

República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia, Ministério  
do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809233-8 A2



\* B R P I 0 8 0 9 2 3 3 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 21/03/2008

(43) Data da Publicação: 02/09/2014  
(RPI 2278)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/70  
A61P 3/10

(54) Título: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE  
CONTÊM HIDRATO DE PROPILENO GLICOL DE  
DAPAGLIFLOZINA

(30) Prioridade Unionista: 22/03/2007 US 60/896,286

(73) Titular(es): Bristol-Myers Squibb Company

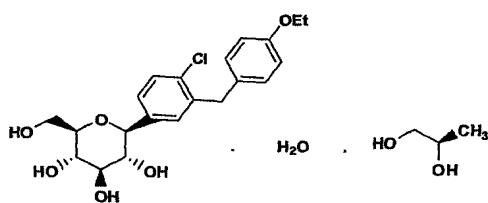
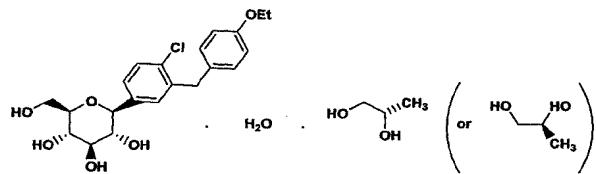
(72) Inventor(es): Dilbir S. Bindra, Jatin M. Patel, Li tao, Mandar  
V. Dali, Nipa Vatsaraj, Parakash V. Parab, Ravindra W. Tejwani,  
Yongmei Wu

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2008057888 de  
21/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/116179 de  
25/09/2008

(57) Resumo:



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM HIDRATO DE PROPILENO GLICOL DE DAPAGLIFLOZINA".

Este pedido reivindica prioridade para U.S. Nº de Série Provisório 5 60/896,286, depositado em 22 de março de 2007.

Campo da Invenção

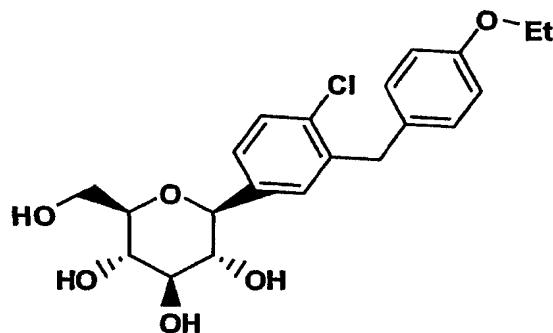
A presente invenção refere-se a uma formação farmacêutica de liberação imediata, que inclui uma formulação de comprimido ou cápsula, que contém o inibidor de transporte de glicose dependente de sódio (SGLT2) 10 dapagliflozina ou seu hidrato de propileno glicol.

Antecedentes da Invenção

Pelo menos 171 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de diabetes do tipo II (NIDDM), que está caracterizado por hiperglicemia, devido à produção de glicose hepática excessiva e resistência à insulina periférica. A hiperglicemia é considerada como o principal fator de risco para o desenvolvimento de complicações diabéticas, e provavelmente contribui diretamente para a deterioração da secreção de insulina, verificada no NIDDM avançado. Desse modo, o controle constante dos níveis de glicose de plasma em pacientes de NIDDM pode retardar o desenvolvimento de complicações diabéticas e falha de células beta observados na doença avançada. 15 Glicose de plasma normalmente é filtrada no rim no glumérulo e reabsorvidaativamente no túbulo proximal. SGLT2 parece ser o principal transportador responsável pela reabsorção de glicose nesse local. Espera-se que um inibidor seletivo do transportador de glicose dependente de sódio SGLT2 no rim 20 normalize níveis de glicose de plasma aumentando a excreção de glicose na urina, desse modo, melhorando a sensibilidade à insulina, e retardando o desenvolvimento de complicações diabéticas.

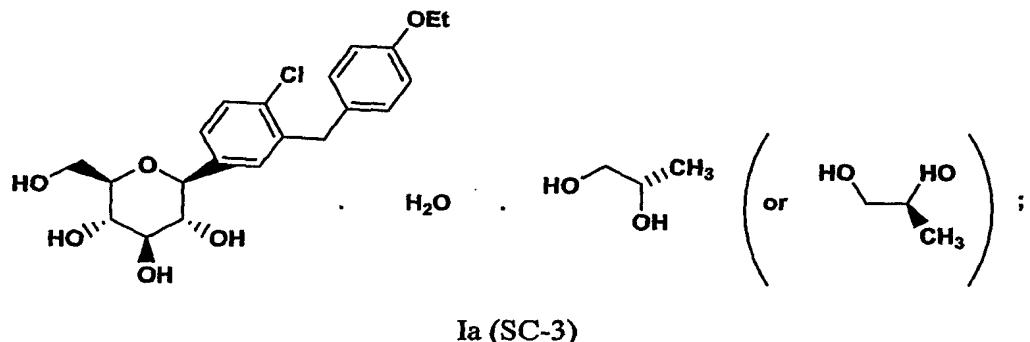
O composto da estrutura (I)

I

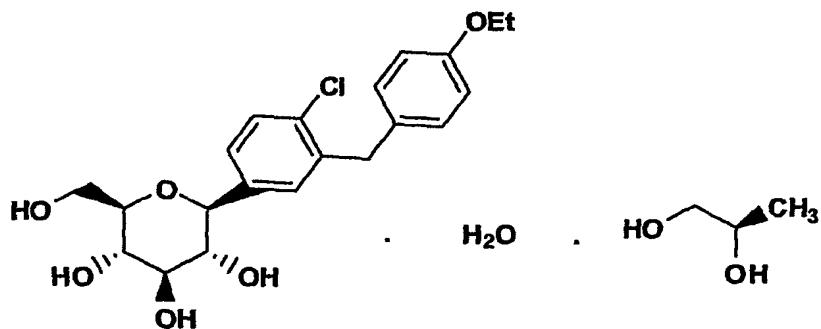


ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis do mesmo (doravante, dapagliflozina), um inibidor de SGLT2 oralmente ativo está descrito na Patente U.S. Nº 6.515.117 (cuja descrição está integralmente incorporada ao presente por referência).

5 O pedido de patente U.S. Nº de Série 11/765,481, depositado em 28 de junho de 2007, publicado como US 2008-0004336 A1 descreve dapaglizozina na forma de seu hidrato de (S)-propileno glicol ((S)-PG) e seu hidrato de (R)-propilenoglicol (R)PG). O hidrato de (S)-propileno glicol é referido como forma SC-3 e tem a estrutura mostrada como (Ia).



10 O hidrato de (R)-propileno glicol é referido como forma SD-3 e tem a estrutura mostrada como (Ib).

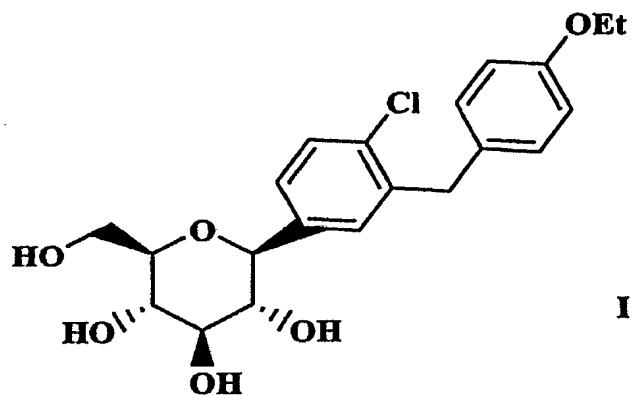


Ib (SD-3)

Métodos para preparar o hidrato de (S)-PG e o hidrato de (R)-PG de dapagliflozina são apresentados no pedido de patente U.S. Nº de Série 11/765,481, depositado em 28 de junho de 2007, publicado como US 2008-0004336 A1 (cuja descrição está integralmente incorporada ao presente por referência).

Breve Descrição da Invenção

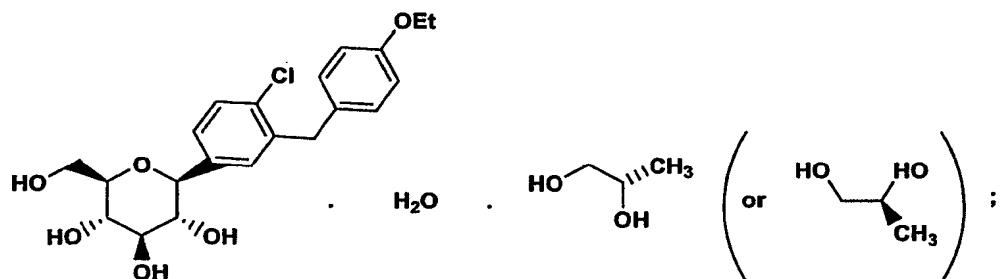
De acordo com a presente invenção, são postas à disposição formulações farmacêuticas, que podem estar na forma de uma formulação de cápsula ou uma forma de comprimido, para uso oral, destinada para liberação imediata, e inclui como medicamento dapagliflozina, que tem a estrutura (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato misto ou completo do mesmo (que está descrito na Patente U.S. Nº 6,515,117, incorporada integralmente ao presente por referência) e um veículo farmaceuticamente do mesmo.

Em uma modalidade, a dapagliflozina está forma de seu hidrato

de (S)-propileno glicol ((S-PG), que é mostrado como Composto (Ia)



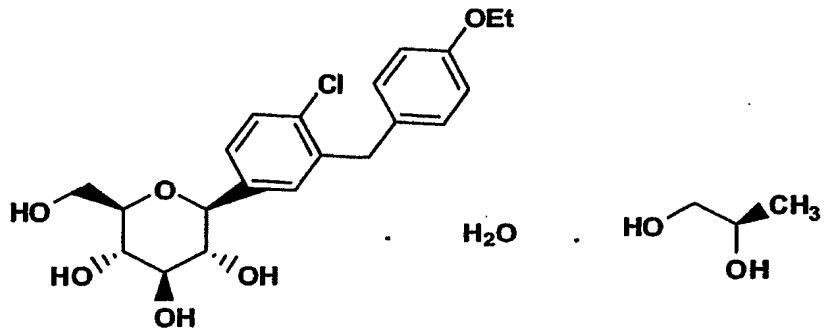
Composto Ia

para preparação do que está descrito no pedido de patente U.S. Nº de Série 11/765,481, depositado em 28 de junho de 2007, Publicação U.S. Nº 2008-

5 0004336 A1, e Pedido Provisório Nº 60/817,118, depositado em 28 de junho de 2006, em que as descrições de ambos estão incorporadas ao presente integralmente por referência.

Em outra modalidade, a dapagliflozina está na forma de seu hidrato de (R)-propileno glicol((R)-PG) (SD-3) cm que é mostrado como Com-

10 posto (Ib)



cuja preparação está descrita no pedido de patente U.S. Nº de Série 11/765,481, depositado em 28 de junho de 2007, Publicação U.S. Nº 2008-0004336 A1, e Pedido Provisório Nº 60/817,118, depositado em 28 de junho de 2006, em que as descrições de ambos estão incorporados integralmente

15 ao presente por referência.

Em uma modalidade da invenção, a formulação farmacêutica de liberação imediata da invenção está na forma de uma granulação de matéria-prima (por exemplo, granulados, contas e/ou pérolas), para carregar em cápsulas ou formar em comprimidos, que compreende

- a) dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina;
- b) um ou mais agentes de volume;
- c) opcionalmente, um ou mais aglutinantes;
- d) opcionalmente, um ou mais agentes de desintegração;
- 5 e) opcionalmente, um ou mais agentes aumentadores de fluxo e/ou antiaderentes; e
- f) opcionalmente, um ou mais lubrificantes.

Em uma modalidade, a granulação de matéria-prima compreende dapagliflozina e um ou mais agentes de volume. Em outra modalidade, a 10 granulação de matéria-prima compreende hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e um ou mais agentes de volume. Agentes de volume apropriados incluem, por exemplo, celulose microcristalina e/ou lactose, bem como outros previstos no presente e conhecidos na técnica. Em outras modalidades, a granulação de matéria-prima compreende, opcionalmente, um ou 15 mais dos seguintes compostos: (1) um ou mais aglutinantes; (2) um ou mais agentes de desintegração; (3) um ou mais agentes aumentadores de fluxo e/ou antiaderentes; e (4) um ou mais lubrificantes. Aglutinantes apropriados incluem, por exemplo, amido pregelatinizado, bem como outros previstos no presente e conhecidos na técnica. Agentes de desintegração apropriados 20 incluem, por exemplo, glicolato de amido de sódio, crospovidona e croscamelose sódio, bem como outros previstos no presente e conhecidos na técnica. Agentes aumentadores de fluxo e/ou antiaderentes apropriados incluem, por exemplo, dióxido de silício e talco, bem como outros previstos no presente e conhecidos na técnica. Lubrificantes apropriados incluem, por 25 exemplo, estearato de magnésio, bem como outros previstos no presente e conhecidos na técnica.

A granulação de matéria-prima da invenção, tal como descrita acima, e cápsulas e comprimidos que contém a mesma, é preparada misturando dapagliflozina ou propileno glicol de dapagliflozina e um ou mais agentes de volume, em qualquer ordem desejada, para formar a granulação de 30 matéria-prima; e carregar as cápsulas ou formar comprimidos com quantidades desejadas da granulação de amgteéria prima. Em outras modalidades, a

granulação de matéria-prima da invenção é preparada misturando dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e um ou mais agentes de volume; e, opcionalmente, um ou mais dos seguintes compostos: aglutinante(s); agente(s) de desintegração; agente(s) de deslizamento e/ou antiaderente(s); e lubrificante(s) em qualquer ordem desejada, para formar a granulação de matéria-prima e carregar as cápsulas ou formar comprimidos com quantidades desejadas de granulação de matéria-prima.

Os comprimidos da invenção, tais como descritos acima, são preparados comprimindo a granulação de matéria-prima em forma de comprimido. Em uma modalidade, os comprimidos da invenção são preparados comprimindo a granulação de matéria-prima com um ou mais aglutinante(s). Em outra modalidade, os comprimidos da invenção são preparados comprimindo a granulação de matéria-prima contendo um ou mais antiaderente(s) e/ou agente(s) de deslizamento. Em outras modalidades, os comprimidos da invenção são preparados comprimindo a granulação de matéria-prima contendo um ou mais dos seguintes compostos: (1) um ou mais aglutinantes; (2) um ou mais agentes de desintegração; (3) um ou mais agentes aumentadores de fluxo e/ou antiaderentes; e (4) um ou mais lubrificantes.

Opcionalmente, os comprimidos e/ou cápsulas da invenção podem incluir um revestimento protetor externo, que compreende um polímero de revestimento, tal como, por exemplo, álcool polivinílico (PVA), hidroxipropil metilcelulose e hidroxipropil celulose, e/ou um plastificante(s) e corante(s) opcional (ais). Outros componentes opcionais do revestimento protetor externo incluem antiaderente(s) e/ou agente(s) de deslizamento e agente(s) de opacificação.

As formulações farmacêuticas de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, incluindo a granulação de matéria-prima, cápsulas que contem as mesmas e comprimidos da invenção, são úteis no tratamento de mamíferos, tais como seres humanos, cães e gatos, para doenças ou distúrbios associados à atividade SGLT2. Desse modo, a invenção põe à disposição formulações de dapagliflozina e formulações de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina farmacêuticas, para uso

no tratamento de doenças ou distúrbios associados à atividade de SGLT2, por exemplo, diabetes Tipo I e Tipo II; tolerância à glicose deficiente; resistência à insulina; e complicações diabéticas, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia e catarata; hiperglicemia; hiperinsulinemia; hipercolesterolemia; dislipidemia; níveis elevados no sangue de ácidos graxos livres ou glicerol; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; obesidade; cicatrização de feridas; isquemia de tecidos; atherosclerose; hipertensão; e Síndrome X ou Síndrome Metabólica.

Em uma modalidade, a invenção fornece a formulação da invenção para uso no tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a formulação farmacêutica da invenção para uso no retardamento da progressão ou início de diabetes tipo II.

