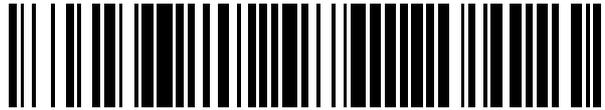


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 107**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2010 PCT/US2010/056529**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11060256**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10782113 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2498758**

54 Título: **Formulaciones de tabletas bicapa**

30 Prioridad:

13.11.2009 US 261087 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2018

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (50.0%)
151 85 Södertälje, SE y
ASTRAZENECA UK LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

ABEBE, ADMASSU;
MARTIN, KYLE;
PATEL, JATIN, M.;
DESAI, DIVYAKANT y
TIMMINS, PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 689 107 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de tabletas bicapa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones de tabletas bicapa que comprenden formulaciones de liberación prolongada de metformina (XR) o formulaciones de metformina XR en masa reducida como la primera capa, formulaciones de inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) como la segunda capa, y opcionalmente un recubrimiento de película. Se describen aquí métodos para preparar las formulaciones de tabletas bicapa y métodos para tratar enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 que emplean las formulaciones de tabletas bicapa.

10 Antecedentes de la invención

15 La diabetes tipo II es la forma más común de diabetes que representa el 90% de los casos de diabetes. Más de 100 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes tipo 2 (casi 17 millones en los EE. UU.) y la prevalencia está aumentando dramáticamente tanto en el mundo desarrollado como en desarrollo. La diabetes tipo II es una enfermedad de por vida, que generalmente comienza en la mediana edad o más tarde en la vida, pero puede comenzar a cualquier edad. Los pacientes con diabetes tipo 2 no responden adecuadamente a la insulina, la hormona que normalmente permite al cuerpo convertir la glucosa en sangre en energía o almacenarla en las células para usarla más adelante. El problema en la diabetes tipo 2 es una condición llamada resistencia a la insulina en donde el cuerpo produce insulina, en cantidades normales o incluso altas, pero ciertos mecanismos impiden que la insulina transporte la glucosa a las células. Debido a que el cuerpo no usa la insulina adecuadamente, la glucosa se eleva a niveles inseguros en la sangre, la condición conocida como hiperglucemia.

20 Con el tiempo, la hiperglucemia sostenida conduce a la glucotoxicidad, lo que empeora la resistencia a la insulina y contribuye a la disfunción en las células beta del páncreas. El grado de hiperglucemia sostenida está directamente relacionado con las complicaciones microvasculares diabéticas y también puede contribuir a complicaciones macrovasculares. De esta forma, la hiperglucemia perpetúa un ciclo de efectos nocivos que exacerban el control y las complicaciones de la diabetes tipo 2.

25 Ahora se acepta ampliamente que el control glucémico hace una diferencia en los pacientes con diabetes tipo II. El objetivo de la terapia de la diabetes en la actualidad es lograr y mantener una glucemia lo más normal posible para evitar las complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo asociadas con la elevación de la glucosa en la sangre. Las opciones terapéuticas orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II incluyen compuestos conocidos como: sulfonilureas, biguanidas (metformina), tiazolidinonas e inhibidores de la alfa-glucosidasa. Los agentes activos de cada clase generalmente se administran solos a los pacientes. Sin embargo, una vez que la monoterapia se vuelve inadecuada, la terapia de combinación es un curso de acción racional y afectivo para tratar la hiperglucemia a pesar del conocido efecto secundario del aumento de peso asociado con las terapias de sulfonilurea y tiazolidinona.

30 Recientemente, se descubrió una nueva clase de antidiabéticos conocidos como inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Los inhibidores de SGLT2 evitan la reabsorción de glucosa en la sangre por el riñón. El riñón filtra continuamente la glucosa a través del glomérulo hacia la vejiga, sin embargo, casi toda esta glucosa se reabsorbe. SGLT2 es la proteína responsable de la mayoría de la reabsorción de glucosa y ayuda al cuerpo a retener la glucosa para sus necesidades de energía. Para los pacientes con diabetes, la retención del exceso de glucosa por esta vía contribuye a la hiperglucemia persistente. La supresión de la actividad de SGLT2 inhibe la reabsorción renal de glucosa en el cuerpo, lo que lleva a la excreción de glucosa en la orina. En el documento de Internet titulado "View of NCT01002807 on 2009_10_26" (http://clinicaltrials.gov/archive/net01002807/2009_10_26), se describe un estudio de biodisponibilidad de dos prototipos de formulaciones de combinación de dosis fija de 10 mg del inhibidor SGLT2 dapagliflozina y 1000 mg de metformina XR (liberación prolongada).

35 La presente invención proporciona formulaciones de tabletas bicapa que consisten en metformina y un inhibidor de SGLT2 para administración oral para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 sin la ganancia de peso asociada con otras terapias. La primera capa de la tableta bicapa es metformina de liberación prolongada (XR) o metformina XR en una formulación de masa reducida. La segunda capa es una formulación inhibidora de SGLT2. La tableta bicapa de metformina/SGLT2 de la presente invención proporciona una terapia antidiabética a los pacientes que es tanto conveniente como efectiva para controlar los niveles de glucosa en sangre.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona tabletas bicapa que comprenden (1) como la primera capa una formulación de liberación prolongada de metformina que comprende hidrocloreto de metformina, carboximetilcelulosa de sodio como aglutinante; hidroxipropil metilcelulosa como un modificador de liberación; estearato de magnesio como lubricante; y opcionalmente dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal como deslizante; (2) como la segunda capa una formulación de inhibidor de SGLT2 que comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, agents de relleno,

incluyendo celulosa microcristalina y uno o dos agentes de relleno adicionales seleccionados de lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, manitol e hidroxipropil celulosa, crospovidona como desintegrante, dióxido de silicio como deslizante, y estearato de magnesio como lubricante; y (3) opcionalmente un recubrimiento de película que cubre ambas capas, el recubrimiento de película opcional que comprende poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol y talco. La metformina está en forma de clorhidrato de metformina (HCl). El inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato (1:1:1). La formulación del inhibidor SGLT2 es una formulación de liberación inmediata o de liberación prolongada, donde se prefiere una formulación de liberación inmediata. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los dispositivos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Además, se describe aquí una capa de metformina XR (1000 mg) (no reivindicada de forma aislada) que comprende metformina, un aglutinante, un modificador de la liberación, un lubricante y, opcionalmente, un deslizante. Un aglutinante preferido es carboximetilcelulosa de sodio. La hidroxipropil metilcelulosa 2208 es un modificador de liberación preferido. El estearato de magnesio es un lubricante preferido y el deslizante preferido es el dióxido de silicio o el dióxido de silicio coloidal. Se describe aquí una capa de inhibidor de SGLT2 (no reivindicada de forma aislada) que comprende un inhibidor de SGLT2, dos o tres agentes de relleno, un desintegrante, un deslizante y un lubricante. Los agentes de relleno preferidos son lactosa anhidra, celulosa microcristalina 302, almidón pregelatinizado y manitol. Un desintegrante preferido es la crospovidona. El dióxido de silicio es el deslizante preferido y el estearato de magnesio es el lubricante preferido. La hidroxipropilcelulosa EXF es el aglutinante preferido.

Además, se describe una capa de metformina XR (500 mg) (no reivindicada de forma aislada) que comprende metformina, un aglutinante, al menos un modificador de la liberación, un agente de relleno, un lubricante y, opcionalmente, un deslizante. Un aglutinante preferido es carboximetilcelulosa de sodio. Los modificadores de liberación preferidos son hidroxipropil metilcelulosa 2208 en combinación con hidroxipropil metilcelulosa 2910. La celulosa microcristalina es un agente de relleno preferido. El estearato de magnesio es un lubricante preferido y el deslizante preferido es el dióxido de silicio o el dióxido de silicio coloidal. La capa inhibidora SGLT2 comprende un inhibidor SGLT2, dos o tres agentes de relleno, un desintegrante, un deslizante y un lubricante. Los agentes de relleno preferidos son lactosa anhidra, celulosa microcristalina 302, almidón pregelatinizado y manitol. Un desintegrante preferido es la crospovidona. El dióxido de silicio es el deslizante preferido y el estearato de magnesio es el lubricante preferido. La hidroxipropilcelulosa EXF es el aglutinante preferido.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la tableta bicapa de la invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la diabetes (incluyendo diabetes tipo I y tipo II), tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas. hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, curación de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión en un mamífero. Las formulaciones de tableta bicapa de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente humanos, para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes (incluyendo diabetes tipo I y tipo II), tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, curación de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión. Las formulaciones de la presente invención también se pueden utilizar para aumentar los niveles en sangre de lipoproteína de alta densidad (HDL). Además, las condiciones, enfermedades y dolencias a las que se hace referencia colectivamente como "Síndrome X" o síndrome metabólico como se detalla en Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), se pueden tratar empleando las formulaciones de la presente invención.

La presente invención también proporciona una combinación farmacéutica que comprende una tableta bicapa de la invención y un antidiabético, en donde el antidiabético es una sulfonilurea, tiazolidindiona, inhibidor de alfa glucosidasa, meglitinida, agonista del péptido similar al glucagón (GLP), insulina, inhibidor de la fructosa 1,6-bis fosfatasa, secretagogo de insulina, sensibilizador a la insulina, activador de la glucoquinasa, antagonista de los glucocorticoides, activador de la quinasa AMP, moduladores de la ruta de la incretina tal como secretagogo de la incretina, mimético de incretina, potenciador de la incretina, secuestrante de ácidos biliares o agonista del receptor de ácido biliar tal como agonista de TGR5, agonista del receptor de dopamina, inhibidor de aldosa reductasa, agonista de PPAK γ , agonista de PPAR α , antagonista o agonista de PPAR δ , agonista dual de PPAR α/γ , inhibidor de 11- β -HSD-1, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) distinto de saxagliptina, inhibidor de SGLT2 distinto de dapagliflozina, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), agonista de GLP-1 o inhibidor de PTP-1B.

La presente invención proporciona además una combinación farmacéutica que comprende una tableta bicapa de la invención y un agente de pérdida de peso, en donde el agente de pérdida de peso es sibutrimina, un antagonista de CB1, un agonista de 5HT2C, un antagonista de MCHR1, Orlistat, un tiromimético, un mimético de amilina. o un antagonista de la grelina.

La presente invención proporciona además una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo de tableta bicapa que comprende dos capas en donde la primera capa comprende hidrocloreuro de metformina, carboximetilcelulosa de sodio como aglutinante; hidroxipropil metilcelulosa como un modificador de liberación;

estearato de magnesio como lubricante; y opcionalmente dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal como deslizante; y la segunda capa comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidratado, agentes de relleno que incluyen celulosa microcristalina y uno o dos agentes de relleno adicionales seleccionados de lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, manitol e hidroxipropil celulosa, crospovidona como desintegrante, dióxido de silicio como deslizante y estearato de magnesio como lubricante; en donde la segunda capa es de 300 a 400 mg; (2) un primer recubrimiento que recubre el núcleo de tableta bicapa y opcionalmente comprende saxagliptina; (3) un segundo recubrimiento que recubre el primer recubrimiento y opcionalmente comprende saxagliptina; y (4) opcionalmente un tercer recubrimiento que recubre el segundo recubrimiento; en donde al menos uno del primer recubrimiento y el segundo recubrimiento comprende saxagliptina.

Además, se describen aquí métodos para preparar una tableta bicapa que comprende metformina XR o metformina XR en masa reducida, un inhibidor de SGLT2, y opcionalmente un recubrimiento de película.

