

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 526 930**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/7004** (2006.01)

**A61K 31/351** (2006.01)

**A61P 19/06** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009 E 09751249 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2291189**

---

(54) Título: **Método para el tratamiento de la hiperuricemia empleando un inhibidor de SGLT2 y composición que contiene el mismo**

(30) Prioridad:

**22.05.2008 US 55352 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.01.2015**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**LESLIE, BRUCE ROBERT**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 526 930 T3

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Método para el tratamiento de la hiperuricemia empleando un inhibidor de SGLT2 y composición que contiene el mismo

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

- 5 La invención se refiere a un inhibidor de SGLT2 solo o en combinación con un hidrato de carbono y/o un agente que inhibe la síntesis de ácido úrico, para uso en el tratamiento de la hiperuricemia.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La hiperuricemia es una afección de altos niveles de uratos totales en el suero. En seres humanos y primates superiores, el ácido úrico es el producto de oxidación final del catabolismo de las purinas. En la mayoría de otros mamíferos, sin embargo, la enzima uricasa oxida adicionalmente el ácido úrico en alantoina. En los seres humanos y primates superiores, que carecen de la enzima uricasa, metabolitos de purina tales como xantina e hipoxantina se oxidan por parte de xantina oxidasa en ácido úrico. En la sangre humana, concentraciones de ácido úrico entre 3,6 mg/dL (~214 µmol/L) y 8,3 mg/dL (~494 µmol/L) se consideran normales por la Asociación Médica Americana. La presencia de uratos totales, incluido ácido úrico en el suero, es importante y beneficiosa debido a que estos compuestos son potentes antioxidantes. En los seres humanos, aproximadamente la mitad de la capacidad antioxidante del plasma procede de uratos totales, incluido ácido úrico.

Por otro lado, altos niveles de urato total en suero, o hiperuricemia, se asocian a menudo con varias enfermedades. Por ejemplo, altos niveles de urato total en suero pueden conducir a un tipo de artritis en las articulaciones, conocida como gota. La gota es un estado creado por una acumulación de urato monosódico o cristales de ácido úrico en el cartílago articular de las articulaciones, tendones y tejidos circundantes, debida a elevadas concentraciones de los niveles de urato total en el torrente sanguíneo. La acumulación de urato o ácido úrico en estos tejidos provoca una reacción inflamatoria de estos tejidos. Los niveles de saturación de ácido úrico en la orina pueden dar lugar a una forma de cálculos renales cuando el ácido úrico o urato cristaliza en el riñón. Estas piedras de ácido úrico son radiolúcidas y por ello no aparecen en una radiografía del abdomen. Por lo tanto, su presencia debe ser diagnosticada mediante ultrasonidos. Algunos pacientes con gota desarrollan finalmente cálculos renales úricos.

Adicionalmente, altos niveles de urato total en el suero se asocian a menudo con el denominado síndrome metabólico, incluidas enfermedades cardiovasculares y la hipertensión. Convencionalmente, se creía que los altos niveles de urato total eran meramente inocuos o incluso que podrían ser beneficiosas debido a la actividad antioxidante del ácido úrico. Más recientemente, sin embargo, este punto de vista ha sido cuestionado. Más bien, se ha propuesto que uratos totales son un verdadero factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión. En un modelo animal de rata, la hiperuricemia resultó en la reducción de los niveles de óxido nítrico endotelial, la reducción de óxido nítrico sintasa neuronal en la mácula densa del riñón y en la estimulación del sistema renina-angiotensina. Con el tiempo, las ratas desarrollaron lesiones microvasculares renales y, finalmente, una hipertensión. Heinig et al. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2006, 73:1059-1064. Por lo tanto, existe una evidencia de que un alto nivel de urato total en el suero, o hiperuricemia, es un factor de riesgo para la hipertensión.

La hiperuricemia es provocada bien por la generación acelerada de uratos totales y ácido úrico a través del metabolismo de purina, bien por una excreción alterada de uratos totales en la orina. El consumo de dietas ricas en purina es una de las causas de la hiperuricemia. Los altos niveles de fructosa en la dieta también pueden provocar hiperuricemia. Otras causas dietéticas son la ingesta de un alto contenido en proteínas y grasas, y la inanición. La inanición resulta en que el cuerpo metaboliza su propia masa muscular para obtener energía, liberando en el proceso purinas al torrente sanguíneo. La hiperuricemia puede conducir a enfermedades renales y también puede agravar afecciones renales existentes.

Tratamientos crónicos, profilácticos convencionales de la gota u otras enfermedades asociadas con un alto contenido en ácido úrico incluyen administrar a un paciente un fármaco uricosúrico, que aumenta la excreción urinaria de ácido úrico tal como probenecid, sulfpirazona o benzborazona; y/o un inhibidor de xantina oxidasa tal como alopurinol, febuxostat u oxipurinol. Un inhibidor de xantina oxidasa reduce la producción total de urato en el cuerpo. Alopurinol, el inhibidor de xantina oxidasa más comúnmente utilizado, se asocia con efectos secundarios en hasta un 20% de los pacientes. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de tratamientos adicionales seguros y eficaces para la hiperuricemia.

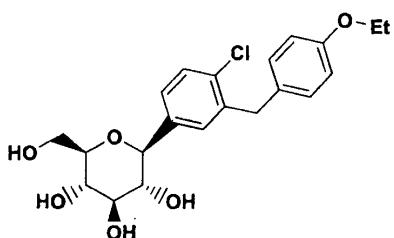
50 El documento WO 2007/136116 A describe C-fenil-glicitoles que tiene una actividad inhibidora para el cotransportador de glucosa dependiente de sodio 1 (SGLT1) y el cotransportador de glucosa dependiente de sodio 2

(SGLT2), en calidad de agentes terapéuticos para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas con la diabetes tales como hiperuricemia y gota. El documento WO 2007/093610 A describe derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo en calidad de inhibidores de SGLT2 para tratar la hiperuricemia y, en combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico, para tratar o prevenir la gota. El documento EP 1731524 describe derivados de fenol que tienen actividad inhibidora en el SGLT1 y/o SGLT2 humano para tratar una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como diabetes, hiperuricemia y gota. El documento WO 2007/025943A describe derivados de bencil-benceno sustituidos con glucopiranosilo que tienen un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, particularmente SGLT2 para tratar la hiperuricemia. El documento EP 1364958 describe derivados de glucopiranosiloxipirazol que tienen actividad inhibidora sobre SGLT2 humano, en calidad de agentes terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con hiperglucemia tal como hiperuricemia. El documento EP 1845095 describe derivados de 1-tio-D-glucitol que tienen actividad inhibidora para el cotransportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2) en calidad de agente terapéutico para tratar la diabetes, enfermedades relacionadas con la diabetes tales como hiperuricemia y gota, y complicaciones diabéticas. El documento WO 01/27128 describe C-aryl-glucósidos que son inhibidores de transportadores de glucosa dependientes de sodio que se encuentran en el intestino y el riñón (SGLT2) y un método para tratar la diabetes, así como enfermedades relacionadas.

Dapagliflozina ha sido descrita como un potente y selectivo inhibidor de SGLT2 para el tratamiento de diabetes tipo 2 (Wei Meng et al. J. Med. Chem. Am. Chem. Soc., 2008, 51:1145-1149).