A invenção fornece um método para tratar ou retardar a progressão ou o início de doenças ou distúrbios associados à atividade de SGLT2, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção. Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção. Em uma modalidade, a invenção põe à disposição um método para retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção.

Outro(s) agente(s) terapêutico(s) apropriados para combinação com as formulações da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, agentes terapêuticos conhecidos, úteis no tratamento dos distúrbios acima mencionados, associados à atividade de SGLT2, incluindo: agentes antidiabéticos; agentes anti-hiperglicêmicos; agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios; agentes antiobesidade; agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite.

A invenção põe ainda à disposição um método para tratar ou

retardar a progressão ou início de doenças ou distúrbios associados à atividade de SGLT2, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais dos seguintes: 5 agente(s) antidiabético(s); agente(s) anti-hiperglicêmico(s); agente(s) hipolipidêmico(s) ou redutor(es) de lipídios; agente(s) antiobesidade; agente(s) anti-hipertensivo(s) e supressor(es) de apetite.

Em uma modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de 10 mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais agentes antidiabéticos. Em uma modalidade, a invenção põe à disposição um método para retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, 15 uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais agentes antidiabéticos. Em uma modalidade, a invenção põe à disposição um método para retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente 20 eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais dos seguintes: agente(s) anti-hiperglicêmico(s); agente(s) hipolipidêmico(s) ou redutor(es) de lipídios; agente(s) antiobesidade; agente(s) anti-hipertensivo(s) e supressor(es) de apetite.

#### Descrição Detalhada da Invenção

25 A invenção põe à disposição formulações farmacêuticas de liberação imediata, que incluem, entre outros, formulações de comprimidos e cápsulas, que contêm o inibidor de transportador de glicose dependente de sódio (SGLT2) dapagliflozina ou seu hidrato de propileno glicol.

Tal como usado no presente, o termo "dapagliflozina" pretende 30 significar a estrutura mostrada como estrutura I ou Composto I. O termo "hidrato de propileno glicol de dapagliflozina" pretende referir-se e abranger tanto hidrato de (S)-propileno glicol de dapagliflozina (estrutura Ia ou Com-

posto Ia) como hidrato de (R)-propileno glicol de dapagliflozina (estrutura Ib ou Composto Ib). Tais como usados no presente, os termos "formulação farmacêutica", "formulação farmacêutica da invenção" e "formulação" pretendem referir-se a formulações que contem dapagliflozina, bem como a formulações que contem hidrato de propileno glicol de dapagliflozina. Igualmente, o termo "medicamento", no presente pedido, pretende referir-se a dapagliflozina e hidrato de propileno glicol de dapagliflozina.

Tais como usados no presente, os termos "liberação imediata" e "formulação farmacêutica de liberação imediata" pretendem significar que as formulações farmacêuticas da invenção não são produzidas usando excipientes que interferem na absorção do ingrediente farmacêutico ativo, por exemplo, dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, quando administradas a um mamífero ou humano.

A formulação farmacêutica da invenção pode estar na forma de uma cápsula, comprimido, glóbulo, perolo, granulado ou pílula, todos os quais são coletivamente designados como formulações farmacêuticas e contêm medicamento, a saber, dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina. Em uma modalidade, o medicamento é dapagliflozina. Em uma modalidade, o medicamento é (S)-propileno glicol de dapagliflozina. Em outra modalidade, o medicamento é (R)-propileno glicol de dapagliflozina. Em uma modalidade da invenção, a formulação farmacêutica de liberação imediata da invenção está na forma de uma granulação de matéria-prima (por exemplo, granulados, glóbulos e/ou pérolas), para carregar em cápsulas ou formar em comprimidos.

Em uma modalidade, a dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,1% a cerca de 70% em peso da granulação de matéria-prima e, de preferência, em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso da granulação de matéria-prima.

A formulação farmacêutica da invenção pode incluir excipientes farmacêuticos, tais como descrito no presente, para ajudar na formação de uma granulação de matéria-prima apropriada, na forma de granulados, gló-

bulos ou pérolas, para carregar cápsulas e para comprimidos da invenção. Em uma modalidade, a formulação farmacêutica está na forma de uma cápsula ou comprimido, que contém uma granulação de matéria-prima, que compreende:

- 5            a) dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina;
- b) pelo menos um agente de volume ou material de enchimento;
- c) opcionalmente, pelo menos um aglutinante;
- d) opcionalmente, pelo menos um agente de desintegração;
- e) opcionalmente, pelo menos um agente aumentador de fluxo
- 10          e/ou antiaderente; e
- f) opcionalmente, pelo menos um lubrificante.

Nas modalidades descritas das formulações farmacêuticas da invenção, as quantidades de medicamento (dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina) e cada um dos excipientes estão expressas 15 como porcentagem em peso do peso total da granulação de matéria-prima, que é equivalente em medida à porcentagem em peso do peso total do comprimento ou da preenchimento da cápsula.

Em uma modalidade, a dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está em uma quantidade dentro do âmbito de cerca 20 de 0,1% a cerca de 70% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, a dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso da granulação de matéria-prima.

Em uma modalidade, o agente de volume ou material de enchimento 25 está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 1% a cerca de 95% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, o agente de volume ou material de enchimento está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 10% a cerca de 85% em peso da granulação de matéria-prima.

Em uma modalidade, o aglutinante, quando presente, está presente 30 em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0% a cerca de 20% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, o aglutinante

te, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 1% a cerca de 10% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, o aglutinante, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 2% a cerca de 4% em 5 peso da granulação de matéria-prima.

Em uma modalidade, o agente de desintegração, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0% a cerca de 20% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, o agente de desintegração, quando presente, está presente em uma 10 quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0,25% a cerca de 10% em peso da granulação de matéria-prima.

Em uma modalidade, o agente aumentador de fluxo e/ou antia-derente, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âm- 15 bito de cerca de 0% a cerca de 20% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, o agente aumentador de fluxo e/ou antiaderen-te, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 1% a cerca de 15% em peso da granulação de matéria-prima.

Em uma modalidade, o lubrificante, quando presente, está pre- 20 sente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0% a cerca de 5% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, o lubrifican-te, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso da granulação de matéria-prima. Em outra modalidade, o lubrificante, quando presente, está presente 25 em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0,2% a cerca de 2% em peso da granulação de matéria-prima.

Em uma modalidade, a formulação farmacêutica está na forma de uma cápsula ou comprimido, que contém uma granulação de matéria-prima, que compreende

- 30 a) dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina;
- b) pelo menos um agente de volume ou material de enchimento;
- c) opcionalmente, pelo menos um aglutinante;
- d) opcionalmente, pelo menos um agente de desintegração;

e) opcionalmente, pelo menos um agente aumentador de fluxo e/ou antiaderente; e

f) opcionalmente, pelo menos um lubrificante, em que

5 a) a dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,1% a cerca de 70% em peso;

b) o agente de volume ou material de enchimento está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 1% a cerca de 95% em

10 peso;

c) o aglutinante, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0% a cerca de 20% em peso;

d) o agente de desintegração, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0% a cerca de 20% em

15 peso;

e) o agente aumentador de fluxo e/ou antiaderente, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0% a cerca de 20% em peso; e

f) o lubrificante, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0% a cerca de 5% em peso, em que todos os % em peso acima estão baseados no peso da granulação de matéria-prima.

Em uma modalidade, a formulação farmacêutica está na forma de uma cápsula ou comprimido, que contem uma granulação de matéria-prima, que compreende

a) dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina;

b) pelo menos um agente de volume ou material de enchimento;

c) opcionalmente, pelo menos um aglutinante;

d) opcionalmente, pelo menos um agente de desintegração;

e) opcionalmente, pelo menos um agente aumentador de fluxo e/ou antiaderente; e

f) opcionalmente, pelo menos um lubrificante,

em que

a) a dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso;

5 b) o agente de volume ou material de enchimento está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 10% a cerca de 85% em peso;

c) o aglutinante, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 1% a cerca de 10% em peso;

10 d) o agente de desintegração, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,25% a cerca de 10% em peso;

e) o agente aumentador de fluxo e/ou antiaderente, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 1% a cerca de 15% em peso; e

f) o lubrificante, quando presente, está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,2% a cerca de 2% em peso, em que todos os % em peso acima estão baseados no peso da granulação de matéria-prima.

20 Em uma modalidade, o medicamento nas formulações farmacêuticas tem 90% da partículas menores do que 200 micrômetros. Em outra modalidade, o medicamento tem 90% de suas partículas menores do que 100 micrômetros. Em outra modalidade, o medicamento tem 90% de suas partículas menores do que 50 micrômetros. Dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina pode ser triturada ou micronizada conforme necessário para obter as características acima mencionadas.

30 Exemplos de agentes de volume ou material de enchimento apropriados para uso no presente incluem, mas não estão limitados a, derivados de celulose, tais como celulose microcristalina ou celulose de madeira, lactose, sacarose, amido, amido pregelatinizado, dextrose, manitol, frutose, silitol, sorbitol, amido de milho, amido de milho modificado, sais inorgânicos, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato dicálcico, sul-

fato de cálcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, açúcares compressíveis e outros agentes de volume ou material de enchimento, e/ou misturas de dois ou mais dos mesmos. Diversos tipos de celulose microcristalina são apropriados para uso nas formulações descritas no presente, por exemplo, celulose

- 5 microcristalina selecionada do grupo que consiste em tipos Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301, e outros tipos de celulose microcristalina, tal como celulose microcristalina silicificada. Diversos tipos de lactose são apropriados para uso nas formulações descritas no presente, por exemplo, lactose selecionada do grupo que consiste em lactose anidra, monoidrato de lactose, lactose **fast flo**, lactose anidra diretamente compressível, e monoidrato de lactose modificado. Em uma modalidade da invenção, o agente de volume da granulação de matéria-prima é celulose microcristalina e/ou lactose. Lactose é particularmente útil para formulação de comprimidos.
- 10

15 Exemplos de aglutinantes apropriados para uso no presente incluem, mas não estão limitados a, hidroxipropil celulose, amido de milho, amido pregelatinizado, amido de milho modificado, polivinil pirrolidona (PVP) (peso molecular típico variando de cerca de 5.000 a cerca de 1.000.000, de preferência, cerca de 40.000 a 50.000), hidroxipropil metilcelulose (HPMC),

- 20 lactose, goma acácia, etilcelulose, acetato de celulose, bem como um aglutinante de cera, tal como cera de carnaúba, parafina, espermacete, polietileno ou cera microcristalina, bem como outros agentes aglutinantes convencionais e/ou misturas de dois ou mais dos mesmos. Em uma modalidade da invenção, o aglutinante da granulação de matéria-prima, quando presente, é
- 25 amido pregelatinizado.

Exemplos de agente de desintegração, apropriados para uso no presente, incluem, mas não estão limitados a, croscarmelose de sódio, crospovidona, amido, amido de batata, amido pregelatinizado, amido de milho, glicolato de amido de sódio, celulose microcristalina, celulose de hidroxipropil baixo substituído e outros agentes de desintegração conhecidos. Diversos tipos específicos de agentes de desintegração são apropriados para uso nas formulações descritas no presente. Por exemplo, pode ser usada qualquer

30

categoria de crospovidona, incluindo, por exemplo, crospovidona XL-10 e inclui membros selecionados do grupo que consiste em Kollidon CL®, Polyplasdone XL®, Kollidon CL-M®, Polyplasdone XL-10®, and Polyplasdone INF-10®. Em uma modalidade, o agente de desintegração é glicolato de amido de sódio. Em outra modalidade, o agente de desintegração é croscarmelose de sódio e/ou crospovidona, que são particularmente úteis para formulação de comprimidos. Em uma modalidade específica, o agente de desintegração é crospovidona XL-10, com níveis de peróxido abaixo de 400 partes por milhão. Esses materiais também são referidos como polividona insolúvel, PVP insolúvel, PVP reticulado e PVPP. A crospovidona pode ser substituída com croscarmelose de sódio, glicolato de amido de sódio ou amido pregelatinizado (a uma concentração de, por exemplo, 5-10%).

Exemplos de lubrificantes apropriados para uso no presente incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, estearato de zinco, estearato de cálcio, talco, cera de carnaúba, ácido esteárico, ácido palmítico, fumarato de estearil sódio, sulfato de laurel sódio, palmitoestearato de glicerila, ácido palmítico, ácido mirístico e óleos e gorduras vegetais hidrogenados, bem como outros lubrificantes conhecidos, e/ou misturas de dois ou mais dos mesmos. Em uma modalidade, o lubrificante, quando presente, da granulação de matéria-prima é estearato de magnésio.

Exemplos de agentes aumentadores de fluxo e/ou antiaderentes, apropriados para uso no presente, incluem, mas não estão limitados a, dióxido de silício (em geral), dióxido de silício coloidal, silicato de magnésio, trissilicato de magnésio, talco e outras formas de dióxido de silício, tais como silicatos agregados e sílica hidratada.

Em uma modalidade de granulação de matéria-prima, o agente de volume é celulose microcristalina e/ou monoidrato de lactose, o aglutinante, caso presente, é amido pregelatinizado, o agente de desintegração, quando presente, é glicolato de amido de sódio, croscarmelose de sódio e/ou crospovidona, o lubrificante, quando presente, é estearato de magnésio, e o agente aumentador de fluxo e/ou antiaderente, quando presente, é dióxido de silício e/ou talco.

Em uma modalidade, o comprimido ou cápsula tem uma camada protetora externa. A camada protetora externa do comprimido ou cápsula, quando presente, pode incluir de cerca de 10% a cerca de 95% de polímero, com base no peso da camada de revestimento, e pode ser preparada usando 5 procedimentos convencionais. Em uma modalidade, a camada externa do comprimido ou cápsula inclui de cerca de 20% a cerca de 90% de polímero, com base no peso da camada de revestimento. A formulação pode conter pelo menos um polímero de camada de revestimento e um solvente de revestimento, por exemplo, água, que é usada para processamento e é removida por secagem. Exemplos apropriados de polímero para a camada de revestimento incluem, mas não estão limitados a, hidroxipropil metilcelulose, 10 álcool polivinílico (PVA), etil celulose, polímeros metacrílicos, hidroxipropil celulose e amido. Em uma modalidade, o polímero de camada de revestimento é PVA. em outra modalidade, o polímero de camada de revestimento 15 é hidroxipropil celulose. O uso de PVA possibilita maior definição do logo, aderência do filme, e facilita um revestimento mais rápido da droga, em que este último pode ser importante para formulações de dapagliflozina, devido à sensibilidade à temperatura do composto.

O revestimento também pode incluir, opcionalmente, um plastificante, em cerca de 0% a cerca de 30% em peso, com base no peso da camada de revestimento. Em uma modalidade, o plastificante é de cerca de 20 15% a cerca de 25% em peso da camada de revestimento. Plastificantes apropriados incluem, mas não estão limitados a, triacetina, ftalato dietílico, sebacato tributílico, polietileno glicol (PEG), glicerina, triacetina e citrato trimetílico, por exemplo. Em uma modalidade, o plastificante é polietileno glicol, do peso molecular 200 a 20.000. Em outra modalidade, o plastificante é polietileno glicol do peso molecular 400 a 4.000. Em outra modalidade, o plastificante é polietileno glicol do peso molecular 400.

Em outra modalidade, o revestimento também pode incluir, opcionalmente, 30 um antiaderente ou agente aumentador de fluxo, tal como talco, sílica defumada, ou estearato de magnésio, por exemplo. Em outra modalidade, o revestimento também pode incluir, opcionalmente, um agente de

opacificação, tal como, por exemplo, dióxido de titânio. Em ainda outra modalidade, a camada de revestimento também pode incluir, opcionalmente, um ou mais corantes, por exemplo, corante(s) baseado(s) em óxido de ferro. Exemplos de material de revestimento, comercialmente disponíveis, incluem

- 5 Opadry® HP e Opadry® II branco.