Descripción detallada de la invención

La preparación de tabletas bicapa con relaciones de peso significativamente diferentes entre las dos capas puede provocar agrietamiento en la interfaz de la capa, separación de las capas, o incluso contaminación cruzada de las dos capas. La gran diferencia en la relación en peso entre las capas de metformina y el inhibidor de SGLT2 de los Ejemplos 4-15 proporciona desafíos con respecto al mantenimiento de la potencia y la uniformidad del contenido de la capa de peso más bajo, la capa inhibidora de SGLT2. Adicionalmente, se descubrió que varias formulaciones de prueba mostraban agrietamiento en las capas de SGLT2 en la superficie de la tableta en un área adyacente pero separada de la interfaz entre las capas y paralela a esa interfaz. Las formulaciones de la capa de SGLT2 con niveles de celulosa microcristalina incrementados, por ejemplo, reducen o eliminan la formación de grietas, la separación y la contaminación cruzada de las dos capas a la vez que mantienen la potencia y la uniformidad de la segunda capa. Además, se puede usar almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa EXF o manitol, como un sustituto de una porción de la celulosa microcristalina. Finalmente, un peso total de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg para la segunda capa contribuyó a reducir o eliminar el agrietamiento, la separación y la contaminación cruzada de las dos capas. El peso preferido de la segunda capa es de 300 mg. Por consiguiente, la presente invención proporciona formulaciones de tabletas bicapa que reducen o eliminan la formación de grietas, la separación y la contaminación cruzada de las capas de metformina y SGLT2 y mantienen o mejoran la potencia y la uniformidad de la capa de SGLT2.

La presente invención proporciona una tableta bicapa que comprende formulaciones de metformina XR (1000 mg), formulaciones de inhibidor de SGLT2 (2.5, 5.0 o 10.0 mg) y, opcionalmente, un recubrimiento de película. La formulación de metformina XR comprende hidrocloreto de metformina (HCl), carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Para la segunda capa, se puede usar almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa EXF o manitol (perlitol SD 200) para sustituir una porción de la celulosa microcristalina. Además, la segunda capa tiene un peso total de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg. El peso preferido de la segunda capa es de 300 mg. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 50-87% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 1-10% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 10-40% de hidroxipropil metilcelulosa, aproximadamente 0.1-75% de estearato de magnesio, y aproximadamente 0-2% de dióxido de silicio o aproximadamente 0-1.5% de dióxido de silicio coloidal. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.1-10% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 5-30% de lactosa anhidra, aproximadamente 40-90% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0-25% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-20% de hidroxipropil celulosa, aproximadamente 0-25% de manitol, aproximadamente 1-10% de crospovidona, aproximadamente 0.1-5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.1-5% de estearato de magnesio. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 64-82% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 15-30% de hidroxipropil metilcelulosa, aproximadamente 0.1-75% de estearato de magnesio, y aproximadamente 0-2% de dióxido de silicio o aproximadamente 0-1.5% de dióxido de silicio coloidal. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra, aproximadamente 50-80% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0-20% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-15% de hidroxipropil celulosa, aproximadamente 0-20% de manitol, aproximadamente 2-6% de crospovidona, aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.49-2% de estearato de magnesio. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 67-71% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 25-29% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.1-

0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra, aproximadamente 72-80% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 2-6% de crospovidona, aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 67-71% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 25-29% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 50-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-22% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 67-71% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 25-29% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 60-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 67-71% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 25-29% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 55-65% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-20% de manitol; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 69% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.49% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 57-77% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 0-19% de almidón pregelatinizado, 0-10% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 0-15% de manitol, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 69% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.49% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 77% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 69% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.49% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 76% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación de tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 67-73% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 25-30% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.08-0.2% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra, aproximadamente 55-70% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 5-20% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 3-5% de crospovidona, aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.5-2% de estearato de
10 magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 69% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.49% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 66% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 10% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de
20 SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 67-73% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 25-30% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.08-0.2% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra, aproximadamente 55-70% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 5-25% de manitol, aproximadamente 3-5% de crospovidona, aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.5-2% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mg) comprende aproximadamente 69% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.49% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 61% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 15% de manitol, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

40 La presente invención también proporciona una tableta bicapa que comprende formulaciones de metformina XR (500 mg), formulaciones de inhibidor SGLT2 (2.5, 5.0 o 10.0 mg) y, opcionalmente, un recubrimiento de película. La formulación de metformina XR comprende clorhidrato de metformina (HCl), carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende dapagliflozina, dapagliflozina (S) PGS, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio, y estearato de magnesio. Para la segunda capa, se puede usar almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa EXF, o manitol (perlitol SD 200) para sustituir una porción de la celulosa microcristalina. Además, la segunda capa
45 tiene un peso total de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs. El peso preferido de la segunda capa es de 300 mgs. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 40-60% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 1-10% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 20-45% de hidroxipropil metilcelulosa, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio, y aproximadamente 0-2% de dióxido de silicio o aproximadamente 0-1.5% de dióxido de silicio coloidal. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.1-10% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 5-30% de lactosa anhidra, aproximadamente 40-90% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0-25% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-20% de hidroxipropil celulosa, aproximadamente 0-25% de manitol, aproximadamente 1-10% de crospovidona, aproximadamente 0.1-5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.1-5% de estearato de magnesio. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 42-55% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa, aproximadamente 5-15% de

celulosa microcristalina, aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio, y aproximadamente 0-2% de dióxido de silicio o aproximadamente 0-1.5% de dióxido de silicio coloidal. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra, aproximadamente 65-80% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0-20% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-15% de hidroxipropil celulosa, aproximadamente 0-20% de manitol, aproximadamente 2-6% de crospovidona, aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.49-2% de estearato de magnesio. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 46-50% de hidrocloreuro de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, 5-15% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra, aproximadamente 72-80% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 2-6% de crospovidona, aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 46-50% de hidrocloreuro de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, 5-15% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 50-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-22% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 46-50% de hidrocloreuro de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, 5-15% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 60-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 46-50% de hidrocloreuro de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, 5-15% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 55-65% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-20% de manitol; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 48-49% de hidrocloreuro de metformina (HCl), aproximadamente 4.5-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 34.5-35% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, 0.8-1.2% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 9.75-10.25% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0.34% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 72-77% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 0-19% de almidón pregelatinizado, 0-10% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 0-15% de manitol, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 0.5-1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina (500 mg) comprende aproximadamente 48-49% de hidrocloreuro de metformina (HCl), aproximadamente 4.5-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 34.5-35% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, 0.8-1.2% de

hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 9.75-10.25% de celulosa microcristalina, y aproximadamente 0.34% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 72-77% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 0.5-1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

Las formulaciones que reducen la masa de la capa de metformina XR, en comparación con las formulaciones conocidas o actualmente disponibles de metformina XR, sin afectar la cantidad de ingrediente activo son deseables porque estas formulaciones proporcionan menores diferencias de peso entre las dos capas, reduciendo o eliminando así los problemas asociados con la fabricación de una tableta bicapa (agrietamiento, separación, contaminación cruzada). Además, las tabletas bicapa se vuelven más pequeñas y más adecuadas para la administración oral a los pacientes. La presente divulgación proporciona formulaciones reducidas de metformina XR en masa que comprenden dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal con cantidades reducidas de hidroxipropilmetilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa se reduce de aproximadamente el 27% a aproximadamente el 18%. Estas formulaciones mejoran la capacidad de compactación y reducen las relaciones de peso de la capa de aproximadamente 4,8:1 a aproximadamente 4,4:1 mientras se mantienen tasas similares de liberación de metformina.

Por consiguiente, las tabletas bicapa de la presente invención pueden comprender formulaciones de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida, formulaciones de inhibidor SGLT2 (2.5, 5.0, 10.0 mgs), y opcionalmente un recubrimiento de película. Las formulaciones de metformina XR en masa reducida comprenden HCl de metformina, carboximetil celulosa de sodio, hidroxipropil metil celulosa, dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Para la segunda capa, se puede usar almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa o manitol para sustituir una porción de la celulosa microcristalina. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 70-85% de hidrocloreuro de metformina (HCl), aproximadamente 2-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 15-27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.1-10% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 5-30% de lactosa anhidra, aproximadamente 40-90% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 0-25% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-20% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 0-25% de manitol (pearlitol SD 200), aproximadamente 1-10% de crospovidona, aproximadamente 0.1-5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.1-5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreuro de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.1-10% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 5-30% de lactosa anhidra, aproximadamente 40-90% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 0-25% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-20% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 0-25% de manitol (pearlitol SD 200), aproximadamente 1-10% de crospovidona, aproximadamente 0.1-5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.1-5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreuro de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 72-80% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 50-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-22% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 60-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 55-65% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-20% de manitol; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 56-64% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 13-19% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 66% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 10% de hidroxipropil celulosa, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 61% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 15% de manitol, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la

capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 77% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; 10 aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 76% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; 20 aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 74% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; 30 aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 64% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 13% de almidón pregelatinizado; 40 aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 57% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 19% de almidón pregelatinizado; 50 aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 66% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10% de hidroxipropil celulosa EXF; 60

aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (1000 mgs) en masa reducida comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina (HCl); aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende
10 aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 61% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 15% de manitol; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

15 La presente invención también proporciona tabletas bicapa que comprenden formulaciones de metformina XR (500 mg), formulaciones de inhibidor SGLT2 (2.5, 5.0, 10.0 mg) y, opcionalmente, un recubrimiento de película. Las formulaciones de 500 mg de metformina XR comprenden HCl de metformina, carboximetil celulosa de sodio, hidroxipropil metil celulosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y opcionalmente dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS,
20 lactosa anhidra, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Para la segunda capa, se puede usar almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa o manitol para sustituir una porción de la celulosa microcristalina. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (500 mgs) comprende aproximadamente 40-60% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente
30 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.1-10% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 5-30% de lactosa anhidra, aproximadamente 40-90% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 0-25% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-20% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 0-25% de manitol (pearlitol SD 200), aproximadamente 1-10% de crospovidona, aproximadamente 0.1-5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.1-5% de estearato de magnesio.
35 El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (500 mgs) comprende aproximadamente 45-50% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente
40 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.1-10% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 5-30% de lactosa anhidra, aproximadamente 40-90% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 0-25% de almidón pregelatinizado, aproximadamente 0-20% de hidroxipropil celulosa EXF, aproximadamente 0-25% de manitol (pearlitol SD 200), aproximadamente 1-10% de crospovidona, aproximadamente 0.1-5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 0.1-5% de estearato de magnesio.
45 El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película opcional puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (500 mgs) comprende aproximadamente 45-50% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente
50 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 72-80% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.
55

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (500 mgs) comprende aproximadamente 45-50% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de

carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 50-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-22% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (500 mgs) comprende aproximadamente 45-50% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 60-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (500 mgs) comprende aproximadamente 45-50% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 55-65% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-20% de manitol; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

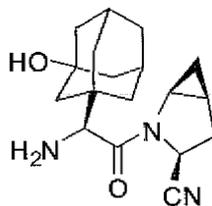
En otro aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa en donde la formulación de metformina XR (500 mgs) comprende aproximadamente 45-50% de hidrocloreto de metformina (HCl), aproximadamente 4-6% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 30-40% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, aproximadamente 0.1-1.5% de hidroxipropil metilcelulosa 2910, aproximadamente 5-15% de celulosa microcristalina, aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25%-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 0.05-5% de estearato de magnesio. La formulación del inhibidor de SGLT2 comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina (S) PGS, aproximadamente 16% de lactosa anhidra, aproximadamente 74-77% de celulosa microcristalina 302, aproximadamente 4% de crospovidona, aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio, y aproximadamente 1% de estearato de magnesio. El peso total de la capa del inhibidor de SGLT2 es de aproximadamente 300 mgs a aproximadamente 400 mgs donde el peso preferido es de aproximadamente 300 mgs. El recubrimiento de película puede ser Opadry® II.

Los porcentajes de SGLT2 listados anteriormente corresponden al ingrediente activo que es dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Debe entenderse que los porcentajes (cantidad) anteriores serán mayores para dapagliflozina como el hidrato de propilenglicol que el no solvato/hidrato.

