

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 686**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/351** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2010 PCT/US2010/056577**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11060290**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10782116 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2498759**

54 Título: **Formulaciones de comprimidos de liberación inmediata**

30 Prioridad:

**13.11.2009 US 261173 P**

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

**13.12.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HALLGREN, AGNETA y  
SWENSON, RALF MAGNUS WERNER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 693 686 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 comprimidos de liberación inmediata

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación inmediata que incluye una formulación de comprimido o cápsula que comprende clorhidrato de metformina, un inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S). La presente invención también proporciona métodos para preparar las formulaciones y las formulaciones para uso en métodos para tratar ciertas enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes de 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 parte posterior de la vida, pero puede comenzar a cualquier edad. Los pacientes con diabetes tipo 2 no responden adecuadamente a la insulina, la hormona  
15 que normalmente permite al cuerpo convertir la glucosa en la sangre en energía o almacenarla en las células para usarla más adelante. El problema en la diabetes tipo 2 es una afección llamada resistencia a la insulina en la que el cuerpo produce insulina, en cantidades normales o incluso altas, pero ciertos mecanismos evitan que la insulina mueva la glucosa a las células. Debido a que el cuerpo no usa la insulina adecuadamente, la glucosa se eleva a niveles peligrosos en la sangre.

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

25 Actualmente 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 hoy en día es lograr y mantener la glucemia lo más normal posible para prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo asociadas con el aumento de glucosa en la sangre. Las opciones terapéuticas orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II incluyen compuestos conocidos como: sulfonilureas, biguanidas (metformina), tiazolidindionas e inhibidores de la alfa-glucosidasa. Los  
30 agentes activos de cada clase generalmente se administran a pacientes solos. Sin embargo, una vez que la monoterapia se vuelve inadecuada, la terapia de combinación es un curso de acción atractivo y racional para tratar la hiperglucemia.

35 Recientemente, se descubrió una nueva clase de antidiabéticos conocidos como inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2). Los inhibidores de SGLT2 previenen la reabsorción de glucosa en la sangre por el riñón. El riñón, al principio, permite que la glucosa pase de la sangre a la vejiga. Sin embargo, una vez en la orina, la glucosa se reabsorbe de nuevo en la sangre a través de los túbulos renales proximales. El noventa por ciento de la recaptación de glucosa en el riñón se produce a través de los túbulos proximales renales. SGLT2 es una proteína expresada predominantemente en los túbulos proximales renales y es probable que sea el principal transportador responsable de esta recaptación.

40 Las formulaciones que comprenden el inhibidor de SGLT2 dapagliflozina se describen en el documento WO 2008/116179 A1. La configuración de un estudio clínico de biodisponibilidad cuyo objetivo es evaluar la biodisponibilidad de un tratamiento combinado con 10 mg de dapagliflozina y un comprimido de 1000 mg de metformina de liberación prolongada (XR) en relación con la administración conjunta de un comprimido de 10 mg de dapagliflozina y 2x 500 mg de Glucophage® los comprimidos XR se describen en la entrada del archivo  
45 ClinicalTrials.gov para ClinicalTrials Identifier NCT01002807 de 2009\_10\_26 ([http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01002807/2009\\_10\\_26](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01002807/2009_10_26)).

50 La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de metformina y un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) para la administración oral en el tratamiento de ciertas enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2. Las formulaciones de la presente invención proporcionan una terapia antidiabética para pacientes que es conveniente y eficaz para controlar los niveles de glucosa en sangre.

Sin embargo, formular con éxito una fórmula farmacéutica que comprende la combinación de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y metformina en gránulos o en una formulación de comprimidos es un desafío por varias razones.

55 En primer lugar, la gran proporción de fármaco a fármaco entre la metformina y el inhibidor de SGLT2 hace uniformidad de contenido, con respecto a la dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) en la formulación final,

un asunto importante. Es necesario tener esta cantidad relativamente pequeña de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) distribuido uniformemente en los gránulos finales o la formulación del comprimido y así evitar cualquier variación en el contenido.

5 Además, la gran diferencia en las propiedades físicas entre la dapagliflozina o hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y metformina, y especialmente las pobres propiedades de compactación de la metformina, hacen que sea difícil producir comprimidos que tengan una resistencia mecánica aceptable.

10 Después de varios intentos fallidos, incluida la granulación en seco por compactación con rodillo y la granulación húmeda tradicional, ahora se ha encontrado que los dos requisitos anteriores se pueden cumplir rociando una solución o una suspensión que comprende dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y un aglutinante sobre las partículas de metformina en un equipo de lecho fluido, produciendo así gránulos que tienen un contenido uniforme de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y buenas propiedades de compactación. Se piensa que las buenas propiedades de compactación de estos gránulos resultan de la forma en que se forman los gránulos durante el proceso de granulación por aspersión, junto con el hecho de que este proceso hace posible usar cantidades más grandes de un aglutinante de lo que fue posible en los procesos de granulación probados anteriormente. La forma en que se acumulan los gránulos durante el proceso de granulación por rociado les proporciona una densidad/porosidad adecuada y una distribución adecuada del tamaño de partícula con poca variación entre lotes. Los gránulos también tienen propiedades de flujo superiores.

15 Se ha encontrado además que estas formulaciones beneficiosas pueden lograrse manteniendo la estabilidad química de la dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) a pesar de usar un proceso en el que al menos parte de la dapagliflozina se disuelve en agua.

#### Resumen de la divulgación

25 En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación inmediata en forma de un comprimido, granulación acumulada o cápsula que comprende (1) un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S), (2) clorhidrato de metformina (HCl) y (3) opcionalmente un recubrimiento. La formulación de la invención comprende además hidroxipropilcelulosa como aglutinante; celulosa microcristalina como carga; almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida como desintegrante; y estearato de magnesio como lubricante. El inhibidor de SGLT2 más preferido es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) (1:1:1).

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de SGLT2 que es diabetes (que incluye diabetes tipo I y tipo II), tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a la insulina, nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis o hipertensión en un mamífero. Los métodos de tal tratamiento comprenden administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la presente invención. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos asociados con la actividad de SGLT2, que incluyen, entre otros, el tratamiento o retraso de la progresión o aparición de diabetes (incluido el Tipo I y diabetes Tipo II), tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión. Las formulaciones de la presente invención también pueden utilizarse para aumentar los niveles en sangre de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, las afecciones, enfermedades y enfermedades denominadas colectivamente como "Síndrome X" o Síndrome Metabólico, pueden tratarse empleando las formulaciones de la presente invención.

35 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para preparar una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende: (1) un inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); (2) metformina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) opcionalmente un recubrimiento. Dichos métodos comprenden:

50 (a) disolver un aglutinante en agua;

(b) agregar el inhibidor de SGLT2 al aglutinante y el agua para obtener una solución de inhibidor-aglutinante-agua de SGLT2 o una suspensión de inhibidor de aglutinante de SGLT2;

(c) pulverizar la solución o suspensión de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2 sobre metformina en un lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos;

55 (d) moler los gránulos;

(e) mezclar los gránulos con una carga y un desintegrante;

(f) mezclar adicionalmente con un lubricante para obtener una mezcla final;

(g) comprimir la mezcla final en comprimidos; y

(h) recubrir opcionalmente los comprimidos.

Breve descripción de las varias vistas de los dibujos

- 5 La Figura 1 describe un perfil de disolución para las formulaciones de liberación inmediata (recubiertas con película) de los Ejemplos 1 y 2 que comprenden dapagliflozina y metformina.

La Figura 2 describe un perfil de disolución para las formulaciones de liberación inmediata de los ejemplos 1-14.

La Figura 3 describe métodos para preparar formulaciones de la presente invención en un diagrama de flujo.

Descripción detallada de la divulgación

- 10 La presente invención proporciona formulaciones de liberación inmediata que comprenden dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y clorhidrato de metformina en combinación con hidroxipropilcelulosa como aglutinante; celulosa microcristalina como carga; almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida como desintegrante; y estearato de magnesio como lubricante. Las formulaciones se encuentran en forma de comprimido, granulación acumulada o cápsula, donde se prefiere una forma de comprimido. Las formulaciones  
15 contienen una combinación de excipientes y se fabrican utilizando un método que proporciona uniformidad de contenido, resistencia a la tracción deseable y tiempos adecuados de disgregación y disolución en un comprimido que combina un componente de dosis baja con un componente de dosis alta. Las propiedades preferidas de los comprimidos incluyen una resistencia a la tracción de aproximadamente 2MPa (megapascal), un tiempo de desintegración de aproximadamente 20 minutos y una disolución superior al 80% después de 30 minutos. Las  
20 formulaciones de la presente invención proporcionan estas propiedades deseables a pesar de la gran proporción de fármaco a fármaco entre la metformina (500-1000 mg) y el inhibidor de SGLT2 (1.25-5.0 mg) y a pesar del problema conocido de desintegración lenta de comprimidos que contienen un alto contenido de metformina.

- Las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden comprender uno o más aglutinantes que incluyen hidroxipropilcelulosa, una o más cargas que incluyen celulosa microcristalina, uno o más desintegrantes que incluyen almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida, uno o más lubricantes incluidos Estearato de magnesio, y opcionalmente un recubrimiento. El inhibidor de SGLT2 preferido es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) (1:1:1). Las cantidades preferidas de dapagliflozina están entre 1 y 6 mg o entre 1.2 y 7.4 mg para el hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S). Las cantidades más preferidas de dapagliflozina son 2.5 mg y 5.0 mg y las cantidades más preferidas de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S)  
30 son 3.08 mg y 6.15 mg. Las formulaciones farmacéuticas de la invención comprendían metformina en forma de clorhidrato de metformina. Las cantidades preferidas de metformina son 500 mg, 850 mg y 1000 mg. El desintegrante más preferido es almidón glicolato de sodio. Las formulaciones se encuentran en forma de comprimido, granulación acumulada o cápsula, donde los comprimidos son la forma preferida. El recubrimiento opcional se selecciona entre Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

- 35 El término uniformidad de contenido (CU) se define como la variabilidad en el contenido entre comprimidos individuales derivados del mismo lote. La CU se mide para garantizar la consistencia de las unidades de dosificación, es decir, que cada unidad en un lote debe tener un contenido de sustancia activa dentro de un rango estrecho alrededor de la intensidad deseada, de manera que el lote se encuentre dentro de los límites de especificación establecidos. La CU se reporta como una desviación estándar relativa en porcentaje (% RSD).

- 40 La resistencia mecánica de los comprimidos se determina mediante un método denominado prueba de compresión diametral. Consiste en someter una muestra de disco, por ejemplo, un comprimido, a dos cargas puntuales diametralmente opuestas. La fuerza aumenta continuamente hasta que el comprimido se rompe. La resistencia al aplastamiento (N) se divide por el área de ruptura del comprimido (mm<sup>2</sup>) para compensar el tamaño comprimido. El resultado obtenido se refiere aquí como la resistencia a la tracción (TS) del comprimido y se mide en MPa.

- 45 En una realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 0.1-2% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 55-85% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 1-15% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 2-25%; aproximadamente 1-12% de almidón glicolato de sodio o aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y aproximadamente 0.25-5% de estearato de magnesio. El recubrimiento opcional puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.  
50

- En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 60-80%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 1-10%;  
55 aproximadamente celulosa microcristalina al 2-25%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 4-10% o

aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.25-2.5%. El recubrimiento opcional puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón u Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

5 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25-0.8%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 62-77%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 5-21%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 5-9% o aproximadamente 5-8% de hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6-1.4%. El recubrimiento  
10 opcional puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El  
15 recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25%; aproximadamente 71% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El  
20 recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente 61.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 21% de celulosa microcristalina; aproximadamente 8.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente el estearato de magnesio al 1.4%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La  
25 formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 72%; aproximadamente el hidroxipropilcelulosa al 9%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La  
30 formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 5.5%; aproximadamente celulosa microcristalina al 20.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La  
35 formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 75.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El  
40 recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 77% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 10% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 5% de celulosa microcristalina; aproximadamente 7.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La  
45 formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.8%; aproximadamente 69% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 3% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 20% de celulosa microcristalina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6.5%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.8%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.  
55

5 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente 68% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 2.6%; aproximadamente 20% de celulosa microcristalina; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

10 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.2%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 70.7%; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

15 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 500 mg de clorhidrato de metformina; uno o más aglutinantes que incluyen hidroxipropilcelulosa, una o más cargas que incluyen celulosa microcristalina, uno o más desintegrantes que incluyen almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida, uno o más lubricantes que incluyen estearato de magnesio y opcionalmente un recubrimiento.

20 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 500 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 19 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 150 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 60 mg de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente 4.5 mg de estearato de magnesio. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. El recubrimiento preferido puede ser Opadry® II blanco. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

25 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 850 mg de clorhidrato de metformina; uno o más aglutinantes que incluyen hidroxipropilcelulosa, una o más cargas que incluyen celulosa microcristalina, uno o más desintegrantes que incluyen almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida, uno o más lubricantes que incluyen estearato de magnesio y opcionalmente un recubrimiento.

30 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 850 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 96 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 150 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 96 mg de almidón glicolato de sodio; y unos 7 mg de estearato de magnesio. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. El recubrimiento preferido puede ser Opadry® II blanco. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

35 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 850 mg de clorhidrato de metformina; uno o más aglutinantes que incluyen hidroxipropilcelulosa, una o más cargas que incluyen celulosa microcristalina, uno o más desintegrantes que incluyen almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida, uno o más lubricantes que incluyen estearato de magnesio y opcionalmente un recubrimiento.