#### SUMARIO DE LA INVENCIÓN

20 Esta invención se refiere al inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2):



para uso en el tratamiento de hiperuricemia en un mamífero.

Por lo tanto, la invención describe métodos y reactivos para tratar la hiperuricemia inhibiendo un transportador de glucosa dependiente de sodio expresado en el riñón, denominado SGLT2. SGLT2 es un miembro de una familia de proteínas que utiliza un gradiente electroquímico de sodio para el transporte de glucosa, en contra del gradiente de concentración de sodio en el interior de las células. Diferentes transportadores de Na<sup>+</sup>/glucosa se encuentran en diferentes tejidos: SGLT1 se encuentra principalmente en la mucosa intestinal en el intestino delgado y en el segmento S3 del túbulos proximal de la nefrona en el riñón; y SGLT2 se encuentra principalmente en el segmento S1 del túbulos proximal de la nefrona en el riñón. Tal como se establece en esta memoria, los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en la orina. Este aumento en la excreción de glucosa urinaria es beneficioso como un tratamiento para la hiperuricemia.

En un aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2. En una realización, el inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina (compuesto I). En aún otra realización, el compuesto inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina PGS (compuesto Ia). En ciertas realizaciones de este aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprenden administrar al mamífero en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de SGLT2, y opcionalmente al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2 y un suministro de hidratos de carbono. El hidrato de carbono se puede suministrar antes de, después de, o simultáneamente con el inhibidor de SGLT2 y, opcionalmente, otro agente anti-hiperuricémico.

45 En un aspecto adicional, la invención comprenden administrar al mamífero, además de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico tal como un inhibidor de xantina oxidasa, en que el inhibidor de la síntesis de ácido úrico se administra antes de, después de o

simultáneamente con el inhibidor de SGLT2. En una realización particular de la invención, el inhibidor de la síntesis de ácido úrico es un inhibidor de xantina oxidasa.

En aún otra realización, la invención comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2, un suministro de hidratos de carbono y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico.

5 En determinadas realizaciones de este aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de SGLT2, un suministro de hidratos de carbono o un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, o tanto un suministro de hidratos de carbono como opcionalmente un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, y al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto adicional, se describen composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hiperuricemia que comprenden el inhibidor de SGLT2 y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden, además, al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, se describen composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hiperuricemia que comprenden el inhibidor de SGLT2 y una fuente de hidratos de carbono o un inhibidor de la síntesis de ácido úrico o tanto una fuente de hidratos de carbono como un inhibidor de la síntesis de ácido úrico. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden, además, al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Aún en otro aspecto, el tratamiento de la gota debida a una hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2. En una realización, el inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina (compuesto I). En aún otra realización, el compuesto inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina PGS (compuesto Ia). En determinadas realizaciones de este aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de SGLT2, y opcionalmente al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, el tratamiento de la gota en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2 y un suministro de hidratos de carbono. El hidrato de carbono se puede suministrar antes de, después de, o simultáneamente con el inhibidor de SGLT2. En un aspecto adicional, la invención comprende la administración al mamífero, además de una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, en que el inhibidor de la síntesis de ácido úrico se administra antes de, después de, o simultáneamente con el inhibidor de SGLT2. En una forma de 30 realización particular de la invención, el inhibidor de la síntesis de ácido úrico es un inhibidor de xantina oxidasa. En aún otra realización, la invención comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de SGLT2, un suministro de hidratos de carbono, y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico. En determinadas realizaciones de este aspecto, el tratamiento de la gota en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de SGLT2, un suministro de hidratos de carbono o un inhibidor de la síntesis de ácido úrico o tanto un suministro de hidratos de carbono como un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, y al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 En otro aspecto, se describen composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hiperuricemia que comprenden el inhibidor de SGLT2 y una fuente de hidratos de carbono o un inhibidor de la síntesis de ácido úrico o tanto una fuente de hidratos de carbono como un inhibidor de la síntesis de ácido úrico. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden, además, al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 Formas de realización preferidas específicas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción más detallada de determinadas realizaciones preferidas y las reivindicaciones.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 La invención se ilustra con referencia a los dibujos que se acompañan, descritos a continuación.

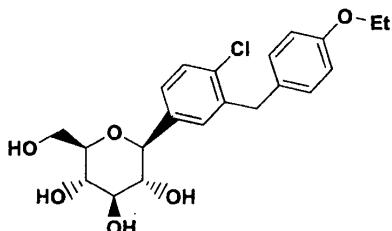
La Figura 1 muestra dos histogramas que comparan la excreción de glucosa en la orina en individuos sanos que fueron tratados con GSK 869.682 (panel superior) y dapagliflozina PGS (panel inferior).

La Figura 2 muestra un gráfico que representa la excreción de glucosa en la orina en sujetos diabéticos tratados con diferentes dosis de dapagliflozina PGS.

La Figura 3 muestra un histograma que representa la excreción de glucosa en la orina en sujetos diabéticos tratados con diferentes dosis de dapagliflozina PGS.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere al inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2):



5

para uso en el tratamiento de hiperuricemia en un mamífero.

Por lo tanto, la invención describe métodos y reactivos dirigidos al tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero en necesidad del mismo. En particular, estos métodos y reactivos son capaces de facilitar la reducción de los niveles de urato total en el suero en el animal, y el alivio de los síntomas de la gota, hipertensión, insuficiencia renal, y otras 10 afecciones asociadas con la hiperuricemia en el mamífero.

En un aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del transportador de glucosa de sodio 2 (SGLT2). En otro aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende, además, administrar al mamífero al menos un reactivo adicional que facilita y potencia los efectos del inhibidor de SGLT2 en el tratamiento 15 de la hiperuricemia. En determinadas realizaciones, el tratamiento de la hiperuricemia comprende, además, administrar al mamífero en necesidad del mismo un suministro de hidratos de carbono. En determinadas realizaciones de este aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 20 inhibidor de SGLT2, opcionalmente un suministro de hidratos de carbono, y además, opcionalmente, al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones, el mamífero es un ser humano. En aún otras realizaciones, el mamífero padece gota y/o insuficiencia renal como resultado de altos niveles de ácido úrico en suero. La presente invención describe métodos para la reducción de urato total en suero y el tratamiento de gota, insuficiencia renal y otras enfermedades asociadas con la hiperuricemia.

25 En otro aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2) y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, en donde el inhibidor de la síntesis de ácido úrico se administra antes de, después de o simultáneamente con el inhibidor de SGLT2. En determinadas realizaciones, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho 30 tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2, un suministro de hidratos de carbono y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico.

En determinadas realizaciones de este aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero comprende administrar al mamífero en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2 y un suministro de hidratos de carbono o un inhibidor de la síntesis 35 de ácido úrico, o tanto un hidrato de carbono como un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, y opcionalmente al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el inhibidor de la síntesis de ácido úrico es un inhibidor de xantina oxidasa.