Las diferentes formas del agente antidiabético metformina son adecuadas para su uso en formulaciones de tabletas bicapa que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de las mismas tales como hidrocloreto, hidrobromuro, fumarato, succinato, acetato o embonato de p-clorofenoxi. Las sales de fumarato y succinato son preferiblemente fumarato de metformina (2: 1) y succinato de metformina (2: 1). Las tabletas bicapa de la presente invención comprenden hidrocloreto de metformina.

La presente invención también contempla tabletas bicapa recubiertas en donde el recubrimiento comprende saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Se prefiere la Saxagliptina como la base libre, como el monohidrato, o como el hidrocloreto. La tableta recubierta comprende un núcleo de tableta, un primer recubrimiento, un segundo recubrimiento y opcionalmente un tercer recubrimiento. El núcleo de tableta comprende hidrocloreto de metformina. Los recubrimientos primero y segundo comprenden opcionalmente saxagliptina en donde al menos uno de los recubrimientos primero y segundo comprende saxagliptina. El tercer recubrimiento es un recubrimiento protector externo opcional. La saxagliptina, mostrada a continuación, puede prepararse como se describe en el documento U.S. 6395767. El primer y segundo recubrimientos se preparan de manera similar a la preparación de la capa de

recubrimiento de sellado interno o la capa de recubrimiento intermedia (fármaco) descrita en el documento WO 2005/117841. El tercer recubrimiento se prepara de una manera similar a la preparación de la capa de recubrimiento de protección externa descrita en el documento WO 2005/117841.



Saxagliptina

5 El primer recubrimiento incluye hasta 95% de polímero basado en el peso de la primera capa de recubrimiento. La formulación contendrá al menos un polímero de capa de recubrimiento y un disolvente de recubrimiento, preferiblemente el disolvente es agua utilizada para el procesamiento y eliminada por secado. El primer polímero de la capa de recubrimiento puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA), etilcelulosa, polímeros metacrílicos o hidroxipropilcelulosa, preferiblemente PVA. El primer recubrimiento incluye opcionalmente saxagliptina dentro del rango de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 50% en peso basado en el peso de la segunda capa de recubrimiento. El primer recubrimiento puede incluir: opcionalmente un plastificante tal como triacetina, ftalato de dietilo, sebacato de tributilo o polietilenglicol (PEG), preferiblemente PEG; un antiadherente o deslizante tal como talco, sílica ahumada o estearato de magnesio; y un agente opacificante tal como dióxido de titanio. La capa de recubrimiento también puede incluir colorantes a base de óxido de hierro. El material de recubrimiento está disponible comercialmente con el nombre comercial Opadry® HP u Opadry® II blanco.

El segundo recubrimiento es similar en composición al primer recubrimiento e incluye preferiblemente saxagliptina.

El tercer recubrimiento es similar en composición al primer recubrimiento, solo que sin saxagliptina.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo de tableta bicapa que comprende dos capas en donde la primera capa comprende hidrocloreto de metformina, carboximetilcelulosa de sodio como aglutinante; hidroxipropil metilcelulosa como un modificador de liberación; estearato de magnesio como lubricante; y opcionalmente dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal como deslizante; y la segunda capa comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, agentes de relleno que incluyen celulosa microcristalina y uno o dos agentes de relleno adicionales seleccionados de lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, manitol e hidroxipropil celulosa, crospovidona como desintegrante, dióxido de silicio como deslizante, y estearato de magnesio como lubricante; en donde la segunda capa es de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mg; (2) un primer recubrimiento que recubre el núcleo de tableta bicapa y opcionalmente comprende saxagliptina; (3) un segundo recubrimiento que recubre el primer recubrimiento y opcionalmente comprende saxagliptina; y (4) opcionalmente un tercer recubrimiento que recubre el segundo recubrimiento; donde al menos uno del primer recubrimiento y el segundo recubrimiento comprende saxagliptina.

En un aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo de tableta bicapa en donde la primera capa comprende aproximadamente 64-82% de hidrocloreto de metformina, aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-30% de hidroxipropil metilcelulosa; aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio; y aproximadamente 0-2% de dióxido de silicio o 0-1.5% de dióxido de silicio coloidal; y la segunda capa comprende aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 50-80% de celulosa microcristalina; aproximadamente 0-20% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0-20% de manitol; aproximadamente 0-15% de hidroxipropil celulosa; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-2% de estearato de magnesio; en donde la segunda capa es de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mgs; (2) el primer recubrimiento comprende un polímero basado en alcohol polivinílico; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un polímero basado en alcohol polivinílico; y (4) el tercer recubrimiento comprende un polímero basado en alcohol polivinílico.

En un aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo de tableta bicapa en donde la primera capa comprende aproximadamente 67-71% de hidrocloreto de metformina, aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 25-29% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.1-0.75% de estearato de magnesio; y la segunda capa comprende:

(A) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 72-80% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio;

- (B) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 50-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-22% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- 5 (C) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 60-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio; o
- 10 (D) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 55-65% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-20% de manitol; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio; en donde la segunda capa es de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mgs; (2) el primer recubrimiento comprende Opadry® HP; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y Opadry® HP; y (4) el tercer recubrimiento comprende Opadry® HP.
- 15 En un aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo detableta bicapa en donde la primera capa comprende aproximadamente 69% de hidrocloreuro de metformina, aproximadamente 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y aproximadamente 0.48% de estearato de magnesio y la segunda capa comprende:
- 20 (A) aproximadamente 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 77% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;
- (B) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 76% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;
- 25 (C) aproximadamente 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 74% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;
- (D) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 64% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 13% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y
- 30 aproximadamente 1% de estearato de magnesio;
- (E) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 57% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 19% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y
- 35 aproximadamente 1% de estearato de magnesio;
- (F) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 66% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio; o
- 40 (G) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 61% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 15% de manitol; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio; en donde la segunda capa es de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mgs;
- (2) el primer recubrimiento comprende Opadry® HP; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y Opadry® HP; y (4) el tercer recubrimiento comprende Opadry® HP.
- 45 En un aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo detableta bicapa en donde la primera capa comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreuro de metformina; aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio; la segunda capa comprende:
- 50 (A) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 72-80% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio;

(B) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 50-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-22% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 2-6.00% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio;

5 (C) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 60-70% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio; o

10 (D) aproximadamente 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 14-18% de lactosa anhidra; aproximadamente 55-65% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10-20% de manitol; aproximadamente 2-6% de crospovidona; aproximadamente 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.5-1.5% de estearato de magnesio; en donde la segunda capa es de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mgs;

15 (2) el primer recubrimiento comprende Opadry® HP; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y Opadry® HP; y (4) el tercer recubrimiento comprende Opadry® HP.

20 En un aspecto, la presente invención proporciona una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo de tableta bicapa en donde la primera capa comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio; la segunda capa comprende:

(A) aproximadamente 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 77% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;

25 (B) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 76% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;

(C) aproximadamente 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 74% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;

30 (D) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 64% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 13% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;

35 (E) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 57% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 19% de almidón pregelatinizado; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio;

40 (F) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 66% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 10% de hidroxipropil celulosa EXF; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio; o

45 (G) aproximadamente 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; aproximadamente 16% de lactosa anhidra; aproximadamente 61% de celulosa microcristalina 302; aproximadamente 15% de manitol; aproximadamente 4% de crospovidona; aproximadamente 1.5% de dióxido de silicio; y aproximadamente 1% de estearato de magnesio; en donde la segunda capa es de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mgs;

(2) el primer recubrimiento comprende Opadry® HP; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y Opadry® HP; y (4) el tercer recubrimiento comprende Opadry® HP.

50 La presente divulgación también proporciona una tableta recubierta como se define en las reivindicaciones que comprende un núcleo de tableta recubierta con un primer recubrimiento que contiene opcionalmente saxagliptina, un segundo recubrimiento que contiene opcionalmente saxagliptina y un tercer recubrimiento opcional. El núcleo de tableta comprende metformina en donde se prefiere hidrocloreto de metformina. Al menos uno de los primeros y segundos recubrimientos contiene saxagliptina. Los recubrimientos primero y segundo se preparan de una manera similar a la preparación de la capa de recubrimiento de sellado interno o la capa de recubrimiento intermedio (fármaco) descrita en el documento WO 2005/117841. El tercer recubrimiento se prepara de una manera similar a la preparación de la capa de recubrimiento de protección externa descrita en el documento WO 2005/117841.

55

La presente divulgación también proporciona una tableta recubierta como se define en las reivindicaciones que comprende: (1) un núcleo de tableta que comprende metformina; (2) un primer recubrimiento que recubre el núcleo de la tableta y opcionalmente comprende saxagliptina; (3) un segundo recubrimiento que recubre el primer recubrimiento y opcionalmente comprende saxagliptina; y (4) opcionalmente un tercer recubrimiento que recubre el segundo recubrimiento; donde al menos uno de los primeros recubrimientos y el segundo recubrimiento comprende saxagliptina.

La presente divulgación también proporciona una tableta recubierta como se define en las reivindicaciones que comprende: (1) un núcleo de tableta que comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio; (2) un primer recubrimiento que comprende un polímero basado en alcohol polivinílico; (3) un segundo recubrimiento que comprende saxagliptina y un polímero basado en alcohol polivinílico; y (4) un tercer recubrimiento que comprende un polímero basado en alcohol polivinílico.

La presente divulgación también proporciona una tableta recubierta como se define en las reivindicaciones que comprende: (1) un núcleo de tableta que comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio; (2) un primer recubrimiento que comprende Opadry® HP; (3) un segundo recubrimiento que comprende saxagliptina y Opadry® HP; y (4) un tercer recubrimiento que comprende Opadry® HP.

La presente divulgación también proporciona una tableta recubierta como se define en las reivindicaciones que comprende: (1) un núcleo de tableta que comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 1% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio; (2) un primer recubrimiento que comprende Opadry® HP; (3) un segundo recubrimiento que comprende saxagliptina y Opadry® HP; y (4) un tercer recubrimiento que comprende Opadry® HP.

La presente divulgación también proporciona una tableta recubierta como se define en las reivindicaciones que comprende: (1) un núcleo de tableta que comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 1% de dióxido de silicio; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio; (2) un primer recubrimiento que comprende aproximadamente 2% Opadry® HP; (3) un segundo recubrimiento que comprende aproximadamente 1.25% saxagliptina y aproximadamente 10% Opadry® HP; y (4) un tercer recubrimiento que comprende aproximadamente 2% Opadry® HP.

La presente divulgación también proporciona terapias de combinación que comprenden la tableta bicapa de la presente invención en combinación con uno o más: antidiabéticos; agentes antihiperlipémicos; agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos supresores del apetito; secretagogos de insulina, sensibilizadores a la insulina, activadores de la glucoquinasa, antagonistas de los glucocorticoides, inhibidores de la fructosa 1,6-bis fosfatasa, activadores de la AMP quinasa, moduladores de la ruta de la incretina tal como secretagogos de incretinas como agonistas GPR119 o GPR40, imitadores de incretinas tal como Byetta y potenciadores de incretinas, secuestrantes de ácidos biliares o agonistas de receptores de ácidos biliares tales como agonistas de TGR5, agonistas de receptores de dopamina tales como Cycloset, inhibidores de aldosa reductasa agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α , antagonistas o agonistas de PPAR δ , agonistas duales de PPAR α/γ , inhibidores de 11- β -HSD-1, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) distintos de saxagliptina, inhibidores de SGLT2 distintos de dapagliflozina, péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), agonistas de GLP-1 e inhibidores de PTP-1B. También agentes de pérdida de peso que disminuyen la ingesta de alimentos tal como sibutrimina, antagonistas de CB1, agonistas de 5HT2C, antagonistas de MCHR1 y agentes que disminuyen la absorción de nutrientes (tal como inhibidores de lipasa (Orlistat)) y agentes que aumentan el gasto de energía tal como tirromiméticos o motilidad de GI lenta tal como miméticos de amilina o antagonistas de ghrelin.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, inhibidores de alfa glucosidasa (acarbosa o miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina), meglitinidas (repaglinida), sulfonilureas (glimperida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (Glucovance®), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), moduladores GPR-119, moduladores GPR 40, inhibidores de glucoquinasa, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y otros agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de SGLT2 distintos de dapagliflozina, y dipeptidil peptidasa IV (DPP4) inhibidores distintos de saxagliptina.

Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, MCC-555 (divulgada en la patente U.S. No. 5,594,016, Mitsubishi), faraglitazar (GI-262570, Glaxo-Wellcome), englitazone (CP-68722, Pfizer) o darglitazone (CP-86325, Pfizer); isaglitazone, MIT/Johnson & Johnson), reglitazar (JTT-501, (JPNT/Pharmacia & Upjohn), rivoglitazone

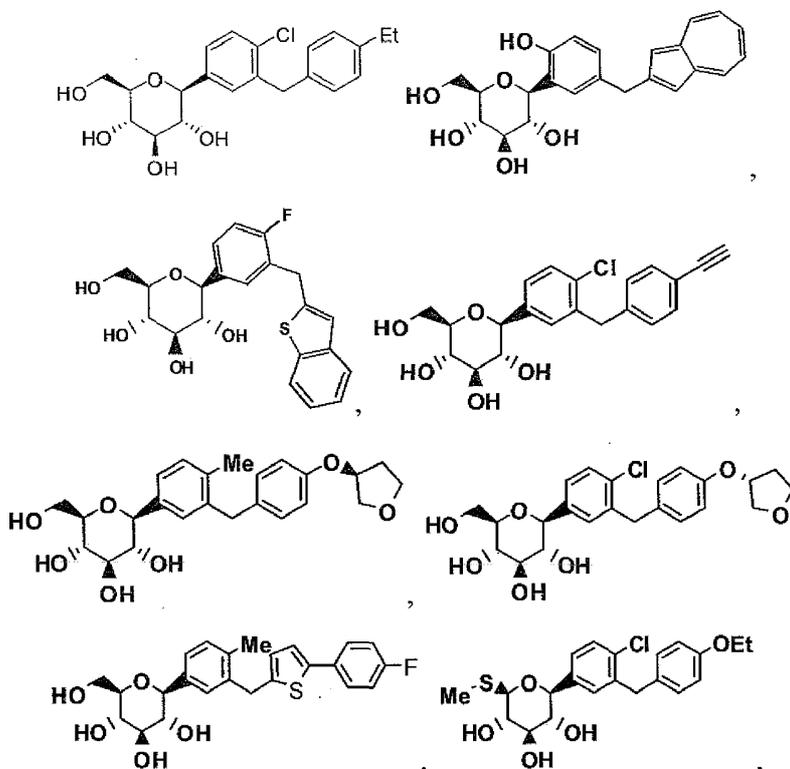
(R-119702, Sankyo/WL), liraglutide (NN-2344, Dr. Reddy/NN), y (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-ilmetil)]fenoxibut-2-eno (YM-440, Yamanouchi).

Ejemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas duales de PPAR alfa/gamma incluyen, entre otros, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los divulgados por Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998); el documento WO 01/21602 y en la Patente de Estados Unidos No. 6,414,002 y la Patente de Estados Unidos No. 6,653,314 empleando dosificaciones como se establece en el mismo. En una realización, los compuestos designados como preferidos en las referencias citadas se prefieren para su uso en este documento.

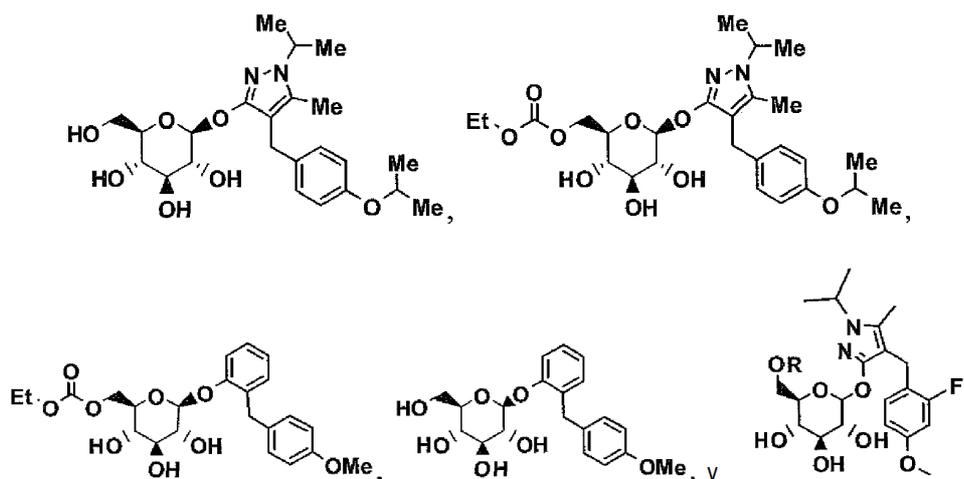
Los inhibidores de AP2 adecuados incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en la solicitud de los Estados Unidos con No. de serie 09/391,053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la patente de los Estados Unidos No. 6,548,529 que emplean las dosificaciones establecidas en la misma.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen, pero no se limitan a, sitagliptina y vildagliptina, así como los divulgados en los documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) como se describe por Hughes et al, Biochemistry, 38 (36), 11597 - 11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-carboxílico (divulgado por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8). (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, como se divulga por Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996), los compuestos divulgados en la solicitud de los Estados Unidos No. de serie 10/899,641 que emplea dosificaciones como se expone en las referencias anteriores.

Los inhibidores SGLT2 adecuados contemplados por la tableta bicapa recubierta de la presente invención y la terapia de combinación con la tableta bicapa de la presente invención incluyen sergliflozina, remogliflozina, etabonato de remogliflozina, canagliflozina, BI-10773 y BI-44847, ASP-1941, R-7201, LX-4211, YM-543, AVE 2268, TS-033 o SGL-0100, y los compuestos divulgados en los documentos US 7,589,193, WO2007007628, EP2009010, WO200903596, US2009030198, US 7,288,528 y US 2007/0197623. Se prefieren los siguientes inhibidores de SGLT2



30



Las meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei).

5 Ejemplos de agentes antihiper glucémicos adecuados para usar en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) tal como GLP-1 (1-36), amida de GLP-1 (7-36), GLP-1 (7-37) (como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 5,614,492), así como exenatida (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc.), y los compuestos divulgados en el documento WO 03/033671.

10 Ejemplos de agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fibrótico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de Na⁺ ileal/ ácidos biliares, sobrerreguladores de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácidos biliares, proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, inhibidores de CETP, tal como torcetrapib (CP-529414, Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (como se describió anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos. El agente hipolipidémico puede ser un sobrerregulador de la actividad del receptor LD2, tal como 1(3H)-isobenzofuranona, 3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi- (MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y colestán-3-ol,4-(2-propenil)-(3a,4a,5a)- (LY295427, Eli Lilly). Los agentes hipolipidémicos preferidos incluyen pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina (ZD-4522), por ejemplo.

20 Ejemplos de inhibidores de MTP que se pueden emplear como se describió anteriormente incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en la patente de Estados Unidos No. 5,595,872, la patente de Estados Unidos No. 5,739,135, la patente de Estados Unidos No. 5,712,279, la patente de Estados Unidos No. 5,760,246, la patente de EE.UU. 5,827,875, la Patente de Estados Unidos No. 5,885,983 y la Patente de Estados Unidos No. 5,962,440,

25 Ejemplos de inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, mevastatina y compuestos relacionados, como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tal como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, como se divulga en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa adecuados que se pueden emplear en este documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, divulgada en la Patente de Estados Unidos No. 5.354.772, cerivastatina, como se divulga en las Patentes de Estados Unidos No. 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, como se divulga en las patentes de EE.UU. 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 5.011.930, rosuvastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), como se divulga en la patente de EE.UU. No. 5.260.440, y compuestos de estatinas relacionados divulgados en la Patente de Estados Unidos No. 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como se divulga en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas y sus derivados, como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4.647.576, SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona, como se divulga en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como se divulga en la patente francesa No. 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituídos, como se divulga en la patente europea Solicitud No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona, como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 4.686.237, octahidronaftalenos, tal como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se divulga en la Solicitud de Patente Europea No.0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 5.506.219 y 5.691.322. Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG CoA reductasa,

tales como los divulgados en GB 2205837, son adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención.

Ejemplos de inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente invención incluyen pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos divulgados en la Patente de Estados Unidos No. 5.712.396, los divulgados por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871, que incluyen isoprenoide (fosfinil-metil)fosfonatos, así como también otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, como se divulga en las Patentes de Estados Unidos No. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, SA, Neuenschwander, K., Ponpipom, MM, y Poulter, CD, Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996). Otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente invención incluyen los pirofosfatos terpenoides divulgados por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243 - 249; el análogo de difosfato de farnesil A y análogos de precaleno pirofosfato (PSQ-PP) como se divulga por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291 - 1293; fosfinilfosfonatos informados por McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544; y ciclopropanos informados por Capson, T.L., tesis doctoral, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Resumen, Tabla de Contenidos, páginas 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

Los ejemplos de derivados de ácido fibríco que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados, como se divulga en la patente de los Estados Unidos. No. 3.674.836, secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifrán, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli (dialilmetilamina), tal como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria y los ionenos, tal como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 4.027.009, y otros agentes reductores del colesterol en suero conocidos. En una realización, el derivado de ácido fibríco es probucol o gemfibrozil.

Ejemplos de inhibidores de ACAT que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-difenilimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). Development of a series of substituted N-fenil-N'-[(1-fenilcyclopentil)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

Ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, SCH48461 (Schering-Plough), así como los divulgados en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

Ejemplos de inhibidores del cotransportador de Na⁺ ileal/ ácidos biliares adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos como se divulga en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Ejemplos de inhibidores de lipoxigenasa que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de 15-lipoxigenasa (15-LO), tales como derivados de bencimidazol, como se divulga en WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se divulga en WO 97/12613, isotiazolonas, como se divulga en WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, como se divulga por Sendobry et al. "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Comicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T, por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina) y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por

ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentan y compuestos divulgados en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,612,359 y 6,043,265), antagonista Dual ET/All (por ejemplo, compuestos divulgados en WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilato) y nitratos.

5 Ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agonistas beta 3 adrenérgicos, inhibidores de lipasa, inhibidores de recaptación de serotonina (y dopamina), fármacos beta del receptor tiroideo, agonistas 5HT2C, (tal como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1, tal como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR) (tal como Synaptic SNAP-7941
10 y Takeda T-226926), moduladores del receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonista de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor histamina-3 (H3), inhibidores de la 11-beta-HSD-1, moduladores del receptor de la adinopectina, inhibidores de recaptación de monoaminas o agentes liberadores, factores neurotróficos ciliares (CNTF, como AXOKINE® por Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), leptina y moduladores del receptor de la leptina, antagonistas del receptor cannabinoide-1 (tal como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)) y agentes anorexígenos.
15

Los agonistas adrenérgicos beta 3 que se pueden emplear opcionalmente en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como divulgado en las patentes de los Estados Unidos números 5.541.204,
20 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064.

Ejemplos de inhibidores de lipasa que se pueden emplear en combinación con formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, orlistat y ATL-962 (Alizyme).

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (y dopamina) (o agonistas del receptor de la serotonina) que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) y axokine (Regeneron).
25

Ejemplos de compuestos beta del receptor tiroideo que se pueden emplear en combinación con formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ligandos del receptor tiroideo, tales como los divulgados en WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353. (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio).

