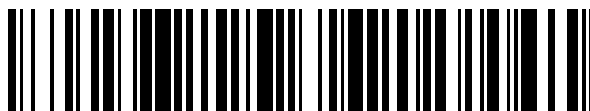


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 682**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2008 PCT/US2008/057888**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2008 WO08116179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2008 E 08732695 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 2139494**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen hidrato de dapagliflozina propilenglicol**

30 Prioridad:

22.03.2007 US 896286 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2020

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BINDRA, DILBIR S.;
DALI, MANDAR V.;
PARAB, PRAKASH V.;
PATEL, JATIN M.;
TAO, LI;
TEJWANI, RAVINDRA W.;
VATSARAJ, NIPA y
WU, YONGMEI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 791 682 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 farmacéuticas que contienen hidrato de dapagliflozina propilenglicol

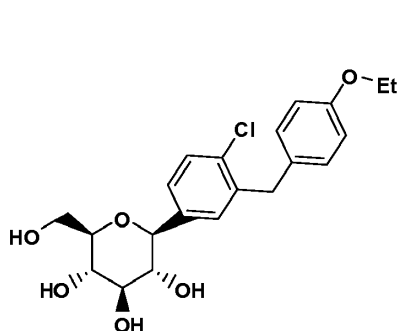
Campo de la invención

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación inmediata en forma de una granulación de reserva para cargar en cápsulas o tabletas formadoras, o en forma de una cápsula o tableta que contiene la granulación de reserva, que contiene el hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

Antecedentes de la invención

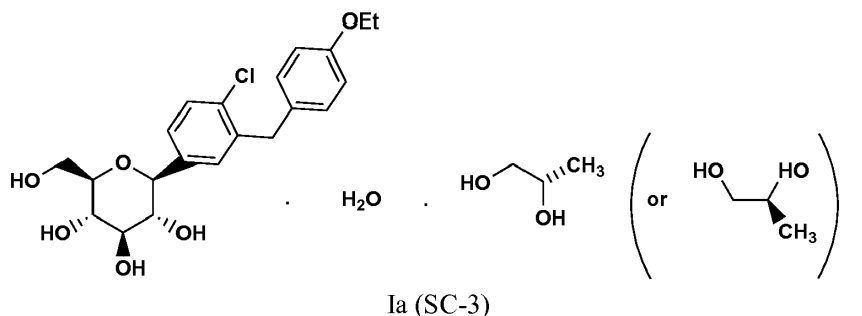
Al menos 171 millones de personas en todo el mundo sufren de diabetes tipo II (NIDDM), que se caracteriza por hiperglucemia debido a la producción excesiva de glucosa hepática y la resistencia periférica a la insulina. Se considera que la hiperglucemia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones diabéticas, y es probable que contribuya directamente al deterioro de la secreción de insulina que se observa en la NIDDM avanzada. Por lo tanto, el control constante de los niveles de glucosa en plasma en pacientes con NIDDM puede compensar el desarrollo de complicaciones diabéticas y la falla de las células beta observadas en la enfermedad avanzada. La glucosa plasmática normalmente se filtra en el riñón en el glomérulo y se reabsorbe activamente en el túbulo proximal. El SGLT2 parece ser el principal transportador responsable de la recaptación de glucosa en este sitio. Se espera que un inhibidor selectivo del transportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 en el riñón normalice los niveles de glucosa en plasma al aumentar la excreción de glucosa en la orina, mejorando así la sensibilidad a la insulina y retrasando el desarrollo de complicaciones diabéticas.

El compuesto de la estructura (I)

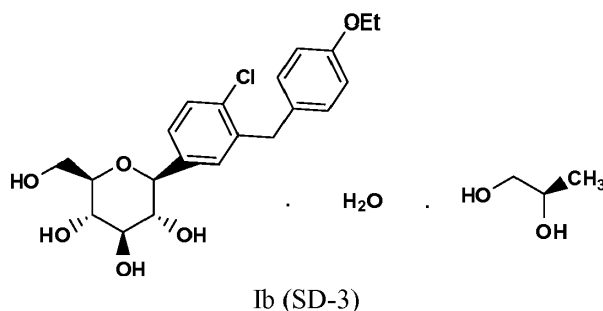


o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (en adelante dapagliflozina), un inhibidor de SGLT2 oralmente activo, se divulga en la Patente U.S. No. 6,515,117.

La Solicitud U.S. No. de serie 11/765,481 presentada el 28 de junio de 2007, publicada como US 2008-0004336 A1 divulga la dapagliflozina en forma de su hidrato de (S)-propilenglicol ((S)-PG) y su hidrato de (R)-propilenglicol ((R)-PG). El hidrato de (S)-propilenglicol se conoce como forma SC-3 y tiene la estructura mostrada como (Ia).



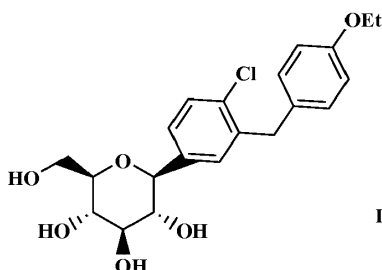
El hidrato de (R)-propilenglicol se denomina como forma SD-3 y tiene la estructura mostrada como (Ib).



Los métodos para preparar el hidrato de (S)-PG y el hidrato de dapagliflozina (R)-PG se proporcionan en la Solicitud U.S. No. de serie 11/765,481 presentada el 28 de junio de 2007, publicada como US 2008-0004336 A1.

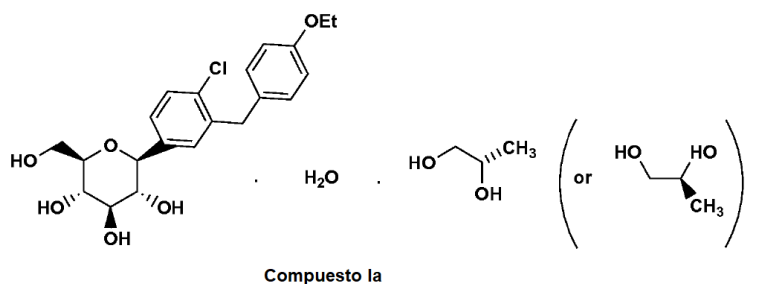
Breve descripción de la invención.

- 5 De acuerdo con la presente divulgación, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que pueden estar en forma de una formulación de cápsula o formulación de tableta, para uso oral, diseñadas para liberación inmediata, e incluyen como medicamento dapagliflozina que tiene la estructura (I)



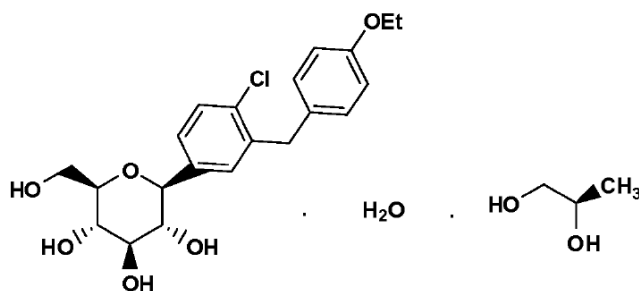
- 10 o una sal, solvato, solvato mixto o complejo farmacéuticamente aceptable del mismo (que se describe en la Patente U.S. No. 6,515,117) y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

La preparación de dapagliflozina en forma de su hidrato de (S)-propilenglicol ((S)-PG) (SC-3) que se muestra como Compuesto (Ia)



- 15 se divulga en la Solicitud U.S. No. de serie 11/765,481, presentada el 28 de junio de 2007, la Publicación U.S. No. 2008-0004336 A1, y la Solicitud provisional No. 60/817,118, presentada el 28 de junio de 2006.

La preparación de dapagliflozina en forma de su hidrato de (R)-propilenglicol ((R)-PG) (SD-3), que se muestra como Compuesto (Ib)



Compuesto Ib

se divulga en la Solicitud U.S. No. de serie 11/765,481, presentada el 28 de junio de 2007, la Publicación U.S. No. 2008-0004336 A1, y la Solicitud provisional No. 60/817,118, presentada el 28 de junio de 2006.

En este documento se describen formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata en forma de una granulación de reserva (por ejemplo, gránulos, perlas y/o perletas), para cargar en cápsulas o formar en tabletas, que comprende

a) dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol;

b) uno o más agentes de carga;

c) Opcionalmente uno o más aglutinantes;

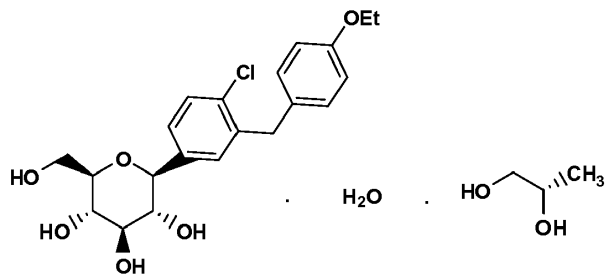
d) opcionalmente uno o más desintegrantes;

e) opcionalmente uno o más deslizantes y/o antiadherentes; y

f) opcionalmente uno o más lubricantes.

De acuerdo con la invención, se proporciona una formulación farmacéutica de liberación inmediata en forma de una granulación de reserva para cargar en cápsulas o tabletas formadoras, o en forma de una cápsula o tableta que contiene la granulación de reserva, comprendiendo la granulación de reserva:

a) hidrato de dapagliflozina propilenglicol que tiene la fórmula



b) uno o más agentes de carga;

c) uno o más aglutinantes;

d) uno o más desintegrantes;

e) opcionalmente uno o más deslizantes y/o antiadherentes; y

f) opcionalmente uno o más lubricantes.

La granulación de reserva comprende hidrato de (S) dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes de carga. Los agentes de carga adecuados incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina y/o lactosa, así como otros proporcionados aquí y conocidos en la técnica. La granulación de reserva también comprende uno o más de los siguientes compuestos: (1) uno o más aglutinantes; (2) uno o más desintegrantes; (3) opcionalmente uno o más deslizantes y/o antiadherentes; y (4) opcionalmente uno o más lubricantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, almidón pregelatinizado, así como otros proporcionados aquí y conocidos en la técnica. Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, almidón glicolato de sodio, crospovidona y croscamelosa de sodio, así como otros proporcionados aquí y conocidos en la técnica. Los deslizantes y/o antiadherentes adecuados incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio y talco, así como otros proporcionados aquí y conocidos en la técnica. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, así como otros proporcionados aquí y conocidos en la técnica.

La granulación de reserva descrita anteriormente, y las cápsulas y tabletas que la contienen, se preparan mezclando en conjunto dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes de carga, en cualquier orden deseado, para formar la granulación de reserva; y llenar las cápsulas con o formando tabletas a partir de las cantidades deseadas de la granulación de reserva. Alternativamente, la granulación de reserva descrita se prepara mezclando juntos hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes de carga; y opcionalmente uno o más de los siguientes compuestos: aglutinantes; desintegrantes; deslizantes y/o antiadherentes; y lubricantes en cualquier orden deseado, para formar la granulación de reserva y llenar las cápsulas con o formar tabletas a partir de las cantidades deseadas de granulación de reserva.

Las tabletas descritas anteriormente se preparan comprimiendo la granulación de reserva en forma de tableta. Las tabletas descritas pueden prepararse comprimiendo la granulación de reserva que tiene uno o más aglutinantes. Las tabletas descritas pueden prepararse comprimiendo la granulación de reserva que contiene uno o más antiadherentes y/o deslizantes. Las tabletas descritas pueden prepararse comprimiendo la granulación de reserva que comprende uno o más de los siguientes compuestos: (1) uno o más aglutinantes; (2) uno o más desintegrantes; (3) uno o más deslizantes y/o antiadherentes; y (4) uno o más lubricantes.