40 En aún otro aspecto, la invención proporciona el inhibidor de SGLT2 dapagliflozina (compuesto I), p. ej., dapagliflozina PGS (compuesto Ia) para uso en terapia en el tratamiento de la hiperuricemia. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso del inhibidor de SGLT2 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hiperuricemia. En un aspecto adicional, la invención proporciona una combinación del inhibidor de SGLT2 y un suministro de hidratos de carbono o un inhibidor de la síntesis de ácido úrico o un suministro de hidratos de carbono y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico como un medicamento para el tratamiento de la hiperuricemia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del inhibidor de SGLT2 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hiperuricemia, en que dicho tratamiento o prevención comprende una combinación con un suministro de hidratos de carbono o un inhibidor de la síntesis de ácido úrico o un suministro de hidratos de carbono y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, para uso concomitante o secuencial. En determinadas realizaciones, el suministro de hidratos de carbono y/o el inhibidor de la síntesis de ácido úrico se utiliza de forma secuencial, ya sea antes o después del tratamiento con el inhibidor de SGLT2. En determinadas realizaciones, el inhibidor de la síntesis de ácido úrico es un inhibidor de xantina oxidasa.

5 Inhibidores de la síntesis de ácido úrico adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a inhibidores de xantina oxidasa. Ejemplos de inhibidores de xantina oxidasa incluyen, sin limitación, allopurinol, febuxostat y oxipurinol.

10 La expresión "un suministro de hidratos de carbono" o "una fuente de hidratos de carbono", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a hidratos de carbono simples o complejos, ya sea de la ingesta diaria de hidratos de carbono en la dieta o de un suplemento formulado con el inhibidor de SGLT2 de la presente invención, o proporcionado en combinación con el inhibidor de SGLT2. Ventajosamente, se puede utilizar una fuente de hidratos de carbono con el inhibidor de SGLT2 de la presente invención para aumentar el volumen de orina. Ejemplos no limitantes de hidratos de carbono incluyen monosacáridos tales como glucosa, disacáridos tales como sacarosa, y oligosacáridos complejos o polisacáridos tales como almidón. El suministro de hidratos de carbono se puede proporcionar al mamífero en necesidad del tratamiento de la hiperuricemia antes de, después de o simultáneamente con el inhibidor de SGLT2. El hidrato de carbono de la presente invención puede ser suministrado en el intervalo de 20 30 a 270 g por día, preferiblemente en el intervalo de 60 a 180 g por día, y con la mayor preferencia aproximadamente 90 g, o cerca de aproximadamente un tercio de la ingesta diaria de hidratos de carbono del mamífero, por día. Está dentro del conocimiento de un experto en la materia o médico determinar la cantidad adecuada de hidratos de carbono a ser utilizada en la presente invención.

15 Los inhibidores de SGLT2 de la invención se pueden utilizar para tratar hiperuricemia en personas no diabéticas, así como en pacientes diabéticos. En una realización, los inhibidores de SGLT2 empleados en la invención anteriormente definida no provocarán hipoglucemia en un mamífero no diabético, es decir, un mamífero que no padece hiperglucemia. En otra realización, los inhibidores de SGLT2 empleados en la invención anteriormente definida no provocarán hipoglucemia en un mamífero diabético. Se entenderá por el trabajador experto que 20 cantidades administradas y en las concentraciones in vivo de los inhibidores de SGLT2 utilizadas de acuerdo con la invención se pueden elegir para tener efectos anti-hiperuricemia sin alterar la homeostasis de la glucosa en plasma del receptor.

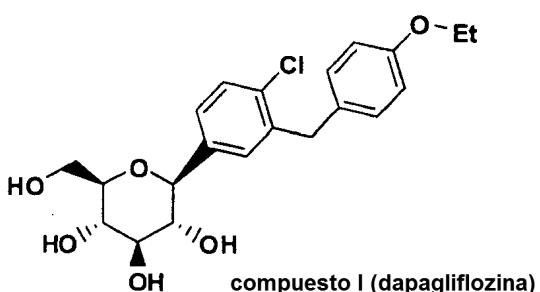
25 Por lo tanto, para el tratamiento de la hiperuricemia, el inhibidor de SGLT2 se puede administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento en una dosis que puede ser tan elevada como la que se utiliza para tratar la hiperuricemia, pero menor que una cantidad que podría provocar hipoglucemia. La dosis diaria se puede reducir a medida que se consiga un tratamiento con éxito de la hiperuricemia. Por ejemplo, dependiendo del paciente y del 30 inhibidor específico de SGLT2 empleado, el inhibidor de SGLT2 se puede administrar por vía oral en una cantidad tratamiento de la hiperuricemia de 1 a 1000 mg por día, preferiblemente de 2 a 400 mg/día, preferiblemente de 2,5 a 75 mg/día, y más preferiblemente de 20 a 50 mg/día, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales de 1 a 4 veces al día.

35 40 En determinadas realizaciones de la invención, el inhibidor de SGLT2 se administra ventajosamente en conjunción con un suministro de hidratos de carbono a un mamífero en necesidad de un tratamiento de la hiperuricemia. Sin estar limitados a los mecanismos particulares, la combinación del inhibidor de SGLT2 y un suministro de hidratos de carbono puede fomentar adicionalmente una excreción osmótica de glucosa. Sin estar limitados a un mecanismo particular, los efectos beneficiosos de una mayor concentración local de glucosa en el riñón debido a los efectos del 45 inhibidor de SGLT2 y potenciada adicionalmente por el suministro de hidratos de carbono puede ser doble: la concentración local elevada de glucosa en el riñón puede prevenir la re-adsorción de ácido úrico de nuevo en el torrente sanguíneo, y la excreción osmótica incrementada de la glucosa aumenta la liberación de agua en la orina, lo que facilita la excreción de exceso de ácido úrico en la orina.

50 55 La invención también describe composiciones farmacéuticas o combinaciones farmacéuticas para el tratamiento de la hiperuricemia, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2. En aún otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hiperuricemia, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT2 y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico. Ventajosamente, la composición farmacéutica puede comprender, además, un suministro de hidratos de carbono. El inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina. En determinadas realizaciones, el inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina PGS.

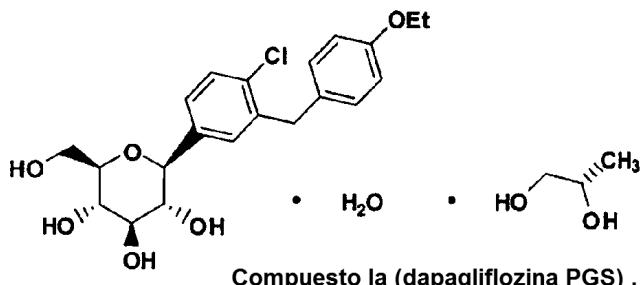
Los inhibidores de SGLT2 de la invención también se pueden administrar mediante inyección a un paciente en una cantidad para el tratamiento de la hiperuricemia de 1 a 100 mg/día, preferiblemente de 1 a 30 mg/día.