40 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 850 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 97 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 151 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 97 mg de almidón glicolato de sodio; y unos 7 mg de estearato de magnesio. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. El recubrimiento preferido puede ser Opadry® II marrón. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

45 En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 1000 mg de clorhidrato de metformina; uno o más aglutinantes que incluyen hidroxipropilcelulosa, una o más cargas que incluyen celulosa microcristalina, uno o más desintegrantes que incluyen almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida, uno o más lubricantes que incluyen estearato de magnesio y opcionalmente un recubrimiento.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 1000 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 113 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 177 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 113 mg de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente 9 mg de estearato de magnesio. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. El recubrimiento preferido puede ser Opadry® II naranja. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 1000 mg de clorhidrato de metformina; uno o más aglutinantes que incluyen hidroxipropilcelulosa, una o más cargas que incluyen celulosa microcristalina, uno o más desintegrantes que incluyen almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida, uno o más lubricantes que incluyen estearato de magnesio y opcionalmente un recubrimiento.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente 5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 1000 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 114 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 177 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 114 mg de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente 9 mg de estearato de magnesio. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. El recubrimiento preferido puede ser Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden usarse en métodos para tratar un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de SGLT2 que incluye diabetes (incluida la diabetes tipo I y tipo II), tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a la insulina, nefropatía retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis o hipertensión en un mamífero que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención. El método preferido trata la diabetes tipo II en un humano.

Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.1-2% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 55-85% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 1-15% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 2-25%; aproximadamente 1-12% de almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y aproximadamente 0.25-5% de estearato de magnesio. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.1-1% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente clorhidrato de metformina al 60-80%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 1-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 2-25%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 4-10% o aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.25-2.5%. El recubrimiento opcional puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25-0.8%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 62-77%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 5-21%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 5-9% o 5-8% de hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6-1.4%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.5% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el

comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

5 Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita dicho tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.25% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 71% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

15 Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden usarse en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.4 % de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 61.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 21% de celulosa microcristalina; aproximadamente 8.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente el estearato de magnesio al 1.4%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

25 Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.4% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente clorhidrato de metformina al 72%; aproximadamente el hidroxipropilcelulosa al 9%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

30 Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.5% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 5.5%; aproximadamente celulosa microcristalina al 20.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

40 Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.5 % de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 75.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

50 Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden usarse en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.5% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 77% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 10% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 5% de celulosa microcristalina; aproximadamente 7.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

60 Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 0.8% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 69% de clorhidrato de metformina;

aproximadamente 3% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 20% de celulosa microcristalina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6.5%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.8%. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente 68% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 2.6%; aproximadamente 20% de celulosa microcristalina; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.2%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 70.7%; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón o Opadry® II amarillo. La formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, una granulación acumulada o una cápsula.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 500 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 19 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 150 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 60 mg de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente 4.5 mg de estearato de magnesio. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S), aproximadamente 850 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 96 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 150 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 96 mg de almidón glicolato de sodio; y unos 7 mg de estearato de magnesio. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 850 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 97 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 151 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 97 mg de almidón glicolato de sodio; y unos 7 mg de estearato de magnesio. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 2.5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 1000 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 113 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 177 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 113 mg de almidón glicolato de sodio; alrededor de 9 mg de estearato de magnesio. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

Además, las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser para uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un ser humano que comprende administrar al ser humano que necesita tal tratamiento una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende aproximadamente 5 mg de dapagliflozina o aproximadamente 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente 1000 mg de clorhidrato de metformina; aproximadamente 114 mg de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 177 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 114 mg de almidón glicolato de sodio; alrededor de 9 mg de estearato de magnesio. La formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata en forma de comprimido,

granulación o cápsula, donde se prefiere el comprimido. El recubrimiento puede ser Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja o Opadry® II amarillo.

5 Para preparar las formulaciones de la presente invención, se desarrollaron métodos para lograr una estabilidad química aceptable y una uniformidad de contenido de dapagliflozina y/o hidrato de propilenglicol de dapagliflozina para obtener una resistencia a la tracción aceptable de los comprimidos, y las tasas de disolución y desintegración deseadas. Se puede encontrar una discusión más profunda sobre la resistencia mecánica de los comprimidos y la uniformidad de contenido en "Farmacéutica: La ciencia del diseño de formas de dosificación", Segunda edición, Ed. M.E. Aulton (2002) (Church Livingstone), páginas 417-423.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un método para preparar una formulación de liberación inmediata que comprende: (1) un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S), (2) metformina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y (3) opcionalmente un recubrimiento. Los métodos preferidos para preparar las formulaciones de la presente invención se describen en la Figura 3. El método de la presente invención para preparar una formulación de liberación inmediata comprende: (a) disolver un aglutinante en agua para obtener una solución aglutinante; (b) agregar el inhibidor de SGLT2 a la solución  
15 aglutinante para obtener una solución de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2 o una suspensión de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2; (c) pulverizar la solución o suspensión de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2 sobre metformina en un lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos; (d) moler los gránulos; (e) mezclar los gránulos con una carga y un desintegrante; (f) mezcla adicional con un lubricante para obtener una mezcla final; (g) comprimir la mezcla final en comprimidos; y (h) opcionalmente recubrir los comprimidos. Un método  
20 alternativo comprende: (a) agregar simultáneamente un aglutinante y un inhibidor de SGLT2 al agua; (b) disolver el aglutinante y parte o todo el inhibidor de SGLT2 para obtener una solución de inhibidor-aglutinante-agua de SGLT2 o una suspensión del inhibidor de aglutinante de SGLT2; (c) pulverizar la solución o suspensión de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2 sobre metformina en un lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos; (d) moler los gránulos; (e) mezclar los gránulos con una carga y un desintegrante; (f) mezcla adicional con un lubricante para obtener una mezcla final; (g) comprimir la mezcla final en comprimidos; y (h) opcionalmente recubrir los comprimidos.

25 Las formulaciones preparadas por este proceso son formulaciones que comprenden dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S). En una realización preferida, este método prepara formulaciones que comprenden 0.25-0.8% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente clorhidrato de metformina al 62-77%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 5-21%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 5-9%; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6-1.4%. En una realización más preferida, este método prepara formulaciones que comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 60-80%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 1-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 2-25%;  
30 aproximadamente almidón glicolato de sodio al 4-10% o aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.25-2.5%. Las formulaciones preparadas por los métodos descritos aquí tienen una buena uniformidad de contenido con respecto a la dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S), resistencia a la tracción de aproximadamente 2MPa (megapascal), tiempo de desintegración de 20 minutos, disolución superior al 80% después de 30 minutos, y el peso más bajo posible del comprimido, dada la concentración del comprimido.

35 En otra realización, el método de la presente invención comprende: (a) disolver SSL de hidroxipropilcelulosa en agua para obtener una solución de HPC; (b) agregar el inhibidor de SGLT2 a la solución de HPC para obtener una solución de agua-inhibidor de SGLT2-HPC o una suspensión de inhibidor de SGLT2-HPC-agua; (c) pulverizar la solución o suspensión de inhibidor de SGLT2-HPC-agua sobre metformina en lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos; (d) moler los gránulos; (e) mezclar los gránulos con celulosa microcristalina y almidón glicolato de sodio; (f) seguir mezclando con estearato de magnesio para obtener una mezcla final; (g) comprimir la mezcla final en comprimidos y (h) opcionalmente recubrir las comprimidos.

40 Un método alternativo comprende: (a) añadir simultáneamente hidroxipropilcelulosa SSL y un inhibidor de SGLT2 al agua; (b) disolver la hidroxipropilcelulosa SSL y parte o todo el inhibidor de SGLT2 para obtener una solución de inhibidor de SGLT2-HPC-agua o una suspensión del inhibidor de SGLT2-HPC-agua; (c) pulverizar la solución o suspensión de inhibidor de SGLT2-HPC-agua sobre metformina en un lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos; (d) moler los gránulos; (e) mezclar los gránulos con una carga y un desintegrante; (f) mezcla adicional con un lubricante para obtener una mezcla final; (g) comprimir la mezcla final en comprimidos; y (h) opcionalmente recubrir los comprimidos.

45 En otra realización, el método de la presente invención comprende: (a) disolver SSL de hidroxipropilcelulosa en agua para obtener una solución de HPC; (b) agregar dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) a la solución de HPC para obtener una solución de dapagliflozina-HPC SSL-agua o una suspensión de dapagliflozina-HPC SSL-agua; (c) pulverizar la suspensión de dapagliflozina-HPC SSL-agua sobre metformina en lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos; (d) moler los gránulos; (e) mezclar los gránulos con celulosa microcristalina y almidón glicolato de sodio; (f) seguir mezclando con estearato de magnesio para obtener una mezcla final; (g) comprimir la mezcla final en comprimidos y (h) opcionalmente recubrir las comprimidos.

Un método alternativo comprende: (a) agregar simultáneamente hidroxipropilcelulosa SSL y dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al agua; (b) disolver la hidroxipropilcelulosa SSL y parte o la totalidad de la dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) para obtener una solución de dapagliflozina-HPC-agua o una suspensión de dapagliflozina-HPC-agua; (c) pulverizar la solución o suspensión de dapagliflozina-HPC-agua sobre metformina en un lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos; (d) moler los gránulos; (e) mezclar los gránulos con una carga y un desintegrante; (f) mezcla adicional con un lubricante para obtener una mezcla final; (g) comprimir la mezcla final en comprimidos; y (h) opcionalmente recubrir los comprimidos.

En una realización, la formulación preparada por este método es aproximadamente 0.25-0.8% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); aproximadamente clorhidrato de metformina al 62-77%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 5-21%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 5-9%; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6-1.4%. En una realización más preferida, este método prepara formulaciones que comprenden aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 60-80%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 1-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 2-25%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 4-10% o aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.25-2.5%.

En una realización preferida, el inhibidor de SGLT2 y el aglutinante se mezclan a una temperatura en el intervalo de 5 a 65°C. En una realización más preferida, el inhibidor de SGLT2 y el aglutinante se mezclan a una temperatura en el intervalo de 40 a 60°C. En una realización más preferida, el inhibidor de SGLT2 y el aglutinante se mezclan a una temperatura en el intervalo de 45 a 55°C.

Las formulaciones preparadas por los métodos descritos aquí tienen un buen contenido de uniformidad con respecto a la dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S), resistencia a la tracción de aproximadamente 2 MPa (megapascal), tiempo de desintegración de 20 minutos, disolución superior al 80% después de 30 minutos. y el menor peso posible del comprimido, dada la concentración del comprimido.

Los ejemplos de agentes aumentadores de volumen o de carga o agentes de compresión adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina o celulosa de madera (que incluye celulosa microcristalina 302), lactosa, lactosa anhidra, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol (incluido el 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, maltodextrinato, azúcares y otros agentes de carga o rellenos conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos. Varios tipos de celulosa microcristalina son adecuados para su uso en las formulaciones descritas en el presente documento, por ejemplo, celulosa microcristalina seleccionada del grupo que consiste en los 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 el presente documento, por ejemplo, lactosa seleccionada del grupo que consiste en lactosa anhidra, lactosa monohidrato, flujo rápido de lactosa, lactosa anhidra directamente compresible y lactosa monohidrato modificada. El relleno o coadyuvante de compresión preferido de la presente invención es celulosa microcristalina PH102.

Ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (que incluye carboximetilcelulosa sódica), hidroxipropilcelulosa (que incluye HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, HPC-EXF, HPC-ELF, etc.), hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (que incluye hidroxipropilmetilcelulosa 2208), lactosa, goma arábiga, goma arábiga, gelatinosa, agar, etilcelulosa, acetato de celulosa, tragacanto, alginato de sodio, pullulan, así como un aglutinante de cera como cera de carnauba, parafina, espermaceti, polietilenos o cera microcristalina, así como otros agentes de unión convencionales y/o mezclas de dos o más de los mismos. Los aglutinantes preferidos de la presente invención son hidroxipropilcelulosa SSL, hidroxipropilcelulosa SL, hidroxipropilcelulosa ELF, alcohol polivinílico-polietilenglicol y polivinilpirrolidona. El aglutinante más preferido es hidroxipropilcelulosa SSL.

Los polímeros de HPC adecuados para uso como aglutinante en la presente invención incluyen aquellos que tienen una distribución de masa molar que se encuentra en el intervalo de entre 1000 y 400,000 g/mol, preferiblemente entre 1000 y 300,000 g/mol y más preferiblemente entre 1000 y 200,000 g/mol. Además, los polímeros de HPC adecuados para usar como aglutinante en la presente invención, que tienen una distribución de masa molar como se describió previamente, tienen preferiblemente una masa molar promedio en peso inferior a 90,000 g/mol, más preferiblemente menor de 70,000 g/mol, e incluso más preferiblemente de menos de 40,000 g/mol. Además, los polímeros de HPC adecuados para usar como aglutinante en la presente invención, que tienen una distribución de masa molar como se describió anteriormente, tienen preferiblemente una masa molar promedio en número de menos de 50,000 g/mol, más preferiblemente de menos de 45,000 g/mol e incluso más preferiblemente de menos de 25,000 g/mol.