Opcionalmente, las tabletas y/o cápsulas de la invención pueden incluir un recubrimiento protector externo que comprende un polímero de recubrimiento, tal como, por ejemplo, alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y/o un plastificante y colorantes opcionales. Otros componentes opcionales del recubrimiento protector externo incluyen antiadherentes y/o deslizantes y agentes opacificantes.

Las formulaciones farmacéuticas de hidrato de dapagliflozina propilenglicol de la invención, que incluyen la granulación de reserva, las cápsulas que las contienen, y las tabletas de la invención son útiles en el tratamiento de mamíferos, tales como humanos, perros y gatos, para enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2. Por lo tanto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas de hidrato de dapagliflozina propilenglicol para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2, por ejemplo, diabetes tipo I y tipo II; intolerancia a la glucosa; resistencia a la insulina; y complicaciones diabéticas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas; hiperglucemia hiperinsulinemia; hipercolesterolemia; dislipidemia; niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; obesidad; cicatrización de heridas; isquemia tisular; aterosclerosis; hipertensión; y Síndrome X o Síndrome Metabólico.

En una realización, la invención proporciona la formulación farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de la diabetes tipo II. En otra realización, la invención proporciona la formulación farmacéutica de la invención para uso en retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II.

También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento. También se describe un método para tratar la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica como se describe en el presente documento. También se describe un método para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento.

Otros agentes terapéuticos adecuados para la combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente asociados con la actividad de SGLT2 que incluyen: agentes antidiabéticos; agentes anti-hiperglucémicos; agentes hipolipidémicos o reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más de los siguientes: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos; agentes hipolipidémicos o reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

También se describe un método para tratar la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes antidiabéticos. También se describe un método para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes antidiabéticos. También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más de los siguientes: agentes anti-hiperglucémicos; agentes hipolipidémicos o reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata, que incluyen, entre otras, formulaciones de tabletas y cápsulas, que contienen el hidrato de (S)-propilenglicolhidrato dapagliflozina inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

Como se usa en el presente documento, el término "dapagliflozina" pretende significar la estructura mostrada como estructura I o Compuesto I. El término "hidrato de dapagliflozina propilenglicol" se refiere y abarca tanto el hidrato de (S)-propilenglicol dapagliflozina (estructura la o Compuesto la) e hidrato de dapagliflozina (R)-propilenglicol (estructura Ib o Compuesto Ib). Para evitar dudas, las reivindicaciones se refieren al hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol (estructura la o Compuesto la) como se usa en el presente documento, los términos "formulación farmacéutica", "formulación farmacéutica de la invención" y "formulación" se entiende que se refieren a formulaciones que contienen hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol. Asimismo, el término "medicamento" se entiende en la presente solicitud para referirse a hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol.

Como se usa en el presente documento, los términos "liberación inmediata" y "formulación farmacéutica de liberación inmediata" pretenden significar que las formulaciones farmacéuticas de la invención no se producen usando excipientes que interfieren con la absorción del ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol, cuando se administra a un mamífero o humano.

La formulación farmacéutica de la invención puede estar en forma de cápsula, tableta, perla, perleta, gránulo o píldora, todo lo anterior se denomina colectivamente formulaciones farmacéuticas y contiene medicamentos, a saber, hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol. En una realización, el medicamento es hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol. En una realización de la invención, la formulación farmacéutica de liberación inmediata de la invención está en forma de una granulación de reserva (por ejemplo, gránulos, perlas y/o perletas), para cargar en cápsulas o formar en tabletas.

Como se describe en el presente documento, la dapagliflozina o el hidrato de dapagliflozina propilenglicol está en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 70 % en peso de la granulación de reserva y preferiblemente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % en peso de la granulación de reserva.

La formulación farmacéutica como se describe en el presente documento puede incluir excipientes farmacéuticos como se describe en el presente documento para ayudar en la formación de una granulación de reserva adecuada en forma de gránulos, perlas o perletas para la carga de cápsulas y para tabletas de la invención. En una realización, la formulación farmacéutica está en forma de una cápsula o tableta que contiene una granulación de reserva que comprende

- a) hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol;
- b) al menos un agente de carga o relleno;
- c) al menos un aglutinante;
- d) al menos un desintegrante;
- e) opcionalmente al menos un deslizante y/o antiadherente; y
- f) opcionalmente al menos un lubricante.

En las realizaciones descritas de las formulaciones farmacéuticas de la invención, las cantidades de medicamento (hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol) y cada uno de los excipientes se expresan como un porcentaje en peso del peso total de la granulación de reserva, que es equivalente en medición al peso porcentual del peso total del relleno de la tableta o cápsula.

En una realización, el hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol está en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 70 % en peso de la granulación de reserva. El hidrato de dapagliflozina propilenglicol puede estar en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 30 % en peso de la granulación de reserva.

En una realización, el agente de carga o relleno está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 % en peso de la granulación de reserva. En otra realización, el agente de carga o relleno está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 10 % a aproximadamente 85 % en peso de la granulación de reserva.

En una realización, el aglutinante está presente en una cantidad dentro del rango de hasta aproximadamente el 20 % en peso de la granulación de reserva. En otra realización, el aglutinante está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de la granulación de reserva. En otra realización, el aglutinante está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 % en peso de la granulación de reserva.

En una realización, el desintegrante está presente en una cantidad dentro del rango de hasta aproximadamente el 20 % en peso de la granulación de reserva. En otra realización, el desintegrante está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 10 % en peso de la granulación de reserva.

- 5 En una realización, el deslizante y/o antiadherente, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0 % a aproximadamente 20 % en peso de la granulación de reserva. En otra realización, el deslizante y/o antiadherente, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso de la granulación de reserva.

- 10 En una realización, el lubricante, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0 % a aproximadamente 5 % en peso de la granulación de reserva. En otra realización, el lubricante, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 5 % en peso de la granulación de reserva. En otra realización, el lubricante, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.2 % a aproximadamente 2 % en peso de la granulación de reserva.

En una realización, la formulación farmacéutica está en forma de una cápsula o tableta que contiene una granulación de reserva que comprende

- 15 a) hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol;
b) al menos un agente de carga o relleno;
c) al menos un aglutinante;
d) al menos un desintegrante;
e) opcionalmente al menos un deslizante y/o antiadherente; y
20 f) opcionalmente al menos un lubricante.

en donde

- a) la dapagliflozina o el hidrato de dapagliflozina propilenglicol está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 70 % en peso;
25 b) el agente de carga o relleno está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 % en peso;
c) el aglutinante está presente en una cantidad de hasta 20 % en peso;
d) el desintegrante está presente en una cantidad de hasta 20 % en peso;
e) el deslizante y/o antiadherente, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de 0 % a 20 % en peso; y
30 f) el lubricante, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de 0 % a 5 % en peso, todo el % en peso anterior se basa en el peso de la granulación de reserva.

En una realización, la formulación farmacéutica está en forma de una cápsula o tableta que contiene una granulación de reserva que comprende

- a) hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol;
35 b) al menos un agente de carga o relleno;
c) al menos un aglutinante;
d) al menos un desintegrante;
e) opcionalmente al menos un deslizante y/o antiadherente; y
f) opcionalmente al menos un lubricante.

- 40 en donde

- a) la dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 30 % en peso
b) el agente de carga o relleno está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 10 % a aproximadamente 85 % en peso;

c) el aglutinante, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso;

d) el desintegrante, si está presente, está en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 10 % en peso;

5 e) el deslizante y/o antiadherente, si está presente, está en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso; y

f) el lubricante, si está presente, está en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.2 % a aproximadamente 2 % en peso, todo el % en peso anterior se basa en el peso de la granulación de reserva.

10 En una realización, el medicamento en las formulaciones farmacéuticas tiene 90 % de las partículas más pequeñas que 200 micrómetros. En otra realización, el medicamento tiene 90 % de sus partículas más pequeñas que 100 micrómetros. En otra realización, el medicamento tiene 90 % de sus partículas más pequeñas que 50 micrómetros. La dapagliflozina o el hidrato de dapagliflozina propilenglicol se pueden moler o micronizar según sea necesario para obtener las características mencionadas anteriormente.

15 Ejemplos de agentes de carga o relleno adecuados para uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina o celulosa de madera, lactosa, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol, fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato cálcico, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles y otros agentes de carga o relleno conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos. Varios tipos de celulosa microcristalina son adecuados para uso en las formulaciones descritas en el presente
20 documento, por ejemplo, celulosa microcristalina seleccionada del grupo que consiste en tipos Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301 y otros tipos de celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada. Varios tipos de lactosa son adecuados para uso en las formulaciones descritas aquí, por ejemplo, lactosa seleccionada del grupo que consiste en lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa Fast Flo, lactosa anhidra directamente compresible y lactosa monohidrato modificada. En una realización de la invención, el
25 agente de carga de la granulación de reserva es celulosa microcristalina y/o lactosa. La lactosa es particularmente útil para la formulación de tabletas.

Ejemplos de aglutinantes adecuados para uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, polivinilpirrolidona (PVP) (peso molecular típico que varía de aproximadamente 5,000 a aproximadamente 1,000,000, preferiblemente de
30 aproximadamente 40,000 a 50,000), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), lactosa, goma de acacia, etilcelulosa, acetato de celulosa, así como un aglutinante de cera como cera de carnauba, parafina, espermaceti, polietilenos o cera microcristalina, así como otros agentes aglutinantes convencionales y/o mezclas de dos o más de los mismos. En una realización de la invención, el agente aglutinante, si está presente, de la granulación de reserva es almidón pregelatinizado.

35 Ejemplos de desintegrantes adecuados para uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y otros desintegrantes conocidos. Varios tipos específicos de desintegrante son adecuados para uso en las formulaciones descritas aquí. Por ejemplo, se puede usar cualquier grado de crospovidona, incluida, por ejemplo, la crospovidona XL-10, e incluye miembros
40 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 de reserva es almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y/o crospovidona. En una realización, el desintegrante es almidón glicolato de sodio. En otra realización, el desintegrante es croscarmelosa de sodio y/o crospovidona, que son particularmente útiles para la formulación de tabletas. En una realización específica, el desintegrante es crospovidona XL-10 con
45 niveles de peróxido por debajo de 400 partes por millón (ppm). Estos materiales también se conocen como polvidona insoluble, PVP insoluble, PVP reticulado y PVPP. La crospovidona se puede sustituir con croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio o almidón pregelatinizado (a, por ejemplo, una concentración de 5-10 %).

Ejemplos de lubricantes adecuados para 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
50 fumarato de sodio laurel sulfato de sodio, palmitostearato de glicerilo, ácido palmítico, ácido mirístico y aceites y grasas vegetales hidrogenados, así como otros lubricantes conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos. En una realización, el lubricante, si está presente, de la granulación de reserva es estearato de magnesio.

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

En una realización de la granulación de reserva, el agente de carga es celulosa microcristalina y/o monohidrato de lactosa, el aglutinante, si está presente, es almidón pregelatinizado, el desintegrante, si está presente, es almidón

glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y/o crospovidona, el lubricante, si está presente, es estearato de magnesio y el deslizante y/o antiadherente, si está presente, es dióxido de silicio y/o talco.

En una realización, la tableta o cápsula tiene una capa externa protectora. La capa externa protectora de la tableta o cápsula, donde está presente, puede incluir de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 % de polímero con base en el peso de la capa de recubrimiento, y puede prepararse empleando procedimientos convencionales. En una realización, la capa externa de la tableta o cápsula incluye de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % de polímero con base en el peso de la capa de recubrimiento. La formulación puede contener al menos un polímero de capa de recubrimiento y un disolvente de recubrimiento, por ejemplo, agua, que se usa para procesar y eliminar por secado. 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. En una realización, el polímero de la capa de recubrimiento es PVA. En otra realización, el polímero de la capa de recubrimiento es hidroxipropilcelulosa. El uso de PVA permite una mejor definición del logotipo, adhesión de la película y facilita un recubrimiento más rápido del fármaco, 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, con base en el peso de la capa de recubrimiento. En una realización, el plastificante es de aproximadamente 15 % a aproximadamente 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 triaetilo, por ejemplo. En una realización, el plastificante es polietilenglicol de peso molecular de 200 a 20,000. En otra realización, el plastificante es polietilenglicol de peso molecular de 400 a 4,000. En otra realización, el plastificante es polietilenglicol de peso molecular 400.