- 5 Los inhibidores de SGLT2 empleados en la invención son selectivos para SGLT2 en relación con SGLT-1. Una alta selectividad para SGLT2, como es el caso con dapagliflozina, es ventajosa para uso en la presente invención, debido a que evita los efectos impredecibles de la inhibición de SGLT1 intestinal.
- 10 La selectividad para SGLT2 de un inhibidor dado se puede determinar mediante la comparación de los valores de  $CE_{50}$  medidos en el ensayo de SGLT1 y SGLT2. En síntesis, se clonaron secuencias de ADNc de longitud completa de SGLT1 humano (hSGLT1) y SGLT2 humano (hSGLT2) mediante PCR utilizando ADNc de riñón humano MARATHON READY™ (Clontech, Mountain View, CA), con cebadores diseñados a partir de secuencias publicadas (GenBank números de acceso NM\_003041 y NM\_000343). Las secuencias de hSGLT1 y hSGLT2 fueron clonadas en el vector pIREsneo (Clontech, Mountain View, CA) para la expresión en mamíferos y se transfirieron de manera estable en células de ovario de hámster chino (CHO). Se seleccionaron clones que expresan SGLT en base a la resistencia al antibiótico G418 (GENETICIN®, Invitrogen, Carlsbad, CA) y la actividad en el ensayo de absorción de  $^{14}\text{C}$ -α-metil-D-glucopiranósido ( $^{14}\text{C}$ -AMG).
- 15 Las células que expresan hSGLT1 o hSGLT2 se mantuvieron utilizando técnicas de cultivo celular estándares. Los ensayos para el transporte de glucosa dependiente de sodio en placas de 96 pocillos se iniciaron mediante la adición de 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de tampón de ensayo libre de proteínas con contenido en sodio (Hepes/Tris pH 7,4, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM),  $^{14}\text{C}$ -AMG 10  $\mu\text{M}$  e inhibidor o vehículo dimetilsulfóxido (DMSO), y las placas se incubaron durante 2 h a 37°C. La absorción de  $^{14}\text{C}$ -AMG dependiente de sodio se calcula restando los recuentos por minuto (CPM) observados en condiciones de absorción libres de sodio de los recuentos observados en condiciones con contenido en sodio. Los inhibidores se ensayaron a diversas concentraciones, por triplicado, en presencia de sodio, y el porcentaje de inhibición se calculó comparando los CPM en pocillos que contienen inhibidor con los CPM en pocillos que contienen sólo vehículo de DMSO. Florizina, un inhibidor de SGLT conocido, se evaluó en paralelo en cada uno de los ensayos. Una curva de dosis-respuesta se ajustó a un modelo de cuatro parámetros empírico utilizando XL Fit (IDBS, Guilford, Reino Unido) para determinar la concentración de inhibidor en la respuesta semi-máxima ( $CE_{50}$ ). La selectividad de SGLT2 se representa como una relación de  $EC_{50}$  a favor de SGLT2. Un inhibidor de SGLT2 con una relación selectiva de  $CE_{50}$  de al menos 10, y más preferiblemente de al menos 100 a favor de SGLT2 es adecuado para uso en la presente invención.
- 20 Tal como se describe en esta memoria, se descubrió inesperadamente que el inhibidor de SGLT2 de la invención, es decir, dapagliflozina (compuesto I), p. ej., dapagliflozina PGS (compuesto Ia) no sólo puede aumentar la excreción de glucosa en la orina, sino que también puede aumentar el volumen de orina. La excreción urinaria de glucosa requiere la excreción concomitante de agua libre de electrolitos, de modo que el resultado final produce una diuresis sin liberar sodio a la orina. Por lo tanto, el inhibidor de SGLT2 proporciona un tratamiento eficaz para la hiperuricemia, en parte debido a que fomenta una liberación gradual de agua libre de electrolitos en el proceso de la excreción de glucosa en la orina. Hasta donde conoce la solicitante, ningún otro fármaco antidiabético conocido en seres humanos puede provocar glucosuria. Ventajosamente y de forma inesperada, el inhibidor de SGLT2 de la presente invención aumenta el volumen de la orina con el tiempo. Sin estar limitado a mecanismos particulares, el volumen incrementado de orina puede facilitar la liberación de ácido úrico en exceso en el torrente sanguíneo en la orina.
- 25 30 35 40
- La invención proporciona un inhibidor de SGLT2 para uso en el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero, en donde el inhibidor de SGLT2 es compuesto I o dapagliflozina



En otro aspecto preferido, la invención proporciona formas cristalinas del compuesto I, incluyendo las formas cristalinas descritas en la Solicitud de EE.UU. N° de Serie 11/765481, publicada como la Solicitud de Patente de

EE.UU. Nº de Publicación 2008/0004336. Una forma cristalina más preferida para uso en el tratamiento de la hiperuricemia en un mamífero es el solvato de (S)-propilenglicol del compuesto de fórmula I, a saber, el Compuesto Ia o dapagliflozina PGS



- 5 El compuesto Ia o dapagliflozina PGS se prepara como se describe en la Solicitud de EE.UU. Nº de serie 11/765481, publicada como la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº de Publicación 2008/0004336.

El inhibidor de SGLT2 empleado de acuerdo con la invención se puede administrar a diversas especies de mamíferos tales como perros, gatos, ganado, seres humanos, etc., en necesidad de tratamiento. Estos agentes se pueden administrar sistémicamente tal como por vía oral o parenteral.

- 10 El inhibidor de SGLT2 de la invención se puede formular para proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención formulados junto con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas especialmente para la administración por vía oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a seres humanos y a otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, bucal o como un spray oral o nasal. El término "parenteral", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

20 El inhibidor de SGLT-2 se puede incorporar en una forma de dosificación sistémica convencional tal como un comprimido, cápsula, elixir o formulación inyectable. Las formas de dosificación anteriores incluirán también el material de soporte, excipiente, lubricante, tampón, agente antibacteriano, agente conferidor de consistencia (tal como manitol), antioxidantes (ácido ascórbico o bisulfito de sodio) necesarios fisiológicamente aceptables, o similares. Se prefieren formas de dosificación oral, aunque las formas parenterales son también bastante satisfactorias.

25 Composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar. Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

30 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sóblico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

35 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende

entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

- 5 Formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.
- 10 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril o en otro medio inyectable estéril justo antes de usar.
- 15 Formas de dosificación sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o soporte inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) 20 aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón.
- 25 Composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- 30 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y envueltas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- 35 Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.
- 40 Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.
- 45 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.
- 50 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.
- La dosis administrada se ajusta de acuerdo con la edad, el peso y el estado del paciente, así como de la vía de administración, forma y régimen de dosificación y el resultado deseado. En general, las formas de dosificación arriba descritas pueden administrarse con contenido en cantidades de inhibidor de SGLT-2 de 1 a 1000 mg al día, preferiblemente de 2 a 400 mg al día, en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

A menos que se indique lo contrario, las dosificaciones y formulaciones para el inhibidor de SGLT2 utilizadas en la invención se describen en las diversas patentes y solicitudes comentadas a lo largo de la solicitud.

Las diversas formulaciones pueden incluir opcionalmente una o más cargas o excipientes en una cantidad dentro del intervalo de 0 a 90% en peso, y preferiblemente de 1 a 80% en peso tal como lactosa, azúcar, almidón de maíz, almidón modificado de maíz, manitol, sorbitol, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio y/o derivados de celulosa tales como celulosa de madera y celulosa microcristalina.