As formulações farmacêuticas descritas no presente podem compreender, ainda, antioxidantes e agentes de quelação. Por exemplo, as formulações farmacêuticas podem compreender hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), propilgalato (PG), metabissulfito de

10 sódio, palmitato de ascorbila, metabissulfito de potássio, EDTA dissódico (ácido etilendiamina tetraacético; também conhecido como edentato dissódico), EDTA, ácido tartárico, ácido cítrico, monoidrato de ácido cítrico e sulfito de sódio. Em uma modalidade, os compostos acima estão incluídos nas

15 formulações farmacêuticas em quantidades no âmbito de cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso. Em uma modalidade específica, a formulação farmacêutica inclui BHA, BHT ou PG, usado em um âmbito de cerca de 0,02% a cerca de 1%, e EDTA dissódico, ácido cítrico ou monoidrato de ácido cítrico, usado em um âmbito de cerca de 2% a cerca de 5%. Em uma modalidade preferida, a formulação farmacêutica inclui BHA, usado a cerca de 0,05% em

20 peso.

As formulações farmacêuticas da invenção, tais como descritas acima, são preparadas misturando dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e um ou mais dos excipientes desejados descritos no presente, em qualquer ordem desejada, para formar a granulação de matéria-prima; e carregando as cápsulas ou formando comprimidos com quantidades desejadas da granulação de matéria-prima. A granulação de matéria-prima, cápsulas e comprimidos da invenção podem ser preparados por uma

25 pluralidade de processos e ordem de adição dos excipientes. A utilidade dessas formulações não está limitada a uma forma de dosagem ou processo de produção específico. Por exemplo, comprimidos da formulação de matéria-prima podem ser produzidos por granulação a úmido, granulação a seco,

30 mistura direta ou qualquer outro processo farmaceuticamente aceitável des-

crito no presente ou então conhecido na técnica.

As formulações farmacêuticas da invenção podem ser embalagem em qualquer embalagem que facilite a estabilidade da formulação da droga. Por exemplo, podem ser usados frascos de polietileno de alta densidade (HPDE) vedados, contendo dessecante de gel de sílica, ou bolhas de alumínio, revestidas com PVC. O uso dessas embalagens ajuda a controlar a oxidação indesejável do produto à temperatura ambiente.

Exemplos de determinadas modalidades específicas de formulações de comprimidos e cápsulas de acordo com a invenção são apresentados abaixo.

**Tabela I. Formulações de Comprimidos e Cápsulas**

Material	Âmbito possível de % em peso de comprimido ou preenchimento de cápsula	Âmbito preferido de % em peso de comprimido ou preenchimento de cápsula
dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina	0.1 a 70%	0,1 a 30%
agente de volume/aglutinante	1 a 95%	10 a 85%
lactose anidra	0 a 95%	20 a 75%
celulose microcristalina	0 a 95%	20 a 75%
amido pregelatinizado	0 a 95%	10 a 75%
agente de desintegração	0 a 20%	0.25 a 10%
croscarmelose de sódio	0 a 20%	2 a 10%
crospovidona	0 a 12%	4 a 10%
glicolato de amido de sódio	0 a 20%	2 a 10%
lubrificante	0.1 a 5%	0.2 a 2%
estearato de magnésio	0.1 a 5%	0.2 a 2%
antiaderente/agente aumentador de fluxo talco, dióxido de silício	0 a 10%	1 a 10% de modo particularmente preferido, 1 a 4%

Cada de revestimento pro-	% em peso de comprimido ou	% em peso de comprimido ou preenchi-
---------------------------	----------------------------	--------------------------------------

componente externo	preenchimento de cápsula	componente de cápsula
polímero de revestimento e, opcionalmente, plastificante(s), agente(s) de deslizamento, agente(s) antiaderente(s), e corante(s)	0,5 a 50%	1 a 5%

**Tabela II. Composição de granulação (% em peso) para comprimidos e cápsulas**

Ingrediente	Âmbito possível de % em peso	Âmbito preferido de % em peso
dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina	0,21 – 40	0,1-10
celulose microcristalina	q.s.	q.s.
lactose andira	0-50	10-30
crospovidona	1-15	3-10
dióxido de silício	0-6	0,5-4
estearato de magnésio	0,0-4,0	0,5-2,0

q.s. refere-se à quantidade suficiente para fazer a composição de granulação 100% em peso

5 Um revestimento de filme para cápsulas ou comprimidos da Tabela II compreende, por exemplo, álcool polivinílico (PVA), dióxido de titânio, polietileno glicol, talco e corante.

10 Comprimidos ou cápsulas de diversas concentrações (0,1-50 mg) podem ser preparados usando pesos diferentes das granulações de matéria-prima descritas no presente.

A formulação farmacêutica na forma de um comprimido pode ser obtida por um processo, que compreende as etapas de:

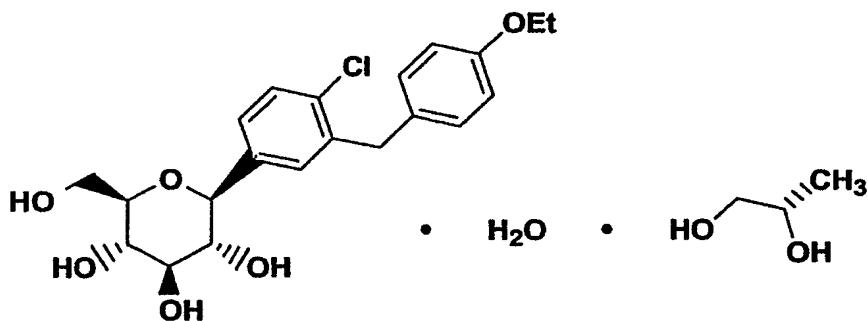
a) misturar os ingredientes inativos com o medicamento (dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina), usando uma combinação de processo de mistura e Trituração;

- b) formular granulados;
- c) secar e/ou peneirar os granulados;

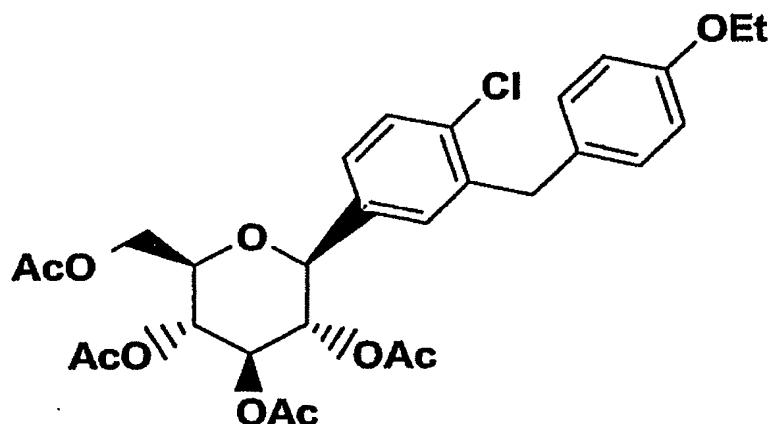
- d) misturar os granulados;
- e) e comprimir a mistura obtida em (d) em comprimidos.

- Em uma modalidade, a etapa a) do processo usa equipamento de trituração de impacto e/ou classificação. Em uma modalidade, os granulados na etapa b) do processo são formulados por granulação a seco, granulação a úmido ou compressão direta. Em uma modalidade, os granulados são formulados por granulação a seco. Em uma modalidade, os granulados na etapa d) do processo são misturados com um adjuvante de compressão para comprimidos ou um lubrificante e um material de enchimento.
- 10 A formulação farmacêutica na forma de uma cápsula pode ser obtida por um processo, que compreende as etapas de:
- a) misturar os ingredientes inativos com o medicamento usando uma combinação de processo de mistura e trituração;
  - b) formular granulados;
  - c) secar e/ou peneirar os granulados;
  - d) carregar os granulados em cápsulas.

- 15 Em uma modalidade, a etapa a) do processo usa equipamento de trituração de impacto e/ou classificação. Em uma modalidade, os granulados na etapa b) do processo são formulados por granulação a seco, granulação a úmido ou compressão direta. Em uma modalidade, os granulados são formulados por granulação a seco.
- 20 O hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (Forma (S) e forma (R)) pode ser preparado, por exemplo, por um processo tal como descrito no pedido de patente U.S. Nº de Série 11/765,481m depositado em 28 de junho de 2007, Publicação U.S. Nº 2008-0004336 A1, e pedido provisório Nº 60/817,118, depositado em 28 de junho de 2006.

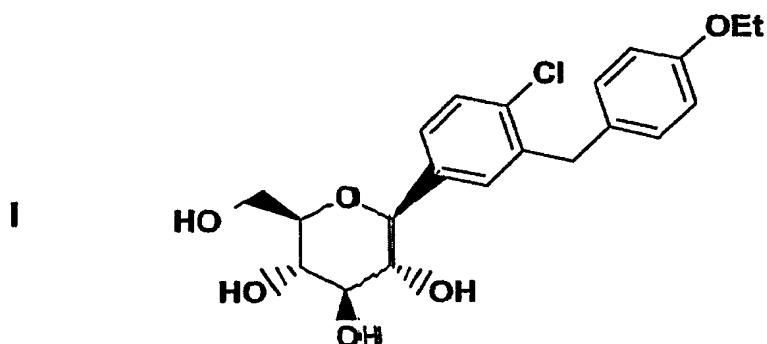


- Por exemplo, hidrato de (S)-propileno glicol de dapagliflozina (Composto Ia) pode ser preparado pelas seguintes etapas: obter um composto A (preparado, tal como descrito no pedido de patente U.S. Nº de série 5 10/745,075, depositado em 23 de dezembro de 2003, Exemplos 17 a 20, da estrutura (A);



Composto A

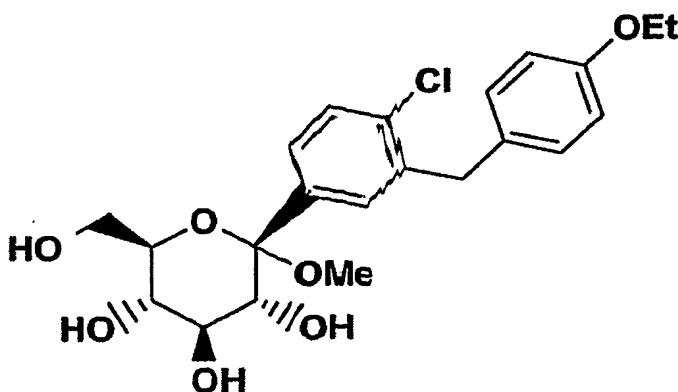
- tratar o composto A com um solvente de álcool, tal como metanol ou etanol, e base aquosa, tal como hidróxido de sódio e água, caso necessário, sob 10 uma atmosfera inerte e temperatura elevada, se necessário; adicionar um ácido, tal como ácido hidroclórico, para neutralizar a mistura de reação, para formar o composto I da estrutura;



Composto I

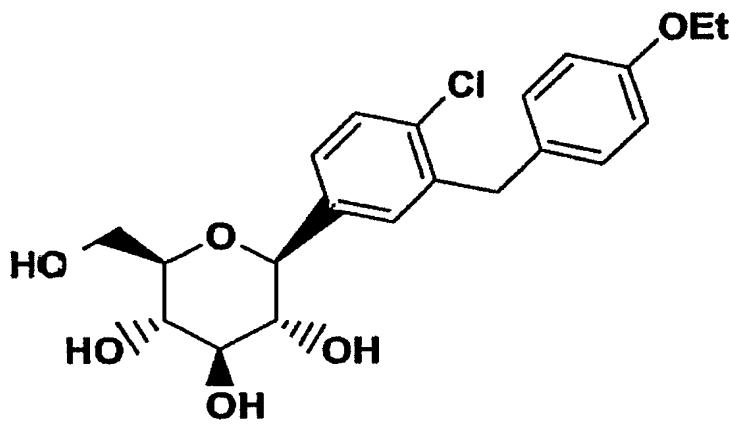
tratar a mistura de reação, que contém o composto I, com um solvente orgânico, tal como metil-t-butil éter; um acetato de alquila, tal como acetato de etila, acetato de metila, acetato de isopropila ou acetato de butila, e (S)-  
 5 propileno glicol; opcionalmente, adicionar **porções** de composto Ia de (S)-propileno glicol (SC-3) à mistura, para formar composto Ia de (S)-propileno glicol de dapagliflozina (forma SC-3).

Em outro exemplo, hidrato de propileno glicol de dapagliflozina pode ser preparado em um processo, que compreende a etapa de reduzir  
 10 um composto da estrutura (B)



B

para remover o grupo metóxi; tratar o composto B com um agente redutor, tal como hidreto de trietilsilila e um grupo de ativação, que é um ácido de Lewis, tal como  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , e um solvente orgânico, tal como  $\text{CH}_3\text{CN}$ , e água; separar o composto da estrutura (I);



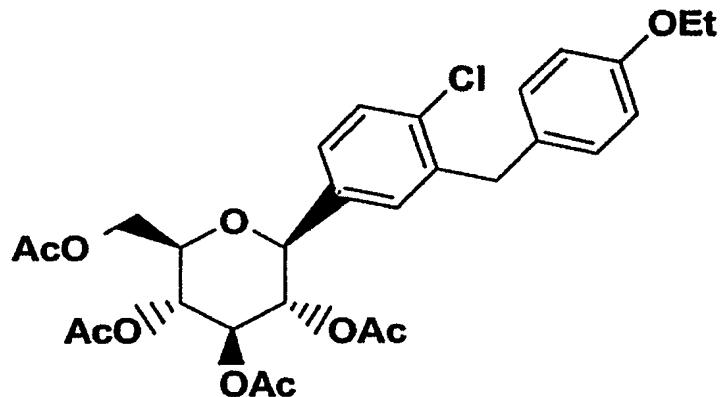
e tratar o composto I com (S)-propileno glicol na presença de um solvente, tal como t-butilmetil éter, e, opcionalmente, , com **porções** do composto Ia (S)-propileno glicol de dapagliflozina), para formar uma massa cristalina do composto Ia (S)-propileno glicol de dapagliflozina) e separar o composto Ia

5 (S)-propileno glicol de dapagliflozina).

O processo da invenção acima é uma operação em um recipiente, que minimiza a produção de intermediários, resultando em rendimento aperfeiçoado e prioridade do compostos cristalino final Ia (S)-propileno glicol de dapagliflozina.

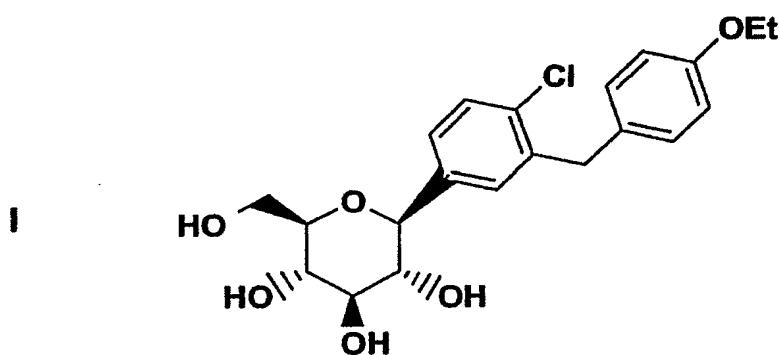
10 Na realização d formaçāo do composto Ia, o (S)-propileno glicol é usado em uma relação molar para o composto I com o âmbito de cerca de 0,9:1 a cerca de 1,5:1. Em uma modalidade, o (s)-propileno glicol é usado em uma relação molar para o composto I com o âmbito de cerca de 0,98:1 a cerca de 1,2:1.