En otra realización, el recubrimiento también puede incluir opcionalmente un antiadherente o deslizante tal como talco, sílica ahumada o estearato de magnesio, por ejemplo. En otra realización, el recubrimiento también puede incluir opcionalmente un agente opacificante, tal como dióxido de titanio, por ejemplo. En aún otra realización, la capa de recubrimiento también puede incluir opcionalmente uno o más colorantes, por ejemplo, colorantes basados en óxido de hierro. Ejemplos de material de recubrimiento disponible comercialmente incluyen Opadry® HP y Opadry® II blanco.

Las formulaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden comprender además antioxidantes y agentes quelantes. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden comprender hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo (PG), metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo, metabisulfito de potasio, EDTA disódico (ácido etilendiaminotetraacético), también conocido como edentato de disodio), EDTA, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido cítrico monohidratado y sulfito de sodio. En una realización, los compuestos anteriores se incluyen en las formulaciones farmacéuticas en cantidades en el rango de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 5 % p/p. En una realización específica, la formulación farmacéutica incluye BHA, BHT o PG utilizada en un rango de aproximadamente 0.02 % a aproximadamente 1 % y EDTA disódico, ácido cítrico o monohidrato de ácido cítrico usado en un rango de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %. En una realización preferida, la formulación farmacéutica incluye BHA usado a aproximadamente 0.05 % p/p.

Las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente se pueden preparar mezclando entre sí hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más de los excipientes deseados descritos en este documento en cualquier orden deseado, para formar la granulación de reserva; y llenar las cápsulas con o formar tabletas a partir de las cantidades deseadas de la granulación de reserva. La granulación de reserva, las cápsulas y las tabletas de la invención se pueden preparar mediante una variedad de procesos y el orden de adición de excipientes. La utilidad de estas formulaciones no se limita a una forma de dosificación específica o proceso de fabricación. Por ejemplo, las tabletas de formulación de reserva pueden fabricarse mediante granulación húmeda, granulación seca, mezcla directa o cualquier otro proceso farmacéuticamente aceptable descrito en este documento o conocido de otra manera en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden empacarse en cualquier empaque 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 sílica o una ampolla de aluminio forrada con PVC. El uso de tales empaques ayuda a controlar la oxidación no deseada del producto a temperatura ambiente.

A continuación se exponen ejemplos de ciertas realizaciones específicas de formulaciones de tabletas y cápsulas de acuerdo con la invención.

Tabla I. Formulaciones de tabletas y cápsulas

Material	Rango posible de % en peso de tableta o cápsula de relleno	Rango preferido de % en peso de tableta o cápsula de relleno
Dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol	0.1 a 70 %	0.1 a 30 %

Material	Rango posible de % en peso de tableta o cápsula de relleno	Rango preferido de % en peso de tableta o cápsula de relleno
Agente de carga/aglutinante	1 a 95 %	10 a 85 %
Lactosa anhidra	0 a 95 %	20 a 75 %
Celulosa microcristalina	0 a 95 %	20 a 75 %
Almidón pregelatinizado	0 a 95 %	10 a 75 %
Desintegrante	0 a 20 %	0.25 a 10 %
Croscarmelosa sódica	0 a 20 %	2 a 10 %
Crospovidona	0 a 12 %	4 a 10 %
Almidón glicolato de sodio	0 a 20 %	2 a 10 %
Lubricante	0.1 a 5 %	0.2 a 2 %
Estearato de magnesio	0.1 a 5 %	0.2 a 2 %
Antiadherente/deslizante	0 a 10 %	1 a 10 %
Talco, dióxido de silicio		más preferiblemente 1 a 4 %
Capa de recubrimiento protector exterior	% en peso de tableta o cápsula de relleno	% en peso de tableta o cápsula de relleno
Polímero de recubrimiento y plastificantes opcionales, deslizantes, agentes antiadherentes y colorantes	0.5 a 50 %	1 a 5 %

Tabla II. Composición de granulación (% p/p) para tabletas y cápsulas

Ingrediente	Rango posible de % en peso	Rango preferido de % en peso
Dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol	0.1-40	0.1-10
Celulosa microcristalina	q.s.	q.s.
Lactosa anhidra	0-50	10-30
Crospovidona	1-15	3-10
Dióxido de silicio	0-6	0.5-4
Estearato de magnesio	0.0-4.0	0.5-2.0
q.s. se refiere a la cantidad suficiente para hacer que la composición de granulación sea 100% p/p.		

Un recubrimiento de película para cápsulas o tabletas de la Tabla II comprende, por ejemplo, alcohol polivinílico (PVA), dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y colorante.

Se pueden preparar tabletas o cápsulas de diversas concentraciones (0.1 - 50mg) usando diferentes pesos de las granulaciones de reserva descritas en este documento.

5 La formulación farmacéutica en forma de tableta se puede obtener mediante un proceso que comprende las etapas de:

a) mezclar los ingredientes inactivos con el medicamento (Dapagliflozina o hidrato de propilenglicol de Dapagliflozina) usando una combinación de procesos de mezcla y molienda;

b) formular gránulos;

10 c) secar y/o cribar los gránulos;

d) mezclar los gránulos; y

e) hacer tabletas de la mezcla obtenida en (d) en tabletas.

15 En una realización, la etapa a) del proceso emplea equipos de molienda por impacto y/o dimensionamiento. En una realización, los gránulos en la etapa b) del proceso se formulan por granulación en seco, granulación en húmedo o compresión directa. En una realización, los gránulos se formulan por granulación en seco. En una realización, los gránulos en la etapa d) del proceso se mezclan con un auxiliar de formación de tabletas o un lubricante y relleno.

La formulación farmacéutica en forma de cápsula se puede obtener mediante un proceso que comprende las etapas de:

20 a) mezclar los ingredientes inactivos con el medicamento utilizando una combinación de procesos de mezcla y molienda;

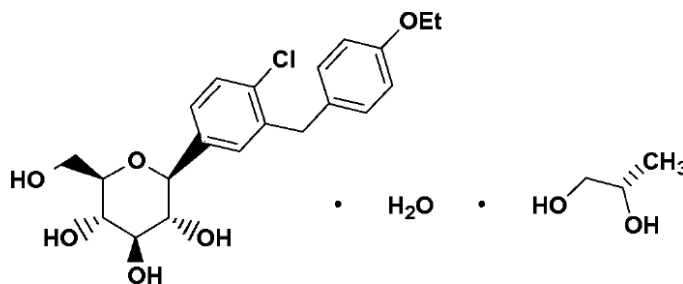
b) formular gránulos;

c) secar y/o cribar los gránulos; y

(d) cargar los gránulos en cápsulas.

25 En una realización, la etapa a) del proceso emplea equipos de molienda por impacto y/o dimensionamiento. En una realización, los gránulos en la etapa b) del proceso se formulan por granulación en seco, granulación en húmedo o compresión directa. En una realización, los gránulos se formulan por granulación en seco.

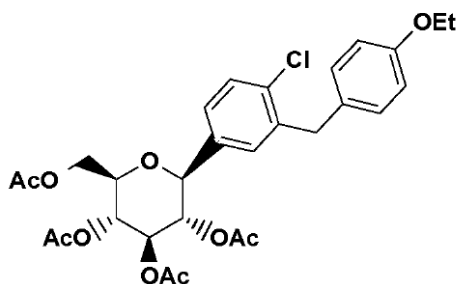
El hidrato de dapagliflozina propilenglicol (forma (S) y (R)) puede prepararse, por ejemplo, mediante un proceso como se describe en la solicitud U.S. con número de serie: 11/765,481, presentada el 28 de junio de 2007, publicación U.S. No. 2008- 0004336 A1, y la solicitud provisional No. 60/817,118 presentada el 28 de junio de 2006.



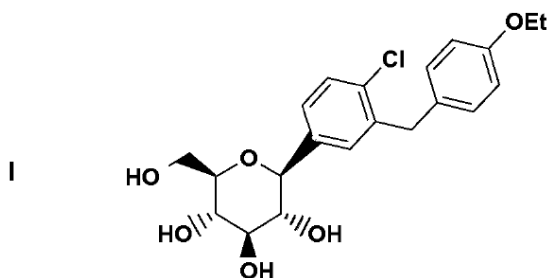
Compuesto Ia

30

Por ejemplo, el hidrato de hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol (Compuesto Ia) se puede preparar mediante las siguientes etapas: proporcionar un compuesto A (preparado como se describe en la solicitud U.S.), de la estructura (A);

**Compuesto A**

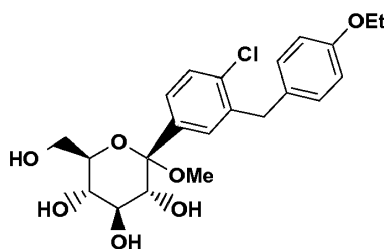
tratar el compuesto A con un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, y una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, y agua, si es necesario, bajo una atmósfera inerte, y temperatura elevada, si es necesario; añadiendo un ácido, tal como ácido clorhídrico para neutralizar la mezcla de reacción, para formar el compuesto I de la estructura;

**Compuesto I**

5

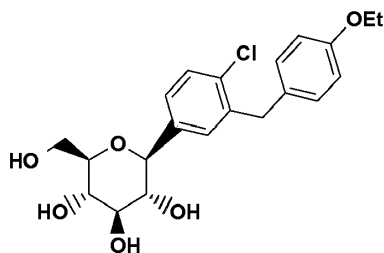
tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto I con un disolvente orgánico, tal como metil t-butil éter, un acetato de alquilo, tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, y (S)-propilenglicol; opcionalmente, añadir semillas de (S)-propilenglicol compuesto la (SC-3) a la mezcla, para formar dapagliflozina (S)-propilenglicol compuesto la (forma SC-3).

10 En otro ejemplo, el hidrato de dapagliflozina propilenglicol se puede preparar en un proceso que comprende la etapa de reducir un compuesto de la estructura (B)

**B**

para eliminar el grupo metoxi; tratar el compuesto B con un agente reductor, tal como hidruro de trietilsililo y un grupo activador que es un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y un disolvente orgánico, tal como CH_3CN , y agua; separar el

15

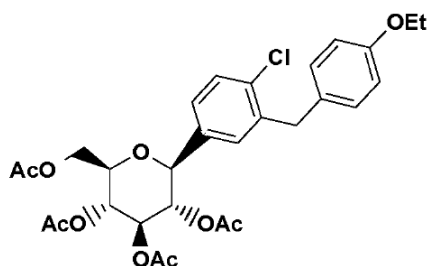
**I**

y tratar el compuesto I con (S)-propilenglicol en presencia de un disolvente, tal como t-butilmetiléter, y opcionalmente con semillas del compuesto la (dapagliflozina (S)-propilenglicol), para formar una suspensión cristalina del compuesto la (dapagliflozina (S)-propilenglicol y separar el compuesto la dapagliflozina (S)-propilenglicol).

El proceso anterior de la invención es una operación de un recipiente que minimiza la producción de intermedios, dando como resultado un rendimiento mejorado y prioridad del compuesto cristalino final la dapagliflozina (S)-propilenglicol.