La masa molar media en peso,  $M_w$ , se define como

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i},$$

donde  $N_i$  es el número de moléculas de masa molar  $M_i$ .

La masa molar media numérica,  $M_n$ , se define como

$$M_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i},$$

5 donde  $N_i$  es el número de moléculas de masa molar  $M_i$ .

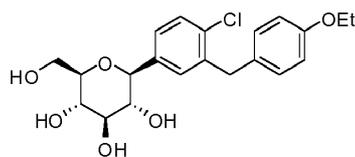
Los ejemplos de disgregantes adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa LH21 sustituida por polivinilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, y otros desintegrantes conocidos. Varios tipos específicos de desintegrante son adecuados para uso en las formulaciones descritas en este documento. Por ejemplo, se puede usar cualquier grado de crospovidona, que incluye por ejemplo la 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 desintegrante, si está presente, de la granulación acumulada es almidón glicolato de sodio, croscarmelosa sódica y/o crospovidona. Los disgregantes preferidos son almidón glicolato de sodio y hidroxipropilcelulosa poco sustituida LH21. El desintegrante más preferido es almidón glicolato de sodio.

Los ejemplos de lubricantes adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato de sodio, laurel sulfato de sodio, gliceril palmitoestearato, 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. El lubricante preferido de la presente invención es el estearato de magnesio.

Los ejemplos de agentes de deslizamiento y/o antiadherentes adecuados para su uso en el presente documento incluyen, entre otros, 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 sílice hidratada.

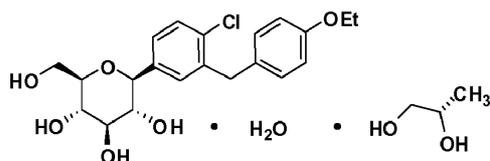
El recubrimiento del comprimido o cápsula, cuando está presente, puede incluir de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% de polímero en base al peso de la capa de recubrimiento, y puede prepararse empleando procedimientos convencionales. El recubrimiento de película del comprimido o cápsula incluye de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de polímero en base al peso de la capa de recubrimiento. La formulación puede contener al menos un polímero de capa de recubrimiento y un solvente de recubrimiento, por ejemplo, agua, que se utiliza para procesar y eliminar por secado. Los ejemplos adecuados de polímero para la capa de recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), etilcelulosa, polímeros metacrílicos, hidroxipropilcelulosa y almidón. El polímero de la capa de recubrimiento puede ser PVA. El polímero de la capa de recubrimiento puede ser hidroxipropilcelulosa. El uso de PVA permite una mejor definición del logotipo, adherencia de la película y facilita un recubrimiento más rápido del medicamento, el último de los cuales puede ser importante para las formulaciones de dapagliflozina debido a la sensibilidad a la temperatura del compuesto. El recubrimiento también puede incluir opcionalmente un plastificante de aproximadamente 0% a aproximadamente 30% en peso, basado en el peso de la capa de recubrimiento; por ejemplo, el plastificante es de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25% en peso de la capa de recubrimiento. Los plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, triacetina, ftalato de dietilo, sebacato de tributilo, polietilenglicol (PEG), glicerina, triacetina y citrato de triacetilo, por ejemplo. El plastificante es polietilenglicol de peso molecular 200 a 20,000, de peso molecular 400 a 4,000 o de peso molecular 400.

El recubrimiento también puede incluir opcionalmente un antiadherente o deslizante tal como talco, sílice pirógena o estearato de magnesio, o un agente opacificante, tal como dióxido de titanio. La capa de recubrimiento puede incluir opcionalmente uno o más colorantes, por ejemplo, colorante(s) a base de óxido de hierro. Los ejemplos de material de recubrimiento disponible comercialmente incluyen Opadry® HP, Opadry® II blanco, Opadry® II amarillo, Opadry® II naranja y Opadry® II marrón, Opadry® II blanco 85F18422 se compone de alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco. Opadry® II PVA también incluye Opadry® II Yellow 85F92582 compuesto de alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco y dióxido de hierro amarillo. Los recubrimientos preferidos de la presente invención son Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja y Opadry® II amarillo.



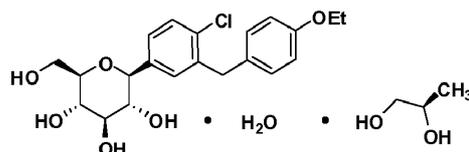
Dapagliflozina - (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (dapagliflozina)

- 5 La dapagliflozina puede prepararse utilizando procedimientos similares a los descritos en la patente de EE.UU. No. 6,515,117 o en las solicitudes internacionales publicadas no. WO 03/099836 y WO 2008/116179. SGLT2 EC<sub>50</sub> = 1.1 nM.



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

- 10 Se puede preparar hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) (1:1:1) usando procedimientos similares a los descritos en las solicitudes publicadas WO 08/002824 y WO 2008/116179. SGLT2 EC<sub>50</sub> = 1.1 nM.

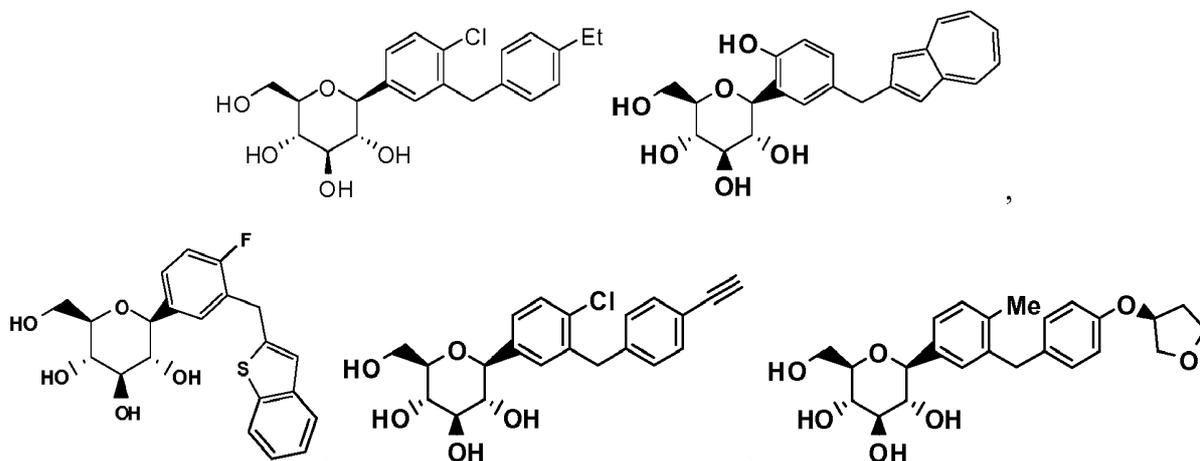


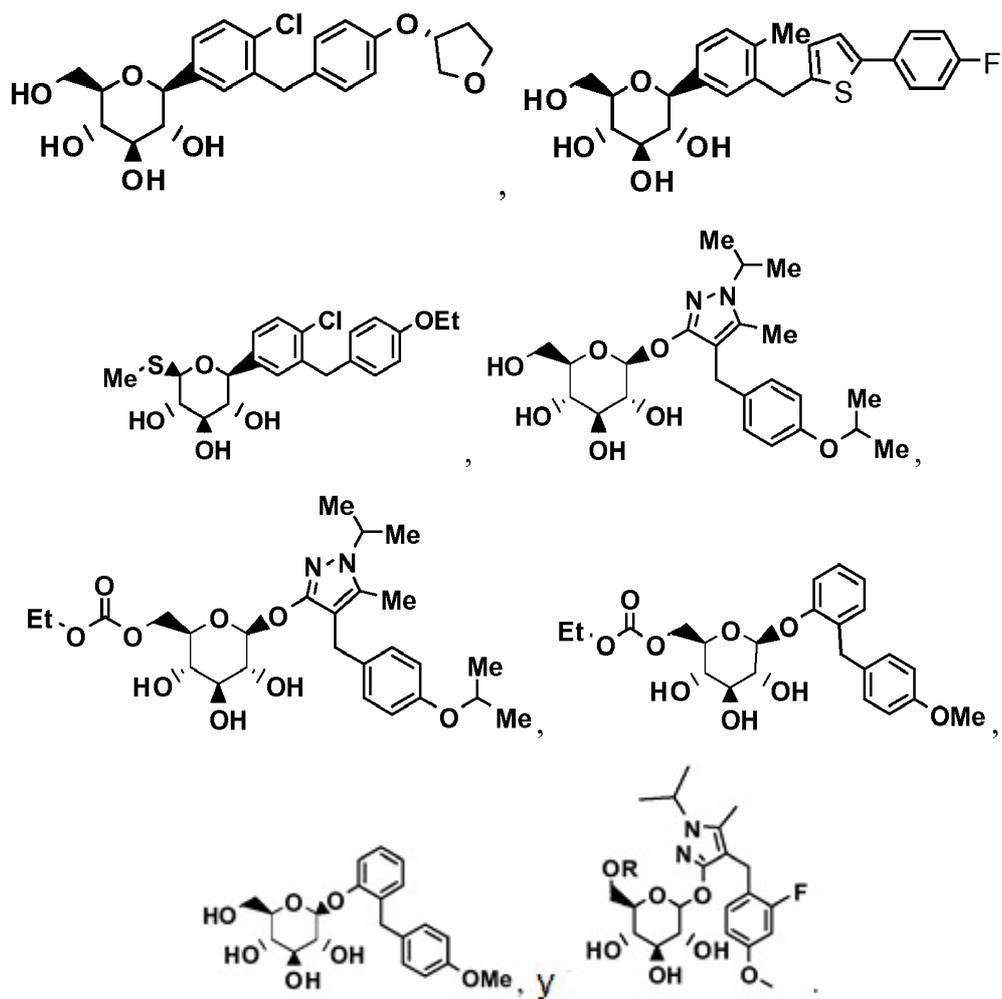
Dapagliflozina (R) PGS - (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4, hidrato de 5-triol (R)-propano-1,2-diol (1:1:1)

- 15 Se puede preparar hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (R) (1:1:1) usando procedimientos similares a los descritos en los documentos WO 08/002824 y WO 2008/116179. SGLT2 EC<sub>50</sub> = 1.1 nM.

20 Las diferentes formas del agente antidiabético metformina son adecuadas para su uso en la formulación de comprimidos bicapa que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como el clorhidrato, bromhidrato, fumarato, succinato, acetato de p-clorofenoxi o embonato. Las sales de fumarato y succinato son preferiblemente fumarato de metformina (2:1) y succinato de metformina (2:1). Se prefiere el clorhidrato de metformina.

25 Otros inhibidores de SGLT2 incluyen los compuestos de Fórmula (I) descritos en la Patente de EE. UU. No. 6,414,126, sergliflozina, remogliflozina, remogliflozina etabonato, canagliflozina, BI-10773 y BI-44847, ASP-1941, R-7201, LX-4211, YM-543, AVE 2268, TS-033 o SGL-0100, y los compuestos descritos en los documentos US 7,589,193, WO2007007628, EP2009010, WO200903596, US2009030198, US 7,288,528 y US 2007/0197623, así como los siguientes inhibidores de SGLT2:





- 5 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para preparar, o para la fabricación de, un medicamento para tratar la diabetes (que incluye diabetes tipo I y tipo II), tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende clorhidrato de metformina; un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); uno o más aglutinantes que incluyen hidroxipropilcelulosa; una o más cargas que incluyen celulosa microcristalina; uno o más desintegrantes que incluyen almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; uno o más lubricantes que incluyen estearato de magnesio; y opcionalmente un recubrimiento para usar en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de SGLT2 que es la diabetes (incluida la diabetes tipo I y tipo II), la tolerancia a la glucosa alterada, la resistencia a la insulina y las complicaciones diabéticas, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión.
- 15 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un uso de una formulación farmacéutica de la presente invención que comprende clorhidrato de metformina; un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); hidroxipropil celulosa; celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; estearato de magnesio; y opcionalmente un recubrimiento para usar en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de SGLT2 que es la diabetes (incluida la diabetes tipo I y tipo II), la tolerancia a la glucosa alterada, la resistencia a la insulina y las complicaciones diabéticas, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas. Hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión.
- 20 En otra realización, la formulación farmacéutica comprende dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25-0.8%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 62-77%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-
- 25
- 30

10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 5-21%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 5-9% o aproximadamente 5-8% de hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; aproximadamente estearato de magnesio al 0.6-1.4%; y opcionalmente un recubrimiento; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes (incluida la diabetes tipo I y la diabetes tipo II), la tolerancia a la glucosa alterada, la resistencia a la insulina y las complicaciones diabéticas, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipemia, aumento de la sangre niveles de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión;

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25%; aproximadamente 71% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente 61.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 21% de celulosa microcristalina; aproximadamente 8.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente el estearato de magnesio al 1.4%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 72%; aproximadamente el hidroxipropilcelulosa al 9%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 5.5%; aproximadamente celulosa microcristalina al 20.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 75.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

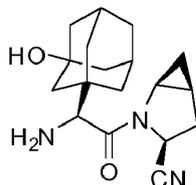
En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 77% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 10% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 5% de celulosa microcristalina; aproximadamente 7.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.8%; aproximadamente 69% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 3% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 20% de celulosa microcristalina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6.5%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.8%; y el trastorno o enfermedad a tratar es la diabetes tipo II.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden envasar en cualquier envase que facilite la estabilidad de la formulación del fármaco. Por ejemplo, se pueden usar botellas selladas de polietileno de alta densidad (HDPE) que contienen desecante de gel de sílice o blíster de aluminio revestido con PVC. El uso de dicho embalaje ayuda a controlar la oxidación no deseada del producto a temperatura ambiente.