15 Hidrato de (R )-propileno glicol de dapagliflozina (Composto Ib) pode ser preparado pelas seguintes etapas: obter um composto A (preparado, tal como descrito no pedido de patente U.S. Nº de série 10/745,075, depositado em 23 de dezembro de 2003, Exemplos 17 a 20, da estrutura (A);



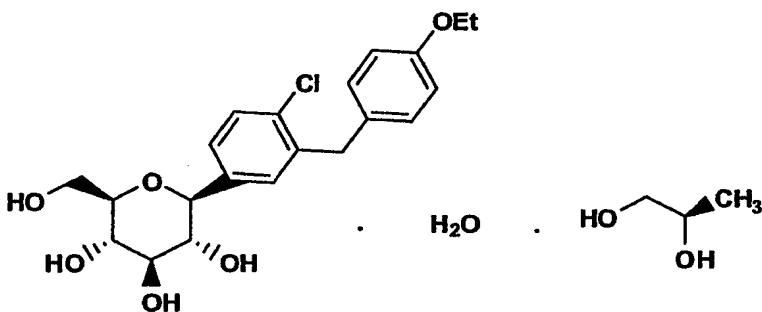
Composto A

- tratar o composto A com um solvente de álcool, tal como metanol ou etanol, e base aquosa, tal como hidróxido de sódio e água, caso necessário, sob uma atmosfera inerte e temperatura elevada, se necessário; adicionar um
- 5 ácido, tal como ácido hidroclórico, para neutralizar a mistura de reação, para formar o composto I da estrutura;



Composto I

- tratar a mistura de reação, que contém o composto I, com um solvente orgânico, tal como metil-t-butil éter, um acetato de alquila, tal como acetato de
- 10 etila, acetato de metila, acetato de isopropila ou acetato de butila, e (R)-propileno glicol; opcionalmente, adicionar **porções** de (R)-propileno glicol Composto Ib (SD-3) à mistura, para formar composto Ib de (R)-propileno glicol de dapagliflozina (forma SD-3).



A atividade de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina pode ser determinada usando, por exemplo, o sistema de análise descrito abaixo ou qualquer sistema de análise apropriado conhecido na técnica.

- 5 A sequência de mRNA para SGLT2 humano (GenBank #M95549) é clonada por transcrição inversa e amplificação de mRNA de rim humano, usando técnica de biologia molecular comuns. A sequência de cDNA é transfetada estavelmente em células de CHO, e os clones são analisados para atividade de SGLT2 essencialmente tal como descrito em Ryan  
 10 et al., "HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney", Kidney International, 45:48-57 (1994). A avaliação da inibição da atividade de SGLT2 em uma linha de células selecionada clonalmente é realizada, essencialmente, tal como descrito em Ryan et al.  
 15 (1994), com as seguintes modificações. As células são cultivadas em placas de 96 cavidades por 2-4 dias, a 75.000 ou 30.000 células por cavidade, em mistura de nutrientes F-12 (Ham's F-12), 10% de soro bovino fetal, 300 µg/ml de Geneticin e penicilina-estreptomicina. Na confluência, as células são lavadas duas vezes com 10 mM de Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM de N-methyl-D-glucamine, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM de MgSO<sub>4</sub>.  
 20 As células são depois incubadas com 10 µM de [<sup>14</sup>C]AMG, e 10 µM de inibidor (DMSO final =0.5%) em 10 mM de Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM de NaCl, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM de MgSO<sub>4</sub> a 37°C por 1.5 horas. Testes de absorção são resfriados bruscamente com 1X PBS gelado, contendo 0,5 mM de florizina, e depois as células são lisadas com 0,1% de NaOH. Depois da adição de fluido de cintilação MicroScint, as células são deixadas sacudir por 1 hora, e depois [<sup>14</sup>C]AMG (análogo de glicose, α-metil-D-

glucopiranosa) é quantificado em um contador de cintilação TopCount. Controles são realizados com e sem NaCl. Para determinação de valores de EC<sub>50</sub>, 10 concentrações de inibidor (dapagliflozina) são usados sobre 2 intervalos de log no âmbito de resposta apropriado e as placas triplicadas tem a 5 média determinada sobre as placas.

As formulações farmacêuticas da presente invenção, que contém dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, possui atividade como um inibidor dos transportadores de glicose dependentes de sódio no intestino e rim de mamíferos, é um inibidor da atividade de SGLT2 10 enal, e, portanto, pode ser usada no tratamento de doenças ou distúrbios associadas à atividade de SGLT2.

Consequentemente, as formulações farmacêuticas de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da presente invenção podem ser administradas a mamíferos, de preferência, humanos para o tratamento de uma pluralidade de estados e distúrbios associados à atividade de SGLT2, que incluem, mas não estão limitados a, tratar ou retardar a progressão ou início de diabetes (incluindo diabetes Tipo I e Tipo II, tolerância à glicose deficiente, resistência à insulina, e complicações diabéticas, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia e catarata), hiperglycemia, hiperinsulinaemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, níveis elevados no sangue de ácidos graxos livres ou glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade, cicatrização de feridas, isquemia de tecidos, aterosclerose e hipertensão. As formulações da presente invenção também podem ser utilizadas para aumentar os níveis no sangue de lipoproteína de alta densidade (HDL). Além 20 disso, os estados, doenças e moléstias, referidas coletivamente como "Síndrome X" ou Síndrome Metabólica, tal como detalhado em Johannsson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997), podem ser tratados usando as 25 formulações da presente invenção.

Em uma modalidade, a invenção põe à disposição as formulações farmacêuticas de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção para uso no tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição as formulações farmacêuticas de

dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção para uso em retardar a progressão ou início de diabetes tipo II.

A invenção põe, ainda, à disposição um método para tratar ou retardar a progressão ou início de doenças ou distúrbios associados à atividade de SGLT2, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção. Em uma modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar diabetes tipo II, que compreende administrar a 5 uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para retardar a progressão ou 10 início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para retardar a progressão ou 15 início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção.

Em uma modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção (incluindo a granulação de matéria-prima, cápsulas que contem a mesma e comprimidos da mesma) na produção de um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, na produção de um 20 medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II. A invenção também põe à disposição a formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, para uso em terapia, no tratamento ou retardamento da progressão ou início de diabetes tipo II.

30 Outro(s) agente(s) terapêutico(s), apropriados para combinação com as formulações da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, agentes terapêuticos conhecidos, úteis no tratamento dos distúrbios cita-

dos acima, associados à atividade de SGLT2, incluindo; agentes antidiabéticos; agentes anti-hiperglicêmicos; agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios; agentes antiobesidade; agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite.

5 A invenção põe à disposição, ainda, um método para tratar ou retardar a progressão ou início de doenças ou distúrbios associados à atividade de SGLT2, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais dos seguintes: agente(s) antidiabético(s); agente(s) anti-hiperglicêmico(s); agente(s) hipolipidêmico(s) ou redutor(es) de lipídios; agente(s) antiobesidade; agente(s) anti-hipertensivo(s) e supressor(es) de apetite.

10 Em uma modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais agentes antidiabéticos. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais agentes antidiabéticos.

15 Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar ou retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e um ou mais dos seguintes: agente(s) anti-hiperglicêmico(s); agente(s) hipolipidêmico(s) ou redutor(es) de lipídios; agente(s) antiobesidade; agente(s) anti-hipertensivo(s) e supressor(es) de apetite. Por exemplo, a invenção põe à disposição um método para tratar ou retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da in-

venção e (um) agente(s) anti-hiperglicêmico(s). Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar ou retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e (um) agente(s) hipopolipidêmico(s). Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar ou retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e (um) agente(s) antiobesidade. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar ou retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e (um) agente(s) hipertensivo(s). Em outra modalidade, a invenção põe à disposição um método para tratar ou retardar a progressão ou o início de diabetes tipo II, que compreende administrar a uma espécie de mamífero, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica da invenção e (um) supressor(es) de apetite.

A invenção põe à disposição o uso das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção (incluindo a granulação de matéria-prima, cápsulas que contem a mesma e comprimidos da mesma) na produção de um medicamento para o tratamento de doenças ou distúrbios associados à atividade de SGLT2, por exemplo, diabetes Tipo I e Tipo II; tolerância à glicose deficiente; resistência à insulina; e complicações diabéticas, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia e catarata; hiperglicemias; hiperinsulinemia; hipercolesterolemia; dislipidemias; níveis elevados no sangue de ácidos graxos livres ou glicerol; hiperlipidemias; hipertrigliceridemias; obesidade; cicatrização de feridas; isquemia de tecidos; aterosclerose; hipertensão; e Síndrome X ou Síndrome Metabólica.

A invenção põe à disposição a combinação das formulações

farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes, selecionados do grupo que consiste em agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos e

- 5 supressores de apetite como um medicamento para o tratamento de doenças ou distúrbios associados à atividade de SGLT2, por exemplo, diabetes Tipo I e Tipo II; tolerância à glicose deficiente; resistência à insulina; e complicações diabéticas, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia e catarata; hiperglicemia; hiperinsulinemia; hipercolesterolemia; dislipidemia; níveis elevados no sangue de ácidos graxos livres ou glicerol; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; obesidade; cicatrização de feridas; isquemia de tecidos; atherosclerose; hipertensão; e Síndrome X ou Síndrome Metabólica.
- 10

A invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes antidiabéticos como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes antidiabéticos como um medicamento para retardar a progressão ou iní-

- 15 cio de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes anti-hiperglicêmicos como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes anti-hiperglicêmicos como um medicamento para retardar a progressão ou iní-
- 20 cio de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes anti-hiperglicêmicos como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes hipolipidêmicos ou agentes redutores de lipídios como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes hipolipidêmicos ou agentes redutores de lipídios como um medicamento para retardar a progressão ou iní-
- 25 cio de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes hipolipidêmicos ou agentes redutores de lipídios como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes hipolipidêmicos ou agentes redutores de lipídios como um medicamento para retardar a progressão ou iní-
- 30 cio de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes hipolipidêmicos ou agentes redutores de lipídios como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes hipolipidêmicos ou agentes redutores de lipídios como um medicamento para retardar a progressão ou iní-

lações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes hipolipidêmicos ou agentes redutores de lipídios como um medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a

5 combinação das formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes antiobesidade como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina

10 da invenção e um ou mais agentes antiobesidade de lipídios como um medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes anti-hipertensivos como um medicamento

15 para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais agentes anti-hipertensivos como um medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição

20 a combinação das formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção e um ou mais supressores de apetite como um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição a combinação das formulações farmacêuticas dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina

25 da invenção e um ou mais agentes supressores de apetite como um medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II.

A invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, na produção de um medicamento para tratar ou retardar a progressão ou

30 início de diabetes tipo II, tolerância à glicose deficiente, resistência à insulina, nefropatia, retinopatia, neuropatia e catarata, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, níveis elevados no sangue de áci-

dos graxos livres ou glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade, cicatrização de feridas, isquemia de tecidos, atherosclerose, hipertensão, ou Síndrome X (Síndrome Metabólica), no qual esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes, selecionados do grupo que consiste em agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes hipo-lipidêmicos ou redutores de lipídios, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem.

Em uma modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, na produção de um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes antidiabéticos, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, na produção de um medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes antidiabéticos, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção na produção de um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes anti-hiperglicêmicos, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, na produção de um medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes anti-hiperglicêmicos, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção na produção de um medica-

mento para o tratamento de diabetes tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com ou mais agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem.

Em outra modalidade, a invenção põe à disposição o uso da formulação

flozina da invenção na produção de um medicamento para o tratamento de diabetes tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com ou mais supressores de apetite, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem. Em outra modalidade, a invenção põe à disposição o uso

5 da formulação farmacêutica dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina da invenção, na produção de um medicamento para retardar a progressão ou início de diabetes tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais supressores de apetite, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem.

10 As formulações da invenção na forma de cápsulas ou comprimidos, que contem dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, podem ser administradas em dosagens de cerca de 0,1 mg a cerca de 750 mg por dia, em doses únicas ou divididas ou doses múltiplas, que podem ser administradas 1 a 4 vezes ao dia. Em uma modalidade, as formulações da invenção na forma de cápsulas ou comprimidos, que contem dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, são administradas em dosagens de cerca de 0,2 mg a cerca de 6000 mg por dia, em doses únicas ou divididas ou doses múltiplas, que podem ser administradas 1 a 4 vezes ao dia. Em outra modalidade, as formulações da invenção na forma

15 de cápsulas ou comprimidos, que contem dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, são administradas em dosagens de cerca de 0,5 mg a cerca de 1000 mg por dia, em doses únicas ou divididas ou doses múltiplas, que podem ser administradas 1 a 4 vezes ao dia.

20 A presente invenção inclui dentro de seu objetivo formulações farmacêuticas, que contém como um ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, sozinho ou em combinação com um veículo farmacêutico ou um diluente, tal como descrito. Opcionalmente, as formulações da presente invenção podem ser utilizadas como um tratamento individual, ou utilizadas em combinação com um ou mais outro(s) agente(s) terapêutico(s) na mesma forma de dosagem (dosagem fixa) ou formas de dosagem separadas.

Outro(s) agente(s) terapêutico(s), apropriados para combinação

com as formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, agentes terapêuticos conhecidos, úteis no tratamento dos distúrbios citados acima, incluindo: agentes antidiabéticos; agentes anti-hiperglicêmicos; agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios; agentes antiobesidade; 5 agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite.

Exemplos de agentes antidiabéticos apropriados para uso em combinação com as formulações da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, biguanidas (por exemplo, metformina ou fenformina), inibidores de glucosidase (por exemplo, acarbose ou miglitol), insulinas (incluindo 10 secretagogos de insulina ou sensibilizantes de insulina), meglitinidas (por exemplo, repaglinida), sulfiniluréais (por exemplo, glimepirida, bliburida, blicazida, cloropropamida e glipizida), combinações de biguanida/gliburida (por exemplo, Glucovance®), tiazolidinedionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama, 15 agonistas duais de PPAR alfa/gama, inibidores de fosforilase de glicogênio, inibidores de proteína aglutinante de ácido graxo (aP2), peptídeo-1 similar a glucagônio (GLP-1) e outros agonistas do receptor de GLP-1, e inibidores de peptidase de dipeptidila IV (DPP4).

Outras tiazolidindionas incluem, mas não estão limitadas a, 20 MCC-555 (descrito na Patente U.S. Nº 5,594,016, Mitsubishi), faraglitazar (GI-262570, Glaxo-Wellcome), englitazona (CP-68722, Pfizer) ou darglitazona (CP-86325, Pfizer; isaglitazone, MIT/Johnson & Johnson), reglitazar (JTT-501, (JPNT/Pharmacia & Upjohn), rivoglitzona (R-119702, Sankyo/WL), liraglutida (NN-2344, Dr. Reddy/NN), and (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-25 oxadiazolidin-2-il-metil)]fenoxibut-2-eno (YM-440, Yamanouchi).

Exemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama, agonistas duais de PPAR-alfa/gama incluem, mas não estão limitados a, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), bem como os descritos 30 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 e na Patente U.S. Nº 6,414,002 e Patente U.S. Nº 6,653,314, cujas descrições estão incorporadas integralmente ao presente, por referência, usando dosagens tais como especificadas nos mesmos. Em uma modalidade, os compostos designados como preferidos nas referências são preferidos para uso no presente.

5 Inibidores de aP2 apropriados incluem, mas não estão limitados aos descritos no pedido de patente U.S. Nº de Série 09/391,053, depositado em 7 de setembro de 1999, e na Patente U.S. Nº 6,548,529, cujas descrições estão incorporadas integralmente ao presente, por referência, usando dosagens tais como especificadas nos mesmos.

10 Inibidores de DPP4 apropriados incluem, mas não estão limitados aos descritos nos documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIDRUG), WO99/67278 (PROBIDRUG), WO99/61431 (PROBIDRUG), NVP-DPP728A (1-[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis), tais como descritos por Hughes *et al*, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (triptofil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-ácido carboxílico (descrito por Iamada *et al*, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas e 15 4- cianopirrolididas, tais como descritas por Ashworth *et al*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, Nº 22, pp 1163-1166 e 2745-2748 (1996), os compostos descritos no pedido de patente U.S. Série Nº 10/899,641, WO 01/68603 e patente U.S. 6,395,767, todos os quais estão incorporados integralmente ao 20 presente, por referência, usando dosagens tais como especificadas nas referências acima. Em uma modalidade, o inibidor de DPP4 é saxagliptina.