Además de o en lugar de las cargas pueden estar presentes uno o más aglutinantes en una cantidad dentro del intervalo de 0 a 35% y preferiblemente de 0,5 a 30% en peso de la composición. Ejemplos de aglutinantes de este tipo, adecuados para uso en esta memoria incluyen polivinilpirrolidona (peso molecular que oscila entre 5000 y 80.000, y preferiblemente de aproximadamente 40.000), lactosa, almidones tales como almidón de maíz, almidón de maíz modificado, azúcares, goma de acacia y similares, así como un aglutinante céreo en forma de polvo fino (menor que 500 micras) tal como cera de carnauba, parafina, espermaceti (cera de ballena), polietilenos o cera microcristalina.

En los casos en los que la composición está en forma de un comprimido, puede incluir uno o más lubricantes de formación de comprimidos en una cantidad dentro del intervalo de 0,2 a 8% y preferiblemente de 0,5 a 2% en peso de la composición tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera de carnauba y similares. Otros ingredientes convencionales que pueden estar presentes opcionalmente incluyen conservantes, estabilizantes, antiadherentes o acondicionadores del flujo de sílice o deslizantes tales como dióxido de silicio de la marca Syloid, así como colores FD&C.

Los comprimidos también pueden incluir una capa de revestimiento que puede comprender desde 0 a 15% en peso de la composición del comprimido. La capa de revestimiento puede comprender cualquier formulación de revestimiento convencional e incluirá uno o más formadores con película o aglutinantes tales como un polímero hidrófilo tal como hidroxipropilmetylcelulosa, y/o un polímero hidrófobo tal como ésteres de ácido metacrílico polímero neutro, etil-celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de polí(alcohol vinílico)-anhídrido maleico, polímeros de β-pineno, ésteres de glicerilo de resinas de madera y similares, y uno o más plastificantes tales como citrato de trietilo, ftalato de dietilo, propilenglicol, glicerol, ftalato de butilo, aceite de ricino y similares. Tanto los comprimidos con núcleo, así como formulaciones de revestimiento pueden contener lacas de aluminio para proporcionar color.

Los formadores de película se aplican desde un sistema disolvente que contiene uno o más disolventes que incluyen agua, alcoholes tales como alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico, cetonas tales como acetona o etilmethylcetona, hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

En los casos en los que se emplea un colorante, el colorante se aplica junto con el formador de película, plastificante y composiciones de disolvente.

Se reconocerá por parte de un experto en la técnica que la cantidad de fármaco requerida para el efecto terapéutico tras la administración variará, por supuesto, con el agente elegido, la naturaleza y gravedad de la afección y el mamífero sometido a tratamiento, y está en última instancia en la discreción del médico. Además, la cantidad y la separación entre dosificaciones individuales óptimas de un fármaco serán determinadas por la naturaleza y extensión de los efectos terapéuticos deseados, la forma, vía y sitio de administración, por el paciente particular a tratar y que tales óptimas pueden determinarse por técnicas convencionales. También se apreciará que el curso óptimo de tratamiento, por ejemplo el número de dosis administradas, se puede determinar por los expertos en la técnica utilizando un curso convencional de ensayos de determinación de tratamiento.

Formulaciones de comprimidos y cápsulas preferidas de acuerdo con la invención se exponen a continuación en la Tabla 2.

**Tabla 2 Formulaciones de Comprimidos y Cápsulas**

Material Comprimido Dapagliflozina	Intervalo %/mg en peso de comprimido de 200 mg 0,1 a 70% / 0,2 a 140 mg	Intervalo Preferido %/mg en peso de comprimido de 200 mg 1 a 50% / 2 a 100 mg
Agente conferidor de consistencia	2 a 95% / 4 a 190 mg	10 a 85% / 20 a 170 mg
Lactosa	0 a 95% / 0 a 190 mg	20 a 75% / 10 a 100 mg
Celulosa microcristalina	0 a 95% / 0 a 190 mg	20 a 75% / 40 a 150 mg
Desintegrante	0 a 20% / 0 a 40 mg	0,25 a 10% / 0,5 a 20 mg
Croscarmelosa sódica	0 a 20% / 0 a 40 mg	2 a 10% / 4 a 20 mg
Crospovidona	4 a 12% / 4 a 20 mg	6 a 10% / 12 a 20 mg
Lubricante	0,1 a 5% / 0,2 a 10 mg	0,2 a 2% / 0,4 a 4 mg
Esterato de Magnesio	0,1 a 5% / 0,2 a 10 mg	0,2 a 2% / 0,4 a 4 mg
Talco antiadherente/deslizante, dióxido de silicio	0 a 10% / 0 a 20 mg	1 a 4% / 2 a 8 mg
Capa de Revestimiento Protectora Externa	%/mg en peso de comprimido de 200 mg	%/mg en peso de comprimido de 200 mg
Polímero de revestimiento y plastificantes , deslizantes y colorantes opcionales	0,5 a 50% / 1 a 100 mg	1 a 5% / 2 a 10 mg

Formulaciones de granulación de partida preferidas (para uso en cápsulas) se exponen a continuación en la Tabla 3.

5

**Tabla 3**

Material Comprimido Dapagliflozina	Intervalo %/mg en peso de comprimido de 200 mg 0,1 a 70% / 0,2 a 140 mg	Intervalo Preferido %/mg en peso de comprimido de 200 mg 1 a 50% / 2 a 100 mg
Agente conferidor de consistencia	2 a 95% / 4 a 190 mg	10 a 85% / 20 a 170 mg
Celulosa microcristalina	1 a 95% / 1 a 190 mg	20 a 75% / 40 a 150 mg
Almidón pregelatinizado	0 a 95% / 0 a 190 mg	0,25 a 10% / 0,5 a 20 mg
Desintegrante	0 a 20% / 0 a 40 mg	0,25 a 10% / 0,5 a 20 mg
Glicolato de Almidón sódico	0 a 20% / 0 a 40 mg	2 a 10% / 4 a 20 mg
Lubricante	0,1 a 5% / 0,2 a 10 mg	0,2 a 2% / 0,4 a 4 mg
Esterato de Magnesio	0,1 a 5% / 0,2 a 10 mg	0,2 a 2% / 0,4 a 4 mg
Talco antiadherente/deslizante, dióxido de silicio	0 a 10% / 0 a 20 mg	1 a 4% / 2 a 8 mg

Una preparación inyectable típica se produce disponiendo en condiciones asépticas 50 mg de compuestos de la presente invención en un vial, liofilizando en condiciones asépticas y sellando. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 mL de solución salina fisiológica, para producir un preparado inyectable.

10

La actividad inhibidora de SGLT2 de los compuestos de la invención se puede determinar mediante el uso de un sistema de ensayo tal como se establece a continuación.