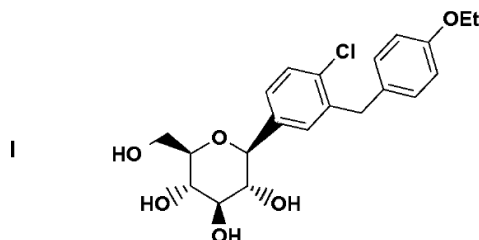
Para llevar a cabo la formación del compuesto la, el (S)-propilenglicol se emplea en una relación molar con respecto al compuesto I con un rango de aproximadamente 0.9:1 a aproximadamente 1.5:1. En una realización, el (S)-propilenglicol se emplea en una relación molar con respecto al compuesto I con un rango de aproximadamente 0.98:1 a aproximadamente 1.2:1.

El hidrato de dapagliflozina (R)-propilenglicol (Compuesto Ib) se puede preparar mediante las siguientes etapas: proporcionar un compuesto A (preparado como se describe en la solicitud U.S. No. de serie 10/745,075 presentada el 23 de diciembre de 2003, ejemplos 17 a 20), de la estructura (A);



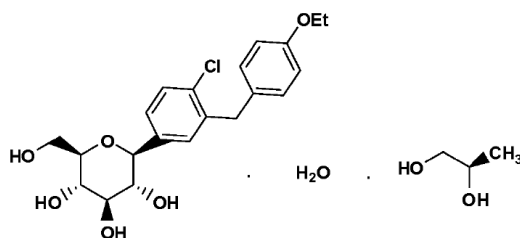
Compuesto A

tratar el compuesto A con un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, y una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, y agua, si es necesario, bajo una atmósfera inerte, y temperatura elevada, si es necesario; añadiendo un ácido, tal como ácido clorhídrico para neutralizar la mezcla de reacción, para formar el compuesto I de la estructura;



Compuesto I

tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto I con un disolvente orgánico, tal como metil t-butil éter, un acetato de alquilo, tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, y (R)-propilenglicol; opcionalmente, añadir semillas de (R)-propilenglicol Compuesto Ib (SD-3) a la mezcla, para formar dapagliflozina (R)-propilenglicol Compuesto Ib (forma SD-3).



Compuesto Ib (SD-3)

La actividad de dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol se puede determinar utilizando, por ejemplo, el sistema de ensayo descrito a continuación o cualquier sistema de ensayo apropiado conocido en la técnica.

La secuencia de ARNm para SGLT2 humano (GenBank # M95549) se clona por transcripción reversa y amplificación a partir de ARNm de riñón humano, usando técnicas estándar de biología molecular. La secuencia de ADNc se transfecta de manera estable en células CHO, y los clones se analizan para determinar la actividad de SGLT2 esencialmente como se describe en Ryan et al., "HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney", *Kidney International*, 45:48-57 (1994). La evaluación de la inhibición de la actividad de SGLT2 en una línea celular seleccionada clonalmente se realiza esencialmente como se describe en Ryan et al. (1994), con las siguientes modificaciones. Las células se cultivan en placas de 96 pocillos durante 2-4 días hasta 75,000 o 30,000 células por pocillo en la mezcla de nutrientes F-12 (Ham's F-12), suero bovino fetal al 10 %, 300 ug/ml de Geneticina y penicilina-estreptomicina. En la confluencia, las células se lavan dos veces con Hepes/Tris 10 mM, pH 7.4, N-metil-D-glucamina 137 mM, KCl 5.4 mM, CaCl₂ 2.8 mM, MgSO₄ 1.2 mM. Luego, las células se incuban con 10 μ M [¹⁴C] AMG e inhibidor 10 μ M (DMSO final = 0.5 %) en Hepes/Tris 10 mM, pH 7.4, NaCl 137 mM, KCl 5.4 mM, CaCl₂ 2.8 mM, MgSO₄ 1.2 mM a 37 °C durante 1.5 horas. Los ensayos de absorción se inactivan con IX PBS helado que contiene florzina 0.5 mM, y luego las células se someten a lisis con NaOH al 0.1 %. Después de la adición del fluido de centelleo MicroScint, se deja que las células se agiten durante 1 hora, y luego se cuantifica [¹⁴C] AMG (análogo de glucosa α -metil-D-glucopiranosido) en un contador de centelleo TopCount. Los controles se realizan con y sin NaCl. Para la determinación de los valores de EC₅₀, se usan 10 concentraciones de inhibidor (dapagliflozina) durante 2 intervalos logarítmicos en el rango de respuesta apropiado, y las placas por triplicado se promedian entre placas.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento que contienen dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol poseen actividad como inhibidor de los transportadores de glucosa dependientes de sodio que se encuentran en el intestino y riñón de los mamíferos, es un inhibidor selectivo de la actividad renal de SGLT2 y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2.

Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas de dapagliflozina e hidrato de dapagliflozina propilenglicol descritas en el presente documento se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos asociados con la actividad de SGLT2, incluido el tratamiento o retraso de la progresión o aparición de diabetes (incluido diabetes Tipo I y Tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión. Las formulaciones descritas en el presente documento también se pueden utilizar para aumentar los niveles en sangre de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, las condiciones, enfermedades y dolencias colectivamente referidas como "Síndrome X" o Síndrome Metabólico como se detalla en Johannsson, J. Clin. Endocrinol Metab., 82, 727-34 (1997), puede tratarse empleando las formulaciones descritas en este documento.

En una realización, la invención proporciona las formulaciones farmacéuticas de hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol de la invención para uso en el tratamiento de la diabetes tipo II. En otra realización, la invención proporciona las formulaciones farmacéuticas de hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol de la invención para uso en el retraso de la progresión o aparición de diabetes tipo II.

También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol de la invención. También se describe un método para tratar la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol de la invención. También se describe un método para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol de la invención.

También se describe el uso de la formulación farmacéutica de dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol (incluida la granulación de reserva, cápsulas que la contienen y tabletas de los mismos) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II. También se describe el uso de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol en la fabricación de un medicamento para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II. También se describe la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol para uso en terapia para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II.

Otros agentes terapéuticos adecuados para la combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente asociados con la actividad de SGLT2 que incluyen: agentes antidiabéticos; agentes antihiperglucémicos; agentes hipolipidémicos o reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación farmacéutica y uno o más de los siguientes:

agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos; agentes hipolipidémicos o reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

También se describe un método para tratar la diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación farmacéutica y uno o más agentes antidiabéticos. También se describe un método para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes antidiabéticos.

También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más de los siguientes: agentes anti-hiperglucémicos; agentes hipolipidémicos o reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito. Por ejemplo, se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes anti-hiperglucémicos. También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes hipolipidémicos. También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes contra la obesidad. También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes antihipertensivos. También se describe un método para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II que comprende administrar a una especie de mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica descrita en este documento y un supresor(es) del apetito.

También se describe el uso de la combinación de las formulaciones farmacéuticas de hidrato de dapagliflozina propilenglicol descritas en este documento y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes hipolipidémicos o reductores de lípidos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y supresores del apetito como medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2, por ejemplo, diabetes tipo I y tipo II; intolerancia a la glucosa; resistencia a la insulina; y complicaciones diabéticas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas; hiperglucemia; hiperinsulinemia; hipercolesterolemia; dislipidemia; niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; obesidad; cicatrización de heridas; isquemia tisular; aterosclerosis; hipertensión; y Síndrome X o Síndrome Metabólico.

También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes antidiabéticos como medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes antidiabéticos como medicamento para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes anti-hiperglucémicos como medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol hidratado y uno o más agentes anti-hiperglucémicos como medicamento para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes hipolipidémicos o agentes reductores de lípidos como medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes hipolipidémicos o agentes reductores de lípidos como medicamento para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol de la invención y uno o más agentes contra la obesidad como medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes contra la obesidad como medicamento para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes antihipertensivos como medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más agentes antihipertensivos como medicamento para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más supresores del apetito como medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II. También se describe la combinación de la formulación farmacéutica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y uno o más supresores del apetito como medicamento para retrasar la progresión o aparición de diabetes tipo II.

Las formulaciones de la invención en forma de cápsulas o tabletas que contienen hidrato de dapagliflozina propilenglicol se pueden administrar en dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 750 mg por día, en dosis únicas o divididas o en dosis múltiples que se pueden administrar de 1 a 4 veces al día. En una realización, las formulaciones de la invención en forma de cápsulas o tabletas que contienen hidrato de dapagliflozina propilenglicol

se administran en dosis de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 600 mg por día, en dosis únicas o divididas o en dosis múltiples que se pueden administrar 1 a 4 veces al día. En otra realización, las formulaciones de la invención en forma de cápsulas o tabletas que contienen hidrato de dapagliflozina propilenglicol se administran en dosis de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg por día, en dosis únicas o divididas o en dosis múltiples que se pueden administrar 1 a 4 veces al día.

La presente invención incluye dentro de su alcance formulaciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de hidrato de dapagliflozina propilenglicol, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico como se describe. Opcionalmente, las formulaciones de la presente invención pueden utilizarse como un tratamiento individual, o utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos en la misma forma de dosificación (dosificación fija) o formas de dosificación separadas.

Otros agentes terapéuticos adecuados para la combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente que incluyen: agentes antidiabéticos; agentes anti-hiperglucémicos; agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbose o miglitol), insulinas (incluidos secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) agonistas PPAR-alfa, agonistas PPAR-gamma, agonistas duales PPAR alfa/gamma, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y otros agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

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

Ejemplos de agonistas PPAR-alfa, agonistas PPAR-gamma y agonistas duales PPAR alfa/gamma incluyen, pero no se limitan a, muraglitazar, pelagrolitazar, tesaglitazar AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los divulgados por Murakami et al "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998); WO 01/21602 y en la Patente U.S. No. 6,414,002 y la Patente U.S. No. 6,653,314.

Los inhibidores de aP2 adecuados incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en la solicitud U.S. con número de serie 09/391,053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la patente U.S. número 6,548,529.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en 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) según lo divulgado por Hughes et al, Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptófil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (descrito por Yamada et al., Bioorg. Y Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, como se divulga por Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996), los compuestos divulgados en Solicitud U.S. No. de serie 10/899,641, WO 01/68603 y patente de U.S. 6,395,767. En una realización, el inhibidor de DPP4 es saxagliptina.

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

Other suitable meglitinides include nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei).

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

Ejemplos de agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fibríco, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, Inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar, reguladores de la actividad del receptor de LDL, sequestrantes de ácido biliar, proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, Inhibidores de CETP, tales como torcetrapib (CP-529414, Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (como se describe anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos. El agente hipolipidémico puede ser

un sobreregularador de la actividad del receptor LD2, tal como 1(3H)-isobenzofuranona, 3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi- (MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y colestano-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.

- 5 Ejemplos de inhibidores de MTP que pueden emplearse como se describe anteriormente incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en la Patente U.S. No. 5,595,872, Patente U.S. No. 5,739,135, Patente U.S. No. 5,712,279, Patente U.S. No. 5,760,246, Patente U.S. No. 5,827,875, Patente U.S. No. 5,885,983 y Patente U.S. 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 divulga en la Patente U.S. No. 3,983,140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se divulga en la Patente U.S. No. 4,231,938, pravastatina y compuestos relacionados, como se divulga en la Patente U.S. No. 4,346,227, simvastatina y compuestos relacionados, como se divulga en las Patentes U.S. No. 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 U.S. No. 5,354,772, cerivastatina, como se divulga en las Patentes U.S. Nos. 15 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como se divulga en la patente U.S. No. 5,011,930, rosuvastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), como se divulga en la patente U.S. 5,260,440 y compuestos de estatinas relacionados descritos en la Patente U.S. No. 5,753,675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, tal como se divulga en la Patente U.S. No. 4,613,610, análogos indenos de derivados de mevalonolactona, tal como se divulga en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il)-alquil]piran-2- 20 onas y sus derivados, como se divulga en la Patente U.S. No. 4,647,576, SC-45355 (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como se divulga en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxiopropano-fosfónico, como se divulga en la patente francesa No. 2,596,393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituidos, como se divulga en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona, como se divulga en la Patente U.S. No. 4,686,237, 25 octahidronaftalenos, como se divulga en la Patente U.S. No. 4,499,289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se divulga en la Solicitud de Patente Europea No. 0214146 A2, y derivados de quinolina y piridina, como se divulga en la Patente U.S. No. 5,506,219 y 5,691,322. Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles para inhibir la HMG CoA reductasa, tales como los divulgados en GB 2205837, son adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención.

