25

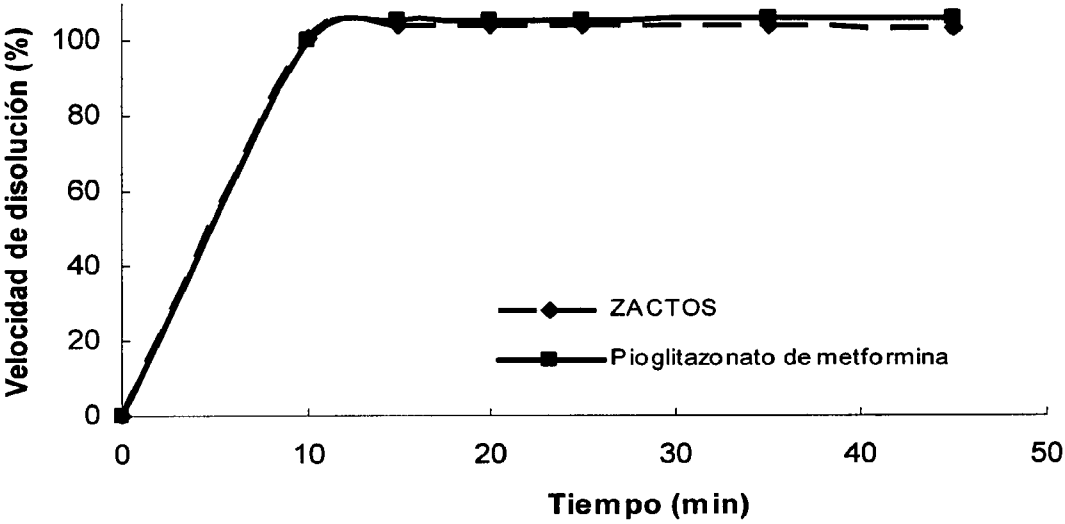


FIGURA 26