30 Ejemplos de inhibidores de la recaptación de monoaminas que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, entre otros, fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfenamina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.

Los agentes anorexígenos que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, topiramato (Johnson & Johnson), dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.
35

Cuando cualquiera de las formulaciones de la invención se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, los otros agentes terapéuticos se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physician's Desk Reference, como en las patentes citadas y solicitudes de patente expuestas anteriormente, o como se conocen y usan de otro modo por los expertos en la técnica. La presente divulgación contempla una tableta bicapa (no reivindicada aquí) que comprende (1) una formulación de metformina en masa reducida; (2) una formulación con canagliflozina; y (3) opcionalmente un recubrimiento. Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación proporciona una tableta bicapa (no reivindicada aquí) en donde (1) la primera capa comprende aproximadamente 72-82% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.1-0.6% de estearato de magnesio; (2) la segunda capa comprende canagliflozina; y (3) el recubrimiento opcional comprende Opadry® II.
40
45

La presente divulgación proporciona una tableta bicapa (no reivindicada aquí) en donde (1) la primera capa comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio; (2) la segunda capa comprende canagliflozina; y (3) el recubrimiento opcional comprende Opadry® II.
50

La presente divulgación proporciona una tableta bicapa (no reivindicada aquí) en donde (1) la primera capa comprende aproximadamente 76.6% de hidrocloreto de metformina; aproximadamente 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; aproximadamente 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; aproximadamente 0.75-1.25% de dióxido de silicio o aproximadamente 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 0.53% de estearato de magnesio; (2) la segunda capa comprende canagliflozina; y (3) el recubrimiento opcional comprende Opadry® II.
55

Ejemplos de agentes en volumen o agentes de relleno adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina o celulosa de madera (incluida celulosa microcristalina 302), lactosa, lactosa anhidra, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol (incluyendo manitol, Pearlitol SD 200), fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles y otros conocidos agentes en volumen o agentes de relleno, y/o mezclas de dos o más de los mismos. Varios tipos de celulosa microcristalina son adecuados para uso en las formulaciones descritas en este documento, por ejemplo, celulosa microcristalina seleccionada del grupo que consiste en tipos Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301, y otros tipos de celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada. Varios tipos de lactosa son adecuados para su uso en las formulaciones descritas en la presente memoria, por ejemplo, lactosa seleccionada del grupo que consiste en lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, lactosa de flujo rápido, lactosa anhidra directamente compresible y lactosa monohidratada modificada.

Ejemplos de aglutinantes adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa (incluida carboximetilcelulosa de sodio), hidroxipropilcelulosa (incluida hidroxipropilcelulosa EXF), almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilo metilcelulosa (HPMC) (que incluye hidroxipropilmetilcelulosa 2208), lactosa, goma arábica, etilcelulosa, acetato de celulosa, así como un aglutinante de cera tal como cera de carnauba, parafina, espermaceti, polietilenos o cera microcristalina, así como otros agentes aglutinantes convencionales y/o mezclas de dos o más de los mismos.

Ejemplos de desintegrantes adecuados para uso en la presente invención incluyen, entre otros, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y otros desintegrantes conocidos. Varios tipos específicos de disgregantes son adecuados para su uso en las formulaciones descritas aquí. Por ejemplo, se puede usar cualquier grado de crospovidona, incluida, por ejemplo, crospovidona XL-10, e incluye miembros seleccionados del grupo que consiste en Kollidon CL®, Polyplasdone XL®, Kollidon CL-M®, Polyplasdone XL-10® y Polyplasdone. INF-10®. En una realización, el disgregante, si está presente, de la granulación de reserva es glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y/o crospovidona.

Ejemplos de lubricantes adecuados para uso en la presente invención incluyen, entre otros, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, palmitoestearato de glicerilo, ácido palmítico, ácido mirístico y aceites y grasas vegetales hidrogenados, así como otros lubricantes conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos.

Ejemplos de deslizantes y/o antiadherentes adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco y otras formas de dióxido de silicio, tales como silicatos agregados y sílica hidratada.

Ejemplos de modificadores de liberación adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), etil celulosa, polímeros metacrílicos, hidroxipropil celulosa, almidones, gomas, éteres de celulosa, materiales derivados de proteínas, nylon, resinas acrílicas, ácido poliláctico, cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidonas y ftalato de acetato de celulosa.

La presente divulgación también proporciona métodos para tratar enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 (no reivindicados aquí) que comprenden administrar a un mamífero, preferiblemente un humano, en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una tableta bicapa que comprende una formulación de metformina XR o una formulación de metformina XR en masa reducida, una formulación de inhibidor de SGLT2, y opcionalmente un recubrimiento de película. Las tabletas bicapa de la presente invención, como se divulga en la presente memoria, pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente humanos, para su uso en el tratamiento de la diabetes (incluyendo diabetes tipo I y tipo II), tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, curación de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión. En una realización preferida, las formulaciones de tabletas bicapa de la presente invención se administran a humanos para uso en el tratamiento de la diabetes tipo II.

La presente divulgación también proporciona el uso de una tableta bicapa (no reivindicada aquí) que comprende una formulación de metformina XR o una formulación de metformina XR en masa reducida, una formulación de inhibidor de SGLT2 y opcionalmente un recubrimiento de película para preparar, o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes (incluida la diabetes tipo I y tipo II), tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, curación de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión.

Definiciones

El término "aproximadamente", como se usa en este documento, significa una desviación dentro del 10%, más preferiblemente dentro del 5%, e incluso más preferiblemente, dentro del 2% de los números informados.

El término "dapagliflozina" como se usa en el presente documento significa el compuesto del Ejemplo 1 e incluye sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "dapagliflozina (S) PGS" como se usa en el presente documento significa el compuesto del ejemplo 2 dapagliflozina (S) propilenglicol hidratado (1:1:1).

- 5 El término "dapagliflozina (R) PGS" como se usa en el presente documento significa el compuesto del Ejemplo 3 dapagliflozina (R) propilenglicol hidratado (1: 1: 1).

10 El término "liberación prolongada de metformina" o "metformina XR" como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de HCl de metformina que está presente en una forma de dosificación que permite la administración oral de liberación controlada que funciona liberando la carga del fármaco (HCl de metformina) un período de tiempo prolongado después de la administración, mientras se mantienen los niveles plasmáticos de fármaco deseados.

El término "Opadry® II" como se usa aquí significa un recubrimiento de película para una tableta, que incluye una tableta bicapa, que comprende poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol (PEG) y talco. Opadry® II white 85F18422 está compuesto de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco. Opadry® II Yellow 85F92582 está compuesto de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y dióxido de hierro amarillo.

- 15 El término "Opadry® HP" tal como se usa aquí significa un recubrimiento de película para una tableta que comprende 40% de alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio.

Estudios Humanos

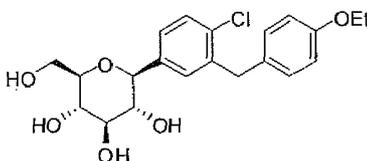
20 En un estudio clínico en fase 3 de 24 semanas, la combinación de metformina y dapagliflozina, un inhibidor de SGLT2, redujo los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y los niveles de glucosa en plasma en ayunas (FPG) en pacientes diabéticos tipo II. Los niveles de hemoglobina glicosilada y de glucosa plasmática en ayunas se controlaron de forma inadecuada con metformina sola, en comparación con placebo más metformina. El estudio también mostró que las personas que recibieron dapagliflozina tuvieron reducciones medias estadísticamente mayores en el peso corporal en comparación con las personas que tomaron placebo.

25 El estudio se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de dapagliflozina como un agregado a la metformina durante 24 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada. Los datos representan los hallazgos de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 546 individuos con diabetes tipo 2 cuya HbA1c era mayor o igual a 7.0 por ciento y menor o igual al 10 por ciento al inicio del estudio. Después de una fase inicial de dos semanas, los individuos fueron aleatorizados a uno de cuatro ramas de tratamiento separados: dapagliflozina 2.5 mg (n = 137), dapagliflozina 5 mg (n = 137), dapagliflozina 10 mg (n = 135) o placebo (n = 137). Los
30 pacientes en todas las ramas también recibieron metformina (mayor o igual a 1500 mg/d). El punto final primario del estudio comparó el cambio promedio de HbA1c desde el inicio para cada grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el placebo después de 24 semanas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron un cambio desde el inicio en FPG y peso corporal en la semana 24 en comparación con placebo, y un porcentaje ajustado de individuos tratados con dapagliflozina que alcanzaron HbA1c de menos del 7 por ciento a las 24 semanas. Los puntos
35 finales exploratorios incluyeron una disminución del peso corporal mayor o igual al 5 por ciento o mayor o igual al 10 por ciento, así como un cambio en el porcentaje de peso corporal desde el inicio.

Después de 24 semanas, los individuos que recibieron dapagliflozina 2.5 mg, 5 mg y 10 mg más metformina demostraron un cambio medio ajustado estadísticamente significativo en la HbA1c desde el inicio del -0.67 por ciento, -0.70 por ciento y -0.84 por ciento, respectivamente, en comparación con -0.30 por ciento por placebo. Los individuos
40 tratados con dapagliflozina demostraron un cambio medio ajustado estadísticamente significativo en FPG, un punto final secundario, desde el inicio en la semana 24: -17,8 mg/dl para dapagliflozina 2,5 mg -21,5 mg/dl para dapagliflozina 5 mg y -23,5 mg/dl/dl para dapagliflozina 10 mg, en comparación con -6,0 mg/dL para placebo.

El estudio también evaluó el impacto potencial de dapagliflozina en la pérdida de peso. Estos hallazgos incluyeron datos que miden los cambios en el peso corporal total durante el período de estudio de 24 semanas. A las 24 semanas,
45 el cambio en el peso corporal total en kg, un punto final secundario, fue de -2.21 kg para dapagliflozina 2.5 mg, -3.04 kg para dapagliflozina 5 mg y -2.86 kg para dapagliflozina 10 mg, en comparación con -0.89 kg para placebo. En general, más pacientes que tomaron dapagliflozina lograron pérdidas de peso mayores o iguales al 5 por ciento en comparación con el placebo, un punto final exploratorio.

50 Estos resultados indican que la combinación de un inhibidor de SGLT2, en particular dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, con metformina trata eficazmente la hiperglucemia en pacientes diabéticos tipo II sin inducir aumento de peso.

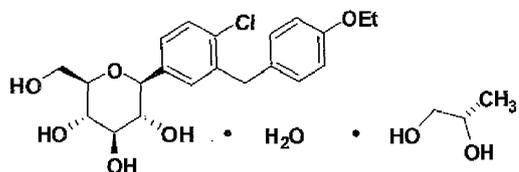


Ejemplo de referencia 1

Dapagliflozina-(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

La dapagliflozina se puede preparar usando procedimientos similares a los descritos en la patente de Estados Unidos No. 6.515.117 o en las solicitudes internacionales publicadas no. WO 03/099836 y WO 2008/116179. SGLT2 EC₅₀ = 1,1 nM.

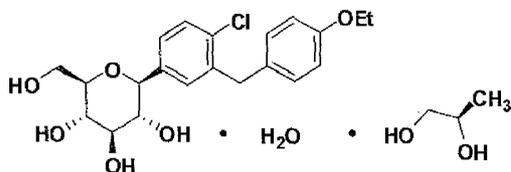
5



Ejemplo de referencia 2

Dapagliflozina (S) PGS-(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (S)-propano-1,2-diol hidrato (1:1:1)

10 La dapagliflozina (S) propilenglicol hidratada (1: 1: 1) puede prepararse usando procedimientos similares a los descritos en las solicitudes publicadas WO 08/002824 y WO 2008/116179. SGLT2 EC₅₀ = 1,1 nM.