30 Ejemplos de inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos divulgados en la Patente U.S. No. 5,712,396, los divulgados por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, vol. 31, No. 10, págs. 1869-1871, incluidos los (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoide, así como otros inhibidores conocidos de escualeno sintetasa, por ejemplo, como se describe en las patentes U.S. No. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, SA, Neuenschwander, K., Ponpipom, MM, y Poulter, CD, Current Pharmaceutical Design, 2, 1- 35 40 (1996). Otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para uso en la presente invención incluyen los pirofosfatos terpenoides divulgados por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249; el análogo de farnesil difosfato A y los análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como se divulga por Corey and 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., PhD dissertation, junio de 1987, Dept. Med. Chem U of Utah, 40 Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Ejemplos de derivados de ácido fibríco que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados, como se divulga en la patente U.S. 3,674,836, secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhone- 45 Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), derivados de ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, ácido acetilsalicílico, aspirina, poli(dialilmetilamina), tal como se divulga en la Patente U.S. No. 4,759,923, poli (cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones, tal como se divulga en la Patente U.S. No. 4,027,009, y otros 50 agentes reductores del colesterol en suero conocidos. En una realización, el derivado de ácido fibríco es probucol o gemfibrozilo.

Ejemplos de inhibidores de ACAT que pueden emplearse en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos divulgados en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT 55 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 60 inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr.

Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

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

Ejemplos de inhibidores del co-transportador ileal de Na⁺/ácido biliar para uso en combinación con las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos como se describe en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

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

Ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para uso en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipino). y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido ethacrínico, tricinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona). inhibidores de renina, inhibidores de la 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, sitaxsentan, atrsentan y compuestos divulgados en las patentes U.S. Nos. 5,612,359 y 6,043,265), antagonista dual ET/All (por ejemplo, compuestos divulgados en WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, 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 adrenérgicos beta 3, inhibidores de la lipasa, inhibidores de la recaptación de serotonina (y dopamina), fármacos beta del receptor de tiroides, agonistas 5HT2C, (tales como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1, tal como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de hormona concentradora de melanina (MCHR) (tal como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores de receptores de galanina, antagonistas de orexina, agonistas CCK, antagonistas NPY1 o NPY5, moduladores NPY2 y NPY4, agonistas del factor liberador 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 agentes liberadores, factores neurotróficos ciliares (CNTF, tal como AXOKINE® de Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), moduladores de los receptores de leptina y leptina, antagonistas del receptor cannabinoide-1 (tal como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)) y agentes anorécticos.

Los agonistas adrenérgicos beta 3 que pueden emplearse opcionalmente en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer,) u otros agonistas beta 3 conocidos, como los divulgados en las patentes U.S. Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064.

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

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

Ejemplos de compuestos beta del receptor de tiroides que se pueden emplear en combinación con las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ligandos del receptor de tiroides, tales como los divulgados en 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.

Los agentes anoréticos 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.

5 Cuando cualquiera de las formulaciones de la invención se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, los otros agentes terapéuticos se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la the Physician's Desk Reference, como en las patentes citadas y solicitudes de patente establecidas anteriormente, o como se conoce y usa de otra manera por un experto en la técnica.

10 Cuando cualquiera de las formulaciones de la invención se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, cada uno de los compuestos de la combinación se puede administrar de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, por ejemplo, en dosificaciones diarias como se divulga en el presente documento. En una realización de la invención, se puede preparar una combinación fija de la invención mezclando una granulación en seco de la formulación de dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol de la invención y una granulación en seco de los otros agentes terapéuticos y llenando la mezcla en cápsulas del tamaño, forma, color u otras características deseadas, o comprimidas para formar tabletas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención con más detalle. Estos ejemplos, que establecen el mejor modo contemplado actualmente para llevar a cabo la invención, pretenden ilustrar y no limitar la invención.

Ejemplos

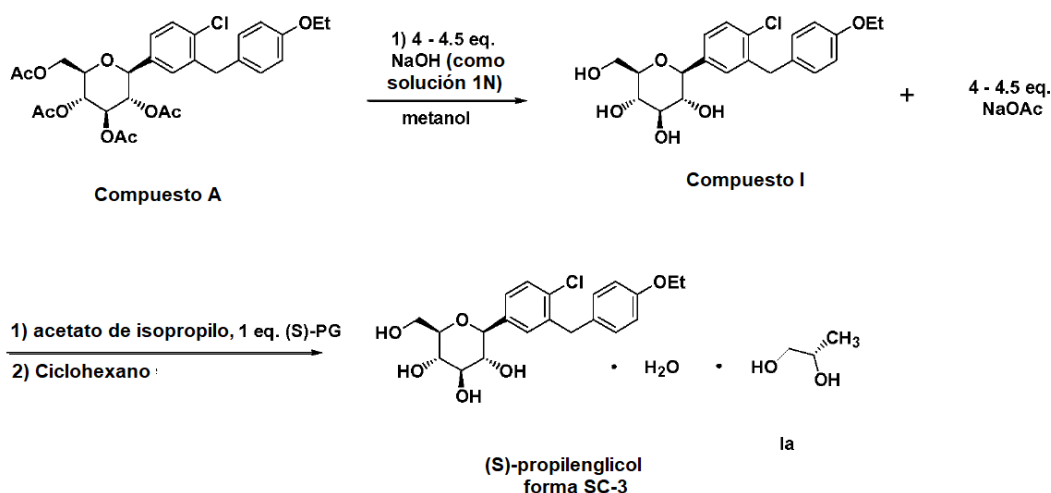
20 Los siguientes ejemplos de trabajo son ilustrativos de la presente invención. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo 1: preparación de dapagliflozina (compuesto I)

La preparación de compuestos de estructura I se describe generalmente en la Patente U.S. 6,414,126, y se describe específicamente en el Esquema 1 y el Ejemplo 1 de la Patente U.S. 5,515,117. Las formas estables de compuestos de estructura (I) pueden cristalizarse como solvatos (por ejemplo, hidratos) o complejos.

25 Ejemplo 2A: Preparación de hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol (Ia)

La preparación de la estructura Ia se describe y se representa esquemáticamente a continuación.



El compuesto A se puede preparar como se divulga en el Ejemplo 1, Parte E de la Patente U.S. 6,515,117.

30 Un reactor de vidrio de 10 L equipado con un termopar y una entrada de nitrógeno se cargó con MeOH (1.25 L), agua desionizada (3.6 L) seguido de NaOH acuoso al 50 % (205.9 ml, 3.899 mol). La solución residual de NaOH en el cilindro de medición se transfirió con agua (94 ml) al recipiente de reacción. Se añadió el compuesto A (503.11 g, 0.872 mol) y la mezcla se agitó y calentó hasta ~68°C durante 1.5 horas. Después de 1 hora, la temperatura del baño de circulación se redujo de 80 °C a 70 °C; la temperatura interna se convirtió en 65 °C. Después de un total de 3 horas, la HPLC indicó la finalización de la reacción, Compuesto I AP ~99.5. (HPLC: Columna: YMC ODS-A (C-18) S3, 4.6 x 35 50 mm. Disolvente A: 0.2 % ac. H₃PO₄. Disolvente B: 90 % CH₃CN/10 % H₂O % de inicio B = 0, % final B = 0 100 Tiempo de gradiente 8 min; tiempo de mantenimiento 3 minutos. Tiempo de parada de integración 11.0 minutos. Tasa de flujo 2.5 ml/minuto. Longitud de onda UV 220 nm.)

Después de enfriar la mezcla hasta 25°C, se añadió acetato de isopropilo (2.5 l). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego la capa acuosa se separó (pH = 12.5) y la capa orgánica se lavó con agua (1 l). Durante este lavado, el pH del sistema bifásico se ajustó a 6.0 con HCl concentrado (5.0 ml) y luego se separó la capa acuosa. La neutralización antes de la división de fase se realizó para evitar la contaminación del producto con NaOH. La estructura de (S)-propilenglicol preparada sin neutralización fue ligeramente básica [pH 8.3 de una suspensión sometida a sonicación en agua (~20 mg/ml)].

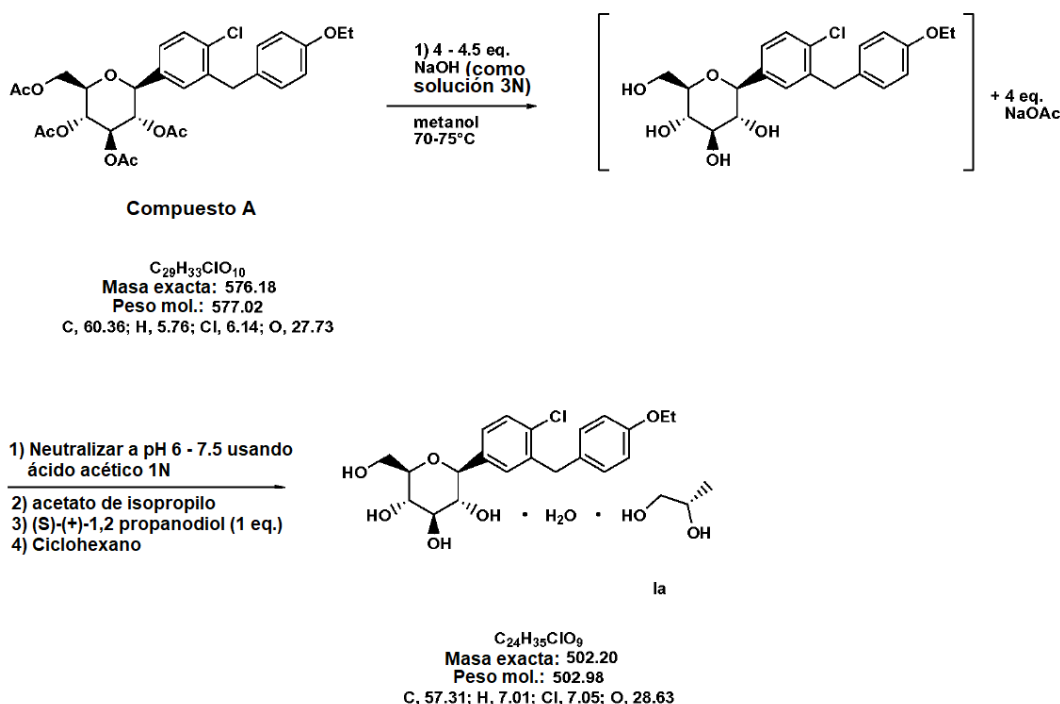
La capa orgánica se recolectó en un recipiente separado. El reactor se lavó con agua (2 l), MeOH (2 l) y se purgó con nitrógeno gaseoso. La solución húmeda del compuesto B se recargó en el reactor y se introdujo (S)-propilenglicol ((S)-PG) (67.03 g, 0.872 moles). Opcionalmente, se pueden agregar cristales semilla de (S)-PG la en esta etapa. Los cristales de semillas se pueden preparar disolviendo el compuesto I en un disolvente tal como MTBE y tratando la solución resultante con (S)-propilenglicol y procediendo como se divulga anteriormente sin el uso de la siembra.