#### **ENSAYO DE LA ACTIVIDAD DE SGLT2**

La secuencia de ARNm para SGLT2 humano se clonó mediante transcripción inversa y se amplificó a partir de ARNm de riñón humano utilizando técnicas convencionales de biología molecular. La secuencia de ADNc se transfeció de forma estable en células CHO, y los clones se sometieron a ensayo en cuanto a la actividad de SGLT2, esencialmente según se describe en Ryan et al., 1994, "HK-2: an immortalized proximal tube epithelial cell line from normal adult human kidney", Kidney International 45: 48-57. La evaluación de la inhibición de la actividad de SGLT2 en una línea celular seleccionada clonalmente se realizó esencialmente como se describe en Ryan et al., con las siguientes modificaciones. Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos durante 2-4 días a 75.000 ó 30.000 células por pocillo en mezcla de nutrientes F-12 (F12 de Ham; GIBCO, Long Island, NY), suero bovino fetal al 10%, 300 µg/ml de genéticina penicilina - estreptomicina. En la confluencia, las células se lavaron dos veces con Hepes/Tris 10 mM, pH 7,4, N-metil-D-glucamina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM. Las células se incubaron luego con 10 µM de [<sup>14</sup>C]AMG y 10 µM de inhibidor (DMSO final = 0,5%) en Hepes/Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM a 37°C durante 1,5 horas. Los ensayos de absorción se

extinguieron con 1X PBS enfriado con hielo que contenía florizina 0,5 mM, y las células se lisaron después con NaOH al 0,1%. Despues de la adición de fluido de centelleo MicroScint, las células se agitaron durante 1 hora y luego se cuantificó [<sup>14</sup>C]AMG en un contador de centelleo TopCount. Se realizaron controles con y sin NaCl. Para la determinación de los valores CE<sub>50</sub>, se utilizaron 10 concentraciones de inhibidor a lo largo de 2 intervalos log en el intervalo de respuesta adecuada, y placas por triplicado se promediaron través de las placas. Ryan *et al.*, *Id.*

5

## EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos de trabajo son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados, a menos que se indique lo contrario.

### EJEMPLOS 1 A 3

10 Se prepararon cápsulas que contienen el inhibidor de SGLT2 de fórmula I (dapagliflozina) en concentraciones de 2,5 mg (Ejemplo 1), 10 mg (Ejemplo 2) y 100 mg (Ejemplo 3) (como la forma no solvatada) en forma de cápsulas de gelatina dura de dos piezas, gris opacas, de tamaño nº 0 (2,5 mg y 10 mg) y de tamaño nº 00 (para 0 mg).

### EJEMPLOS 1 Y 2

15 Composición: 25,0 mg de Granulación que contiene dapagliflozina para Cápsulas (10,0% p/p como la forma no solvatada), introducidos en una Envuelta de Cápsula Gris, Opaca, de Tamaño nº 0.

#### A. Composición de Granulación de Partida

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Dapagliflozina PGS <sup>1</sup>	10,0
Almidón Pregelatinizado, NF	15,0
Celulosa Microcristalina, NF <sup>2</sup>	68,75
Glicolato de Almidón sódico, NF	3,0
Dióxido de Silicio, NF	2,0
Esterato de Magnesio, NF <sup>3</sup>	1,25

<sup>1</sup> Esta cantidad se expresa en términos de la cantidad de dapagliflozina a 100% de pureza. La cantidad exacta variará dependiendo de la pureza de la dapagliflozina.

<sup>2</sup> La cantidad de celulosa microcristalina utilizada variará dependiendo de la pureza de la dapagliflozina.

<sup>3</sup> La cantidad preferida es 1,25% (p/p). El intervalo es 1,25-1,50% (p/p).

20 La granulación de partida de la Parte A y las cápsulas del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 se prepararon de acuerdo con los siguientes procesos.

### EJEMPLO 1

#### B. Ejemplo 1 Proceso de granulación de partida

1. Tamizar dapagliflozina.
2. Tamizar dióxido de silicio.
- 25 3. Mezclar dióxido de silicio con dapagliflozina en un mezclador adecuado.
4. En caso necesario, tamizar almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina.
5. Añadir los ingredientes de la Etapa 4 a un mezclador adecuado.
6. Añadir la mezcla de la Etapa 3 a la mezcla de la Etapa 5, y mezclar.
7. Tamizar glicolato de almidón sódico.
- 30 8. Añadir el ingrediente de la Etapa 7 a la mezcla de la Etapa 6, y mezclar.

9. Tamizar la mezcla de la Etapa 8 y mezclar.
10. Tamizar parte de estearato de magnesio.
11. Añadir ingrediente de la Etapa 10 a la mezcla de la Etapa 9, y mezclar.
12. Densificar la mezcla de la Etapa 11.
- 5 13. Reducir la mezcla densificada de la Etapa 12.
14. Tamizar la parte restante de estearato de magnesio.
15. Añadir ingrediente de la Etapa 14 a la granulación de la Etapa 13, y mezclar.

**C. Ejemplo 1 Producto: Cápsula de dapagliflozina, 2,5 mg (Como la Forma No solvatada)**

- 10 1. Llenar las envueltas de cápsula vacías con suficiente granulación de partida del Ejemplo 1 Parte A para cápsulas (10,0% p/p (como la forma no solvatada), para proporcionar cápsulas de 2,5 mg.
2. Eliminar el polvo de las cápsulas.

**EJEMPLO 2**

**Producto: Cápsula de dapagliflozina, 10 mg (Como la Forma No solvatada)**

- 15 1. Llenar las envueltas de cápsula vacías con granulación de partida del Ejemplo 1 Parte A para cápsulas (10,0% p/p como la forma no solvatada), para proporcionar cápsulas de 10 mg.
2. Eliminar el polvo de las cápsulas.
3. Clasificar por peso las cápsulas.

Las cápsulas del Ejemplo 1 (2,5 mg) y del Ejemplo 2 (10 mg) se utilizan en el tratamiento de la obesidad.

**EJEMPLO 3**

- 20 20 **Cápsula de Dapagliflozina, 100 mg (Como la Forma No solvatada)**

Composición: 438,6 mg de dapagliflozina (Ejemplo 3 Parte A) de Granulación de Partida para Cápsulas (22,8% p/p como la forma no solvatada), introducidos en una Envuelta de Cápsula Gris, Opaca, de Tamaño nº 0.

**A. Composición de Granulación de Partida**

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Dapagliflozina PGS <sup>1</sup>	22,8
Almidón Pregelatinizado, NF	15,0
Celulosa Microcristalina, NF <sup>2</sup>	55,95
Glicolato de Almidón sódico, NF	3,0
Dióxido de Silicio, NF	2,0
Esterato de Magnesio, NF <sup>3</sup>	1,25

<sup>1</sup> Esta cantidad se expresa en términos de la cantidad de dapagliflozina a 100% de pureza. La cantidad exacta variará dependiendo de la pureza de la dapagliflozina.

<sup>2</sup> La cantidad de celulosa microcristalina utilizada variará dependiendo de la pureza de la dapagliflozina.

<sup>3</sup> La cantidad preferida es 1,25% (p/p). El intervalo es 1,25-1,50% (p/p).

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

**B. Proceso de granulación de partida**

1. Tamizar dióxido de silicio.

2. Mezclar dióxido de silicio con dapagliflozina en un mezclador adecuado.
3. Tamizar la mezcla procedente de la Etapa 2, y mezclar de nuevo.
4. En caso necesario, tamizar almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina.
5. Añadir los ingredientes de la Etapa 4 a la mezcla de la Etapa 3, y mezclar.
6. Tamizar glicolato de almidón sódico.
7. Añadir el ingrediente de la Etapa 6 a la mezcla de la Etapa 5, y mezclar.
8. Tamizar una parte de estearato de magnesio.
9. Añadir ingrediente de la Etapa 8 a la mezcla de la Etapa 7, y mezclar.
10. Densificar la mezcla de la Etapa 9.
11. Reducir la mezcla densificada de la Etapa 10.
12. Tamizar la parte restante de estearato de magnesio.
13. Añadir ingrediente de la Etapa 12 a la granulación de la Etapa 11, y mezclar.