Ejemplo de referencia 3

Dapagliflozina (R) PGS-(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (R)-propano-1,2-diol hidrato (1:1:1)

15

El dapagliflozin (R) propilenglicol hidratado (1: 1: 1) puede prepararse usando procedimientos similares a los descritos en los documentos WO 08/002824 y WO 2008/116179. SGLT2 EC₅₀ = 1,1 nM.

Ejemplo 4

20 Se prepararon tabletas bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (1000 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (5,00 mg) como se describe a continuación.

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
HCl de Metformina	68.97	1000
Carboximetilcelulosa de sodio	3.45	50.01
Agua purificada o agua para inyección	-	q.s ^(a)
Hidroxipropil Metilcelulosa 2208	27.10	393
Estearato de magnesio	0.48	7.00
Metformina XR Total	100	1450
Segunda capa		
Dapagliflozina	1.67	5.00
Lactosa anhidra	16.00	48.00

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
Celulosa microcristalina 302	75.83	227.5
Crospovidona	4.00	12.00
Dióxido de silicio	1.50	4.50
Estearato de magnesio	1.00	3.00
Dapagliflozina IR Total	100	300
Bicapa de núcleo total		1750
Recubrimiento de película		
Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)		43.75
Tableta recubierta con película total		1793.75

Granulación de metformina (1000 mgs)

- 5 Se combinaron HCl de metformina, estearato de magnesio al 0,5% y carboximetilcelulosa de sodio y se mezclaron en un granulador de alto cizallamiento durante un minuto. Se añadió agua purificada, usando una boquilla, con agitación durante un minuto. El material granulado húmedo se pasó a través de un molino y luego se secó hasta que el contenido de humedad fue de 1,0% o menos. El material seco que contenía HCl de metformina, 0,5% de estearato de magnesio y carboximetilcelulosa de sodio se pasó a través de un molino y se descargó en tambores revestidos de polietileno para proporcionar una granulación en volumen de metformina 1g molida.
- 10 Se añadió hidroxipropilmetilcelulosa 2208 USP (100.000 centipoise) (Methocel K100M Premium) a un mezclador de cubeta y se mezcló durante 60 revoluciones. El material se pasó a través de un molino y se descargó para proporcionar hidroxipropilmetilcelulosa molida 2208 USP.
- 15 Se añadieron metformina (granulación en volumen 1g molido), hidroxipropilmetilcelulosa 2208 USP (molido), hidroxipropilmetilcelulosa 2208 USP (no molido) y estearato de magnesio a un mezclador de cubeta y se mezclaron durante 60 revoluciones. El material mezclado se descargó en tambores revestidos de polietileno para proporcionar una granulación en volumen de 1g de liberación prolongada de metformina.

Granulación de Dapagliflozina (2.5, 5.0, 10.0 mgs)

- 20 La dapagliflozina (S) PGS se mezcló con celulosa microcristalina, lactosa anhidra, una porción de crospovidona y una porción de dióxido de silicio en un mezclador de tambor adecuado y se pasó a través de un molino cónico adecuado. Se mezcló una porción de estearato de magnesio (cribado) en la mezcla y luego se compactó usando un compactador de rodillo apropiado. La mezcla compactada se redujo para formar gránulos. Los gránulos se mezclaron con la cantidad restante de crospovidona y dióxido de silicio en un mezclador de tambor adecuado. Los gránulos se mezclaron a continuación con la cantidad restante de estearato de magnesio en un mezclador de tambor adecuado.

Compresión Bicapa

- 25 Una prensa de tabletas bicapa contenía la formulación de metformina XR o la formulación de metformina XR en masa reducida en la primera tolva y la formulación del inhibidor de SGLT2 que es la granulación de dapagliflozina (S) PGS (2,5 mg, 5 mg o 10 mg de concentración) en la segunda tolva. La presión de la tableta se estableció para obtener el peso objetivo para la primera capa (metformina XR o metformina XR en masa reducida). Se abrió la segunda tolva y se ajustó la presión de la tableta para obtener el peso objetivo de la tableta de dapagliflozina y metformina XR o dapagliflozina y tabletas bicapa de metformina XR en masa reducida. Una vez que se obtuvo el peso objetivo, la prensa se ajustó para obtener la dureza deseada. Una vez que se obtuvo la dureza, las tabletas fabricadas se monitorizaron periódicamente con respecto al peso de la primera capa, y el peso, la dureza, el calibre y la friabilidad de la tableta completa. Las tabletas bicapa recolectadas se recubrieron con película con Opadry® II PVA (alcohol polivinílico).
- 35 Ejemplo 5

ES 2 689 107 T3

Se prepararon tabletas bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (1000 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (2,5 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4.

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
HCl de Metformina	68.97	1000
Carboximetilcelulosa de sodio	3.45	5001
Agua purificada o agua para inyección	-	q.s. ^(a)
Hidroxipropil Metilcelulosa 2208	27.10	393
Estearato de magnesio	0.48	7
Metformina XR Total	100	1450
Segunda capa		
Dapagliflozina	0.83	2.50
Lactosa anhidra	16.00	48.00
Celulosa microcristalina 302	76.67	230.00
Crospovidona	4.00	12.00
Dióxido de silicio	1.50	4.50
Estearato de magnesio	1.00	3.00
Dapagliflozina IR Total	100	300
Bicapa de núcleo total		1750

5 Ejemplo 6

Se prepararon tabletas bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (1000 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (10,00 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4.

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
HCl de Metformina	68.97	1000
Carboximetilcelulosa de sodio	3.45	50.01
Agua purificada o agua para inyección	-	q.s. ^(a)
Hidroxipropil Metilcelulosa 2208	27.10	393
Estearato de magnesio	0.48	7
Metformina XR Total	100	1450

ES 2 689 107 T3

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
Segunda capa		
Dapagliflozina	3.33	10.00
Lactosa anhidra	16.00	48.00
Celulosa microcristalina 302	74.17	222.50
Crospovidona	4.00	12.00
Dióxido de silicio	1.50	4.50
Estearato de magnesio	1.00	3.00
Dapagliflozina IR Total	100	300
Bicapa de núcleo total		1750

Ejemplo 7

Se prepararon tabletas bicapa que contenían una formulación de liberación prolongada de metformina en masa reducida (1000 mg) y una formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (5,00 mg) como se describe a continuación.

5

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
HCl de Metformina	76.62	1000
Carboximetilcelulosa de sodio	3.84	50.01
Agua purificada o agua para inyección	-	q.s. ^(a)
Hidroxipropil Metilcelulosa 2208	18.01 ^(b)	235
Dióxido de silicio	1.00 ^(c)	13
Estearato de magnesio	0.53	7
Metformina XR Total	100	1305
Segunda capa		
Dapagliflozina	1.67	5
Lactosa anhidra	16	48
Celulosa microcristalina 302	75.83	227.5
Crospovidona	4	12
Dióxido de silicio	1.5	4.5

ES 2 689 107 T3

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
Estearato de magnesio	1	3
Dapagliflozina IR Total	100	300
Bicapa de núcleo total		1605
Recubrimiento de película		
Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)		40.13
Tableta recubierta con película total		1645.13
<p>(a) se refiere a la cantidad suficiente para hacer la composición de granulación 100% p/p</p> <p>(b) El rango es de 15% - 27%</p> <p>(c) El rango es de 0.75% - 1.25%</p>		

5 Se combinaron HCl de metformina, estearato de magnesio al 0,5% y carboximetilcelulosa de sodio y se mezclaron en un granulador de alto cizallamiento durante un minuto. Se añadió agua purificada, usando una boquilla, con agitación durante un minuto. El material granulado húmedo se pasó a través de un molino y luego se secó hasta que el contenido de humedad fue de 1,0% o menos. El material seco que contenía HCl de metformina, 0,5% de estearato de magnesio y carboximetilcelulosa de sodio se pasó a través de un molino y se descargó en tambores revestidos de polietileno para proporcionar una granulación en volumen de metformina 1g molida.

10 Se añadieron metformina (granulación en volumen 1g molido), hidroxipropil metilcelulosa 2208 USP (100.000 centipoise) (Methocel K100M Premium) y dióxido de silicio a una mezcladora de cubeta y se mezcló durante 120 revoluciones. Se añadió estearato de magnesio, y después de 60 revoluciones, el material se descargó en tambores revestidos de polietileno para proporcionar una masa reducida de metformina de liberación prolongada de 1 g de granulación en masa.

15 La granulación de dapagliflozina (S) PGS y los procedimientos de compresión bicapa se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 8

Se prepararon tabletas bicapa que contenían una formulación de liberación prolongada de metformina en masa reducida (1000 mg) y una formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (2,5 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 7.

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
HCl de Metformina	76.62	1000
Carboximetilcelulosa de sodio	3.84	50.01
Agua purificada o agua para inyección	-	q.s. ^(a)
Hidroxipropil Metilcelulosa 2208	18.01 ^(b)	235
Dióxido de silicio	1.00 ^(c)	13
Estearato de magnesio	0.53	7
Metformina XR Total	100	1305

ES 2 689 107 T3

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
Segunda capa		
Dapagliflozina	0.83	2.50
Lactosa anhidra	16.00	48.00
Celulosa microcristalina 302	76.67	230.00
Crospovidona	4.00	12.00
Dióxido de silicio	1.50	4.50
Estearato de magnesio	1.00	3.00
Dapagliflozina IR Total	100	300
Bicapa de núcleo total		1605

Ejemplo 9

Se prepararon tabletas bicapa que contenían una formulación de liberación prolongada de metformina en masa reducida (1000 mg) y una formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (10,00 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 7.

5

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
HCl de Metformina	76.62	1000
Carboximetilcelulosa de sodio	3.84	50.01
Agua purificada o agua para inyección	-	q.s. ^(a)
Hidroxipropil Metilcelulosa 2208	18.01 ^(b)	235
Dióxido de silicio	1.00 ^(c)	13
Estearato de magnesio	0.53	7
Metformina XR Total	100	1305
Segunda capa		
Dapagliflozina	0.83	2.50
Lactosa anhidra	16.00	48.00
Celulosa microcristalina 302	76.67	230.00
Crospovidona	4.00	12.00
Dióxido de silicio	1.50	4.50

ES 2 689 107 T3

Primera capa	% p/p	cantidad (mg)
Estearato de magnesio	1.00	3.00
Dapagliflozina IR Total	100	300
Bicapa de núcleo total		1605

- 5 Se pueden usar otras formulaciones de IR de inhibidor de SGLT2, descritas en la Tabla 2, para preparar tabletas bicapa de la presente invención. Las formulaciones de la Tabla 2 son compatibles con las formulaciones de metformina XR o las formulaciones de metformina XR en masa reducida descritas en este documento. Las tabletas bicapa preparadas a partir de las formulaciones IR de inhibidores de SGLT2 de la Tabla 2 redujeron o eliminaron la formación de grietas, separación y/o contaminación cruzada con la capa de metformina XR y con la capa de metformina XR en masa reducida.

Tabla 2

	% p/p				
Dapagliflozina (S) PGS	1.66	1.66	1.66	1.66	1.66
Celulosa microcristalina 302	59.83	63.83	56.83	65.83	60.83
Lactosa anhidra	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
Almidón pregelatinizado	16.00	13.00	19.00	-	-
Hidroxipropilcelulosa EXF	-	-	-	10.00	-
Manitol	-	-	-	-	15.00
Crospovidona	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Dióxido de silicio	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

10 Ejemplo 10

Se prepararon tabletas bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (500 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (5,00 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, excepto que el dióxido de silicio no se añadió a la capa de metformina.