25 Outras meglitinidas apropriadas incluem nateglinida (Novartis) ou KAD1229 (PF/Kissei).

30 Exemplos de agentes anti-hiperglicêmicos apropriados, para uso em combinação com as formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, peptídeo similar a glucagônio-1 (GLP-1), tais como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (tais como descritos na Patente U.S. Nº 5,614,492, incorporada integralmente ao presente, por

referência, bem como exenatida (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc), e os compostos descritos em WO 03/033671, incorporado integralmente ao presente, por referência.

5 Exemplos de gentes hipolipidêmico/redutores de lipídios apropriados, para uso em combinação com as formulações da presente invenção, incluem um ou mais inibidores de MTP, inibidores de redutase de HMG Côa, inibidores de sintetase de esqualeno, derivados de ácido fíbrico, inibidores de ACAT, inibidores de lipoxigenase, inibidores de absorção de colesterol, inibidores do co-transportador de  $\text{Na}^+$ /biliar ileais, reguladores para cima da atividade do receptor de LDL, sequestrantes de ácido biliar, proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, inibidores de CETP, tais como torcetrapib (CP-529414, Pfizer) e JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (tais como descritos acima) e/ou ácido nicotínico e derivados do mesmo. O agente hipolipidêmico pode ser um regulador para cima da atividade do receptor de LD2, tal como 1(3H)-isobenzofuranona,3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi- (MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e colestan-3-ol,4-(2-propenil)-(3a,4a,5a)- (LY295427, Eli Lilly). Agentes hipolipidêmicos preferidos incluem pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina e rosuvastatina (ZD-4522), por exemplo.

10

15

20

Exemplos de inibidores de MTP, que podem ser usados tal como descrito acima, incluem, mas não limitados aos descritos na 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 e Patente U.S. Nº 5,962,440, todos os quais estão incorporados integralmente ao presente, por referência.

30 Exemplos de inibidores de redutase de HMG Coa, que podem ser usados em combinação com as formulações da invenção, incluem, mas não estão limitados a, mevastatina e compostos relacionados, tais como descritos na Patente U.S. Nº 3,983,140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados, tais como descritos na Patente U.S. Nº 4,231,938, pravas-

tatina e compostos relacionados, tais como descritos na Patente U.S. Nº 4,346,227, simvastatina e compostos relacionados, tais como descritos nas Patentes U.S. Nos. 4,448,784 e 4,450,171. Outros inibidores de redutase de HMG CoA apropriados, que podem ser usados no presente, incluem, mas não

5 estão limitados a, fluvastatina, descrita na Patente U.S. Nº 5,354,772, ceri-  
vastatina, tal como descrita nas Patentes U.S. Nos. 5,006,530 e 5,177,080,  
atorvastatina, tal como descrita nas Patentes U.S. Nos. 4,681,893,  
5,273,995, 5,385,929 e 5,686,104, atavastatina (Nissan/Sankyo's nisvastati-  
na (NK-104)), tal como descrita na Patente U.S. Nº 5,011,930, rosuvastatina

10 (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), tal como descrita na Patente U.S. Nº  
5,260,440, e compostos de estatina relacionados, descritos na Patente U.S.  
Nº 5,753,675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, tais  
como descritos na Patente U.S. Nº 4,613,610, análogos de indeno de deri-  
vados de mevalonolactona, tais como descritos no pedido PCT WO

15 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il substituída)-alquill]piran-2-onas e derivados das  
mesmas, tais como descritos na Patente U.S. Nº 4,647,576, Searle's SC-  
45355 ( um derivado de ácido pentanodióico 3-substituído) dicloroacetato,  
análogos de imidazol de mevalonolactona, tais como descritos no pedido  
PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-fosfônico, tais como des-

20 critos na Patente Francesa Nº 2,596,393, pirrol 2,3-dissubstituído, derivados  
de furano e tiofeno, tais como descritos no Pedido de Patente Europeu Nº  
0221025, análogos de naftila de mevalonolactona, tais como descritos na  
Patente U.S. Nº 4,686,237, octaidronaftalenos, tais como descritos na Paten-  
te U.S. Nº 4,499,289, análogos de ceto de mevinolina (lovastatina), tais co-

25 mo descritos no Pedido de Patente Europeu No.0142146 A2, e derivados de  
quinolina e piridina, tais como descritos nas Patentes U.S. Nº 5,506,219 e  
5,691,322. Todas as referências citadas estão incorporadas integralmente  
ao presente, por referência. Além disso, compostos de ácido fosfínico, úteis  
para inibir redutase de HMG Côa, tais como descritos no documento GB

30 2205837, são apropriados para uso em combinação com as formulações da  
presente invenção.

Exemplos de inibidores de sintetase de esqualeno, apropriados

para uso no presente, incluem, mas não estão limitados a, sulfonatos de  $\alpha$ -fosfono, descritos na Patente U.S. Nº 5,712,396, os descritos por Biller *et al.*, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, Nº 10, pp. 1869-1871, incluindo isoprenoide (fosphinil-metil)fosfonatos, bem como outros inibidores de sintetase de es-  
5 qualeno conhecidos, por exemplo, tais como descritos nas Patentes U.S. Nº 4,871,721 e 4,924,024 e em Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., e Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996). Outros inibidores de sintetase de esqualeno, apropriados para uso no presente, in-  
10 cluem os pirofosfatos de terpenoide descritos por P. Ortiz de Montellano *et al*, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249; o análogo A de disfosfato de farnesila e análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP), tais como descritos por Corey e Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293; fosfonilfosfona-  
15 tos, descritos por McClard, R.W. *et al*, J.A.C.S., 1987, 109, 5544; e ciclopro-  
panos, descritos por Capson, T.L., PhD dissertation, junho de 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Índice, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Resumo.  
Todas as referências citadas estão incorporadas integralmente ao presente,  
20 por referência.

Exemplos de derivados de ácido fíbrico, que podem ser usados em combinação com as formulações da invenção incluem, mas não estão limitados a, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clino-  
25 fibrato e similares, probucol, e compostos relacionados, tais como descritos na Patent U.S. Nº 3,674,836 , sequestrantes de ácido biliar, tais como colestiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (Secholex<sup>®</sup>, Policexide<sup>®</sup>), bem como lipoestável (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado de etanolamina substituído com N), imanixil (HOE-402), tetraidrolipstatina (THL), forilcolina de istigmastanilfos (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-  
30 035, American Cyanamid CL-277,082 e CL-283,546 (derivados de uréia dis-  
substituída), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-  
aminossalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tais como des-  
critos na Patente U.S. Nº 4,759,923, amina quaternária poli(cloreto de dialil-  
dimetilamônio) e ionenos, tais como descritos na Patente U.S. Nº 4,027,009,

e outros agentes redutores de colesterol no soro. Em uma modalidade, o derivado de ácido fíbrico é probucol ou gemfibrozil. Todas as referências citadas estão incorporadas integralmente ao presente, por referência.

Exemplos de inibidores de ACAT, que podem ser usados em combinação com as formulações da invenção, incluem, mas não estão limitados aos descritos em Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al*, Atherosclerosis (Shannon, Ire). (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 alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al*, Editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, 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). Todas as referências citadas estão incorporadas integralmente ao presente, por referência.

Exemplos de inibidores de absorção de colesterol apropriados, para uso em combinação com as formulações da invenção, incluem, mas não estão limitados a, SCH48461 (Schering-Plough), bem como os descritos em Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) e J. Med. Chem. 41, 973 (1998), incorporados integralmente ao presente por referência.

Exemplos de inibidores de co-transportador de  $\text{Na}^+/\text{ácido biliar}$  ileais, para uso em combinação com as formulações da invenção incluem, mas não estão limitados a, compostos, tais como descritos em Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999), incorporados integralmente ao presente por referência.

5

Exemplos de inibidores de lipoxygenase, que podem ser usados em combinação com as formulações da invenção, incluem, mas não estão limitados a, inibidores de 15-lipoxygenase (15-LO), tais como derivados de benzimidazol, tais como descritos em WO 97/12615, inibidores de 15-LO,

10 tais como descritos em WO 97/12613, isotiazolonas, tais como descritas em

WO 96/38144, e inibidores de 15-LO, tais como descritos por Sendobry *et al*

"Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective

15 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J.

Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, e Cornicelli *et al.*, "15-Lipoxygenase

and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current

Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20. Todas as referências citadas estão

incorporadas integralmente ao presente, por referência.

Exemplos de agentes anti-hipertensivos apropriados, que podem

ser usados em combinação com as formulações da invenção, incluem, mas

20 não estão limitados a, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de

canal de cálcio (tipo L e tipo T; por exemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina,

amlodipina e mibefradil), diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida,

flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida,

triclorometiazida, politiazida, benziazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clor-

25 talidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, espi-

ronolactona), inibidores de renina, inibidores de ACE (por exemplo, captopril,

zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, qui-

napril, ramipril, lisinopril), antagonistas de receptor de AT-1 (por exemplo,

losartan, irbesartan, valsartan), ET receptor antagonistas de receptor de ET

30 (por exemplo, sitaxsentano, atrsentano e compostos descritos nas Patentes

U.S. Nos. 5,612,359 e 6,043,265), antagonista dual ET/AII (por exemplo,

compostos descritos em WO 00/01389), inibidores de endopeptidase neutros

(NEP), inibidores de vasopepsidase (inibidores duais NEP-ACE) (por exemplo, omapatrilat e gemopatrilat), e nitratos. Todas as referências citadas estão incorporadas integralmente ao presente, por referência.

Exemplos de agentes antiobesidade apropriados, que podem ser usados em combinação com as formulações da invenção, incluem, mas não estão limitados a, agonistas adrenérgicos beta 3, inibidores de lipase, inibidores de reabsorção de serotonina (e dopamina) drogas beta de receptor de tireoide, agonistas de 5HT2C, (tal como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1, tais como Synaptic SNAP-7941 e Takeda T-226926, agonistas de receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas de receptor de hormônio concentrador de melanina (MCHR) (tais como Synaptic SNAP-7941 e Takeda T-226926), moduladores de receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonista de NPY1 ou NPY5, moduladores de NPY2 e NPY4, agonistas de fator de liberação de corticotropina, moduladores de receptor-3 de histamina (H3), inibidores de 11-beta-HSD-1, moduladores de receptor de adinopectina, inibidores ou agentes de liberação de reabsorção de monoamina, fatores neurotróficos ciliares (CNTF, tal como AXOKINE® por Regeneron), BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), moduladores de leptina e receptor de leptina, antagonistas de receptor de canabinoide-1 (tal como SR-141716 (Sanofi) ou SLV-319 (Solvay)), e agentes anorécticos.

Agonistas beta 3 adrenérgicos, que podem ser opcionalmente usados em combinação com formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer,) ou outros agonistas beta 3 conhecidos, tais como descritos nas Patentes U.S. Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 e 5,488,064, todas as quais estão incorporadas integralmente ao presente, por referência.

Exemplos de inibidores de lipase, que podem ser usados em combinação com formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, orlistat e ATL-962 (Alizyme).

Inibidores de reabsorção de serotonina (e dopamina) ou agonis-

tas de receptor de serotonina), que podem ser usados em combinação com as formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) e axoquina (Regeneron).

5 Exemplos de compostos beta receptores de tireoide, que podem ser usados em combinação com formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, ligantes de receptor de tireoide, tais como descritos em WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) e WO 00/039077 (KaroBio), incorporados integralmente ao presente, por referência.

10 Exemplos de compostos inibidores de reabsorção de monoamina, que podem ser usados em combinação com formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina e mazindol.

15 Agentes anoréticos que podem ser usados em combinação com as formulações da presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, topiramato (Johnson & Johnson), dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina e mazindol.

20 As patentes e pedidos de patente citados acima estão incorporados ao presente por referência.

25 Quando quaisquer das formulações da invenção são usadas em combinação com outro(s) agente(s) terapêutico(s), o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) podem ser usados, por exemplo, nas quantidades indicadas no Physician's Desk Reference, tal como nas patentes e pedidos de patente citados, apresentados acima, ou tal como conhecido e usado de outro modo por alguém versado na técnica.

30 Quando quaisquer das formulações da invenção são usadas em combinação com outro(s) agente(s) terapêutico(s), cada um dos compostos da combinação pode ser administrado simultaneamente ou sequencialmente e em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa, em quantidades conjuntas terapeu-

ticamente eficazes, por exemplo, em dosagens da invenção e uma granulação seca do(s) ouro(s) agente(s) terapêutico(s) e carregando a mistura em cápsulas de tamanho, formato, cor desejados, ou outras características, ou comprimindo a mesma para formar comprimidos.

5 Embora essa invenção tenha sido mostrada e descrita, particularmente, com referência a modalidades preferidas da mesma, é entendido pelos que são versados na técnica que diversas mudanças em forma e detalhes podem ser feitas na mesma, sem afastar-se do âmbito da invenção, abrangido pelas reivindicações anexas. Também fixa claro que a invenção 10 pode ser praticada de outra maneira do que descrito, particularmente, na descrição e exemplos precedentes. Numerosas modificações e variações da presente invenção são possíveis, à luz dos ensinamentos acima e, portanto, estão dentro do âmbito das reivindicações anexas.

15 Os exemplos abaixo são fornecidos para descrever a invenção em mais detalhes. Esses exemplos, que apresentam o melhor modo atualmente considerado para realizar a invenção, destinam-se a ilustrar e não limitar a invenção.

#### EXEMPLOS

20 Os seguintes exemplos de trabalho são ilustrativos da presente invenção. Todas as temperaturas são expressas em graus centígrados, a não ser quando indicado de outro modo.

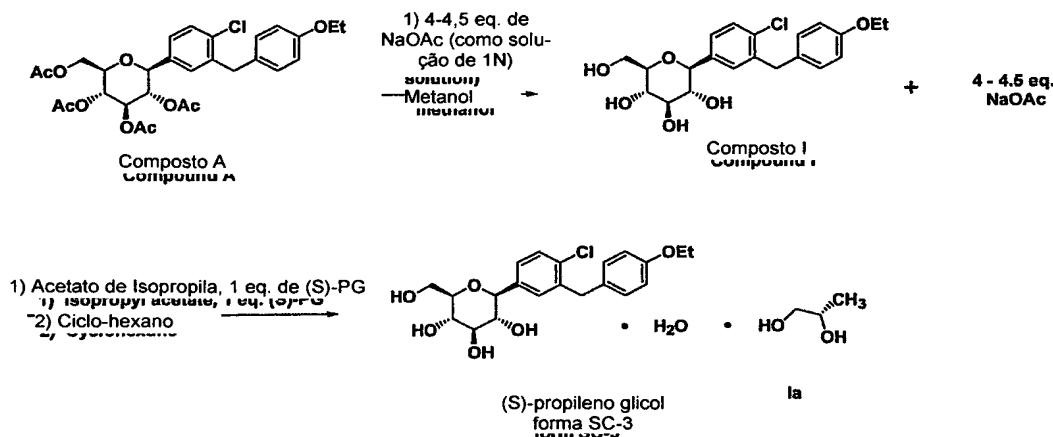
##### Exemplo 1: Preparação de dapagliflozina (composto I)

25 A preparação de compostos da estrutura I está descrita, em geral, na Patente U.S. 6.414.126, e, descrita especificamente no Esquema 1 e Exemplo 1 da Patente U.S. 5.515.117, ambas as quais estão incorporadas integralmente ao presente, por referência. Formas estáveis de compostos da estrutura (I) podem ser cristalizadas como solvatos (por exemplo, hidratos) ou complexos.

##### 30 Exemplo 2A: Preparação de hidrato de (S)-propileno glicol de dapagliflozina

A preparação da estrutura Ia é descrita e mostrada esquematicamente abaixo.