La cristalización instantánea produjo una suspensión espesa. Después de agitar durante 1 hora, se añadió rápidamente ciclohexano (2.5 l) durante 10 minutos y la agitación continuó durante 21 horas. El producto se filtró a través de un papel de filtro (Whatman # 5, embudo Buchner de 24" de diámetro). La filtración fue rápida y tomó aproximadamente 15 minutos. La torta del filtro se lavó con una mezcla (1:1) de MTBE/ciclohexano (2 x 1 l) y se secó bajo vacío durante 0.5 horas. El sólido se transfirió a una bandeja de pyrex y se secó bajo vacío (25 mm Hg) en un horno a 25-30 °C durante dos días hasta que el análisis de agua mediante K.F. correspondió a monohidrato (3.6 % en peso). El producto (S)-PG la se obtuvo (0.425 kg, rendimiento 97 %) como un sólido blanco como la nieve, mp 71 °C, HPLC AP 99.7. (Método HPLC: Fase móvil A: 0.05 % TFA en H₂O. Fase móvil B: 0.05 % TFA en CAN. Columna: YMC Hydrosphere 4.6x150 (3μ). Gradiente: 30-90 % B durante 45 minutos, mantener 5 minutos; volver a 30 % B y reequilibrar durante 10 min. Longitud de onda: 220 nm. Volumen de inyección: 10 μl. Temperatura: ambiente).

La forma (R) de dapagliflozina puede prepararse usando estos métodos y sustituyendo (S)-propilenglicol con (R)-propilenglicol.

Ejemplo 2B: Preparación de hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol (compuesto la)

La estructura la puede prepararse alternativamente como se divulga y representa esquemáticamente a continuación.



Se cargaron 20 g de compuesto A en un reactor a temperatura y presión ambiente. Se añadieron 30 ml de metanol y 49.75 ml de NaOH 3 N al reactor y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C o a reflujo, y se mantuvo aproximadamente 2-3 horas para completar la reacción <0.5 AP. El lote se enfrió hasta 20 °C y se neutralizó a pH 6.0-7.5 usando ácido acético 1N (requiere 1 ml/gm de entrada).

Extracción: el producto se extrajo de la mezcla de reacción en 100 ml de acetato de isopropilo, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua hasta una conductividad <10 mS (~ 4 ml/gm de entrada). La fase acuosa se separó.

Cristalización: se añadieron 2.8 g (1.05 eq) (S)- (+)-1,2 Propanodiol 96 % + a la mezcla de reacción. El lote se sembró con 0.1 g de compuesto I de semillas. Se añadieron 160 ml de ciclohexano y el lote se enfrió hasta 5°C. El lote se dejó agitar a 5 °C al menos 1 hora antes del aislamiento.

- 5 Aislamiento y secado: cada carga de torta aislada se lavó con una mezcla de acetato de isopropilo/ciclohexano al 50/50 en volumen. La torta se secó a 30 °C en un horno de vacío bajo vacío completo. (El pastel está seco cuando KF = 3.6 % - 4.1 %).

Rendimiento = 84 % (sin corregir)

Pureza típica = 99.81AP

Contenido típico de PG = 15.1 - 15.8 % por GC

- 10 Las cápsulas que contienen el inhibidor SGLT2 de Fórmula I (dapagliflozina) o Fórmula Ia (hidrato de dapagliflozina (S)-propilenglicol) se prepararon en concentraciones de 2.5 mg (Ejemplo 3), 10 mg (Ejemplo 4) y 100 mg (Ejemplo 5) como cápsulas duras de gelatina duras de dos piezas, gris opaco # 0 (2.5 mg y 10 mg) y tamaño # 00 (para 100 mg).

Ejemplo 3 - Preparación de cápsulas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 2.5 mg

- 15 Se preparó una granulación de 25.0 mg de reserva que contenía dapagliflozina al 10 % o hidrato de dapagliflozina propilenglicol relleno en una cápsula gris, opaca, tamaño # 0.

A. Composición de granulación de reserva

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol	10.0
(O cantidad equivalente de hidrato de dapagliflozina propilenglicol)	
Almidón pregelatinizado	15.0
Celulosa microcristalina	68.75
Almidón glicolato de sodio	3.0
Dióxido de silicio	2.0
Estearato de magnesio	1.25

- 20 La cantidad de dapagliflozina es teóricamente equivalente al 81.29 % de hidrato de dapagliflozina propilenglicol, cualquiera de los cuales puede usarse. La cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol dependerá de la pureza. La celulosa microcristalina es el excipiente compensador cuya cantidad puede variar dependiendo de la cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y estearato de magnesio utilizado. La cantidad preferida de estearato de magnesio es 1.25 % (p/p). Un rango útil es 1.25-1.50 % (p/p).

- 25 La granulación de reserva de la Parte A y las cápsulas del Ejemplo 3 se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos.

B. Ejemplo 3 Procedimiento de granulación de reserva

1. Cribar dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol.
2. Cribar dióxido de silicio.
3. Mezclar dióxido de silicio con dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol en una batidora adecuada.
- 30 4. Cribar almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina, si es necesario.
5. Agregar los ingredientes de la Etapa 4 a una batidora adecuada.

6. Agregar la mezcla de la Etapa 3 a la mezcla de la Etapa 5 y mezclar.
7. Cribar dalmidón glicolato de sodio.
8. Agregar el ingrediente de la Etapa 7 a la mezcla de la Etapa 6 y mezclar.
9. Cribar la mezcla de la Etapa 8 y mezclar.

- 5 10. Cribar la porción de estearato de magnesio.
11. Agregar el ingrediente de la Etapa 10 a la mezcla de la Etapa 9 y mezclar.
12. Densificar la mezcla de la Etapa 11.
13. Reducir la mezcla densificada Etapa 12.
14. Cribar la porción restante de estearato de magnesio.

- 10 15. Agregar el ingrediente de la Etapa 14 a la granulación de la Etapa 13 y mezclar.

C. Ejemplo 3 Producto: cápsulas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 2.5 mg

1. Llenar las cubiertas de cápsulas vacías con suficiente granulación de reserva del Ejemplo 3 Parte A para cápsulas (10.0 %) p/p (como la forma no solvatada), para proporcionar cápsulas de 2.5 mg.

2. Desempolvar las cápsulas.

15 Ejemplo 4 Preparación de cápsula de Dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 10 mg

A. Composición de granulación de reserva

La composición de granulación de reserva se preparó como se divulga en el Ejemplo 3A.

B. Ejemplo 4 Procedimiento de granulación de reserva

El procedimiento de granulación de reserva se realizó como se divulga en el Ejemplo 3B.

20 C. Ejemplo 4 Producto: cápsulas de dapagliflozina, 10 mg

1. Llenar las cubiertas de cápsulas vacías con la granulación de reserva para cápsulas del Ejemplo 3 Parte A (10.0 % p/p como la forma no solvatada), para proporcionar cápsulas de 10 mg.

2. Desempolvar las cápsulas.

3. Clasificar por peso las cápsulas.

25 Ejemplo 5: Preparación de cápsulas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 100 mg

Composición: Se prepararon 438.6 mg de granulación de reserva de dapagliflozina (Ejemplo 5 Parte A) para cápsulas (22.8 % p/p), rellenar en cubierta de cápsula gris, opaca, tamaño # 0.

A. Composición de granulación de reserva

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol	22.8
(O cantidad equivalente de hidrato de dapagliflozina propilenglicol)	
Almidón pregelatinizado	15.0
Celulosa microcristalina	55.95
Almidón glicolato de sodio	3.0
Dióxido de silicio	2.0

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Estearato de magnesio	1.25

La cantidad de dapagliflozina es teóricamente equivalente al 81.29 % del hidrato de dapagliflozina propilenglicol, cualquiera de los cuales puede usarse. La cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol dependerá de la pureza. La celulosa microcristalina es el excipiente compensador cuya cantidad puede variar dependiendo de la cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y estearato de magnesio utilizado. La cantidad preferida de estearato de magnesio es 1.25 % (p/p). Un rango útil es 1.25-1.50 % (p/p).

La granulación de reserva de la Parte 5A y las cápsulas del Ejemplo 5 se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos.

B. Procedimiento de granulación de reserva

1. Cribar dióxido de silicio.
2. Mezclar dióxido de silicio con dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol en una batidora adecuada.
3. Cribar la mezcla de la Etapa 2 y volver a mezclar.
4. Cribar almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina, si es necesario.
5. Agregar los ingredientes de la Etapa 4 a la mezcla de la Etapa 3 y mezclar.
6. Cribar el almidón glicolato de sodio.
7. Agregar el ingrediente de la Etapa 6 a la mezcla de la Etapa 5 y mezclar.
8. Cribar una porción de estearato de magnesio.
9. Agregar el ingrediente de la Etapa 8 a la mezcla de la Etapa 7 y mezclar.
10. Densificar la mezcla de la Etapa 9.
11. Reducir la mezcla densificada de la Etapa 10.
12. Cribar la porción restante de estearato de magnesio.
13. Agregar el ingrediente de la Etapa 12 a la granulación de la Etapa 11 y mezclar.

C. Ejemplo 5 Producto: cápsula de Dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 100 mg

1. Llenar las cubiertas de cápsulas vacías con la granulación de reserva para cápsulas del Ejemplo 5 (22.8 % p/p como la forma no solvatada).
2. Desempolvar las cápsulas.
3. Clasificar por peso las cápsulas.

Las cápsulas formadas del Ejemplo 3 (2.5 mg), el Ejemplo 4 (10 mg) y el Ejemplo 5 (100 mg) se usan para tratar trastornos metabólicos, incluida la obesidad.

Ejemplo 6: tratamiento de los trastornos metabólicos.

Se preparó una solución oral (0.5 mg/ml) disolviendo dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol en una mezcla de polietilenglicol 400, NF y agua (USP o agua purificada) 30: 70 % v/v. La solución oral era clara e incolora.

Los efectos glucosúricos del hidrato de dapagliflozina propilenglicol produce una pérdida significativa de calorías en la orina frente a un inhibidor conocido de SGLT2 (GSK 869,682). Se describen los resultados de una comparación indirecta de dos estudios de dosis única ascendente de inhibidores de SGLT2. La cantidad de excreción de glucosa/día en sujetos sanos que tomaron 50, 100, 200 o 500 mg de GSK 869,682 fue de aproximadamente 5 g, 6 g, 12 g y 16 g, respectivamente. La cantidad de excreción de glucosa/día en sujetos sanos que tomaron 5, 20, 50 o 100 mg de hidrato de dapagliflozina propilenglicol fue de aproximadamente 30 g, 55 g, 60 g y 70 g, respectivamente. Los resultados del estudio de hidrato de dapagliflozina propilenglicol se confirmaron adicionalmente en un estudio de fase 2a de dosis ascendente múltiple de 14 días en sujetos con diabetes tipo 2. Los pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados con placebo, 5 mg de hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 25 mg de hidrato de dapagliflozina propilenglicol o 100 mg

de hidrato de dapagliflozina propilenglicol. Los resultados de la excreción de glucosa de 24 horas muestran que los sujetos que tomaron 5 mg, 25 mg y 100 mg de hidrato de dapagliflozina propilenglicol tuvieron una excreción de glucosa en orina significativamente mayor en comparación con los sujetos que tomaron placebo.

Obesidad inducida por la dieta en ratas

- 5 Se indujo obesidad en ratas macho Sprague-Dawley (peso medio de referencia = 220 g) mediante acceso ad libitum a 2 dietas: dieta normal (comida para ratas Harlan Teklad; 3.5 kcal/gm, 5 % de grasa vegetal) y alto contenido de sacarosa/dieta rica en grasas (Research Diets D12327; 4.6 kcal/gm, 40 % de sacarosa y 40 % de grasa vegetal). Las ratas bajo estas condiciones suelen consumir aproximadamente 30 g/día de la comida con alto contenido de sacarosa/grasa y 2 g/día de comida para ratas Harlan Teklad normal. Una rata de 220 g con acceso a ambas dietas
- 10 pesará aproximadamente 750 g después de 10 semanas.