La presente invención también contempla comprimidos recubiertos en los que 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 clorhidrato. El comprimido recubierto comprende un núcleo de comprimido de acuerdo con las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, un primer recubrimiento, un segundo recubrimiento, y opcionalmente un tercer recubrimiento. El núcleo del comprimido comprende clorhidrato de metformina y un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina o hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S). El primer y segundo recubrimientos contienen opcionalmente saxagliptina en donde al menos uno de los primeros y segundos

recubrimientos contiene saxagliptina. El tercer recubrimiento es un recubrimiento protector externo opcional. La saxagliptina, que se muestra a continuación, puede prepararse como se describe en el documento U.S. 6,395,767. 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 (medicamento) descrita en el documento WO 2005/117841. El tercer recubrimiento se prepara de manera similar a la preparación de la capa de recubrimiento protector exterior descrita en el documento WO 2005/117841.



Saxagliptina

El primer recubrimiento incluye hasta un 95% de polímero en base al peso de la primera capa de recubrimiento. La formulación contendrá al menos un polímero de capa de recubrimiento y un solvente de recubrimiento, preferiblemente el solvente es agua utilizada para el procesamiento y se elimina por secado. El primer polímero de la capa de recubrimiento puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), etilcelulosa, polímeros metacrílicos o hidroxipropilcelulosa, preferiblemente PVA. El primer recubrimiento incluye opcionalmente saxagliptina dentro del intervalo 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, sílice pirógena o estearato de magnesio; y un agente opacificante tal como dióxido de titanio. La capa de recubrimiento también puede incluir colorantes basados en óxido de hierro. Un material de recubrimiento está disponible comercialmente con el nombre comercial Opadry® HP u Opadry® II white.

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

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

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un comprimido recubierto que comprende (1) un núcleo de comprimido que comprende clorhidrato de metformina y un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con las formulaciones farmacéuticas de la presente invención; (2) un primer recubrimiento que comprende opcionalmente saxagliptina; (3) un segundo recubrimiento que comprende opcionalmente saxagliptina; y (3) un tercer recubrimiento opcional. El inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S). Al menos uno de los primeros y segundos recubrimientos contiene saxagliptina. 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 (medicamento) descrita en el documento WO 2005/117841. El tercer recubrimiento se prepara de manera similar a la preparación de la capa de recubrimiento protector exterior descrita en el documento WO 2005/117841.

En una realización del comprimido recubierto de la presente invención, (1) el núcleo del comprimido comprende dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); clorhidrato de metformina; hidroxipropil celulosa; celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; y estearato de magnesio; (2) el primer recubrimiento comprende un polímero a base de alcohol polivinílico; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un polímero a base de alcohol polivinílico; (4) y el tercer recubrimiento comprende un polímero a base de alcohol polivinílico.

En otra realización del comprimido recubierto de la presente invención, (1) el núcleo del comprimido comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25-0.8%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 62-77%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 5-21%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 5-9% o aproximadamente 5-8% de hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6-1.4%; (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.

En otra realización del comprimido recubierto de la presente invención, (1) el núcleo del comprimido comprende aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 60-80%; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 1-10%; aproximadamente celulosa microcristalina al 2-25%; aproximadamente almidón glicolato de sodio al 4-10% o aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.25-2.5%; (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.

En otra realización del comprimido recubierto de la presente invención, (1) el núcleo del comprimido comprende:

(A) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%;

5 (B) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25%; aproximadamente 71% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 8% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%;

10 (C) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente 61.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 8% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 21% de celulosa microcristalina; aproximadamente 8.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente el estearato de magnesio al 1.4%;

15 (D) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; aproximadamente clorhidrato de metformina al 72%; aproximadamente el hidroxipropilcelulosa al 9%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%;

20 (E) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 70.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 5.5%; aproximadamente celulosa microcristalina al 20.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%;

(F) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 75.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6%; aproximadamente celulosa microcristalina al 12.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%;

25 (G) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 77% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 10% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 5% de celulosa microcristalina; aproximadamente 7.5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.6%; o

30 (H) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.8%; aproximadamente 69% de clorhidrato de metformina; aproximadamente 3% de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 20% de celulosa microcristalina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6.5%, baja sustituida; y aproximadamente estearato de magnesio al 0.8%; (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.

Opadry® HP comprende de alcohol polivinílico al 40%, polietilenglicol al 20%, talco al 15% y dióxido de titanio al 25%.

35 Los comprimidos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más: antidiabéticos; agentes antihiperglucémicos; agentes hipolipidémicos/hipolipemiantes; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos supresores del apetito; secretagogos de la insulina, como los secretagogos de la incretina, sensibilizadores de la insulina, activadores de la glucocinasa, antagonistas de los glucocorticoides, inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, activadores de la AMP quinasa, moduladores de la vía de la incretina tales como los agonistas de GPR119 o GPR40, imitadores de la incretina, tales como Bietta, y potenciadores de la incretina, secuestrantes de ácidos biliares o agonistas de los receptores de ácidos biliares tales como los agonistas de TGR5, agonistas de los receptores de dopamina tal como Cycloset, inhibidores de la aldosa reductasa, agonistas de PPAR $\gamma$ , agonistas de PPAR $\alpha$ , antagonistas o agonistas de PPAP $\delta$ , agonistas duales de PPAR $\alpha/\gamma$ , inhibidores de 11- $\beta$ -HSD-1, inhibidores de dipeptidilo peptidasa IV (DPP4) distintos de saxagliptina, inhibidores de SGLT2 distintos de dapagliflozina, péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), agonistas de GLP-1 e inhibidores de PTP-1B. También los agentes de pérdida de peso que actúan para disminuir la ingesta de alimentos tal como la sibutramina, los antagonistas de CB1, los agonistas de 5HT2C, los antagonistas de MCHR1 y los agentes que disminuyen la absorción de nutrientes (tal como los inhibidores de lipasa (Orlistat)), y los agentes que aumentan el gasto de energía, como los tiromiméticos, o motilidad GI lenta, tal como los miméticos de amilina o antagonistas de ghrelina.

50 Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de alfa glucosidasa (acarbose o miglitol), insulinas (que incluye secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitínidos (repaglinida), sulfonilureas (glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y gliplizida), combinaciones de biguanida/gliburida (Glucovance®), tiazolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos ( $\alpha$ P2), moduladores de GPR-119, moduladores de GPR 40, inhibidores de glucocinasa, péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) y otros agonistas del receptor de GLP-1, Inhibidores de SGLT2 distintos de la dapagliflozina, e inhibidores de la dipeptidilo peptidasa IV (DPP4) distintos de la saxagliptina.

Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, MCC-555 (descrita en la Patente de EE. UU. No. 5,594,016, Mitsubishi), faraglitazar (GI-262570, Glaxo-Wellcome), englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer; isaglitazona, MIT/Johnson & Johnson), reglitazar (JTT-501, (JPNT/Pharmacia & Upjohn), rivoglitazona (R-119702, Sankyo/WL), liraglutida (NN-2344, Dr. Reddy/NN), y (Z) -1.4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)] fenoxibut-2-eno (YM-440, Yamanouchi).

Los ejemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas duales de PPAR alfa/gamma incluyen, pero no se limitan a, muraglitazar, correlitazar, tesaglitazar AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los descritos 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); WO 01/21602 y en la Patente de EE. UU. No. 6,414,002 y la Patente de EE. UU. No. 6,653,314 que emplean dosis tal como se establece en las mismas. En una realización, los compuestos designados como preferidos en las referencias citadas se prefieren para uso en este documento.

Los inhibidores de  $\alpha$ P2 adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud de EE. UU. No. de serie 09/391,053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la Patente de EE.UU. No. 6,548,529 que emplean las dosificaciones establecidas en el presente documento.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen, pero no se limitan a, sitagliptina y vildagliptina, así como los descritos 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 lo describe Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptófilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, como se describe por Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pág. 1163-1166 y 2745 -2748 (1996), los compuestos descritos en la solicitud de EE. UU. con número de serie 10/899,641 emplean dosificaciones como se establece en las referencias anteriores.

Los inhibidores de SGLT2 adecuados contemplados por la presente invención para terapias de combinación se describen en el presente documento.

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

Los ejemplos de agentes antihiper glucémicos adecuados para uso 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, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se describe en la Patente de EE. UU. 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 descritos en el documento WO 03/033671.

Ejemplos de agentes hipolipidémicos/hipolipemiantes adecuados para usar en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de la MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados del ácido fábico, inhibidores de la ACAT, inhibidores de la lipoxigenasa, inhibidores del cotransportador ileal  $\text{Na}^+$ /ácido biliar, reguladores positivos de la actividad del receptor de LDL, secuestradores de ácido biliar, proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, inhibidores de la CETP, como torcetrapib (CP-529414, Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (como se describe anteriormente) y/o ácido nicotínico y sus derivados. El agente hipolipidémico puede ser un regulador de la actividad del receptor LD2, 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.

Los ejemplos de inhibidores de la MTP que pueden emplearse como se describe anteriormente incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la Patente de EE. UU. No. 5,595,872, Patente de EE. UU. No. 5,739,135, Patente de EE. UU. No. 5,712,279, Patente de EE. UU. No. 5,760,246, EE. UU. Patente No. 5,827,875, Patente de EE. UU. No. 5,885,983 y Patente de EE. UU. No. 5,962,440.

Ejemplos de inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, mevastatina y compuestos relacionados, como se describe en la patente de EE. UU. No. 3,983,140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se describe en la Patente de EE. UU. No. 4,231,938, pravastatina y compuestos relacionados, como se describe en la Patente de EE. UU. No. 4,346,227, simvastatina y compuestos relacionados, como se describe en las Patentes de Estados Unidos números 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa adecuados que pueden emplearse en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, descrita en la Patente de EE. UU. No. 5,354,772, cerivastatina, como se describe en las Patentes de EE. UU. Nos. 5,006,530 y 5,177,080, atorvastatina, como se describe en las Patentes de EE. UU. Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como se describe en la Patente de EE. UU. No. 5,011,930, rosuvastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), como se describe en la patente de EE.UU. No. 5,260,440, y compuestos de estatinas relacionadas descritos

en la Patente de EE.UU. No. 5,753,675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como se describe en la Patente de EE.UU. No. 4,613,610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como se describe en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol sustituido-1-il)-alquil] piran-2-onas y derivados de los mismos, como se describe en la patente de EE.UU. No. 4,647,576, dicloroacetato de Searle SC-45355 (un derivado de ácido pentanodioico 3 sustituido) análogos de imidazol de mevalonolactona como se describe en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como se describe en la Patente Francesa No. 2,596,393, derivados del pirrol, furano y tiofeno disustituidos en 2,3, como se describe en la Patente Europea Solicitud No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona, como se describe en la Patente de EE. UU. No. 4,686,237, octahidronaftalenos, tal como se divulga en la Patente de EE. UU. No. 4,499,289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, como se describe en la patente de EE.UU. No. 5,506,219 y 5,691,322. Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa, tales como los descritos en el documento GB 2205837, son adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención.

Los ejemplos de inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,  $\alpha$ -fosfono-sulfonatos descritos en la patente de EE.UU. No. 5,712,396, los descritos por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871, incluyendo isoprenoides (fosfinil-metil) fosfonatos, así como otros inhibidores conocidos de la escualeno sintetasa, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, SA, Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2,1-40 (1996). Otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos de terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249; el análogo de farnesil difosfato A y los análogos de presqualeno pirofosfato (PSQ-PP) como se describe 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 de Utah, Resumen, Tabla de contenidos, pág. 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen.

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 describe en la Patente de EE. UU. No. 3,674,836, secuestrantes de ácidos biliares, 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 del azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, poli(dialilmetilamina), tal como se divulga en la patente de EE. UU 4,759,923 amina cuaternaria poli (cloruro de dialildimetilamonio) e ionenos, tal como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 4.027.009, y otros agentes conocidos para reducir el colesterol en suero. En una realización, el derivado de ácido fibríco es probucol o gemfibrozilo.

Los ejemplos de inhibidores de ACAT que pueden emplearse 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-diphenylimidazole 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(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflamación: Mediators Pathways (1995), 173-98, Editor: 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-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)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 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 descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

Ejemplos de inhibidores del cotransportador de Na<sup>+</sup>/ácido biliar ileal adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Ejemplos de inhibidores de la lipooxigenasa que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la 15-lipooxigenasa (15-LO), tales como derivados de bencimidazol, como se describe en el documento WO 97/12615, Inhibidores de 15-LO, como se describe en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se describe en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO,

como se describe 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, y Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5,11-20.

5 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 canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafen de ácido etacrínico, clortalidona, furosemide, musolimine, bumetanide, triamtrene, amiloride, espironolaton) inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y compuestos divulgados en las patentes de EE. UU. Nos. 5,612,359 y 6,043,265), antagonistas duales de ET/All (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP),  
10 inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores duales de la NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilato y gemopatrilato) y nitratos.