## Composto A



O composto A pode ser preparado tal como descrito no Exemplo 1, Parte E, da Patente U.S. 6.515.117.

Um reator de vidro de 10 L, equipado com uma pilha termoelétrica e uma entrada de nitrogênio, foi carregado com MeOH (1,25 L), água desionizada (3,6 L) seguida de 50% de NaOH aquoso (205,9 ml, 3,899 mols). A solução residual de NaOH no cilindro de medição foi transferida com água (94 ml) para o recipiente de reação. O composto A (503,11 g, 0,872 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada e aquecida para ~68°C por 1,5 hora. De 5 depois de 1 hora, a temperatura do banho de circulação foi baixada de 80°C para 70°C; a temperatura interna ficou em 65°C. Depois de um total de 3 horas, HPLC indicou que a reação estava completa, Composto AP ~99,5. (HPLC: Coluna: YMC ODS-A (C-18) S3, 4,6 x 50 mm. Solvente A: 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> aq. Solvente B: 90% de CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O Início %B = 0, final %B = 10 100 Tempo de gradiente 8 min; tempo de retenção 3 minutos. Tempo de parada de integração 11,0 minutos. Velocidade de corrente 2,5 ml/minuto. Comprimento de onda de UV 220 nm.)

Depois de a mistura ter esfriado para 25°C, foi adicionado acetato de isopropil (2,5 L). A mistura foi agitada por 10 minutos e depois a camada aquosa foi seaprada (pH = 12,5) e a camada orgânica foi lavada com água (1 L). Durante essa lavagem, o pH do sistema bifásico foi ajustado para 6,0 com HCl concentrado (5,0 ml) e depois a camada aquosa foi separada. Foi feita a neutralização antes da separação das fases, para evitar contami-

nação do produto com NaOH. A estrutura de (S)-propileno glicol preparada sem neutralização era ligeiramente básica [pH 8.3 de uma suspensão sonicada em água (~20 mg/ml)].

A camada orgânica foi coletada em um recipiente separado. O reator foi lavado com água 92 L), MeOH (2 L) e inundado com gás de nitrogênio. A solução úmida do composto B foi recarregada no reator e (S)-propileno glicol ((S)-PG) (67,03 g, 0,872 mol) foi introduzido. Opcionalmente, porções de cristais de (S)-PG la podem ser adicionados nesse estágio. Porções de cristais podem ser preparados dissolvendo o composto I em um solvente, tal como MTBE, e tratando a solução resultante com (S)-propileno glicol e procedendo tal como descrito cima, sem o uso de distribuição de porções.

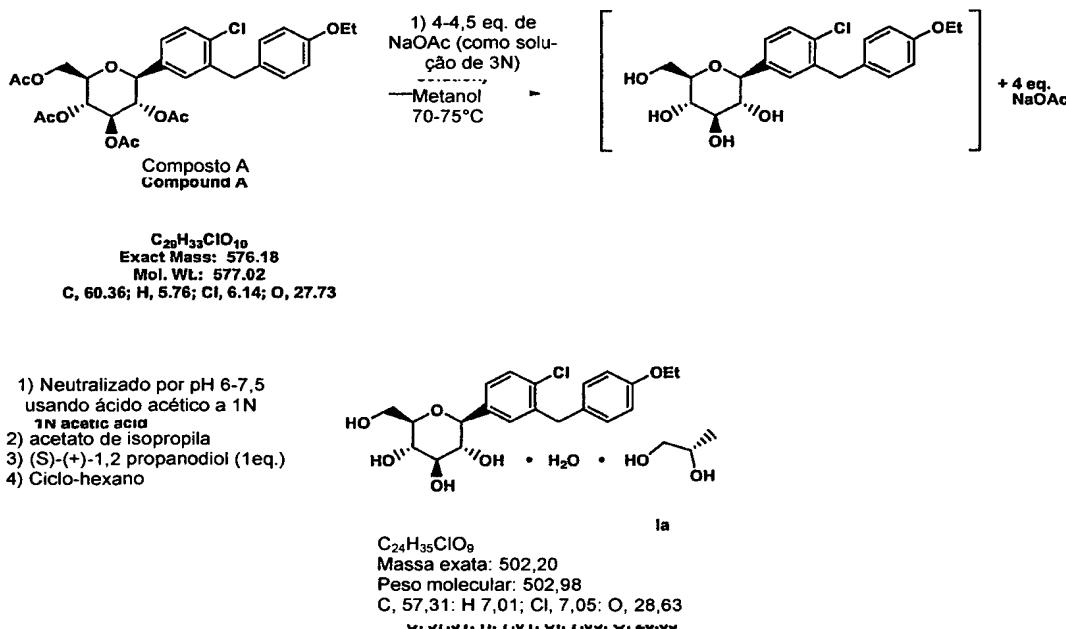
A cristalização instantânea produziu uma pasta espessa. Depois de agitar por 1 hora, ciclo-hexano (2,5 L) foi adicionado rapidamente ao longo de 10 minutos e a agitação foi continuada por 21 horas. O produto foi filtrado através de um papel de filtração (Whatman Nº5, funil Buchner 24" de diâmetro). A filtração foi rápida e levou cerca de 15 minutos. O bolo de filtração foi lavado com uma mistura (1:1) de MTBE/ciclo-hexano (2 x 1L) e seco sob succão por 0.5 hora. O sólido foi transferido para uma bandeja de pyrex e seco sob vácuo (25 mm Hg) em um forno a 25-30°C por dois dias, até que a análise da água por K.F. correspondesse a mono-hidrato (3,6% em peso). O produto de (S)-PG la foi obtido (0,425 kg, rendimento 97%), como um sólido ranço neve, pf 71°C, HPLC AP 99,7. (Método de HPLC: Fase móvel A: 0,05% de TFA em H<sub>2</sub>O. Fase móvel B: 0,05% de TFA em CAN. Coluna: YMC Hydrosphere 4,6x150 (3 $\mu$ ). Gradiente: 30-90% B sobre 45 minutos, reter 5 minutos; voltar para 30% B e re-equilibrar por 10 min. Comprimento de onda: 220 nm. Volume de injeção: 10 $\mu$ l. Temperatura: Ambiente).

A forma (R ) de dapagliflozina pode ser preparada usando esses métodos e substituindo (S)-propileno glicol por (R)-propileno glicol.

Exemplo 2B: Preparação de dapagliflozina ou hidrato de (S)-propileno glicol de dapagliflozina (composto I)

A estrutura la pode ser preparada alternativamente, tal como

descrito e mostrado esquematicamente abaixo.



20 g de composto A foram carregados em um reator à temperatura e pressão ambiente. 30 ml de metanol e 49.75 mL de NaOH de 3N foram adicionados ao reator e a mistura de reação foi aquecida para 80°C ou 5 refluxo, e mantida por cerca de 2-3 para completar a reação < 0.5 AP. O lote foi resfriado para 20°C e neutralizado para pH 6.0-7.5, usando ácido acético de 1N (necessita de introdução de ~1 mL/g).

Extracção: O produto foi extraído da mistura de reação em 100 mL de acetato de isopropila, a fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi 10 lavada com água, até uma condutividade < 10 mS (entrada de introdução de ~4mL/gm). A fase aquosa foi separada.

Cristalização: 2,8 g (1,05 eq) de (S)-(+)-1,2-propanodiol 96%+ foram adicionados à mistura de reação. O lote foi inoculado com 0,1 g de **seed** de composto I. 160 mL de ciclo-hexano foram adicionados e o lote foi 15 resfriado para 5°C. O lote foi deixado agitar a 5°C por pelo menos 1 hora, antes da isolação.

Isolação e secagem: cada carga de bola isolado foi lavada com uma mistura de 50/50 em volume de acetato de isopropila/ciclo-hexano. O bolo foi secado a 30°C em um forno a vácuo, sob vácuo total. (O bolo está

seco quando KF = 3,6% - 4,1%).

Rendimento = 84% (não corrigido)

Pureza típica = 99,81AP

Teor de PG típico = 15,1 – 15,8% por GC

5                   Cápsulas contendo o inibidor de SGLT2 da Fórmula I (dapagliflozina) ou Fórmula Ia (hidrato de (S)-propileno glicol de dapagliflozina) foram preparadas em concentrações de 2,5 mg (Exemplo 3), 10 mg (Exemplo 4 e 100 mg (Exemplo 5), como cápsulas de gelatina de duas peças, cinzas, opacas, tamanho Nº0 (2,5 mg e 10 mg) e tamanho Nº00 (para 100 mg).

10                  Exemplo 3 – Preparação de Dapagliflozina/Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina. Cápsula, 2,5 mg

Foram preparados 25,0 mg de granulação de matéria-prima, contendo 10% de dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, carregados em um envoltório de cápsula cinza, opaco, tamanho Nº0.

15                  A. Composição de Granulação de Matéria-prima

	Ingrediente	Quantidade (% em peso)
	dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina	10,0
	(ou quantidade equivalente de hidrato de propileno	
20	glicol de dapagliflozina amido pregelatinizado	15,0
	celulose microcristalina	68,75
	glicolato de amido de sódio	3,0
	dióxido de silício	2,0
	estearato de magnésio	1,25

25                  A quantidade de dapagliflozina é teoricamente equivalente a 81,29% do hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, qualquer um dos quais pode ser usado. A quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina depende da pureza. A celulose microcristalina é o excipiente de compensação, cuja quantidade pode variar, dependendo da quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e estearato de magnésio usada. A quantidade preferida de estearato de magnésio é de 1,25% (peso/peso). Um âmbito útil é de 1,25-1,50% (peso/peso).

A granulação de matéria-prima da parte A e as cápsulas do Exemplo 3 foram preparadas de acordo com os procedimentos seguintes.

**B. Exemplo 3 Procedimento de granulação de matéria-prima**

1. Peneirar dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina.
2. Peneirar dióxido de silício.
3. Misturar dióxido de silício com dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina em um misturador apropriado.
4. Peneirar amido pregletinizado e celulose microcristalina, caso necessário.
5. Adicionar os ingredientes da etapa 4 a um misturador apropriado.
6. Adicionar a mistura da etapa 3 à mistura da etapa 5 e misturar.
7. Peneirar glicolato de amido de sódio.
8. Adicionar o ingrediente da etapa 7 à mistura da etapa 6 e misturar.
9. Peneirar a mistura da etapa 8 e misturar.
10. Peneirar parte do estearato de magnésio.
11. Adicionar ingrediente da etapa 10 à mistura da etapa 9, e misturar.
12. Densificar a mistura da etapa 11.
13. Reduzir a mistura densificada da etapa 12.
14. Peneirar a parte restante de estearato de magnésio.
15. Adicionar o ingrediente da etapa 14 à granulação da etapa 13 e misturar.

**C. Produto do Exemplo 3: Cápsula de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 2,5 mg**

1. Carregar envoltórios de cápsula vazios com granulação de matéria-prima do Exemplo 3, Parte A, suficiente para cápsulas (10.0%) peso/peso (como forma de não-solvato), para obter cápsulas de 2,5 mg.
2. Remover o pó das cápsulas.

**Exemplo 4 – Preparação de Cápsula de dapagliflozina/hidrato de propilenoglicol de dapagliflozina, 10,0 mg**

**A. Composição da Granulação de Matéria-Prima**

A composição de granulação de matéria-prima foi preparada tal 5 como descrito no Exemplo 3A.

**B. Exemplo 4 Procedimento de granulação de matéria-prima**

O procedimento de granulação de matéria-prima foi realizado tal como descrito no Exemplo 3B.

**C. Produto do Exemplo 4: Cápsula de dapagliflozina, 10 mg**

- 10 1. Carregar envoltórios de cápsula vazios com granulação de matéria-prima do Exemplo 3, Parte A, suficiente para cápsulas (10.0%) em peso (como forma de não-solvato), para obter cápsulas de 10 mg.
2. Remover o pó das cápsulas.
3. Separar as cápsulas por peso.

**15 Exemplo 5: Preparação de Cápsula de dapagliflozina/hidrato de propilenoglicol de dapagliflozina, 100 mg**

Composição: 438,6 mg de dapagliflozina (Exemplo 5, Parte A) Foi preparada a Granulação de Matéria-prima para Cápsulas (22,8% em peso), carregada em envoltório de cápsula cinza, opaco, tamanho Nº0.

**20 A. Composição de Granulação de Matéria-prima**

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
dapagliflozina ou hidrato de propileno	
glicol de dapagliflozina	22,8
(ou quantidade equivalente de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina)	
amido pregelatinizado	15,0
celulose microcristalina	55,95
glicolato de amido de sódio	3,0
dióxido de silício	2,0
estearato de magnésio	1,25

A quantidade de dapagliflozina é teoricamente equivalente a 81,29% do hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, qualquer um dos

quais pode ser usado. A quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina depende da pureza. A celulose microcristalina é o excipiente de compensação, cuja quantidade pode variar, dependendo da quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e estearato de magnésio usada. A quantidade preferida de estearato de magnésio é de 1,25% (peso/peso). Um âmbito útil é de 1,25-1,50% (peso/peso).

A granulação de matéria-prima da parte 5A e as cápsulas do Exemplo 5 foram preparadas de acordo com os procedimentos seguintes.

**B. Procedimento de granulação de matéria-prima**

- 10 1. Peneirar dióxido de silício.
2. Misturar dióxido de silício com dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina em um misturador apropriado.
3. Peneirar a mistura da Etapa 2, e misturar novamente.
4. Peneirar amido pregletinizado e celulose microcristalina, caso necessário.
5. Adicionar os ingredientes da etapa 4 à mistura da etapa 3, e misturar.
6. Peneirar glicolato de amido de sódio.
7. Adicionar o ingrediente da etapa 6 à mistura da etapa 5 e misturar.
8. Peneirar uma parte de estearato de magnésio.
9. Adicionar ingrediente da etapa 8 à mistura da etapa 7, e misturar.
10. Densificar a mistura da etapa 9.
11. Reduzir a mistura densificada da etapa 10.
12. Peneirar a parte restante de estearato de magnésio.
13. Adicionar o ingrediente da etapa 12 à granulação da etapa 11 e misturar.

**C. Produto do Exemplo 5: Cápsula de dapagliflozina hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 100 mg**

1. Carregar envoltórios de cápsula vazios com granulação de matéria-prima do Exemplo 5 para cápsulas (28,0% peso/peso como a forma

de não-solvato).

2. Remover o pó das cápsulas.
3. Separar as cápsulas por peso.

As cápsulas formadas do Exemplo 3 (2,5 mg), Exemplo 4 (10 mg), e Exemplo 5 (100 mg) são usadas para tratar distúrbios metabólicos, incluindo obesidade.

#### Exemplo 6 – Tratamento de Distúrbios Metabólicos

Uma solução oral (0,5 mg/mL) foi preparada dissolvendo dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina em uma mistura de polietileno glicol 400, NF e água (USP ou água purificada) 30:70% v/v. A solução oral era transparente e incolor.

Os efeitos glucosúricos de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina resulta em uma perda significativa de calorias na urina versus um inibidor de SGLT2 conhecido (GSK 869.682). São descritos os resultados de um比较ção indireta de dois estudos de dose única ascendente de inibidores de SGLT2. A quantidade de excreção de glicose/dia em indivíduos saudáveis que tomaram 50, 100, 200 ou 500 mg de GSK 869.682 foi, em cada caso, de, aproximadamente, 5g, 6g, 12g e 16g. A quantidade de excreção de glicose/dia em indivíduos saudáveis que tomaram 5, 20, 50 ou 100 mg de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina foi, em cada caso, de, aproximadamente, 30g, 55g, 60g e 70g. Os resultados do estado de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina foram confirmados adicionalmente em um estudo de 14 dias de fase 2a de dose ascendente múltipla em indivíduos com diabetes tipo 2. Os pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados com placebo, 5 mg de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 25 mg de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, ou 100 mg de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina. Os resultados da excreção de glicose em 24 horas mostram que os indivíduos que tomaram 5 mg, 25 mg e 100 mg de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, tiveram uma excreção de glicose significativamente mais alta, comparada a indivíduos que tomaram placebo.