Estudio de glucosuria aguda

- 15 El hidrato de dapagliflozina propilenglicol (1, 5 o 10 mg/kg) o placebo (vehículo) se administró por vía oral a ratas obesas inducidas por dieta (DIO) después de recolectar muestras de orina de referencia de 24 horas. El volumen de orina y la concentración de glucosa se usaron para determinar la pérdida total de glucosa en orina durante 24 horas después de la dosis.

- 20 La glucosa total en orina se determinó después de 24 horas de la administración de hidrato de dapagliflozina propilenglicol. La pérdida total de glucosa se calculó como el volumen de orina x concentración de glucosa. Los resultados mostraron que la cantidad total de glucosa perdida durante las 24 horas posteriores a la dosis aumentó significativamente con el aumento de las dosis de hidrato de dapagliflozina propilenglicol de una manera dependiente de la dosis.

Estudio de pérdida de peso crónica

- 25 Las ratas DIO se clasificaron en grupos de tratamiento con base en el peso corporal, el total de kilocalorías consumidas y la composición corporal (mediante ecografía por resonancia magnética). Se administró hidrato de dapagliflozina propilenglicol (0.5, 1 o 5 mpk) o placebo por vía oral a ratas DIO durante 28 días. Para evaluar la importancia de comer en exceso de forma compensatoria en animales tratados con fármacos, un subgrupo de ratas que recibieron 5 mg/kg de hidrato de dapagliflozina propilenglicol se restringió a la ingesta de alimentos del grupo placebo. El peso corporal y el peso de ambas dietas se determinaron diariamente. Los datos del cociente respiratorio se obtuvieron los días 2 y 15 del estudio, se obtuvo ecografía por resonancia magnética el día 22 y se recolectó sangre para una prueba de química clínica en ayunas el día 27.

- 30 La administración crónica de hidrato de dapagliflozina propilenglicol (administrado diariamente durante 25 días) produjo una pérdida de peso significativa ($p < .05$ versus vehículo) en ratas obesas inducidas por la dieta. Si se evitó el consumo excesivo inducido por el compuesto (hidrato de dapagliflozina propilenglicol mg/kg por alimentación al grupo vehículo), entonces la pérdida de peso fue mayor. El porcentaje de cambio de peso se calculó como el peso diario - día 0 peso x 100.

- 35 Pérdida de peso en pacientes con diabetes tipo II

Los pacientes sin tratamiento previo con diabetes mellitus tipo II, $n = 389$, con control glucémico inadecuado y glucosuria media baja al inicio del estudio recibieron tratamientos orales una vez al día con hidrato de dapagliflozina propilenglicol (2.5, 5, 10, 20 o 50 mg), metformina XR® (750 mg titulada a 1500 mgs), o placebo durante 12 semanas.

- 40 El tratamiento con hidrato de dapagliflozina propilenglicol dio como resultado aumentos constantes y sostenidos en la excreción de glucosa en la orina, llegando a valores medios de glucosuria entre 51.8 g/día a 85.0 g/día en la semana 12 desde el valor inicial entre 5.8 gramos/día a 10.9 gramos/día. La glucosuria media con placebo y metformina se mantuvo baja, 5.7 gramos/día y 5.6 gramos/día, respectivamente, en la semana 12. Una mayor proporción de pacientes en cada uno de los grupos de hidrato de dapagliflozina propilenglicol logró una reducción de peso del 5 % sobre aquellos pacientes que tomaron placebo. La Tabla III muestra las reducciones porcentuales medias para el peso corporal y los cambios absolutos en el índice de masa corporal (BMI) durante 12 semanas.
- 45

Tabla III

	Dosis de Dapagliflozin-PGS					Placebo n=54	Metformina n=56
	2.5 mgs n=59	5 mgs n=58	10 mgs n=47	20 mgs n=59	50 mgs n=56		
Peso de línea base (kg)	90	89	86	88	91	89	88

	Dosis de Dapagliflozin-PGS						
	2.5 mgs n=59	5 mgs n=58	10 mgs n=47	20 mgs n=59	50 mgs n=56	Placebo n=54	Metformina n=56
Reducción media en peso (%)	-2.7	-2.5	-2.7	-3.4	-3.4	-1.2	-1.7
BMI de línea base (kg/m ²)	31	31	30	31	32	32	32
Reducción media en BMI	-0.9	-0.8	-0.8	-1.0	-1.1	-0.3	-0.5

Ejemplo 7 - Preparación de tabletas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 2.5 mg

Las tabletas que contenían el inhibidor de SGLT2 dapagliflozina o hidrato de dapagliflozina propilenglicol se prepararon en dosis de 2.5 mg (Ejemplo 7), 10 mg (Ejemplo 8) y 50 mg (Ejemplo 9) como se divulga a continuación.

5 Producto: Tabletas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 2.5 mg

A. Composición de la tableta

Ingrediente	Cantidad
hidrato de dapagliflozina propilenglicol	3.08 mg
(O cantidad equivalente de dapagliflozina)	
Celulosa microcristalina	67.11 mg
Lactosa anhidra	25.00 mg
Crospovidona	8.75 mg
Croscarmelosa sódica	3.75 mg
Talco	12.50 mg
Dióxido de silicio	2.88 mg
Estearato de magnesio	1.94 mg

10 La cantidad de dapagliflozina es teóricamente equivalente al 81.29 % de hidrato de dapagliflozina propilenglicol, cualquiera de los cuales puede usarse. La cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol dependerá de la pureza. La celulosa microcristalina es el excipiente compensador cuya cantidad puede variar dependiendo de la cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y estearato de magnesio utilizado. La cantidad objetivo de estearato de magnesio es 1.94 mg. Un rango aceptable es de aproximadamente 1.55 a aproximadamente 2.33 mg.

La granulación de reserva de la Parte 7A y las tabletas del Ejemplo 7 se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos.

B. Procedimiento de granulación de reserva

- 15 1. Desagregar el hidrato de dapagliflozina propilenglicol o la dapagliflozina y el estearato de magnesio por separado utilizando un cribado adecuado.
2. Mezclar hidrato de dapagliflozina propilenglicol o dapagliflozina con una porción de celulosa microcristalina en un mezclador adecuado; pasar por un molino; y transferirlo a una batidora adecuada.
3. "Enjuagar en seco" el mezclador utilizado para mezclar la Etapa 2 con una porción de celulosa microcristalina.
- 20 4. Agregar la mezcla de la Etapa 3 a la mezcla de la Etapa 2.

5. Mezclar la mezcla de la Etapa 4 con la celulosa microcristalina restante, la porción de crospovidona, la porción de croscarmelosa de sodio, la porción de dióxido de silicio y la lactosa anhidra.

6. Agregar talco y estearato de magnesio intragranular a la mezcla de la Etapa 5 y mezclar.

7. Compactar la mezcla en polvo de la Etapa 6.

5 8. Reducir el compacto de la Etapa 7 para formar gránulos.

9. Mezclar los gránulos de la Etapa 8 con las cantidades restantes de crospovidona, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio.

10. Mezclar los gránulos de la Etapa 9 con la cantidad restante de estearato de magnesio.

C. Ejemplo 7 Producto: tableta de Dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 2.5 mg

10 1. Configurar el equipo de formación de tabletas.

2. Comprimir la granulación de reserva del Ejemplo 7 en tabletas.

Ejemplo 8- Preparación de tableta de Dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 10 mg

Producto: tableta de Dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 10 mg

A. Composición de la tableta

Ingrediente	Cantidad
hidrato de dapagliflozina propilenglicol	12.30 mg
(O cantidad equivalente de dapagliflozina)	
Celulosa microcristalina	57.89 mg
Lactosa anhidra	25.00 mg
Crospovidona	8.75 mg
Croscarmelosa sódica	3.75 mg
Talco	12.50 mg
Dióxido de silicio	2.88 mg
Estearato de magnesio	1.94 mg

15 La cantidad de dapagliflozina es teóricamente equivalente al 81.29 % de hidrato de dapagliflozina propilenglicol, cualquiera de los cuales puede usarse. La cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol dependerá de la pureza. La celulosa microcristalina es el excipiente compensador cuya cantidad puede variar dependiendo de la cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y estearato de magnesio utilizado. La cantidad objetivo de estearato de magnesio es 1.94 mg. Un rango aceptable es de aproximadamente 1.55 a aproximadamente 2.33 mg.

20 La granulación de reserva de la Parte 8A y las tabletas del Ejemplo 8 se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos.

B. Procedimiento de granulación de reserva

1. Desagregar el hidrato de dapagliflozina propilenglicol o la dapagliflozina y el estearato de magnesio por separado utilizando un cribador adecuado.

25 2. Mezclar celulosa microcristalina, hidrato de dapagliflozina propilenglicol o dapagliflozina, porción de crospovidona, porción de croscarmelosa de sodio, porción de dióxido de silicio y lactosa anhidra en una batidora adecuada.

3. Agregar talco y estearato de magnesio intragranular a la mezcla de la Etapa 2 y mezclar en una batidora adecuada.

4. Compactar la mezcla en polvo de la Etapa 3.

5. Reducir el compacto de la Etapa 4 para formar gránulos.

6. Mezclar los gránulos de la Etapa 5 con las cantidades restantes de crospovidona, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio.

7. Mezclar los gránulos de la Etapa 6 con la cantidad restante de estearato de magnesio.

5 C. Ejemplo 8- Producto: tableta de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 10 mg

1. Configurar el equipo de formación de tabletas.

2. Comprimir la granulación de reserva del Ejemplo 8 en tabletas.

Ejemplo 9- Preparación de tableta de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 50 mg

Producto: tableta de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 50 mg

10 A. Composición de la tableta

Ingrediente	Cantidad
hidrato de dapagliflozina propilenglicol	61.66 mg
(O cantidad equivalente de dapagliflozina)	
Celulosa microcristalina	114.09 mg
Lactosa anhidra	62.60 mg
Crospovidona	21.91 mg
Croscarmelosa sódica	9.39 mg
Talco	31.30 mg
Dióxido de silicio	7.20 mg
Estearato de magnesio	4.85 mg

La cantidad de dapagliflozina es teóricamente equivalente al 81.29 % de hidrato de dapagliflozina propilenglicol, cualquiera de los cuales puede usarse. La cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol dependerá de la pureza. La celulosa microcristalina es el excipiente compensador cuya cantidad puede variar dependiendo de la cantidad real de hidrato de dapagliflozina propilenglicol y estearato de magnesio utilizado. La cantidad objetivo de estearato de magnesio es 4.85 mg. Un rango aceptable es de aproximadamente 3.76 a aproximadamente 5.95 mg.

La granulación de reserva de la Parte 9A y las tabletas del Ejemplo 9 se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos.

B. Procedimiento de granulación de reserva

1. Mezclar hidrato de dapagliflozina propilenglicol o dapagliflozina, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, croscarmelosa de sodio, talco y dióxido de silicio en una batidora adecuada.

2. Pasar la mezcla de la Etapa 1 a través de un molino adecuado.

3. Determinar el rendimiento de la Etapa 1 y calcule la cantidad de estearato de magnesio requerida.

4. Mezclar la mezcla de la Etapa 2 en una batidora adecuada.

5. Mezclar la mezcla de la Etapa 4 con estearato de magnesio.

6. Granular en seco la mezcla en polvo de la Etapa 5.

7. Dimensionar la granulación de la Etapa 6.

8. Determinar el rendimiento con base en la Etapa 7.

9. Mezclar los gránulos de la Etapa 8 con la cantidad restante de crospovidona, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio.