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 la recaptación de serotonina (y dopamina), fármacos beta del receptor de tiroides, Agonistas de 5HT2C, (como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1, como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR) (como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores del receptor de galanina, antagonistas orexina, agonistas de CCK, antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor de histamina 3 (H3), inhibidores de 11-beta-HSD-1, moduladores del receptor de adinopectina, inhibidores de la recaptación de monoamina o inhibidores de liberación, inhibidores de la recaptación de monoamina o agentes de liberación factores neurotróficos ciliares (CNTF, como AXOKINE® de Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), moduladores de los receptores de leptina y leptina, antagonistas del receptor cannabinoide-1 (como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)), y agentes anoréxicos.

Los agonistas adrenérgicos beta 3 que pueden emplearse opcionalmente en combinación con 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 se describe en las patentes de EE.UU. No. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064.

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

35 Inhibidores de la recaptación de serotonina (y dopamina) (o agonistas del receptor de 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 axokina (Regeneron).

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

Ejemplos de inhibidores de la recaptación de monoamina que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.

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

Cuando cualquiera de las formulaciones de la invención se usa en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s), el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) utilizarse(n), por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Referencia del médico, como en patentes citadas y solicitudes de patente expuestas anteriormente, o según lo conocido y utilizado por un experto en la técnica.

#### Estudios humanos

55 En un estudio clínico de fase 3 de 24 semanas, la combinación de metformina y un inhibidor de SGLT2 dapagliflozina redujo los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y los niveles de glucosa plasmática en ayunas (FPG) en pacientes diabéticos tipo II. La hemoglobina glicosilada y los niveles de glucosa en plasma en ayunas no se controlaron adecuadamente con la metformina sola, en comparación con el placebo más la metformina. El estudio también mostró

que los individuos que recibieron dapagliflozina tuvieron reducciones medias estadísticamente mayores en el peso corporal en comparación con los que tomaron placebo.

El estudio se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de la dapagliflozina como complemento de 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 fue mayor o igual al 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 se asignaron al azar a uno de los cuatro brazos de tratamiento separados: dapagliflozina 2.5 mg (n = 137), dapagliflozina 5 mg (n = 137), dapagliflozina 10 mg (n = 135) o placebo (n = 137). Los pacientes en todos los brazos también recibieron metformina (mayor o igual a 1500 mg/d). El criterio de valoración principal del estudio comparó el cambio medio de HbA1c desde el inicio para cada brazo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el placebo después de 24 semanas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio desde el inicio en la FPG y el peso corporal en la semana 24 en comparación con el placebo, y el porcentaje ajustado de individuos tratados con dapagliflozina que alcanzaron una HbA1c de menos del 7 por ciento a las 24 semanas. Los criterios de valoración exploratorios incluyeron una disminución del peso corporal mayor o igual al 5 por ciento o superior al 10 por ciento, así como un cambio porcentual del 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 promedio ajustado estadísticamente significativo en HbA1c desde el inicio del estudio de -0.67 por ciento, -0.70 por ciento y -0.84 por ciento, respectivamente, en comparación con -0.30 por ciento de placebo. Las personas tratadas con dapagliflozina demostraron un cambio promedio ajustado estadísticamente significativo en FPG, un criterio de valoración 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 el placebo.

El estudio también evaluó el impacto potencial de la dapagliflozina en la pérdida de peso. Estos hallazgos incluyeron datos que midieron cambios en el peso corporal total durante el período de estudio de 24 semanas. A las 24 semanas, el cambio en el peso corporal total en kg, un criterio de valoración secundaria 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, comparado con -0.89 kg para el 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 criterio de valoración exploratorio.

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

### Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos.

#### Ejemplo 1

Se disolvió SSL de hidroxipropilcelulosa (SSL de HPC; 229.10 g) en 673.07 g de agua para obtener una solución de HPC al 25.4%. Se disolvió dapagliflozina (14.53 g) en la solución usando un mezclador de cabeza durante la noche. La solución de dapagliflozina-HPC SSL-agua se roció sobre 2026.10 g de metformina HCl (que incluye 0.5% de estearato de magnesio) en un lecho fluidizado Glatt GPCG3. Los gránulos (2090.0 g) se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102; 329.65 g) y almidón glicolato de sodio (SSG; 210.96 g) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio (6.59 g) durante 2 minutos.

Los comprimidos se compactaron al peso del comprimido aproximadamente 1208 mg (herramientas 9.6 x 21 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Fette 1090. Los comprimidos (1000 g) se recubrieron en una bandeja de recubrimiento de comprimidos perforadas Bohle BFC5. La solución de recubrimiento de película consistió en Opadry® II blanco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro marrón rojizo y agua con un contenido seco de 21.6%. Se usaron 165 g de solución de recubrimiento y el aumento de peso fue de 3.1%.

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	850	70.39
Dapagliflozina (S) PGS	API	6.15	0.51
HPC SSL	Aglutinante	96.6	8.0

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
MCC PH102	Adyuvante de compresión	150.9	12.5
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	96.6	8.0
Estearato de magnesio	Lubricante	7.3	0.60

Los perfiles de disolución para comprimidos de dapagliflozina y metformina HCl del Ejemplo 1 se ilustran en la Figura 1.

#### Ejemplo 2

- 5 Se disolvió SSL de hidroxipropilcelulosa (SSL de HPC; 5.049 kg) en 16.9 kg de agua con el fin de obtener una solución de HPC al 23.0%. Se disolvió dapagliflozina (0.3204 kg) en la solución usando un mezclador de cabeza durante al menos 8 horas. La solución dapagliflozina-HPC SSL-agua (11.134 kg) se pulverizó sobre 22.313 kg de metformina HCl (incluido 0.5% de estearato de magnesio) en un lecho fluidizado Glatt GPCG30. Los gránulos se molieron a un tamaño de malla de 1.14 mm. Los gránulos (23.6 kg) se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102; 3.722 kg) y almidón glicolato de sodio (SSG; 2.383 kg) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio (0.075 kg) durante 2 minutos.

- 10 Los comprimidos se compactaron con un peso de comprimido de 1208 mg (herramientas de 9.5 x 20 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Fette 1200. Los comprimidos (24.7 kg) se recubrieron en una bandeja de recubrimiento de comprimidos perforada Glatt Coater. La solución de recubrimiento de película consistió en Opadry® II blanco y agua con un contenido seco del 20%. Se utilizaron 4.323 kg de solución de recubrimiento y el aumento de peso fue de 3.4%.

La composición de cada comprimido fue como se muestra en el Ejemplo 1. Los perfiles de disolución para comprimidos de dapagliflozina y metformina HCl del Ejemplo 2 se ilustran en la Figura 1.

#### Ejemplo 3

- 20 Se disolvió SSL de hidroxipropilcelulosa (SSL de HPC; 228.15 g) en 677.15 g de agua para obtener una solución de HPC al 25.2%. Se disolvió dapagliflozina (7.28 g) en la solución usando un mezclador de cabeza durante la noche. La solución de dapagliflozina-HPC SSL-agua se pulverizó sobre 2026.20 g de HCl de Metformina (que incluye 0.5% de estearato de magnesio) en un lecho fluidizado Glatt GPCG3. Los gránulos (2142.17 g) se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102; 337.88 g) y almidón glicolato de sodio (SSG; 216.36 g) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio (6.74 g) durante 2 minutos.

Los comprimidos se compactaron con un peso de comprimido de aproximadamente 1203 mg (herramientas de 9.6 x 21 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Fette 1090.

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	850	70.65
Dapagliflozina (S) PGS	API	3.075	0.25
HPC SSL	Aglutinante	96.2	8.0
MCC PH102	Adyuvante de compresión	150.4	12.5
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	96.3	8.0
Estearato de magnesio	Lubricante	7.3	0.60

## ES 2 693 686 T3

Los parámetros de procesamiento para los Ejemplos 1-3 fueron los siguientes.

Parámetro de proceso	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
<b>Granulación de lecho fluido</b>			
Temp. de entrada de aire (°C)	65	65	65
Índice de pulverización (g/ml)	20	110-137	20
Presión de aire de atomizador (bar)	2.5	3.7	3.0
Flujo de aire de atomizador (Nm <sup>3</sup> /h)	11.2-11.4	14	13.2-13.4
Flujo de aire de fluido (m <sup>3</sup> /h)	74-98	400-600	49-95
<b>Compactación</b>			
Herramientas activas	2/20	20/20	2/20
Velocidad de compresión (rpm)	55	45	66
Velocidad de alimentador (rpm)	10	36	40
Fuerza de compactación (kN)	32-38	39	38
Fuerza de precompactación (kN)	9.4-10.2	8	13

<b>Recubrimiento</b>			
Volumen de entrada de aire (Nm <sup>3</sup> /h)	150	500	N/A
Temp. de entrada de aire (°C)	65	60	N/A
Velocidad de tambor (rpm)	15	11	N/A
Índice de pulverización (g/min)	7	50	N/A
Presión de aire de atomizador (bar)	2.2	2.4-2.5	N/A

### 5 Ejemplos 4-8

Procedimiento general:

Se disolvió hidroxipropilcelulosa SSL (HPC SSL) para obtener una solución de HPC. La dapagliflozina se disolvió/suspendió en la solución utilizando un mezclador de cabeza durante la noche. La solución de dapagliflozina-HPC SSL-agua se pulverizó sobre HCl de Metformina (incluido un 0.5% de estearato de magnesio) en un lecho fluidizado Glatt GPCG3. Los gránulos se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102) y almidón glicolato de sodio (SSG) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio durante 2 minutos. Los comprimidos se compactaron (herramientas de 8.5 x 17 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Korsch XL 100.

Los parámetros de procesamiento para los Ejemplos 4-8 fueron los siguientes:

## ES 2 693 686 T3

Parámetro de proceso	Ejemplos 4-8
<b>Granulación de lecho fluido</b>	
Temp. de entrada de aire (°C)	60
Índice de pulverización (g/min)	20
Presión de aire de atomizador (bar)	2.5
<b>Compactación</b>	
Herramientas activas	3/10
Velocidad de compresión (rpm)	20
Fuerza de compactación (kN)	aprox. 23

### Ejemplo 4

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

5

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	61.2
Dapagliflozina (S) PGS	API	3.075	0.4
HPC SSL	Aglutinante	62.9	7.7
MCC PH102	Adyuvante de compresión	170.8	20.9
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	67.8	8.3
Estearato de magnesio	Lubricante	11.4	1.4

### Ejemplo 5

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	72.0
Dapagliflozina (S) PGS	API	3.075	0.4
HPC SSL	Aglutinante	63.2	9.1

## ES 2 693 686 T3

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
MCC PH102	Adyuvante de compresión	86.1	12.4
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	34.7	5.0
Estearato de magnesio	Lubricante	6.9	1.0

### Ejemplo 6

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	70.39
Dapagliflozina (S) PGS	API	3.075	0.51
HPC SSL	Aglutinante	40.0	5.4
MCC PH102	Adyuvante de compresión	151.7	20.5
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	37.7	5.1
Estearato de magnesio	Lubricante	7.4	1.0

5

### Ejemplo 7

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	75.4
Dapagliflozina (S) PGS	API	3.075	0.5
HPC SSL	Aglutinante	39.8	6.0
MCC PH102	Adyuvante de compresión	82.9	12.5
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	33.2	5.0
Estearato de magnesio	Lubricante	4.0	0.6

### 10 Ejemplo 8

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

## ES 2 693 686 T3

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	76.9
Dapagliflozina (S) PGS	API	3.075	0.5
HPC SSL	Aglutinante	63.1	9.7
MCCPH102	Adyuvante de compresión	30.6	4.7
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	49.4	7.6
Estearato de magnesio	Lubricante	3.9	0.6

### Ejemplo 9

5 Se disolvió hidroxipropilcelulosa SSL (HPC SSL) para obtener una solución de HPC. La dapagliflozina se disolvió/suspendió en la solución utilizando un mezclador de cabeza durante la noche. La solución/suspensión de dapagliflozina-HPC SSL-agua se roció sobre HCl metformina (incluido 0.5% de estearato de magnesio) y L-HPC en un lecho fluidizado Glatt GPCG1. Los gránulos se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102) y L-HPC durante 6 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio durante 2 minutos. Los comprimidos se compactaron (herramientas de 8.5 x 17 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Korsch XL 100.

10 Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes:

Parámetro de proceso	Ejemplo 9
<b>Granulación de lecho fluido</b>	
Temp. de entrada de aire (°C)	70
Presión de aire de atomizador (bar)	2.5
<b>Compactación</b>	
Herramientas activas	3/10
Velocidad de compresión (rpm)	20
Fuerza de compactación (kN)	aprox. 22

La composición de cada comprimido fue la siguiente:

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	68.9
Dapagliflozina (S) PGS	API	6.15	0.8

## ES 2 693 686 T3

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HPC SSL	Aglutinante	21.8	3.0
MCC PH102	Adyuvante de compresión	145.2	20.0
L-HPC LH21	Desintegrante	47.2	6.5
Estearato de magnesio	Lubricante	5.4	0.8

Ejemplo 10 (Ejemplo comparativo para el método de la presente invención).

La composición era la siguiente.

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	72.0
Dapagliflozina (PG solvato)	API	1.5	0.2
HPC SSL	Aglutinante	15.6	2.2
MCC PH102	Adyuvante de compresión	138.8	20.0
L-HPC LH21	Desintegrante	31.2	4.5
Estearato de magnesio	Lubricante	7.1	1.0

5

Tamaño del lote: 273 comprimidos.