**C. EJEMPLO 3 Producto: Cápsula de dapagliflozina, 100 mg (Como la Forma No solvatada)**

- 15 1. Llenar las envueltas de cápsula vacías con granulación de partida del Ejemplo 3 para cápsulas (22,8% p/p como la forma no solvatada).
2. Eliminar el polvo de las cápsulas.
3. Clasificar por peso las cápsulas.

**EJEMPLOS 4 A 6**

- 20 Comprimidos que contienen el inhibidor de SGLT2 de fórmula la (dapagliflozina (S)-solvato de propilenglicol (PGS) o dapagliflozina PGS) se prepararon en concentraciones de 2,5 mg (Ejemplo 4), 10 mg (Ejemplo 5) y 50 mg (Ejemplo 6) según se describe a continuación.

**EJEMPLO 4**

**Producto: Dapagliflozina PGS Comprimido, 2,5 mg**

- 25 **A. Composición del comprimido**

Ingrediente	Cantidad
Dapagliflozina PGS <sup>1</sup>	3,075 mg
Celulosa Microcristalina, NF <sup>2</sup>	67,113 mg
Lactosa Anhidra, NF	25,000 mg
Crospovidona, NF	8,750 mg
Croscarmelosa Sódica, NF	3,750 mg
Talco, USP	12,500 mg
Dióxido de Silicio, NF	2,875 mg
Estearato de Magnesio, NF <sup>3</sup>	1,938 mg

<sup>1</sup> Dapagliflozina PGS es un solvato de propilenglicol. La cantidad de dapagliflozina no solvatada es equivalente, en teoría, a 81,29% de dapagliflozina PGS. La cantidad real de dapagliflozina PGS dependerá de la pureza "Tal cual" del fármaco.

<sup>2</sup> Este es el excipiente compensador. La cantidad utilizada puede variar dependiendo de la pureza "Tal cual" del fármaco y/o de la cantidad real de estearato de magnesio utilizada.

<sup>3</sup> La cantidad diana es 1,94 mg.. Un intervalo aceptable es 1,55-2,33 mg.

La granulación de partida de la Parte A y los comprimidos del Ejemplo 4 se prepararon de acuerdo con los siguientes procesos.

## 5      B. Proceso de granulación de partida

1. Desagregar dapagliflozina PGS y estearato de magnesio por separado utilizando un tamiz adecuado.
2. Mezclar dapagliflozina PGS con una parte de celulosa microcristalina en un mezclador adecuado y transferirla a un mezclador adecuado.
3. "Aclarar en Seco" el mezclador utilizado para la Etapa 2 de mezcladura con una parte de celulosa microcristalina.
4. Añadir la mezcla de la Etapa 3 a la mezcla de la Etapa 2.
5. Mezclar la mezcla de la Etapa 4 con el resto de la celulosa microcristalina, parte de crospovidona, parte de la croscarmelosa sódica, parte de dióxido de silicio y lactosa anhidra.
6. Añadir talco y estearato de magnesio intragrangular a la mezcla de la Etapa 5 y mezclar.
7. Compactar la mezcla de polvo de la Etapa 6.
8. Reducir el material compactado de la Etapa 7 para formar gránulos.
9. Mezclar los gránulos de la Etapa 8 con cantidades restantes de crospovidona, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio.
10. Mezclar los gránulos de la Etapa 9 con la cantidad restante de estearato de magnesio.

## 20     C. Ejemplo 4 Producto: Dapagliflozina PGS Comprimido, 2.5 mg

1. Configurar el equipo de formación de comprimidos.
2. Comprimir la granulación de partida del Ejemplo 4 para formar comprimidos (2,46% p/p), (2,5 mg).

## EJEMPLO 5

### Producto: Dapagliflozina PGS Comprimido, 10 mg

## 25     A. Composición del comprimido

Ingrediente	Cantidad
Dapagliflozina PGS <sup>1</sup>	12,300 mg
Celulosa Microcristalina, NF <sup>2</sup>	57,888 mg
Lactosa Anhidra, NF	25,000 mg
Crospovidona, NF	8,750 mg
Croscarmelosa Sódica, NF	3,750 mg
Talco, USP	12,500 mg
Dióxido de Silicio, NF	2,875 mg
Estearato de Magnesio, NF <sup>3</sup>	1,938 mg

<sup>1</sup> Dapagliflozina PGS es un solvato de propilenglicol. La cantidad de dapagliflozina no solvatada es equivalente, en teoría, a 81,29% de dapagliflozina PGS. La cantidad real de dapagliflozina PGS dependerá de la pureza "Tal cual" del fármaco.

<sup>2</sup> Este es el excipiente compensador. La cantidad utilizada puede variar dependiendo de la pureza "Tal cual" del fármaco y/o de la cantidad real de estearato de magnesio utilizada.

<sup>3</sup> La cantidad diana es 1,94 mg.. Un intervalo aceptable es 1,55-2,33 mg.

La granulación de partida de la Parte A y los comprimidos del Ejemplo 5 se prepararon de acuerdo con los siguientes procesos.

## 5      B. Proceso de granulación de partida

1. Desagregar dapagliflozina PGS y estearato de magnesio por separado utilizando un tamiz adecuado.
2. Mezclar celulosa microcristalina, dapagliflozina PGS, parte de crospovidona, parte de croscarmelosa sódica, parte de dióxido de silicio y lactosa anhidra en un mezclador adecuado.
3. Añadir talco y estearato de magnesio intragrangular a la mezcla de la Etapa 2 y mezclar en un mezclador adecuado.
4. Compactar la mezcla de polvo de la Etapa 3.
5. Reducir el material compactado de la Etapa 4 para formar gránulos.
6. Mezclar los gránulos de la Etapa 5 con cantidades restantes de crospovidona, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio.
7. Mezclar los gránulos de la Etapa 6 con la cantidad restante de estearato de magnesio.

## C. Ejemplo 5 Producto: Dapagliflozina Solvato de Propilenglicol (PGS) Comprimido, 10 mg

1. Configurar el equipo de formación de comprimidos.
2. Comprimir la granulación de partida del Ejemplo 5 para formar comprimidos (9,84% p/p).

## EJEMPLO 6

### 20     Producto: Dapagliflozina PGS Comprimido, 50 mg

#### A. Composición del comprimido

Ingrediente	Cantidad
Dapagliflozina PGS <sup>1</sup>	61,660 mg
Celulosa Microcristalina, NF <sup>2</sup>	114,090 mg
Lactosa Anhidra, NF	62,600 mg
Crospovidona, NF	21,910 mg
Croscarmelosa Sódica, NF	9,390 mg
Talco, USP	31,300 mg
Dióxido de Silicio, NF	7,200 mg
Estearato de Magnesio, NF <sup>3</sup>	4,850 mg

<sup>1</sup> La cantidad mostrada se basa en la cantidad de dapagliflozina PGS a 100% de pureza. La cantidad exacta puede variar dependiendo de la pureza "Tal cual" de la dapagliflozina PGS.