10. Mezclar los gránulos de la Etapa 9 con la cantidad restante de estearato de magnesio.

C. Ejemplo 9 Producto: tableta de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol, 50 mg

- 5 1. Configurar el equipo de formación de tabletas.
2. Comprimir la granulación de reserva del Ejemplo 9 en tabletas.

Ejemplo 10: preparación de tabletas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol (10, 25 y 40 mg)

Producto: tabletas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol (10 mg, 25 mg y 40 mg)

A. Composición de granulación (% p/p)

Ingrediente	Formulación % p/p
Hidrato de dapagliflozina propilenglicol (O cantidad equivalente de dapagliflozina)	9.84
Celulosa microcristalina	63.91
Lactosa anhidra	20
Crospovidona	4
Dióxido de silicio	1.5
Estearato de magnesio	0.75

10

B. Procedimiento de granulación de reserva:

1. Mezclar hidrato de dapagliflozina propilenglicol o dapagliflozina con celulosa microcristalina.
2. Pasar la mezcla de la etapa 1 a través de un molino adecuado.
3. Mezclar la mezcla de la etapa 2 con celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona y dióxido de silicio.
- 15 4. Mezclar la mezcla de la etapa 3 con estearato de magnesio.
5. Granular en seco la mezcla en polvo de la Etapa 4.
6. Dimensione la granulación de la Etapa 5 usando el (los) tamiz (es) apropiado (s).
7. Determinar el rendimiento con base en la etapa 6.
8. Mezclar los gránulos de la Etapa 7 con la cantidad restante de crospovidona y dióxido de silicio.
- 20 9. Mezclar los gránulos de la etapa 8 con la cantidad restante de estearato de magnesio.

Se pueden preparar tabletas o cápsulas de diferentes concentraciones (8 - 50 mg) usando diferentes pesos de esta granulación usando el procedimiento de formación de tabletas descrito anteriormente.

Operaciones de llenado de formación de tabletas/cápsulas: Igual que otras formulaciones proporcionadas en este documento.

- 25 Recubrimiento con película: hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol y colorante. Recubrimiento de película alternativa: alcohol polivinílico (PVA), dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y colorante.

Ejemplo 11: preparación de tabletas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol (1, 2.5, 5, 10 mg)

Producto: Tabletas de dapagliflozina/hidrato de dapagliflozina propilenglicol 1, 2.5, 5, 10 mg

A. Composición de granulación

Ingrediente	1 mg Tableta	2.5 mg Tableta	5 mg Tableta	10 mg Tableta
hidrato de dapagliflozina propilenglicol (O cantidad equivalente de dapagliflozina)	1.23 mg	3.075 mg	6.15 mg	12.30 mg
Celulosa microcristalina	50-90 mg	60-115 mg	60-115 mg	120-230 mg
Lactosa	10-30 mg	12.5-38 mg	12.5-38 mg	25-75 mg
Crospovidona	2-10 mg	2.5-13 mg	2.5-13 mg	5-25 mg
Dióxido de silicio	0.5-4 mg	0.6-5 mg	0.6-5 mg	1-10 mg
Estearato de magnesio	0.5-2.0 mg	0.6-2.5 mg	0.6-2.5 mg	1-5 mg
Antioxidante y / o agente quelante	0-0.5 mg	0-0.6 mg	0-0.6 mg	0-1.25 mg

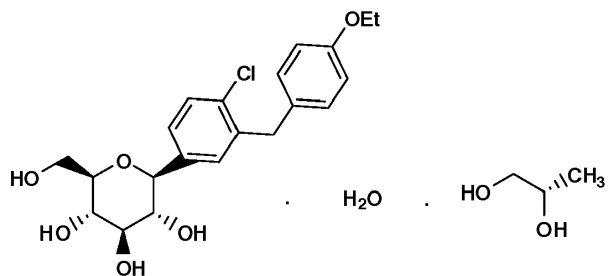
B. Procedimiento de granulación de reserva

1. Mezclar hidrato de dapagliflozina propilenglicol o dapagliflozina con celulosa microcristalina.
 2. Pasar la mezcla de la etapa 1 a través de un molino adecuado.
 - 5 3. Mezclar la mezcla de la etapa 2 con celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio.
 4. Mezclar la mezcla de la etapa 3 con estearato de magnesio.
 5. Granular en seco la mezcla en polvo de la Etapa 4.
 6. Dimensionar la granulación de la Etapa 5 usando el (los) tamiz (es) apropiado (s).
 7. Determinar el rendimiento con base en la etapa 6.
 - 10 8. Mezclar los gránulos de la Etapa 7 con la cantidad restante de crospovidona y dióxido de silicio.
 9. Mezclar los gránulos de la etapa 8 con la cantidad restante de estearato de magnesio.
- Se pueden preparar tabletas o cápsulas de diferentes concentraciones (1 - 20 mg) utilizando diferentes pesos de esta granulación.
- Operaciones de formación de tabletas/llenado de cápsulas: Igual que otras formulaciones proporcionadas en este documento.
- 15 Recubrimiento con película: alcohol polivinílico (PVA), dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y colorante.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de liberación inmediata en forma de una granulación de reserva para cargar en cápsulas o tabletas formadoras, o en forma de una cápsula o tableta que contiene la granulación de reserva, comprendiendo la granulación de reserva:

- 5 a) hidrato de dapagliflozina propilenglicol que tiene la fórmula



b) uno o más agentes de carga;

c) uno o más aglutinantes;

d) uno o más desintegrantes;

- 10 e) opcionalmente uno o más deslizantes y/o antiadherentes; y

f) opcionalmente uno o más lubricantes.

2. La formulación como se define en la reivindicación 1, en la que

a) el hidrato de dapagliflozina propilenglicol está presente en una cantidad dentro del rango de 0.1 a 70 % en peso de granulación de reserva o de relleno de tabletas o cápsulas;

- 15 b) el agente de carga está presente en una cantidad dentro del rango de 1 a 95 % en peso de la granulación de reserva o del relleno de tabletas o cápsulas;

c) el aglutinante está presente en una cantidad de hasta 20 % en peso de granulación de reserva o de relleno de tabletas o cápsulas;

- 20 d) el desintegrante está presente en una cantidad de hasta el 20 % en peso de la granulación de reserva o del relleno de tabletas o cápsulas;

e) el deslizante y/o antiadherente, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de 0 a 20 % en peso de la granulación de reserva o del relleno de tabletas o cápsulas; y

f) el lubricante, si está presente, está presente en una cantidad dentro del rango de 0 % a 5 % en peso de tableta de la granulación de reserva o de relleno de tableta o cápsula.

- 25 3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente de carga es celulosa microcristalina y/o monohidrato de lactosa, el aglutinante es almidón pregelatinizado, el desintegrante es almidón glicolato de sodio, crospovidona y/o croscarmelosa sódica, el deslizante y/o antiadherente es dióxido de silicio y/o talco, y el lubricante es estearato de magnesio.

- 30 4. La formulación como se define en la reivindicación 1 en forma de una cápsula llena con la granulación de reserva, conteniendo la cápsula una cantidad de hidrato de dapagliflozina propilenglicol que es equivalente a 2.5 mg o 10 mg de dapagliflozina, comprendiendo la granulación de reserva:

a) el hidrato de dapagliflozina propilenglicol, en donde el hidrato de dapagliflozina propilenglicol está presente en una cantidad de 10.0 % en peso de relleno de cápsula;

- 35 b) celulosa microcristalina, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 68.75 % en peso de relleno de cápsula;

c) almidón pregelatinizado, en el que el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de 15.0 % en peso de relleno de cápsula;

d) almidón glicolato de sodio, en el que el almidón glicolato de sodio está presente en una cantidad de 3.0 % en peso de relleno de cápsula;

- e) dióxido de silicio, en el que el dióxido de silicio está presente en una cantidad de 2.0 % en peso de relleno de cápsula; y
- f) estearato de magnesio, en el que el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 1.25 % en peso de relleno de cápsula.
- 5 5. La formulación como se define en la reivindicación 1 en forma de una cápsula llena con la granulación de reserva, conteniendo la cápsula una cantidad de hidrato de dapagliflozina propilenglicol que es equivalente a 100 mg de dapagliflozina, comprendiendo la granulación de reserva:
- a) el hidrato de dapagliflozina propilenglicol, en el que el hidrato de dapagliflozina propilenglicol está presente en una cantidad de 22.8 % en peso de relleno de cápsula;
- 10 b) celulosa microcristalina, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 55.95 % en peso de relleno de cápsula;
- c) almidón pregelatinizado, en el que el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de 15 % en peso de relleno de cápsula;
- 15 d) almidón glicolato de sodio, en el que el almidón glicolato de sodio está presente en una cantidad de 3.0 % en peso de relleno de cápsula;
- e) dióxido de silicio, en el que el dióxido de silicio está presente en una cantidad de 2.0 % en peso de relleno de cápsula; y
- f) estearato de magnesio, en el que el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 1.25 % en peso de relleno de cápsula.
- 20 6. La formulación como se define en la reivindicación 1 en forma de una tableta que comprende:
- a) el hidrato de dapagliflozina propilenglicol en una cantidad de 3.08 mg;
- b) celulosa microcristalina, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 67.11 mg;
- c) lactosa anhidra, en la que la lactosa anhidra está presente en una cantidad de 25.00 mg;
- 25 d) crospovidona, en la que la crospovidona está presente en una cantidad de 8.75 mg; y croscarmelosa de sodio, en la que la croscarmelosa de sodio está presente en una cantidad de 3.75 mg;
- e) talco, en el que el talco está presente en una cantidad de 12.5 mg; y dióxido de silicio, en el que el dióxido de silicio está presente en una cantidad de 2.88 mg; y
- f) estearato de magnesio, en el que el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 1.94 mg.
7. La formulación como se define en la reivindicación 1 en forma de una tableta que comprende:
- 30 a) el hidrato de dapagliflozina propilenglicol en una cantidad de 12.30 mg;
- b) celulosa microcristalina, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 57.89 mg;
- c) lactosa anhidra, en la que la lactosa anhidra está presente en una cantidad de 25.00 mg;
- d) crospovidona, en la que la crospovidona está presente en una cantidad de 8.75 mg; y croscarmelosa de sodio, en la que la croscarmelosa de sodio está presente en una cantidad de 3.75 mg;
- 35 e) talco, en el que el talco está presente en una cantidad de 12.50 mg; y dióxido de silicio, en el que el dióxido de silicio está presente en una cantidad de 2.88 mg; y
- f) estearato de magnesio, en el que el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 1.94 mg.
8. La formulación como se define en la reivindicación 1 en forma de una tableta que comprende:
- 40 a) hidrato de dapagliflozina propilenglicol, en el que el hidrato de dapagliflozina propilenglicol está presente en una cantidad de 61.66 mg;
- b) celulosa microcristalina, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 114.09 mg;
- c) lactosa anhidra, en la que la lactosa anhidra está presente en una cantidad de 62.6 mg;
- d) crospovidona, en la que la crospovidona está presente en una cantidad de 21.91 mg;

- e) croscarmelosa de sodio, en la que la croscarmelosa de sodio está presente en una cantidad de 9.39 mg;
 - f) talco, en el que el talco está presente en una cantidad de 31.3 mg;
 - g) dióxido de silicio, en el que el dióxido de silicio está presente en una cantidad de 7.2 mg; y
 - h) estearato de magnesio, en el que el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 4.85 mg.
- 5 9. Una formulación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.
10. Una formulación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además saxagliptina.
- 10 11. Una formulación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además metformina.
12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento o retraso de la progresión o aparición de diabetes tipo I y tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, nefropatía, retinopatía, neuropatía, cataratas, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de
- 15 heridas, isquemia tisular, aterosclerosis, hipertensión o Síndrome X (Síndrome metabólico).
13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en el tratamiento o retraso de la progresión o aparición de diabetes tipo II.