Gránulos de metformina:

10 Se disolvieron 53.56 g de HPC SSL en 125 ml de agua para obtener una solución de HPC. Se mezclaron en seco 781.55 g de metformina HCl y 24.29 g de L-HPC en un mezclador Diosna P-1/6 de alto cizallamiento. Se añadieron 82.33 g de la solución de HPC a 805.84 g de la mezcla seca y se sometieron a un amasado en húmedo. La masa húmeda se secó, en bandejas en un horno Termaks TS8265, durante la noche. Los gránulos secos se molieron en un molino oscilante Freund TFC-Labo.

Gránulos de dapagliflozina:

Mezcla 1 - 296.8 g de Dapagliflozina y 361.6 g de MCC se mezclaron en un mezclador Turbula durante 5 minutos.

15 Mezcla 2 - 296.36 g de L-HPC y 362.94 g de MCC se mezclaron en un mezclador Turbula durante 3 minutos.

Mezcla 3 - 658.4 g de la mezcla 1 y 658.8 g de la mezcla 2 se mezclaron en un mezclador Turbula durante 3 minutos.

Mezcla 4 - 1317.2 g de la mezcla 3 se mezcló con la parte restante, 1637.8 g, del MCC en un mezclador Turbula durante 5 minutos.

20 Mezcla final: se mezclaron 2050 g de la mezcla 4 con 12.3 g de estearato de Mg (cargados a través de un tamiz de 0.5 mm) en un mezclador Turbula durante 2 minutos. Los gránulos mixtos finales se comprimieron y se molieron en gránulos utilizando un equipo de compactación con rodillo Pharma Alexanderwerk WP 120 V.

Mezcla final y compresión.

Mezcla 1 - 11.58 g de gránulos de dapagliflozina se mezclaron con 15.44 g de gránulos de metformina en un mezclador Turbula durante 3 minutos.

## ES 2 693 686 T3

Mezcla 2 - se mezclaron 27.02 g de la mezcla 1 con 38.60 g de gránulos de metformina en un mezclador Turbula durante 3 minutos.

Mezcla 3 – 65.62 g de la mezcla 2 se mezclaron con 96.80 g de gránulos de metformina en un mezclador Turbula durante 3 minutos.

- 5 Mezcla 4 - 162.41 g de la mezcla 3 se mezclaron con 249.20 g de gránulos de metformina en un mezclador Turbula durante 3 minutos.

Mezcla 5 - Se mezclaron 94.79 g de MCC y 10.55 g de L-HPC con 409.68 g de la mezcla 4 en un mezclador Turbula durante 5 minutos.

- 10 Mezcla 6 - Mezcla final, se mezclaron 515.02 g de la mezcla 5 con 3.24 g de estearato de Mg (cargado a través de un tamiz de 0.5 mm) en un mezclador Turbula durante 2 minutos

Los comprimidos se compactaron (herramientas 8.5 x 17 mm) usando una prensa de comprimidos rotativa Korsch XL 100.

Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes.

Parámetro de proceso	Ejemplo 10
Granulación en húmedo	Diosna P-1/6
Tamaño de tazón (litro)	4
Velocidad de mezclador (rpm)	600
Velocidad de trituración (rpm)	1500
Índice de adición de líquidos (ml/min)	25
Tiempo de mezcla en seco (min)	1
Tiempo de amasado en húmedo (min)	3
Secado	Termaks TS8265
Temperatura de secado (°C)	55
Tiempo de secado (h)	16

15

Molienda	Freund TFC-Labo
Tamaño de tamiz(µm)	965
Velocidad de molino (rpm)	143
Mezcla	Turbula T10B
Velocidad de mezclador (rpm)	32

## ES 2 693 686 T3

Compactación de rodillo	Alexanderwerk WP120 V Pharma
Diámetro del rollo (mm)	120
Ancho del rollo (mm)	25
Tipo de rollo	Nudoso
Velocidad de sinfín de alimentación (rpm)	40
Velocidad del rollo (rpm)	5
Presión del rollo (bar)	40
Velocidad de granulador (rpm)	50
Tamiz superior (mm)	3.15
Tamiz inferior (mm)	1.00
Mezcla final	Turbula T10B
Velocidad de mezclador (rpm)	30-34

Compactación	Korsch XL100
Herramientas activas	3/10
Velocidad de compresión (rpm)	20
Fuerza de compactación (kN)	aprox. 23
Herramientas de compactación (mm)	8.5 x 17

### Ejemplo 11

La composición era la siguiente.

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	500	68.0
Dapagliflozina (PG solvato)	API	3.075	0.4
HPC SSL	Aglutinante	19.4	2.6
MCC PH102	Adyuvante de compresión	149.0	20.3
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	59.6	8.1

## ES 2 693 686 T3

Materia prima	Propósito	mg/comprimido	% de composición
Estearato de magnesio	Lubricante	4.4	0.6
Tamaño de lote: 700 comprimidos			

HPC SSL se disolvió en agua para obtener una solución de HPC. La dapagliflozina se disolvió/suspendió en la solución utilizando una mezcladora superior durante la noche. La solución/suspensión de dapagliflozina-HPC SSL se pulverizó sobre el HCl de metformina (incluido 0.5% de estearato de magnesio) en un lecho fluidizado Glatt GPCG3.

- 5 Los gránulos se mezclaron con celulosa microcristalina y almidón glicolato de sodio (SSG) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio durante 2 minutos. Los comprimidos se compactaron (herramientas de 8.5 x 17 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Korsch XL 100.

Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes:

Parámetro de proceso	Ejemplo 11
Granulación de lecho fluido	GPCG3
Temp. de entrada de aire (°C)	60
Índice de pulverización (g/ml)	20
Presión de aire de atomizador (bar)	2.5
Compactación	Korsch XL 100
Herramientas activas	3/10
Velocidad de compresión (rpm)	20
Fuerza de compactación (kN)	aprox. 23

10

### Ejemplo 12

La composición era la siguiente.

Materia prima	Propósito	Mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	1000	70.7
Dapagliflozina (PG solvato)	API	3.075	0.2
HPC SSL	Aglutinante	113	8.0
MCC PH102	Adyuvante de compresión	177	12.5
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	113	8.0
Estearato de magnesio	Lubricante	9	0.6

## ES 2 693 686 T3

Tamaño del lote 27.4 kg.

5 La hidroxipropilcelulosa SSL (HPC SSL) (6.861 kg) se dispersó en agua (23.0 kg) a 50°C. A medida que la temperatura descendía por debajo del punto de nube, el HPC se disolvió (aproximadamente 3 h). Se añadió dapagliflozina (0.186 kg) a la solución de HPC a 30°C y se disolvió durante aproximadamente 2.5 h. El líquido se preparó en un recipiente con camisa y el tiempo de preparación fue en total inferior a 6 h. El líquido se dejó durante una noche y se usó como líquido de granulación al día siguiente. La solución de dapagliflozina-HPC SSL-agua (12.16 kg) se roció sobre HCl metformina (que incluye estearato de magnesio al 0.5%) (24.571 kg) en un lecho fluidizado Glatt GPCG30. Los gránulos se molieron (1.14 mm) (25.0 kg) y se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102) (3.944 kg) y almidón glicolato de sodio (SSG) (2.525 kg) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio (0.079 kg) durante 2 minutos. Los comprimidos se compactaron (herramientas 10.5 x 21.5 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Fette 1200. Algunos de los comprimidos (1.201 kg) se recubrieron en una bandeja de recubrimiento de comprimidos perforada. La solución de recubrimiento de película consistió en Opadry® II naranja y agua con un contenido seco de 20.0%. Se utilizaron 216 g de solución de recubrimiento y el aumento de peso fue de 3.5%.

Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes:

Parámetro de proceso	Ejemplo 12
Granulación de lecho fluido	GPCG30
Temp. de entrada de aire (°C)	65
Índice de pulverización (g/min)	160
Presión de aire de atomizador (bar)	3.7
Compactación	Fette 1200
Herramientas activas	20/20
Velocidad de compresión (rpm)	45
Fuerza de precompactación (kN)	aprox. 9
Fuerza de compactación (kN)	aprox. 42

Los perfiles de disolución para dapagliflozina y metformina fueron los siguientes (n=6):

	% de Disol.				
	10 min	20 min	30 min	45 min	75 min
Dapagliflozina	38	78	96	99	99
Metformina	41	80	97	100	100

Ejemplo 13

20 Tamaño del lote: 27.4 kg.

Se dispersó hidroxipropilcelulosa SSL (HPC SSL) (6.861 kg) en agua (23.0 kg) a 55°C. A medida que la temperatura disminuía por debajo del punto de nube, el HPC se disolvió (aproximadamente 1 hora). Se añadió dapagliflozina (0.186 kg) a la solución de HPC a 40°C y se disolvió durante aproximadamente 3.5 h. El líquido se preparó en un recipiente con camisa y el tiempo de preparación fue en total inferior a 5 h. El líquido se dejó durante una noche y se usó como líquido de granulación al día siguiente. La solución de dapagliflozina-HPC SSL-agua (12.2 kg) se pulverizó sobre HCl

25

## ES 2 693 686 T3

5 metformina (incluido 0.5% de estearato de magnesio) (24.571 kg) en un lecho fluidizado Glatt GPCG30. Los gránulos se molieron (1.14 mm) (25.0 kg) y se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102) (3.944 kg) y almidón glicolato de sodio (SSG) (2.524 kg) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio (0.079 kg) durante 2 minutos. Los comprimidos se compactaron (herramientas 10.5 x 21.5 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Fette 1200. Algunos de los comprimidos (1.201 kg) se recubrieron en una bandeja de recubrimiento de comprimidos perforada. La solución de recubrimiento de película consistió en Opadry® II naranja y agua con un contenido seco de 20.0%. Se utilizaron 216 g de solución de recubrimiento y el aumento de peso fue de 3.2%.

La composición era la siguiente:

10

Materia prima	Propósito	Mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	1000	70.7
Dapagliflozina (PG solvato)	API	3.075	0.2
HPC SSL	Aglutinante	113	8.0
MCC PH102	Adyuvante de compresión	177	12.5
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	113	8.0
Estearato de magnesio	Lubricante	9	0.6

Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes.

Parámetro de proceso	Ejemplo 13
Granulación de lecho fluido	GPCG30
Temp. de entrada de aire (°C)	65
Índice de pulverización (g/min)	160 - 170
Presión de aire de atomizador (bar)	3.7
Compactación	Fette 1200
Herramientas activas	20/20
Velocidad de compresión (rpm)	45
Fuerza de precompactación (kN)	aprox. 9
Fuerza de compactación (kN)	aprox. 42

15 Los perfiles de disolución para dapagliflozina y metformina fueron los siguientes (n=6):

## ES 2 693 686 T3

	% de Disolución 10 min	% de Disolución 20 min	% de Disolución 30 min	% de Disolución 45 min	% de Disolución 75 min
Dapagliflozina	37	77	95	97	97
Metformina	41	81	98	100	100

### Ejemplo 14

Tamaño del lote: 2.2 kg.

- 5 La dapagliflozina (12.07 g) se dispersó en agua (1487.19 g) a 46°C inmediatamente seguido de la adición de hidroxipropilcelulosa SSL (HPC SSL) (444.20 g). La mezcla se agitó con un mezclador de rayos durante 30 min. La temperatura se mantuvo a 46°C. Después de 30 minutos, el calentamiento se apagó y la agitación se redujo y unos pocos minutos después se apagó. La mezcla se enfrió en un baño de agua y, a medida que la temperatura disminuyó por debajo del punto de niebla, se disolvió el HPC. El tiempo de preparación fue en total inferior a 3 h y el líquido de granulación se usó para la granulación inmediatamente. La solución de dapagliflozina-HPC SSL-agua (971.83 g) se
- 10 roció sobre HCl metformina (que incluye 0.5% de estearato de magnesio) (1971.9 g) en un lecho fluidizado Glatt GPCG3. Los gránulos (770.03 g) se mezclaron con celulosa microcristalina (MCC PH102) (121.43 g) y almidón glicolato de sodio (SSG) (77.28 g) durante 5 minutos. La mezcla primaria se mezcló finalmente con estearato de magnesio (2.43 g) durante 2 minutos. Los comprimidos se compactaron (herramientas 10.5 x 21.5 mm) utilizando una prensa de comprimidos rotativa Korsch XL 100.
- 15 La composición era la siguiente.

Materia prima	Propósito	Mg/comprimido	% de composición
HCl metformina	API	1000	70.7
Dapagliflozina (PG solvato)	API	3.075	0.2
HPC SSL	Aglutinante	113	8.0
MCC PH102	Adyuvante de compresión	177	12.5
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	113	8.0
Estearato de magnesio	Lubricante	9	0.6

Los parámetros de procesamiento fueron los siguientes.

Parámetro de proceso	Ejemplo 14
Granulación de lecho fluido	GPCG3
Temp. de entrada de aire (°C)	65
Índice de pulverización (g/min)	20
Presión de aire de atomizador (bar)	2.5
Compactación	Korsch XL100

## ES 2 693 686 T3

Parámetro de proceso	Ejemplo 14
Granulación de lecho fluido	GPCG3
Herramientas activas	2/8
Velocidad de compresión (rpm)	20
Fuerza de compactación (kN)	aprox. 36

El perfil de disolución de dapagliflozina en los Ejemplos 1 a 14 se ilustra en la Figura 2.