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)
Capa de HCl de Metformina XR (1a capa)			
Clorhidrato de metformina	Activa	48.85	500.00
Carboximetil celulosa de sodio	Aglutinante	4.89	50.03
Agua purificada o agua para inyección	Fluido de granulación	-	q.s. ⁽¹⁾
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	Modificador de liberación	34.98	357.98

ES 2 689 107 T3

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de HCl de Metformina XR (1a capa)				
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	Modificador de liberación	0.97	9.92	
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	9.97	102.03	
Estearato de magnesio	Lubricante	0.34	3.53	
Capa de HCl de metformina XR Total		100.00	1023.49	
Capa de Dapagliflozina (2a capa)				
Dapagliflozina	Activa		1.67	5.00
Lactosa anhidra	Agente de relleno		16.00	48.00
Celulosa microcristalina 302	Agente de relleno		75.83	227.50
Crospovidona	Desintegrante		4.00	12.00
Dióxido de silicio	Deslizante		1.50 ²	4.50
Estearato de magnesio	Lubricante		1.00	3.00
Capa de dapagliflozina Total	-		100.00	300.00
Bicapa de núcleo Total	-		-	1323.49
Componente de recubrimiento de película Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)	Material de recubrimiento		-	33.09
Tableta recubierta con película Total	-		-	1356.58
¹ El agua purificada se usa solo para el procesamiento y se elimina durante el secado				
² El rango es de 0.5% - 1.5%				

Ejemplo 11

Se prepararon tabletas de bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (500 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (10,0 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, excepto que el dióxido de silicio no se añadió a la capa de metformina.

5

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Clorhidrato de metformina	Activa	48.85	500.00	
Carboximetil celulosa de sodio	Aglutinante	4.89	50.03	

ES 2 689 107 T3

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Agua purificada o agua para inyección	Fluido de granulación	-	q.s. ⁽¹⁾	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	Modificador de liberación	34.98	357.98	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	Modificador de liberación	0.97	9.92	
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	9.97	102.03	
Estearato de magnesio	Lubricante	0.34	3.53	
Capa de metformina XR Total		100.00	1023.49	
Capa de Dapagliflozina (2a capa)				
Dapagliflozina	Activa	3.33	10.00	
Lactosa anhidra	Agente de relleno	16.00	48.00	
Celulosa microcristalina 302	Agente de relleno	74.17	222.50	
Crospovidona	Desintegrante	4.00	12.00	
Dióxido de silicio	Deslizante	1.50 ⁽²⁾	4.50	
Estearato de magnesio	Lubricante	1.00	3.00	
Capa de dapagliflozina Total		-	100.00	300.00
Bicapa de núcleo Total		-	-	1323.49
Componente de recubrimiento de película Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)	Material de recubrimiento	-	-	33.09
Tableta recubierta con película Total		-	-	1356.58
¹ El agua purificada se usa solo para el procesamiento y se elimina durante el secado				
² El rango es de 0.5% - 1.5%				

Ejemplo 12

Se prepararon tabletas de bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (500 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (2,50 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, excepto que el dióxido de silicio no se añadió a la capa de metformina.

5

ES 2 689 107 T3

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Clorhidrato de metformina	Activa	48.85	500.00	
Carboximetil celulosa de sodio	Aglutinante	4.89	50.03	
Agua purificada o agua para inyección	Fluido de granulación	-	q.s. ⁽¹⁾	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	Modificador de liberación	34.98	357.98	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	Modificador de liberación	0.97	9.92	
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	9.97	102.03	
Estearato de magnesio	Lubricante	0.34	3.53	
Capa de metformina Total XR		100.00	1023.49	
Capa de Dapagliflozina (2a capa)				
Dapagliflozina	Activa	0.83	2.50	
Lactosa anhidra	Agente de relleno	16.00	48.00	
Celulosa microcristalina 302	Agente de relleno	76.67	230.00	
Crospovidona	Desintegrante	4.00	12.00	
Dióxido de silicio	Deslizante	1.50 ⁽²⁾	4.50	
Estearato de magnesio	Lubricante	1.00	3.00	
Capa de dapagliflozina Total		-	100.00	300.00
Bicapa de núcleo Total		-	-	1323.49
Componente de recubrimiento de película Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)	Material recubrimiento de	-	-	33.09
Tableta recubierta con película Total		-	-	1356.58
¹ El agua purificada se usa solo para el procesamiento y se elimina durante el secado				
² El rango es de 0.5% - 1.5%				

Ejemplo 13

Se prepararon tabletas de bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (500 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (5,0 mg) como se describe a continuación.

ES 2 689 107 T3

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Clorhidrato de metformina	Activa	48.37	500.00	
Carboximetil celulosa de sodio	Aglutinante	4.84	50.03	
Agua purificada o agua para inyección	Fluido de granulación	-	q.s. ⁽¹⁾	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	Modificador de liberación	34.63	357.98	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	Modificador de liberación	0.96	9.92	
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	9.87	102.03	
Dióxido de silicio	Compression aid	0.99	10.24	
Estearato de magnesio	Lubricante	0.34	3.53	
Capa de metformina Total XR		100.00	1033.73	
Capa de Dapagliflozina (2a capa)				
Dapagliflozina	Activa		1.67	5.00
Lactosa anhidra	Agente de relleno		16.00	48.00
Celulosa microcristalina 302	Agente de relleno		75.83	227.50
Crospovidona	Desintegrante		4.00	12.00
Dióxido de silicio	Deslizante		1.50 ²	4.50
Estearato de magnesio	Lubricante		1.00	3.00
Capa de dapagliflozina Total		-	100.00	300.00
Blcapa de núcleo Total		-	-	1333.73
Componente de recubrimiento de película Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)	Material de recubrimiento		-	33.34
Tableta recubierta con película Total		-	-	1367.07
¹ El agua purificada se usa solo para el procesamiento y se elimina durante el secado				
² El rango es de 0.5% - 1.5%				

Hcl de metformina, 0,5% de estearato de magnesio y carboximetil celulosa de sodio se combinaron y se mezclaron en un granulador de alto cizallamiento durante un minuto. Se añadió agua purificada, usando una boquilla, con agitación durante un minuto. El material granulado húmedo se pasó a través de un molino y luego se secó hasta que el contenido de humedad fue de 1,0% o menos. El material seco que contenía HCl de metformina, 0,5% de estearato de magnesio y carboximetil celulosa de sodio se pasó a través de un molino y se descargó en tambores revestidos de polietileno para proporcionar 500 mg de metformina molida en volumen.

ES 2 689 107 T3

Granulación en volumen de 500 mg de metformina molida, hidroxipropil metil celulosa 2208, hidroxipropil metil celulosa 2910, celulosa microcristalina y dióxido de silicio se añadieron a un mezclador de cubeta y se mezclaron durante 240 revoluciones. Se añadió estearato de magnesio, y después de 60 revoluciones, el material se descargó en tambores revestidos de polietileno para proporcionar 500 mg de granulación en volumen de liberación prolongada de metformina.

- 5 La granulación de dapagliflozina (S) PGS y los procedimientos de compresión bicapa se llevaron a cabo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4.

Ejemplo 14

Se prepararon tabletas de bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (500 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (10,0 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 13.

10

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Clorhidrato de metformina	Activa	48.37	500.00	
Carboximetil celulosa de sodio	Aglutinante	4.84	50.03	
Agua purificada o agua para inyección	Fluido de granulación	-	q.s. ⁽¹⁾	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	Modificador de liberación	34.63	357.98	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	Modificador de liberación	0.96	9.92	
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	9.87	102.03	
Dióxido de silicio	Compression aid	0.99	10.24	
Estearato de magnesio	Lubricante	0.34	3.53	
Capa de metformina Total XR		100.00	1033.73	
Capa de Dapagliflozina (2a capa)				
Dapagliflozina	Activa	3.33	10.00	
Lactosa anhidra	Agente de relleno	16.00	48.00	
Celulosa microcristalina 302	Agente de relleno	74.17	222.50	
Crospovidona	Desintegrante	4.00	12.00	
Dióxido de silicio	Deslizante	1.50 ⁽²⁾	4.50	
Estearato de magnesio	Lubricante	1.00	3.00	
Capa de dapagliflozina Total		-	100.00	300.00
Bicapa de núcleo Total		-	-	1333.73
Componente de recubrimiento de película Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)	Material recubrimiento	de	-	33.34

ES 2 689 107 T3

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Tableta recubierta con película Total		-	-	1367.07
¹ El agua purificada se usa solo para el procesamiento y se elimina durante el secado				
² El rango es de 0.5% - 1.5%				

Ejemplo 15

Se prepararon tabletas de bicapa que contenían la formulación de liberación prolongada de metformina (500 mg) y la formulación de liberación inmediata de dapagliflozina (S) PGS (2,50 mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 13.

5

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Clorhidrato de metformina	Activa	48.37	500.00	
Carboximetil celulosa de sodio	Aglutinante	4.84	50.03	
Agua purificada o agua para inyección	Fluido de granulación	-	q.s. ⁽¹⁾	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	Modificador de liberación	34.63	357.98	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	Modificador de liberación	0.96	9.92	
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	9.87	102.03	
Dióxido de silicio	Compression aid	0.99	10.24	
Estearato de magnesio	Lubricante	0.34	3.53	
Capa de metformina Total XR		100.00	1033.73	
Capa de Dapagliflozina (2a capa)				
Dapagliflozina	Activa	0.83	0.83	2.50
Lactosa anhidra	Agente de relleno	16.00	16.00	48.00
Celulosa microcristalina 302	Agente de relleno	76.67	76.67	230.00
Crospovidona	Desintegrante	4.00	4.00	12.00
Dióxido de silicio	Deslizante	1.50 ⁽²⁾	1.50	4.50
Estearato de magnesio	Lubricante	1.00	1.00	3.00
Capa de dapagliflozina Total		-	100.00	300.00

ES 2 689 107 T3

Componente	Función	% p/p por capa	Cantidad por capa (mg)	
Capa de Metformina XR (1a capa)				
Blcapa de núcleo Total		-	-	1333.73
Componente de recubrimiento de película Opadry® II (2.5% de ganancia en peso)	Material de recubrimiento	-	-	33.34
Tableta recubierta con película Total		-	-	1367.07
¹ El agua purificada se usa solo para el procesamiento y se elimina durante el secado ² El rango es de 0.5% - 1.5%				

REIVINDICACIONES

1. Una tableta bicapa que comprende: (1) una primera capa, en donde la primera capa es una formulación de liberación prolongada de metformina que comprende hidrocloreto de metformina, carboximetilcelulosa de sodio como aglutinante; hidroxipropil metilcelulosa como un modificador de liberación; estearato de magnesio como lubricante; y opcionalmente dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal como deslizante; (2) una segunda capa, en donde la segunda capa es una formulación inhibidora de SGLT2 que comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, agentes de relleno que incluyen celulosa microcristalina y uno o dos agentes de relleno adicionales seleccionados de lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, manitol e hidroxipropil celulosa, crospovidona como disgregante, dióxido de silicio como deslizante y estearato de magnesio como lubricante; y (3) opcionalmente un recubrimiento de película que cubre la primera capa y la segunda capa, en donde el recubrimiento de película opcional comprende poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.
2. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso total de la segunda capa es de 300 mg a 400 mg.
3. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la tableta bicapa está recubierta con una película.
4. La tableta bicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde los agentes de relleno de la segunda capa incluyen celulosa microcristalina en combinación con almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa EXF o manitol.
5. La tableta bicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (1) la primera capa comprende 64-82% de hidrocloreto de metformina, 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; 15-30% de hidroxipropil metilcelulosa; 0.1-0.75% de estearato de magnesio; y 0-2% de dióxido de silicio o 0-1.5% de dióxido de silicio coloidal; (2) la segunda capa comprende 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 50-80% de celulosa microcristalina; 0-20% de almidón pregelatinizado; 0-20% de manitol; 0-15% de hidroxipropil celulosa; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-2% de estearato de magnesio; (3) el recubrimiento de película opcional comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.
6. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 5, en donde (1) la primera capa comprende 67-71% de hidrocloreto de metformina, 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, 25-29% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y 0.1-0.75% de estearato de magnesio; y (2) la segunda capa es de 300 mgs a 400 mgs.
7. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la segunda capa comprende:
- (A) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 72-80% de celulosa microcristalina 302; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- (B) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 50-70% de celulosa microcristalina 302; 10-22% de almidón pregelatinizado; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- (C) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 60-70% de celulosa microcristalina 302; 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio; o
- (D) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 55-65% de celulosa microcristalina 302; 10-20% de manitol; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio.
8. La tableta bicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (1) la primera capa comprende 69% de hidrocloreto de metformina, 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y 0.48% de estearato de magnesio; y (2) la segunda capa es de 300 mgs a 400 mgs.
9. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la segunda capa comprende:
- (A) 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 77% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (B) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 76% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (C) 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 74% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (D) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 64% de celulosa microcristalina 302; 13% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;