#### Obesidade induzida por dieta em ratos

Obesidade foi induzida em ratos Sprague-Dayley machos (peso

de linha de base média = 220 g) por meio de acesso *ad libitum* a 2 dietas (comida para ratos Harlan Teklad; 3,5 kcal/gm, 5% de gordura vegetal) e dieta de alta sacarose/alta gordura (Research Diets D12327; 4,6 kcal/gm, 40% de sacarose e 40% de gordura vegetal). Ratos sob essas condições 5 tipicamente consome aproximadamente 30 g/dia da comida de alta sacarose/alta gordura e 2 g/dia da comida para ratos Harlan Teklad normal. Um rato de 220 g que tem acesso às duas dietas, irá pesar aproximadamente 750 g depois de 10 semanas.

#### Estudo de glicosúria aguda

10 Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (1, 5 ou 10 mg/kg) ou placebo (veículo) foi administrado oralmente a ratos obesos induzidos por dieta (DIO), depois de terem sido coletadas amostras de urina de linha de base. O volume de urina e concentração de glicose foram usados para determinar a perda de glicose total pela urina ao longo de 24 horas pós-dose.

15 A glicose total na urina foi determinada depois de 24 horas da administração de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina. A perda total de glicose foi calculada como volume de urina x concentração de glicose. Os resultados mostraram que a quantidade total de glucose perdida ao longo de 24 horas pós-dose foi significativamente aumentada com doses crescentes 20 de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina de uma maneira dependente de dose.

#### Estudo de perda de peso crônica

25 Ratos DIO foram separados em grupos de tratamento, com base em peso corporal, total de quilocalorias consumidas e composição do corpo (por meio de MRI de eco). Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (0,5, 1 ou 5 mpk) ou placebo foi administrado oralmente a ratos DIO por 28 dias. Para avaliar a importância de ingestão excessiva de comida compensatória em animais tratados com o fármaco, um subgrupo de ratos, que recebeu 5 mg/kg de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina foi restrinido à ingestão 30 de comida do grupo de placebo. O peso corporal e o peso das duas dietas foram determinados diariamente. Dados de quociente respiratório foram obtidos nos dias 2 e 15 do estudo, MRI de eco foi obtido no dia 22 e sangue

foi coletado para um teste de química clínico de jejum no dia 27.

Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina administrado cronicamente (administrado diariamente ao longo de 25 dias) produziu uma significativa perda de peso ( $p<0.05$  versus veículo) em ratos obesos induzidos por dieta. Quando a ingestão excessiva de comida foi evitada, induzida pelo composto (hidrato de propileno glicol de dapagliflozina mg/kg par alimentado ao grupo de veículo), então a perda de peso foi maior. Mudanças de peso percentuais foram calculadas como peso diário-dia 0 peso x 100.

Perda de peso em pacientes com diabetes tipo II

Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo II naïve, n=389, com controle glicêmico do sangue inadequado e baixa média de glicosúria na linha de base receberam uma vez ao dia tratamentos orais com hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (2,5, 5, 10, 20 ou 50 mg), metformin XR® (750 mg, titulados para 1500 mg) ou placebo ao longo de 12 semanas.

O tratamento com hidrato de propileno glicol de dapagliflozina resultou em aumentos uniformes e continuados da excreção de glicose urinária, aumentando para valores de glicosúria medias entre 51,8 g/dia a 85,0 g/dia na semana 12 das medias de linha de base entre 5,8 gramas/dia a 10,9 gramas/dia. Glicosúria media com placebo e metformina permaneceu baixa com ambos, em cada caso, 5,7 gramas/dia e 5,6 gramas/dia, na semana 12. Uma proporção mais alta de pacientes em cada um dos grupos de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina obteve uma redução de peso de 5% a mais do que os pacientes que tomaram placebo. Reduções percentuais médias para peso corporal e mudanças absolutas no índice de massa corporal (BMI) ao longo de 12 semanas são mostradas na Tabela III.

Tabela III

	Dapagliflozina – Dose de 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	Metformin n=56	
<b>Peso de linha de base</b>	90	89	86	88	91	89	88	

(kg)							
<b>Redução media de peso (%)</b>	-2,7	-2,5	-2,7	-3,4	-3,4	-1,2	-1,7
<b>BMI de linha de base (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31	31	30	31	32	32	32
<b>Redução média em BMI</b>	-0,9	-0,8	-0,8	-1,0	-1,1	-0,3	-0,5

**Exemplo 7 – Preparação de comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 2,5 mg**

Comprimidos contendo o inibidor de SGLT2 dapagliflozina ou hidrato de propileno glicol de dapagliflozina foram preparados em concentra-

5      ções de 2,5 mg (Exemplo 7), 10 mg (Exemplo 8) e 50 mg (Exemplo 9), tal como descrito abaixo.

**Produto: Comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 2,5 mg**

**A. Composição do comprimido**

10	Ingrediente	Quantidade
	Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina	
	(ou quantidade equivalente de dapagliflozina)	3,08 mg
	Celulose microcristalina	67,11 mg
	Lactose anidra	25,00 mg
15	Crospovidona	8,75 mg
	Croscarmelose de sódio	3,75 mg
	talco	12,50 mg
	Dióxido de silício	2,88 mg
	Estearato de magnésio	1,94 mg

20      A quantidade de dapagliflozina é teoricamente equivalente a 81,29% do hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, qualquer um dos quais pode ser usado. A quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina depende da pureza. A celulose microcristalina é o excipiente

de compensação, cuja quantidade pode variar, dependendo da quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e estearato de magnésio usada. A quantidade visada de estearato de magnésio é de 1,94 mg. Um âmbito aceitável é de cerca de 1,55 a cerca de 2,33 mg.

5                   A granulação de matéria-prima da parte 7A e os comprimidos do Exemplo 7 foram preparados de acordo com os procedimentos seguintes.

B. Procedimento de granulação de matéria-prima

10                  1. Desagregar hidrato de propileno glicol de dapagliflozina ou dapagliflozina e estearato de magnésio separadamente, usando uma peneira apropriada.

15                  2. Misturar hidrato de propileno glicol de dapagliflozina ou dapagliflozina com uma parte de celulose microcristalina em um misturador apropriado; passar por um triturador; e transferir para um misturador apropriado.

20                  3. "Lavar a seco" o misturador usado para misturar a etapa 2 com uma parte de celulose microcristalina.

25                  4. Adicionar a mistura da etapa 3 à mistura da etapa 2.

30                  5. Misturar a mistura da etapa 4 com a celulose microcristalina restante, parte de crospovidona, parte de croscarmelose de sódio, parte de dióxido de silício e lactose anidra.

20                  6. Adicionar talco e estearato de magnésio intragranular à mistura da etapa 5 e misturar.

25                  7. Compactar a mistura de pó da etapa 6.

30                  8. Reduzir o produto de compactação da etapa 7 para formar granulados.

25                  9. Misturar os granulados da etapa 8 com as quantidades restantes de crospovidona, croscarmelose de sódio e dióxido de silício.

30                  10. Misturar os granulados da etapa 9 com a quantidade restante de estearato de magnésio.

C. Produto do Exemplo 7: Comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 2,5 mg

30                  1. Montar o equipamento de formação de comprimidos.

35                  2. Comprimir a granulação de matéria-prima do Exemplo 7 em

comprimidos.

**Exemplo 8 – Preparação de comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 10 mg**

**Produto: Comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno**

5 **glicol de dapagliflozina, 10 mg**

**A. Composição do comprimido**

<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade</b>
Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (ou quantidade equivalente de dapagliflozina)	12,30 mg
10 Celulose microcristalina	57,89 mg
Lactose anidra	25,00 mg
Crospovidona	8,75 mg
Croscarmelose de sódio	3,75 mg
talco	12,50 mg
15 Dióxido de silício	2,88 mg
Estearato de magnésio	1,94 mg

A quantidade de dapagliflozina é teoricamente equivalente a 81,29% do hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, qualquer um dos quais pode ser usado. A quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina depende da pureza. A celulose microcristalina é o excipiente de compensação, cuja quantidade pode variar, dependendo da quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e estearato de magnésio usada. A quantidade visada de estearato de magnésio é de 1,94 mg. Um âmbito aceitável é de cerca de 1,55 a cerca de 2,33 mg.

25 A granulação de matéria-prima da parte 8A e os comprimidos do Exemplo 8 foram preparados de acordo com os procedimentos seguintes.

**B. Procedimento de granulação de matéria-prima**

1. Desagregar hidrato de propileno glicol de dapagliflozina ou dapagliflozina e estearato de magnésio separadamente, usando uma peneira apropriada.

2. Misturar celulose microcristalina, hidrato de propileno glicol de dapagliflozina ou dapagliflozina, parte de crospovidona, parte de croscarme-

lose de sódio, parte de dióxido de silício e lactose anidra em um misturador apropriado.

3. Adicionar talco e estearato de magnésio intragranular à mistura da etapa 2 e misturar em um misturador apropriado.

- 5           4. Compactar a mistura de pó da etapa 3.
5. Reduzir o produto de compactação da etapa 4 para formar granulados.

6. Misturar os granulados da etapa 5 com as quantidades restantes de crospovidona, croscarmelose de sódio e dióxido de silício.

- 10          7. Misturar os granulados da etapa 6 com a quantidade restante de estearato de magnésio.

**C. Produto do Exemplo 8: Comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 10 mg**

1. Montar o equipamento de formação de comprimidos.

- 15          2. Comprimir a granulação de matéria-prima do Exemplo 8 em comprimidos.

**Exemplo 9 – Preparação de comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 10 mg**

**Produto: Comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno**

- 20          glicol de dapagliflozina, 50 mg**

**A. Composição do comprimido**

<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade</b>
Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (ou quantidade equivalente de dapagliflozina)	61,66 mg
Celulose microcristalina	114,09 mg
Lactose anidra	62,60 mg
Crospovidona	21,91 mg
Croscarmelose de sódio	9,39 mg
Talco	31,30 mg
Dióxido de silício	7,20 mg
Esterato de magnésio	4,85 mg

A quantidade de dapagliflozina é teoricamente equivalente a

81,29% do hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, qualquer um dos quais pode ser usado. A quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina depende da pureza. A celulose microcristalina é o excipiente de compensação, cuja quantidade pode variar, dependendo da quantidade efetiva de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e estearato de magnésio usada. A quantidade visada de estearato de magnésio é de 4,85 mg. Um âmbito aceitável é de cerca de 3,76 a cerca de 5,95 mg.

A granulação de matéria-prima da parte 9A e os comprimidos do Exemplo 9 foram preparados de acordo com os procedimentos seguintes.

**10 B. Procedimento de granulação de matéria-prima**

1. Misturar hidrato de propileno glicol de dapagliflozina ou dapagliflozina, celulose microcristalina, lactose anidra, crospovidona, croscarmelose de sódio, talco e dióxido de silício em um misturador apropriado.

2. Passar a misutra da etapa 1 através de um triturador apropriado.

3. Determinar o rendimento da etapa 1 e calcular a quantidade de estearato de magnésio necessária.

4. Misturar a mistura da etapa 2 em um misturador apropriado.

5. Misturar a mistura da etapa 4 com estearato de magnésio.

6. Granular a seco a mistura de pó da etapa 5.

7. Separar por tamanho a granulação da etapa 6.

8. Determinar o rendimento baseado na etapa 7.

9. Misturar os granulados da etapa 8 com a quantidade restante de crospovidona, croscarmelose de sódio e dióxido de silício.

25 10. Misturar os granulados da etapa 9 com a quantidade restante de estearato de magnésio.

**C. Produto do Exemplo 9: Comprimido de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, 50 mg**

1. Montar o equipamento de formação de comprimidos.

30 2. Comprimir a granulação de matéria-prima do Exemplo 9 em comprimidos.

**Exemplo 10 – Preparação de comprimidos de dapagliflozina/hidrato de**

**propileno glicol de dapagliflozina (10, 25 e 40 mg)**

**Produto: Comprimidos de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (10 mg, 25 mg e 40 mg)**

**A. Composição da granulação (% peso/peso)**

	<b>Ingrediente</b>	<b>Formulação % peso/peso</b>
5	Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (ou quantidade equivalente de dapagliflozina)	9,84
10	Celulose microcristalina	63,91
	Lactose anidra	20
15	Crospovidona	4
	Dióxido de silício	1,5
	Esterato de magnésio	0,75

**B. Procedimento de granulação de matéria-prima:**

1. Misturar hidrato de propileno glicol de dapagliflozina ou dapagliflozina com celulose microcristalina.
  2. Passar a mistura da etapa 1 através de um triturador apropriado.
  3. Misturar a mistura da etapa 2 com celulose microcristalina, lactose anidra, crospovidona e dióxido de silício.
  4. Misturar a mistura da etapa 3 com estearato de magnésio.
  5. Granular a seco a mistura de pó da etapa 4.
  6. Separar por tamanho a granulação da etapa 6 usando peneira(s) apropriada(s).
  7. Determinar o rendimento baseado na etapa 6.
  8. Misturar os granulados da etapa 7 com a quantidade restante de crospovidona e dióxido de silício.
  9. Misturar os granulados da etapa 8 com a quantidade restante de estearato de magnésio.
- Comprimidos ou cápsulas de diversas concentrações 8 – 50 mg podem ser preparados usando pesos diferentes dessa granulação, usando o procedimento de formação de comprimidos descrito acima.
- Operações de formação de comprimidos/preenchimento de cápsulas

sulas: De modo idêntico a outras formulações apresentadas no presente.

Revestimento de filme: Hidroxipropilmetyl celulose, dióxido de titânio, polietileno glicol e corante. Revestimento de filme alternativo: álcool polivinílico (PVA), dióxido de titânio, polietileno glicol, talco e corante.

**5 Exemplo 11 – Preparação de comprimidos de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (1, 2,5, 5, 10 mg)**

**Produto: Comprimidos de dapagliflozina/hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (1, 2,5, 5, 10 mg)**

**A. Composição da granulação**

Ingrediente	Comprimido de 1 mg	Comprimido de 2,5 mg	Comprimido de 5 mg	Comprimido de 10 mg
Hidrato de propileno glicol de dapagliflozina (ou quantidade equivalente de dapagliflozina)	1,23 mg	3,075 mg	6,15 mg	12,30 mg
Celulose microcristalina	50-90 mg	60-115 mg	60-115 mg	120-230 mg
Lactose	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 silício	0,5-4 mg	0,6-5 mg	0,6-5 mg	1-10 mg
Esteárate de magnésio	0,5-2,0 mg	0,6-2,5 mg	0,6-2,5 mg	1-5 mg
Antioxidante e/ou agente de queiação	0-0,5 mg	0-0,6 mg	0-0,6 mg	0-1,25 mg

**10 B. Procedimento de granulação de matéria-prima:**

1. Misturar hidrato de propileno glicol de dapagliflozina ou dapagliflozina com celulose microcristalina.

2. Passar a mistura da etapa 1 através de um triturador apropriado.

3. Misturar a mistura da etapa 2 com celulose microcristalina, lactose anidra, crospovidona, dióxido de silício.

4. Misturar a mistura da etapa 3 com esteárate de magnésio.

5. Granular a seco a mistura de pó da etapa 4.
6. Separar por tamanho a granulação da etapa 6 usando peneira(s) apropriada(s).
7. Determinar o rendimento baseado na etapa 6.

5        8. Misturar os granulados da etapa 7 com a quantidade restante de crospovidona e dióxido de silício.

9. Misturar os granulados da etapa 8 com a quantidade restante de estearato de magnésio.

Comprimidos ou cápsulas de diversas concentrações 1 – 20 mg)

10    podem ser preparados usando pesos diferentes dessa granulação.