Mediciones de uniformidad de contenido (CU):

5 La CU se midió mediante uno de los dos métodos siguientes, como se especifica para cada ejemplo en la Tabla 1, indicando aquellos en los que se utilizó la prueba de infinito (2):

1. Cada uno de varios comprimidos (6-10 unidades) se disolvió en un matraz separado y se analizó utilizando HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento). La desviación estándar relativa en porcentaje (% RSD) se calculó sobre los resultados obtenidos. o

10 2. Después de haber completado las mediciones de disolución (3-6 unidades) como se describe a continuación, la velocidad de agitación de la paleta se incrementó a 250 rpm en cada recipiente durante 15 minutos (pruebas de infinito). Después de 15 minutos, se extrajo una muestra de cada recipiente y se analizó mediante HPLC. La desviación estándar relativa en porcentaje (% RSD) se calculó sobre los resultados obtenidos.

El criterio de aceptación se estableció en % RSD menor o igual al 6% de la cantidad objetivo de activo por tableta.

15 Mediciones de resistencia a la tracción (TS): la resistencia a la compresión de los comprimidos se determinó mediante el método de compresión diametral utilizando un equipo Holland C50. La resistencia al aplastamiento se dividió luego por el área de ruptura del comprimido para obtener el valor TS.

Mediciones de desintegración: la desintegración de los comprimidos se realizó de acuerdo con la USP. Cada comprimido se colocó en un tubo de una canasta. Se utilizó un vaso de precipitados de 1000 ml con agua a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

20 Mediciones de disolución: la disolución de la API se analizó mediante un método USP II (paleta). Cada comprimido se colocó en 1000 ml de tampón fosfato pH 6.8 a  $37^\circ\text{C}$  y velocidad de paleta de 75 rpm.

Tabla 1. Uniformidad de contenido, resistencia a la tracción y desintegración para los Ejemplos 1-14.

Ejemplo	Uniformidad de contenido de Dapa (% RSD, n=comprimidos probados)	Resistencia a la tracción (MPa, CP <sup>a</sup> )	Tiempo de desintegración (Minutos, n=comprimidos probados)
1	NA	2.03, 255	aprox. 15 <sup>c</sup> , n=3
2	1.0, n=10	1.92, 246	15-16, n=3
3	0.6, n=3 <sup>b</sup>	1.96, 204	16, n=3
4	0.5, n=3 <sup>b</sup>	2.31, 204	17-18, n=6
5	0.8, n=3 <sup>b</sup>	2.13, 204	15-17, n=6
6	1.6, n=3 <sup>b</sup>	2.27, 199	13-15, n=6
7	0.5, n=3 <sup>b</sup>	2.02, 201	10-11, n=6

## ES 2 693 686 T3

Ejemplo	Uniformidad de contenido de Dapa (% RSD, n=comprimidos probados)	Resistencia a la tracción (MPa, CP <sup>a</sup> )	Tiempo de desintegración (Minutos, n=comprimidos probados)
8	0.6, n=3 <sup>b</sup>	1.96, 209	12-13, n=6
9	0.5, n=3 <sup>b</sup>	1.87, 193	aprox. 12, n=3
10	7.6, n=6 <sup>b</sup>	1.44, 202	11-12, n=3
11	0.7, n=3 <sup>b</sup>	1.80, 205	7-8, n=6
12	0.7, n=10	1.97, 231	aprox. 17 <sup>c</sup> , n=3
13	0.6, n=10	1.87, 231	aprox. 16 <sup>c</sup> , n=3
14	0.5, n=5 <sup>b</sup>	2.18, 200	aprox. 17, n=6
<sup>a</sup> CP = Proceso de Compactación (MPa); <sup>b</sup> Pruebas de Infinito; <sup>c</sup> Comprimidos recubiertos			

Estos resultados demuestran la uniformidad de contenido y la resistencia a la tracción mejoradas de los Ejemplos 1-9 y 11-14 con respecto al Ejemplo comparativo 10.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de liberación inmediata en forma de comprimido, granulación de acumulación o cápsula que comprende: (1) un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); (2) clorhidrato de metformina; hidroxipropilcelulosa como aglutinante; celulosa microcristalina como carga; almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa, baja sustituida como desintegrante; y estearato de magnesio como lubricante.
2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de un comprimido opcionalmente recubierto.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de granulación acumulada.
4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una cápsula.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la formulación es 0.1-2% de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); Clorhidrato de metformina al 55-85%; 1-15% de hidroxipropilcelulosa; celulosa microcristalina al 2-25%; 1-12% de almidón glicolato de sodio o hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y 0.25-5% de estearato de magnesio.
6. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la formulación es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; clorhidrato de metformina al 60-80%; hidroxipropilcelulosa al 1-10%; celulosa microcristalina al 2-25%; almidón glicolato de sodio al 4-10% o hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y estearato de magnesio al 0.25-2.5%.
7. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la formulación es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25-0.8%; clorhidrato de metformina al 62-77%; hidroxipropilcelulosa al 3-10%; celulosa microcristalina al 5-21%; almidón glicolato de sodio al 5-9% o 5-8% de hidroxipropilcelulosa, baja sustituida; y estearato de magnesio al 0.6-1.4%.
8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la formulación es:
  - (A) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; clorhidrato de metformina al 70.5%; hidroxipropilcelulosa al 8%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%;
  - (B) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25%; clorhidrato de metformina al 71%; hidroxipropilcelulosa al 8%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%;
  - (C) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; clorhidrato de metformina al 61.5%; hidroxipropilcelulosa al 8%; Celulosa microcristalina al 21%; almidón glicolato de sodio al 8.5%; y estearato de magnesio al 1.4%;
  - (D) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; clorhidrato de metformina al 72%; hidroxipropilcelulosa al 9%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 5%; y estearato de magnesio al 1%;
  - (E) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; clorhidrato de metformina al 70.5%; hidroxipropilcelulosa al 5.5%; celulosa microcristalina al 20.5%; almidón glicolato de sodio al 5%; y estearato de magnesio al 1%;
  - (F) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; clorhidrato de metformina al 75.5%; hidroxipropilcelulosa al 6%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 5%; y estearato de magnesio al 0.6%;
  - (G) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; clorhidrato de metformina al 77%; hidroxipropil celulosa al 10%; celulosa microcristalina al 5%; almidón glicolato de sodio al 7.5%; y estearato de magnesio al 0.6%;
  - (H) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.8%; 69% de clorhidrato de metformina; 3% de hidroxipropilcelulosa; celulosa microcristalina al 20%; hidroxipropilcelulosa al 6.5%, baja sustituida; y estearato de magnesio al 0.8%;
  - (I) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; clorhidrato de metformina al 68%; hidroxipropil celulosa al 2.6%; celulosa microcristalina al 20%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%; o

(J) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.2%; clorhidrato de metformina al 70.7%; hidroxipropilcelulosa al 8%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%.

5 9. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la formulación es un comprimido y hay un recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco, o un recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco y dióxido de hierro amarillo.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el inhibidor de SGLT2 es 2.5 mg de dapagliflozina o 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y la metformina es 500 mg de clorhidrato de metformina.

10 11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además 19 mg de hidroxipropilcelulosa; 150 mg de celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio 60 mg; y 4.5 mg de estearato de magnesio.

15 12. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el inhibidor de SGLT2 es 2.5 mg de dapagliflozina o 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S), y la metformina es 850 mg de clorhidrato de metformina.

13. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además 96 mg de hidroxipropilcelulosa; 150 mg de celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio 96 mg; y 7 mg de estearato de magnesio.

20 14. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la forma es un comprimido y hay un recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco.

15. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el inhibidor de SGLT2 es 5 mg de dapagliflozina o 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y la metformina es 850 mg de clorhidrato de metformina.

25 16. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además 97 mg de hidroxipropilcelulosa; 151 mg de celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio 97 mg; y 7 mg de estearato de magnesio.

17. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el inhibidor de SGLT2 es 2.5 mg de dapagliflozina o 3.08 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) y la metformina es 1000 mg de clorhidrato de metformina.

30 18. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además 113 mg de hidroxipropilcelulosa; 177 mg de celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio 113 mg; y 9 mg de estearato de magnesio.

35 19. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el inhibidor de SGLT2 es 5 mg de dapagliflozina o 6.15 mg de hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S), la metformina es 1000 mg de clorhidrato de metformina.

20. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende además 114 mg de hidroxipropilcelulosa; 177 mg de celulosa microcristalina; almidón glicolato de sodio 114 mg; y 9 mg de estearato de magnesio.

40 21. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la forma es un comprimido y hay un recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco y dióxido de hierro amarillo.

45 22. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de SGLT2 que es diabetes (que incluye diabetes tipo I y tipo II), tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a la insulina, nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis o hipertensión en un mamífero.

23. La formulación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el trastorno es diabetes de tipo II y el mamífero es un ser humano.

50 24. Un método para preparar una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende: (1) un inhibidor de SGLT2 seleccionado de dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S); (2) metformina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) opcionalmente un recubrimiento; el método que comprende:

(a) disolver un aglutinante en agua;

- (b) agregar el inhibidor de SGLT2 al aglutinante y el agua para obtener una solución de inhibidor-aglutinante-agua de SGLT2 o una suspensión de inhibidor-aglutinante-agua de SGLT2;
- (c) pulverizar la solución o suspensión de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2 sobre metformina en un lecho fluidizado, realizando así una granulación en lecho fluido para obtener gránulos;
- 5 (d) moler los gránulos;
- (e) mezclar los gránulos con una carga y un desintegrante;
- (f) mezcla adicional con un lubricante para obtener una mezcla final;
- (g) comprimir la mezcla final en comprimidos; y
- (h) recubrir opcionalmente los comprimidos.
- 10 25. El método de la reivindicación 24, en el que el aglutinante se disuelve primero en agua para obtener una solución aglutinante, y la dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) se agrega a la solución aglutinante para formar la solución de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2 o una suspensión de inhibidor-aglutinante-agua SGLT2.
- 15 26. El método de la reivindicación 24 o la reivindicación 25, en el que la formulación farmacéutica es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25-0.8%; clorhidrato de metformina al 62-77%; hidroxipropilcelulosa al 3-10%; celulosa microcristalina al 5-21%; almidón glicolato de sodio al 5-9%; y estearato de magnesio al 0.6-1.4%.
27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en el que
- en la etapa (a), el aglutinante es hidroxipropilcelulosa SSL;
- en la etapa (e), la carga es celulosa microcristalina y el desintegrante es almidón glicolato de sodio; y
- en la etapa (f), el lubricante es estearato de magnesio.
- 20 28. El método de la reivindicación 27, en el que la formulación farmacéutica es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; clorhidrato de metformina al 60-80%; hidroxipropilcelulosa al 1-10%; celulosa microcristalina al 2-25%; almidón glicolato de sodio al 4-10% o hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y estearato de magnesio al 0.25-2.5%.
29. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en el que
- 25 en la etapa (a), el aglutinante es hidroxipropilcelulosa SSL; y
- en las etapas (a) y (b), la hidroxipropilcelulosa SSL y parte o la totalidad de la dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) se agregan al agua simultáneamente.
- 30 30. El método de la reivindicación 29, en el que la formulación farmacéutica es dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; clorhidrato de metformina al 60-80%; hidroxipropilcelulosa al 1-10%; celulosa microcristalina al 2-25%; almidón glicolato de sodio al 4-10% o hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y estearato de magnesio al 0.25-2.5%.
31. Un comprimido recubierto que comprende (1) un núcleo de comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5-8, 10-13 y 15-20; (2) un primer recubrimiento que comprende opcionalmente saxagliptina; (3) un segundo recubrimiento que comprende opcionalmente saxagliptina; y (4) opcionalmente un tercer recubrimiento.
- 35 32. El núcleo de comprimido recubierto de acuerdo con la reivindicación 31, en el que (2) el primer recubrimiento comprende un polímero a base de alcohol polivinílico; (3) el segundo recubrimiento comprende saxagliptina y un polímero a base de alcohol polivinílico; (4) y el tercer recubrimiento comprende un polímero a base de alcohol polivinílico.
33. El núcleo de comprimido recubierto de acuerdo con la reivindicación 32, en el que
- 40 (1) el núcleo del comprimido comprende dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.1-1%; clorhidrato de metformina al 60-80%; hidroxipropilcelulosa al 1-10%; celulosa microcristalina al 2-25%; almidón glicolato de sodio al 4-10% o hidroxipropilcelulosa al 3-10%, baja sustituida; y estearato de magnesio al 0.25-2.5%;
- (2) un primer recubrimiento que comprende una composición que consiste en alcohol polivinílico al 40%, polietilenglicol al 20%, talco al 15% y dióxido de titanio al 25%; (3) un segundo recubrimiento que comprende saxagliptina y una
- 45 composición que consiste en alcohol polivinílico al 40%, polietilenglicol al 20%, talco al 15% y dióxido de titanio al 25%; y (4) un tercer recubrimiento que comprende una composición que consiste en alcohol polivinílico al 40%, polietilenglicol al 20%, talco al 15% y dióxido de titanio al 25%.