- (E) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 57% de celulosa microcristalina 302; 19% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 5 (F) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 66% de celulosa microcristalina 302; 10% de hidroxipropil celulosa EXF; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; o
- (G) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 61% de celulosa microcristalina 302; 15% de manitol; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio.
- 10 10. La tableta bicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (1) la primera capa comprende 72-82% de hidrocloreuro de metformina; 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; 0.75-1.25% de dióxido de silicio o 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y 0.1-0.6% de estearato de magnesio; y (2) la segunda capa es de 300 mgs a 400 mgs.
11. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la segunda capa comprende:
- 15 (A) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 72-80% de celulosa microcristalina 302; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- (B) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 50-70% de celulosa microcristalina 302; 10-22% de almidón pregelatinizado; 2-6.00% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- 20 (C) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 60-70% de celulosa microcristalina 302; 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio; o
- (D) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 55-65% de celulosa microcristalina 302; 10-20% de manitol; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio.
- 25 12. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 11, en donde hay un recubrimiento de película que comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco, y la relación en peso entre la primera capa y la segunda capa es 4.4:1.
13. La tableta bicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (1) la primera capa comprende 76.6% de hidrocloreuro de metformina; 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; 0.75-1.25% de dióxido de silicio o 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y 0.53% de estearato de magnesio; y (2) la segunda capa es de 300 mgs a 400 mgs.
- 30 14. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la segunda capa comprende:
- (A) 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 77% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 35 (B) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 76% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (C) 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, 16% de lactosa anhidra; 74% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 40 (D) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 64% de celulosa microcristalina 302; 13% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (E) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 57% de celulosa microcristalina 302; 19% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 45 (F) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 66% de celulosa microcristalina 302; 10% de hidroxipropil celulosa EXF; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; o
- (G) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 61% de celulosa microcristalina 302; 15% de manitol; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio.

15. La tableta bicapa de acuerdo con la reivindicación 14, en donde hay un recubrimiento de película que comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco, y la relación en peso entre la primera capa y la segunda capa es 4.4:1.
- 5 16. La tableta bicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1- 15 para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de diabetes (incluyendo diabetes tipo I y tipo II), tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, curación de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión en un mamífero
- 10 17. La tableta bicapa para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el trastorno es diabetes tipo II y el mamífero es un humano.
18. La tableta bicapa para uso de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en donde (1) la primera capa comprende 69% de hidrocloreto de metformina; 3.5% de carboximetil celulosa de sodio; 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; y 0.49% de estearato de magnesio; (2) la segunda capa es de 300 a 400 mgs y comprende
- 15 (A) 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 77% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (B) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 76% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (C) 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 74% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 20 (D) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 64% de celulosa microcristalina 302; 13% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (E) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 57% de celulosa microcristalina 302; 19% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato
- 25 de magnesio;
- (F) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 66% de celulosa microcristalina 302; 10% de hidroxipropil celulosa EXF; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; o
- (G) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 61% de celulosa microcristalina 302; 15% de manitol; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; y (3) the hay un recubrimiento y el recubrimiento es un recubrimiento de película que comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.
- 30 19. La tableta bicapa para uso de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en donde (1) la primera capa comprende 76.6% de hidrocloreto de metformina, 3.84% de carboximetil celulosa de sodio, 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, 0.75-1.25% de dióxido de silicio o 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal, y 0.53% de estearato de magnesio; (2) la segunda capa es de 300 mg a 400 mg y comprende
- 35 (A) 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 76.6% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (B) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 76% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 40 (C) 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 74% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (D) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 64% de celulosa microcristalina 302; 13% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato
- 45 de magnesio;
- (E) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 57% de celulosa microcristalina 302; 19% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (F) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 66% de celulosa microcristalina 302; 10% de hidroxipropil celulosa EXF; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; o
- 50

(G) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 61% de celulosa microcristalina 302; 15% de manitol; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; y (3) hay un recubrimiento y el recubrimiento es un recubrimiento de película que comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.

5 20. Una tableta bicapa recubierta que comprende: (1) un núcleo de tableta bicapa que comprende dos capas en donde la primera capa comprende clorhidrato de metformina, carboximetilcelulosa de sodio como un aglutinante; hidroxipropil metilcelulosa como modificador de liberación; estearato de magnesio como lubricante; y opcionalmente dióxido de silicio o dióxido de silicio coloidal como deslizante; y la segunda capa comprende dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, agentes de relleno que incluyen celulosa microcristalina y uno o dos agentes de relleno
10 adicionales seleccionados de lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, manitol y hidroxipropilcelulosa, crospovidona como un desintegrante, dióxido de silicio como un deslizante, y estearato de magnesio como lubricante; en donde la segunda capa es de 300 a 400 mg; (2) un primer recubrimiento que recubre el núcleo de tableta bicapa y opcionalmente comprende saxagliptina; (3) un segundo recubrimiento que recubre el primer recubrimiento y opcionalmente comprende saxagliptina; y (4) opcionalmente un tercer recubrimiento que recubre el segundo
15 recubrimiento; en donde al menos uno del primer recubrimiento y el segundo recubrimiento comprende saxagliptina.

21. La tableta bicapa recubierta de acuerdo con la reivindicación 20, en donde (1) la primera capa comprende 64-82% de hidrocloreto de metformina, 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; 15-30% de hidroxipropil metilcelulosa; 0.1-0.75% de estearato de magnesio; y 0-2% de dióxido de silicio o 0-1.5% de dióxido de silicio coloidal; y la segunda
20 capa comprende 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 50-80% de celulosa microcristalina; 0-20% de almidón pregelatinizado; 0-20% de manitol; 0-15% de hidroxipropil celulosa; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-2% de estearato de magnesio; (2) el primer recubrimiento comprende un polímero basado en alcohol polivinílico; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un polímero basado en alcohol polivinílico; y (4) el tercer recubrimiento comprende un polímero basado en alcohol polivinílico.

22. La tableta bicapa recubierta de acuerdo con la reivindicación 20, en donde (1) la primera capa comprende 67-71% de hidrocloreto de metformina, 3-5% de carboximetil celulosa de sodio, 25-29% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y 0.1-0.75% de estearato de magnesio; y la segunda capa comprende:

(A) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 72-80% de celulosa microcristalina 302; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;

30 (B) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 50-70% de celulosa microcristalina 302; 10-22% de almidón pregelatinizado; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;

35 (C) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 60-70% de celulosa microcristalina 302; 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio; o

(D) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 55-65% de celulosa microcristalina 302; 10-20% de manitol; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;

40 (2) el primer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; y (4) el tercer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio.

45 23. La tableta bicapa recubierta de acuerdo con la reivindicación 20, en donde (1) la primera capa comprende 69% de hidrocloreto de metformina, 3.5% de carboximetil celulosa de sodio, 27% de hidroxipropil metilcelulosa 2208, y 0.48% de estearato de magnesio y la segunda capa comprende:

(A) 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 77% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;

50 (B) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 76% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;

(C) 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 74% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;

55 (D) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 64% de celulosa microcristalina 302; 13% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;

- (E) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 57% de celulosa microcristalina 302; 19% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 5 (F) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 66% de celulosa microcristalina 302; 10% de hidroxipropil celulosa EXF; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; o
- (G) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 61% de celulosa microcristalina 302; 15% de manitol; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 10 (2) el primer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; y (4) el tercer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio.
- 15 24. La tableta bicapa recubierta de acuerdo con la reivindicación 20, en donde (1) la primera capa comprende 72-82% de hidrocloreto de metformina; 3-5% de carboximetil celulosa de sodio; 15-22% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; 0.75-1.25% de dióxido de silicio o 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y 0.1-0.6% de estearato de magnesio; la segunda capa comprende:
- (A) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 72-80% de celulosa microcristalina 302; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- 20 (B) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 50-70% de celulosa microcristalina 302; 10-22% de almidón pregelatinizado; 2-6.00% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- (C) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 60-70% de celulosa microcristalina 302; 5-15% de hidroxipropil celulosa EXF; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio; o
- 25 (D) 0.5-4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 14-18% de lactosa anhidra; 55-65% de celulosa microcristalina 302; 10-20% de manitol; 2-6% de crospovidona; 0.5-2.5% de dióxido de silicio; y 0.5-1.5% de estearato de magnesio;
- 30 (2) el primer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; y (4) el tercer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio.
- 35 25. La tableta bicapa recubierta de acuerdo con la reivindicación 20, en donde (1) la primera capa comprende 76.6% de hidrocloreto de metformina; 3.84% de carboximetil celulosa de sodio; 18% de hidroxipropil metilcelulosa 2208; 0.75-1.25% de dióxido de silicio o 0.25-0.75% de dióxido de silicio coloidal; y 0.53% de estearato de magnesio; la segunda capa comprende:
- (A) 0.8% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 77% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 40 (B) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 76% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (C) 3.4% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, 16% de lactosa anhidra; 74% de celulosa microcristalina 302; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- (D) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 64% de celulosa microcristalina 302; 13% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 45 (E) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 57% de celulosa microcristalina 302; 19% de almidón pregelatinizado; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;
- 50 (F) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 66% de celulosa microcristalina 302; 10% de hidroxipropil celulosa EXF; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio; o

(G) 1.7% de dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato; 16% de lactosa anhidra; 61% de celulosa microcristalina 302; 15% de manitol; 4% de crospovidona; 1.5% de dióxido de silicio; y 1% de estearato de magnesio;

5 (2) el primer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio; y (4) el tercer recubrimiento comprende un recubrimiento de película que comprende 40% alcohol polivinílico, 20% de polietilenglicol, 15% de talco y 25% de dióxido de titanio.

10 26. Una combinación farmacéutica que comprende una tableta bicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un antidiabético, en donde el antidiabético es una sulfonilurea, tiazolidindiona, inhibidor de alfa glucosidasa, meglitinida, agonista del péptido similar al glucagón (GLP), insulina, inhibidor de la fructosa 1,6-bis fosfatasa, secretagogo de insulina, sensibilizador a la insulina, activador de la glucoquinasa, antagonista de los glucocorticoides, activador de la quinasa AMP, moduladores de la ruta de la incretina tal como secretagogo de la incretina, mimético de incretina, potenciador de la incretina, secuestrante de ácidos biliares o agonista del receptor de ácido biliar como agonista de TGR5, agonista del receptor de dopamina, inhibidor de la aldosa reductasa, agonista de PPAR γ , agonista de PPAR α , antagonista o agonista de PPAR δ , agonista dual de PPAR α/γ , inhibidor de 11 β -HSD-1, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) distinto de saxagliptina, inhibidor de SGLT2 distinto de dapagliflozina, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), agonista de GLP-1 o inhibidor de PTP-1B.

20 27. Una combinación farmacéutica que comprende una tableta bicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un agente de pérdida de peso, en donde el agente de pérdida de peso es sibutrimina, un antagonista de CB1, un agonista de 5HT2C, un antagonista de MCHR1, Orlistat, un tiromimético, un mimético de amilina o un antagonista de la grelina.