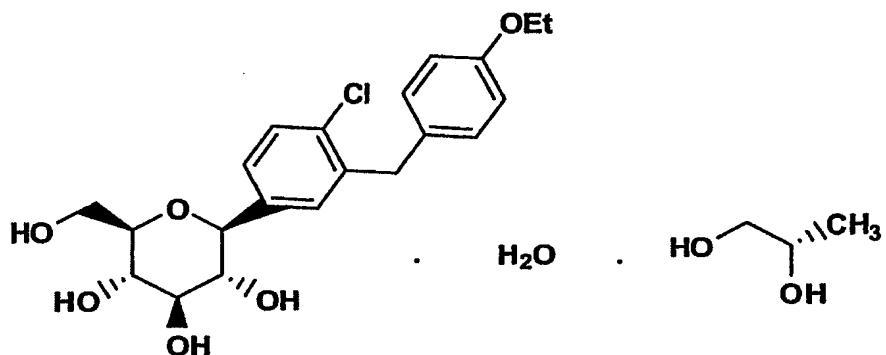
Operações de formação de comprimidos/preenchimento de cápsulas: De modo idêntico a outras formulações apresentadas no presente.

Revestimento de filme: álcool polivinílico (PVA), dióxido de titânio, polietileno glicol, talco e corante.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica de liberação imediata, que compreende hidrato de propileno glicol de dapagliflozina e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a formulação de hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está em uma forma selecionada do grupo que consiste em um comprimido, uma granulação de matéria-prima e uma cápsula, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade para fornecer uma dose diária dentro do âmbito de cerca de 0,1 a cerca de 750 mg por dia, em doses únicas ou divididas ou doses múltiplos, que é administrada 1 a 4 vezes.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina é



3. Formulação como definida na reivindicação 1, na forma de uma granulação de matéria-prima para carga em cápsulas ou para formação de comprimidos, que compreende:

- hidrato de propileno glicol de dapagliflozina;
- um ou mais agentes de volume;
- opcionalmente, um ou mais aglutinantes;
- opcionalmente, um ou mais agentes de desintegração;
- opcionalmente, um ou mais agentes aumentadores de fluxo e/ou antiaderentes;
- opcionalmente, um ou mais lubrificantes.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 3, em que

- o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina é de entre 0,1 a

30% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;

b) o agente de volume está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 1% a cerca de 95% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;

5 c) o aglutinante está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0% a cerca de 20% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;

d) o agente de desintegração está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0% a cerca de 20% em peso do compri-

10 mido ou preenchimento da cápsula;

e) o agente aumentador de fluxo e/ou antiaderente está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0% a cerca de 20% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula; e

b) o lubrificante está presente em uma quantidade dentro do âmbito de entre cerca de 0% a cerca de 5% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula.

5. Formulação de acordo com a reivindicação 3, que compreende

a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato

20 de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;

b) agentes de volume, que compreendem lactose e celulose microcristalina, em que a quantidade total de agente de volume está presente

25 em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 10% a cerca de 85% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula, em que a lactose está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 220% a cerca de 75% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula, e em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade dentro do âmbito de 30 cerca de 20% a cerca de 75% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;

c) um aglutinante, que compreende amido pregelatinizado, em

que o amido pregelatinizado está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 10% a cerca de 75% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;

- d) agentes de desintegração, que compreendem croscarmelose de sódio, crospovidona e glicolato de amido de sódio, em que a quantidade total de agente de desintegração está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,25% a cerca de 10% do comprimido ou preenchimento da cápsula, em que croscarmelose de sódio está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 2% a cerca de 10% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula, em que crospovidona está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 4% a cerca de 10% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula, e em que o glicolato de amido de sódio está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 2% a cerca de 10% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;
- e) um ou mais agentes aumentadores de fluxo e/ou antiaderentes, que compreendem talco e/ou dióxido de silício, em que a quantidade total de agente aumentador de fluxo e/ou antiaderente está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 1% a cerca de 10% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;
- f) um lubrificante, que compreende estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,2% a cerca de 2% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula; e
- g) opcionalmente, compreende, ainda, uma camada de revestimento protetor externa, que compreende um polímero de revestimento e, opcionalmente, compreende um ou mais dos seguintes: plastificante(s), agente(s) antiaderência, agente(s) de deslizamento e corante(s), em que a quantidade total da camada de revestimento protetor externa está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 1% a cerca de 5% em peso do comprimido ou preenchimento de cápsula.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 3, na forma de

uma cápsula carregada com granulação de matéria-prima, selecionada do grupo que consiste em 2,5 miligramas e 10 miligramas de granulação de matéria-prima, que compreende:

- a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 10% em peso da preenchimento da cápsula;
- 5 b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade 68,75% em peso da preenchimento da cápsula;
- 10 c) amido pregelatinizado, em que o amido pregelatinizado está presente em uma quantidade de 15% em peso da preenchimento da cápsula;
- d) glicolato de amido de sódio, em que o glicolato de amido de sódio está presente em uma quantidade de 3% em peso da preenchimento 15 da cápsula;
- e) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de 2% em peso da preenchimento de cápsula;
- 20 f) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de 1,25% em peso da preenchimento da cápsula.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 3, na forma de uma cápsula carregada com 100 mg de granulação de matéria-prima, que compreende:

- a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 22,8% em peso da preenchimento da cápsula;
- 25 b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade 55,95% em peso da preenchimento da cápsula;
- c) amido pregelatinizado, em que o amido pregelatinizado está presente em uma quantidade de 15% em peso da preenchimento da cápsula;
- 30

d) glicolato de amido de sódio, em que o glicolato de amido de sódio está presente em uma quantidade de 3% em peso da preenchimento da cápsula;

5 e) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de 2% em peso da preenchimento de cápsula;

f) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de 1,25% em peso da preenchimento da cápsula.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 3, na forma de um 10 comprimido de 2,5 mg, que compreende:

a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 3,08 mg;

15 b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade 67,11 mg;

c) lactose anidra, em que a lactose anidra está presente em uma quantidade de 15 mg;

d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma quantidade de 3 mg;

20 e) croscarmelose de sódio, em que a croscarmelose de sódio está presente em uma quantidade de 3,75 mg;

f) talco, em que o talco está presente em uma quantidade de 12,5 mg;

25 g) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de 2,88 mg; e

h) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de 1,94 mg.

9. Formulação de acordo com a reivindicação 3, na forma de um comprimido de 10 mg, que compreende:

30 a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 12,3 mg;

- b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade 57,89 mg;
- c) lactose anidra, em que a lactose anidra está presente em uma quantidade de 25 mg;
- 5 d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma quantidade de 8,75 mg;
- e) croscarmelose de sódio, em que a croscarmelose de sódio está presente em uma quantidade de 3,75 mg;
- f) talco, em que o talco está presente em uma quantidade de
- 10 12,5 mg;
- g) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de 2,88 mg; e
- h) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de 1,94 mg.
- 15 10. Formulação de acordo com a reivindicação 3, na forma de um comprimido de 50 mg, que compreende:
- a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 61,66 mg;
- 20 b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade 114,09 mg;
- c) lactose anidra, em que a lactose anidra está presente em uma quantidade de 62,6mg;
- d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma
- 25 quantidade de 21,91 mg;
- e) croscarmelose de sódio, em que a croscarmelose de sódio está presente em uma quantidade de 9,39 mg;
- f) talco, em que o talco está presente em uma quantidade de 31,3 mg;
- 30 g) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de 7,2 mg; e
- h) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está

presente em uma quantidade de 4,85 mg.

11. Formulação de acordo com a reivindicação 3, que comprehende:

- a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,1% a cerca de 15% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;
- 5 b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade suficiente para tornar o peso total do comprimido ou preenchimento da cápsula 100%;
- 10 c) lactose anidra, em que a lactose anidra está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 10% a cerca de 30% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;
- d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma
- 15 quantidade dentro do âmbito de cerca de 3% a cerca de 10% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula;
- e) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,5% a cerca de 4% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula; e
- 20 f) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade dentro do âmbito de cerca de 0,5% a cerca de 2% em peso do comprimido ou preenchimento da cápsula.

12. Formulação de acordo com a reivindicação 3, em que a dita formulação está na forma de um comprimido de 1,0 mg, que comprehende:

- a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 1,23 mg;
- 25 b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 90 mg;
- c) lactose, em que a lactose está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg a cerca de 30 mg;
- 30 d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma

quantidade de cerca de 2 mg a cerca de 10 mg;

e) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 mg a cerca de 4,0 mg;

5 f) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 mg a cerca de 2,0 mg; e

g) um antioxidante e/ou agente de quelação, em que o antioxidante e/ou agente de quelação está presente em uma quantidade de cerca de 0 mg a cerca de 0,5 mg.

13. Formulação de acordo com a reivindicação 3, em que a dita formulação está na forma de um comprimido de 2,5 mg, que compreende:

a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 3,075 mg;

15 b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade de cerca de 60 mg a cerca de 115 mg;

c) lactose, em que a lactose está presente em uma quantidade de cerca de 12,5 mg a cerca de 38 mg;

d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma quantidade de cerca de 2,5 mg a cerca de 13 mg;

20 e) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de cerca de 0,6 mg a cerca de 5,0 mg;

f) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 0,6 mg a cerca de 2,5 mg; e

25 g) um antioxidante e/ou agente de quelação, em que o antioxidante e/ou agente de quelação está presente em uma quantidade de cerca de 0 mg a cerca de 0,6 mg.

14. Formulação de acordo com a reivindicação 3, em que a dita formulação está na forma de um comprimido de 5,0 mg, que compreende:

a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 6,15 mg;

b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina es-

tá presente em uma quantidade 60 mg a cerca de 115 mg;

c) lactose, em que a lactose está presente em uma quantidade de cerca de 12,5 mg a cerca de 38 mg;

5 d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma quantidade de cerca de 2,5 mg a cerca de 13 mg;

e) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de cerca de 0,6 mg a cerca de 5,0 mg;

f) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 0,6 mg a cerca de 2,5 mg; e

10 g) um antioxidante e/ou agente de quelação, em que o antioxidante e/ou agente de quelação está presente em uma quantidade de cerca de 0 mg a cerca de 0,6 mg.

15 15. Formulação de acordo com a a reivindicação 3, em que a dita formulação está na forma de um comprimido de 10 mg, que compreende:

a) hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, em que o hidrato de propileno glicol de dapagliflozina está presente em uma quantidade de 12,3 mg;

b) celulose microcristalina, em que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade 120 mg a cerca de 230 mg;

c) lactose, em que a lactose está presente em uma quantidade de cerca de 25 mg a cerca de 75 mg;

d) crospovidona, em que a crospovidona está presente em uma quantidade de cerca de 5 mg a cerca de 25 mg;

25 e) dióxido de silício, em que o dióxido de silício está presente em uma quantidade de cerca de 1,0 mg a cerca de 10 mg;

f) estearato de magnésio, em que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 1,0 mg a cerca de 5 mg; e

30 g) um antioxidante e/ou agente de quelação, em que o antioxidante e/ou agente de quelação está presente em uma quantidade de cerca de 0 mg a cerca de 1,25 mg.

16. Uso da formulação farmacêutica como definida na reivindi-

cação 1, na produção de um medicamento para tratar ou retardar a progressão ou início de diabetes Tipo I e Tipo II, tolerância à glicose deficiente, resistência à insulina, nefropatia, retinopatia, neuropatia, catarata, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, níveis elevados no sangue de ácidos graxos livres ou glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade, cicatrização de feridas, isquemia de tecidos, atherosclerose, hipertensão, ou Síndrome X (Síndrome Metabólica).

17. Uso da formulação farmacêutica como definida na reivindicação 1, na produção de um medicamento para tratar ou retardar a progressão ou início de diabetes tipo II.

18. Formulação farmacêutica como definida na reivindicação 1, para uso na terapia para tratamento ou retardamento da progressão ou início de diabetes tipo II.

19. Uso da formulação farmacêutica como definida na reivindicação 1, na produção de um medicamento para tratar ou retardar a progressão ou início de diabetes Tipo I e Tipo II, tolerância à glicose deficiente, resistência à insulina, nefropatia, retinopatia, neuropatia, catarata, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, níveis elevados no sangue de ácidos graxos livres ou glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade, cicatrização de feridas, isquemia de tecidos, atherosclerose, hipertensão, ou Síndrome X (Síndrome Metabólica), em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite, agente antidiabético, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem.

20. Uso da formulação farmacêutica como definida na reivindicação 1, na produção de um medicamento para tratar ou retardar a progressão ou início de diabetes Tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios, agentes antiobesidade, agentes anti-

hipertensivos e supressores de apetite, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem.

21. Uso da formulação farmacêutica como definida na reivindicação 1, na produção de um medicamento para tratar ou retardar a progressão ou início de diabetes Tipo II, em que esse tratamento compreende uma combinação com um ou mais agentes antidiabéticos, para uso concomitante ou sequencial, em qualquer ordem.

22. Uso da combinação da formulação farmacêutica como definida na reivindicação 1, e um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite como um medicamento para o tratamento de diabetes Tipo I e Tipo II, tolerância à glicose deficiente, resistência à insulina, nefropatia, retinopatia, neuropatia, catarata, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, níveis elevados no sangue de ácidos graxos livres ou glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade, cicatrização de feridas, isquemia de tecidos, aterosclerose, hipertensão, ou Síndrome X (Síndrome Metabólica).

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, em que o agente é um ou mais agente(s) antidiabético(s).

24. Uso da combinação da formulação farmacêutica como definida na reivindicação 1, e um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes hipolipidêmicos ou redutores de lipídios, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite como um medicamento para o tratamento de diabetes Tipo II.

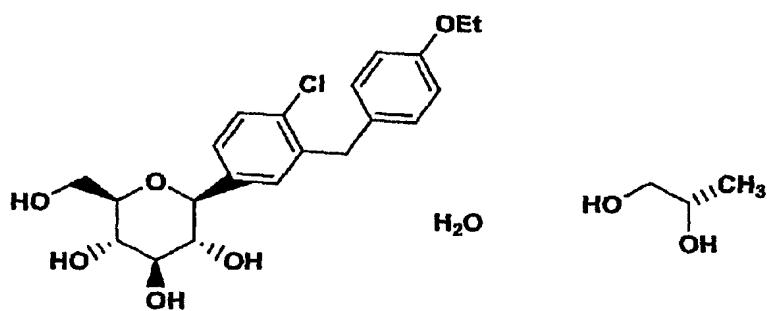
25. Uso da combinação da formulação farmacêutica como definida na reivindicação 2, e um ou mais agentes antidiabéticos como um medicamento para o tratamento de diabetes Tipo II.

## RESUMO

**Patente de Invenção: "FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTEM HIDRATO DE PROPILENO GLICOL DE DAPAGLIFLOZINA".**

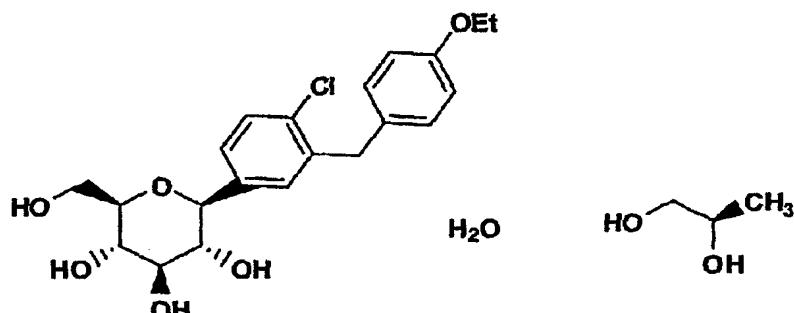
A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas, que  
5 estão na forma de cápsulas ou comprimidos para uso oral e que incluem  
hidrato de propileno glicol de dapagliflozina, cuja fórmula é:

### Fórmula (la)



Ia

### e Fórmula (Ib)



Th

10 e um veículo farmaceuticamente aceitável para o mesmo, em que essa formulação está configurada para liberação imediata. As formulações são usadas para o tratamento de diabetes e doenças relacionadas.