34. El núcleo de comprimido recubierto de acuerdo con la reivindicación 33, en el que

(1) el núcleo del comprimido comprende:

- 5 (A) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; clorhidrato de metformina al 70.5%; hidroxipropilcelulosa al 8%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%;
- (B) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.25%; clorhidrato de metformina al 71%; hidroxipropilcelulosa al 8%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%;
- 10 (C) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; clorhidrato de metformina al 61.5%; hidroxipropilcelulosa al 8%; celulosa microcristalina al 21%; almidón glicolato de sodio al 8.5%; y estearato de magnesio al 1.4%;
- (D) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; clorhidrato de metformina al 72%; hidroxipropilcelulosa al 9%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 5%; y estearato de magnesio al 1%;
- 15 (E) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; clorhidrato de metformina al 70.5%; hidroxipropilcelulosa al 5.5%; aproximadamente celulosa microcristalina al 20.5%; aproximadamente 5% de almidón glicolato de sodio; y aproximadamente estearato de magnesio al 1%;
- (F) aproximadamente dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; aproximadamente 75.5% de clorhidrato de metformina; aproximadamente hidroxipropilcelulosa al 6%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 5%; y estearato de magnesio al 0.6%;
- 20 (G) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.5%; clorhidrato de metformina al 77%; hidroxipropil celulosa al 10%; Celulosa microcristalina al 5%; almidón glicolato de sodio al 7.5%; y estearato de magnesio al 0.6%;
- (H) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.8%; 69% de clorhidrato de metformina; 3% de hidroxipropilcelulosa; celulosa microcristalina al 20%; hidroxipropilcelulosa al 6.5%, baja sustituida; y estearato de magnesio al 0.8%;
- 25 (I) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.4%; clorhidrato de metformina al 68%; hidroxipropil celulosa al 2.6%; celulosa microcristalina al 20%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%; o
- 30 (J) dapagliflozina e hidrato de propilenglicol de dapagliflozina (S) al 0.2%; clorhidrato de metformina al 70.7%; hidroxipropilcelulosa al 8%; celulosa microcristalina al 12.5%; almidón glicolato de sodio al 8%; y estearato de magnesio al 0.6%; y

35 (2) un primer recubrimiento que comprende una composición que consiste en alcohol polivinílico al 40%, polietilenglicol al 20%, talco al 15% y dióxido de titanio al 25%; (3) un segundo recubrimiento que comprende saxagliptina y una composición que consiste en alcohol polivinílico al 40%, polietilenglicol al 20%, talco al 15% y dióxido de titanio al 25%; y (4) un tercer recubrimiento que comprende una composición que consiste en alcohol polivinílico al 40%, polietilenglicol al 20%, talco al 15% y dióxido de titanio al 25%.

40 35. Una combinación farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 y un antidiabético, en donde el antidiabético es un agonista de sulfonilurea, tiazolidindiona, alfa glucosidasa, meglitinida, péptido similar a glucagón (GLP), agonista de insulina, amilina inhibidor de la fructosa 1,6-bis fosfatasa, secretagogo de insulina, sensibilizador de insulina, activador de glucocinasa, antagonista de glucocorticoides, activador de AMP quinasa, moduladores de la vía de incretina como secretagogo de incretina, imitina de incretina, potenciador de incretina, secuestrador de ácido biliar o agonista del ácido biliar como el agonista TGR5, el agonista del receptor de dopamina, el inhibidor de la aldosa reductasa, el agonista PPAR $\gamma$ , el agonista PPAR $\alpha$ , el antagonista o agonista PPAR $\delta$ , el inhibidor dual PPAR $\alpha/\gamma$ , el inhibidor 11- $\beta$ -HSD-1, el inhibidor dipeptidilo peptidasa IV (DPP4) diferente de saxagliptina, Inhibidor de SGLT2 distinto de dapagliflozina, péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), agonista de GLP-1 o inhibidor de PTP-1B.

45

50 36. Una combinación farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 y un agente de pérdida de peso, en donde el agente de pérdida de peso es sibutramina, un antagonista de CB1, un agonista de 5HT2C, un antagonista de MCHR1, Orlistat, un tironimético, un mimético de amilina, o un antagonista de la grelina.

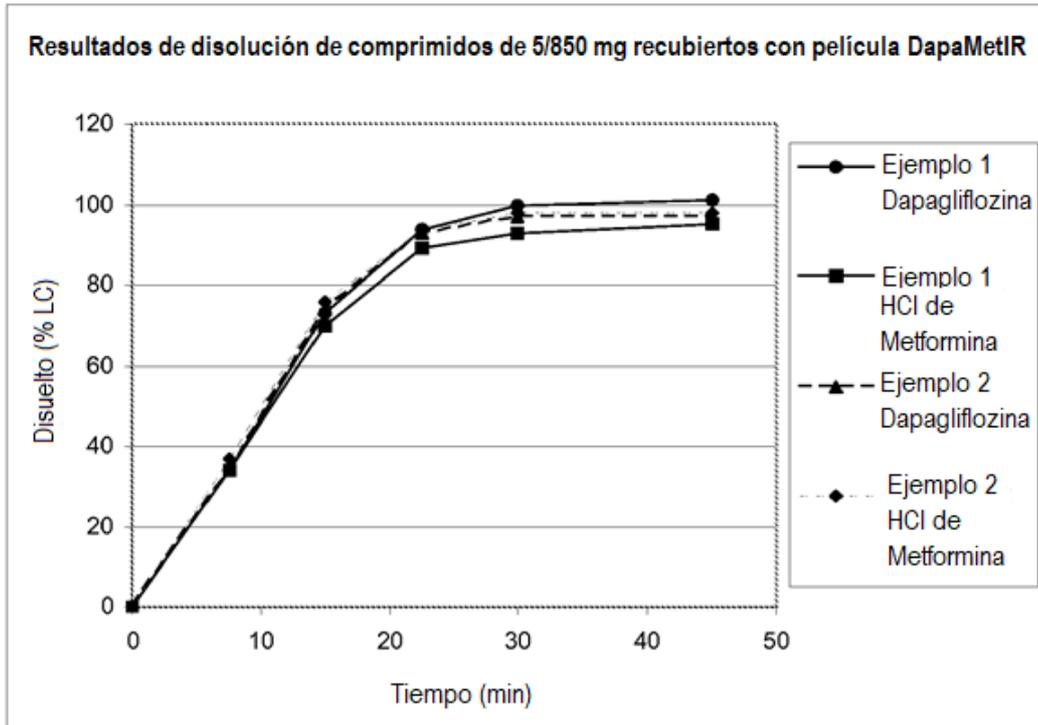


Figura 1

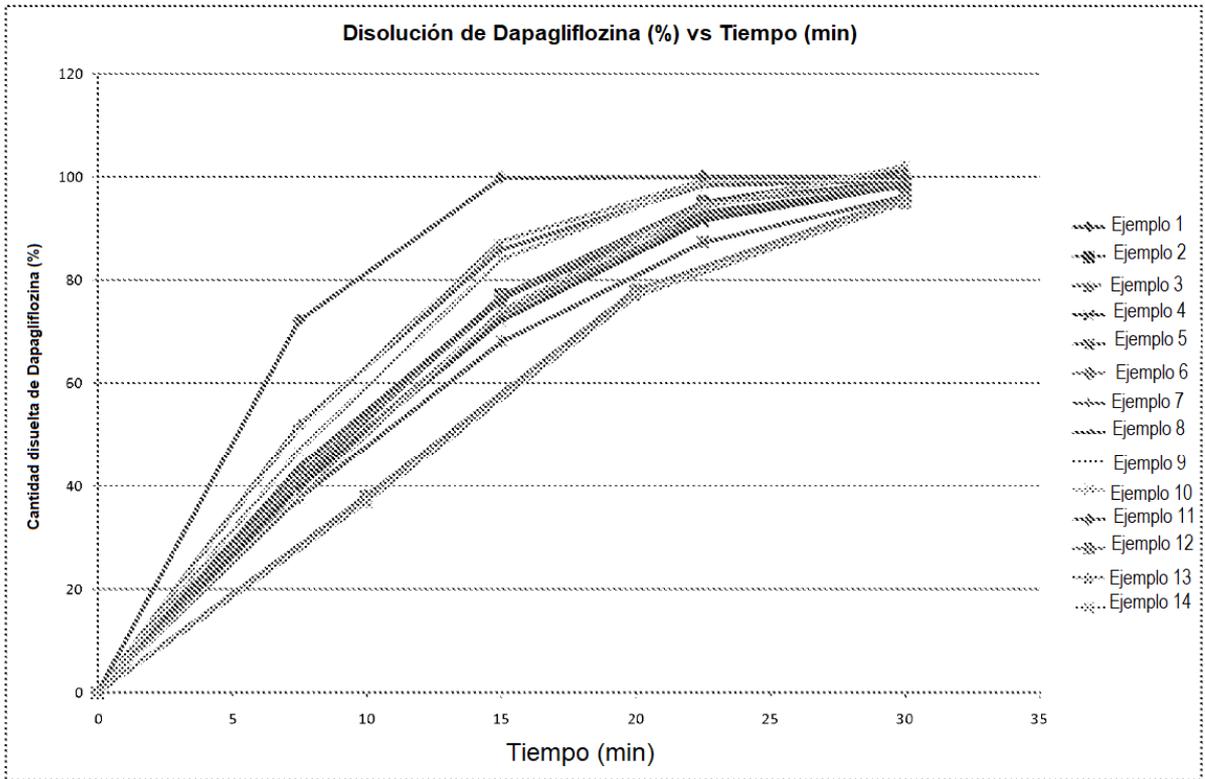


Figura 2

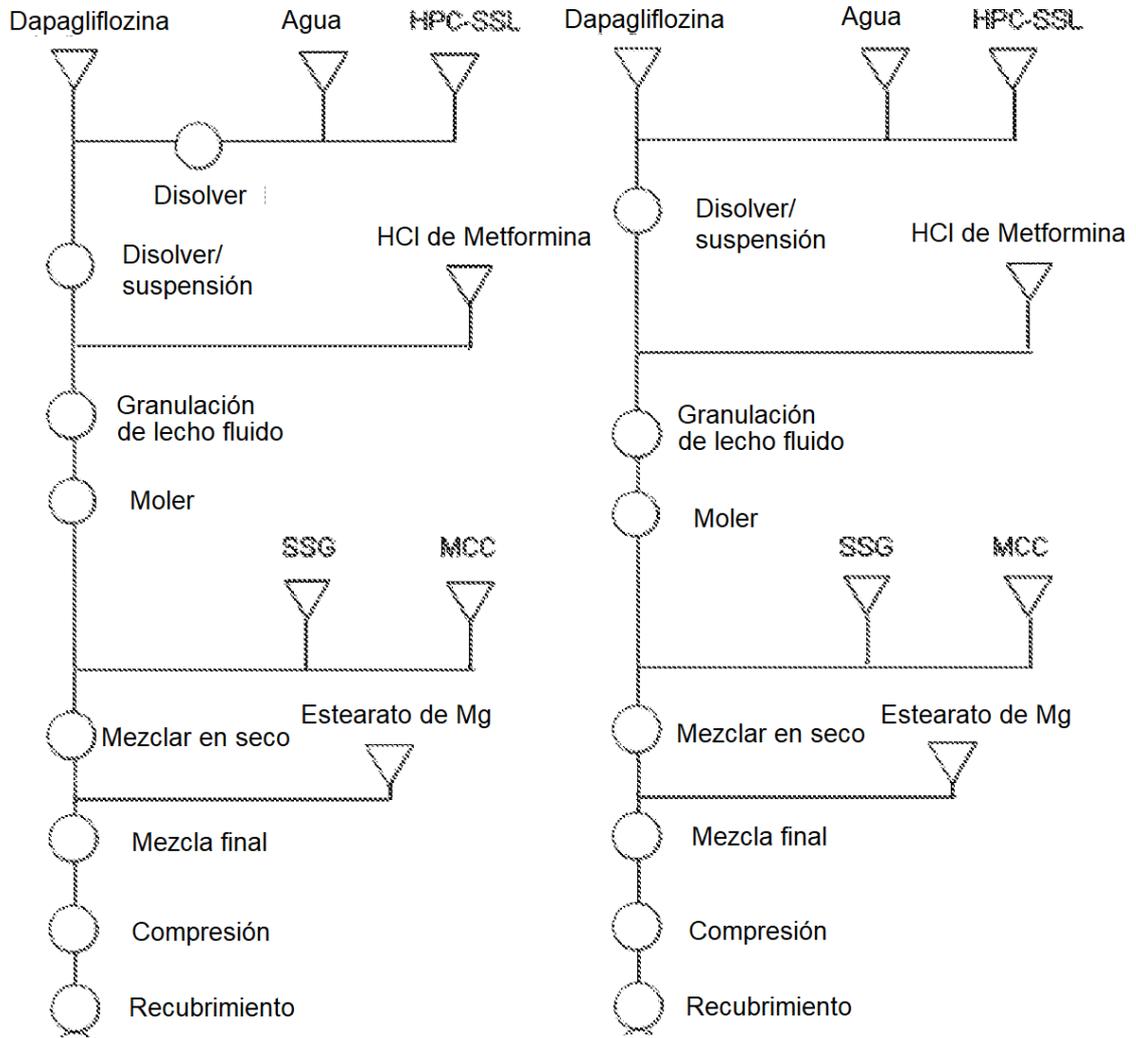


Figura 3