<sup>2</sup> Este es el excipiente compensador. La cantidad utilizada puede variar dependiendo de la pureza "Tal cual" del fármaco y/o de la cantidad real de estearato de magnesio utilizada.

<sup>3</sup> La cantidad diana es 4,85 mg.. Un intervalo aceptable es 3,76-5,95 mg.

La granulación de partida de la Parte A y los comprimidos del Ejemplo 6 se prepararon de acuerdo con los siguientes procesos.

#### B. Proceso de granulación de partida

- 5        1. Mezclar dapagliflozina PGS, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, croscarmelosa sódica, talco y dióxido de silicio en un mezclador adecuado.
2. Hacer pasar la mezcla de la Etapa 1 a través de un molino adecuado.
3. Determinar el rendimiento de la Etapa 1 y calcular la cantidad de estearato de magnesio requerida.
4. Mezclar la mezcla de la Etapa 2 en un mezclador adecuado.
- 10      5. Mezclar la mezcla de la Etapa 4 con estearato de magnesio.
6. Granular en seco la mezcla en polvo de la Etapa 5.
7. Determinar el tamaño de la granulación de la Etapa 6.
8. Determinar el rendimiento basado en la Etapa 7.
- 15      9. Mezclar los gránulos de la Etapa 8 con la cantidad restante de crospovidona, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio.
10. Mezclar los gránulos de la Etapa 9 con la cantidad restante de estearato de magnesio.

#### C. Ejemplo 6 Producto: Dapagliflozina PGS Comprimido, 50 mg

1. Configurar el equipo de formación de comprimidos.
2. Comprimir la granulación de partida (19,7% p/p) del Ejemplo 6 para formar comprimidos (50 mg).

#### 20 EJEMPLO 7

#### El inhibidor de SGLT2 dapagliflozina PSG aumenta la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos

Los efectos glucosúricos de dapagliflozina PGS resultan en la pérdida significativa de calorías en la orina en comparación con un inhibidor de SGLT2 conocido (GSK 869682). Como se ve en la Figura 1, se muestran los resultados de una comparación indirecta de dos estudios de dosis única ascendente de los inhibidores de SGLT2. El panel en la parte superior de la Figura 1 muestra la cantidad de excreción de glucosa/día en el espacio de las 24 horas en sujetos sanos que toman 50, 100, 200 ó 500 mg de GSK 869,682. El panel en la parte inferior muestra la cantidad de excreción de glucosa/día en el espacio de las 24 horas en sujetos sanos que toman 5, 20, 50 ó 100 mg de dapagliflozina PGS.

En un experimento similar, se compararon los efectos de la C-arylglucósido dapagliflozina PGS y dos O-arylglucósidos sobre la excreción de glucosa en orina en individuos sanos. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

<b>Excreción Urinaria de Glucosa a lo largo de 24 h en Voluntarios Sanos Normales Después de Administración de Inhibidores de SGLT2 Seleccionados</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Producción de Glucosa a lo largo de 24 h</b>
Sergliflozina-A (O-glucósido) <sup>*±</sup>	200 mg	12 g
	500 mg	17 g
AVE 2268 (O-glucósido) <sup>±</sup>	1200 mg	14 g
	2000 mg	21 g
Dapagliflozina (C-glucósido)	5 mg	~ 32 g
	20 mg	~ 64 g

\*Sergliflozina-A (GSK 869682) tiene la siguiente estructura

± ejemplo comparativos

## 5 EJEMPLO 8

**El inhibidor de SGLT2 dapagliflozina PSG aumenta la excreción urinaria de glucosa a lo largo de un periodo de 24 h en pacientes con diabetes**

En un estudio separado, pacientes con diabetes fueron tratados con dapagliflozina PGS a una dosis de 5, 25 ó 100 mg o fueron tratados con placebo. La cantidad de excreción urinaria de glucosa (g/día) se representó gráficamente como una función del tiempo y se muestra en la Figura 2. Los niveles de glucosa en orina de todos los sujetos se muestran en la gráfica y la glucosa media en orina está en las líneas más oscuras. En comparación con sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con dapagliflozina PGS mostraron mayores niveles de excreción de glucosa en orina.

## EJEMPLO 9

**15 Pacientes tratados con inhibidor de SGLT2 dapagliflozina durante 12 semanas exhibieron un volumen incrementado de orina y niveles de ácido úrico en suero reducidos**

Se sabe que inhibidores de SGLT2 C-arylglucósido reducen los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, véase la Patente de EE.UU. Nº 6.774.112, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, pero no se sabe que aumenten el volumen de orina. En este experimento, se examinaron los efectos de dapagliflozina PGS sobre la glucosuria y el volumen de orina. Se incluyeron en el estudio 47 pacientes diabéticos tipo 2 no pre-tratados o tratados con metformina, con niveles de glucosa en suero en ayunas no superiores a 240 mg/dL. La metformina reduce la concentración de glucosa en plasma mediante mecanismos no renales y no se sabe que induzca glucosuria. Los pacientes recibieron diversas cantidades de dapagliflozina PGS o placebo el día cero. El día 1 y el día 14 los pacientes fueron examinados en cuanto a los niveles de glucosuria y a los cambios en los volúmenes de orina. Como se muestra en la Figura 3, los niveles de glucosa en orina aumentaron en un periodo de tiempo de 24 horas en sujetos tratados con dapagliflozina, pero no tratados con placebo. Dentro del grupo tratado con dapagliflozina, se estimó que la tasa constante de glucosuria a lo largo de 24 horas era de aproximadamente 2 g/h y 48 g/d (5 mg de dapagliflozina PGS) y de aproximadamente 3 g/h y 72 g/d (25 mg y 100 mg de dapagliflozina PGS). La reducción dependiente de la dosis en niveles de glucosa sérica en ayunas (FSG - siglas en inglés), y los niveles reducidos de glucosa postprandial en ensayos de tolerancia oral a la glucosa (OGTT - siglas en inglés) también se observaron en pacientes tratados con dapagliflozina. Aunque tanto las respuestas a FSG y OGTT

mejoraron a lo largo de un periodo de tiempo de dos semanas, no era evidente un aumento en los volúmenes de orina durante el mismo período de tiempo. En este experimento no se midieron los niveles de ácido úrico en suero de los pacientes.

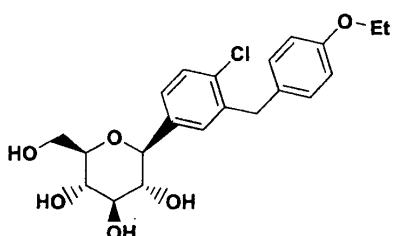
- Se observaron incrementos en el volumen de orina en pacientes con tratamiento prolongado de dapagliflozina PGS.
- 5 En un experimento separado, los pacientes diabéticos fueron tratados con 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y 50 mg de dapagliflozina PGS durante 12 semanas ( $N = 389$ , índice de masa corporal (IMC) > 30, con niveles de hemoglobina glucosilada HbA1c de alrededor de 7,7-8,0%). Después de 12 semanas de tratamiento, el paciente excretaba 50-60 g de glucosa en la orina todos los días, y mostró una OGT mejorada y niveles de HbA1c reducidos (0,71-0,9%, similares a pacientes tratados con 1500 mg de metformina, que mostraron niveles de HbA1c a 0,73%).
- 10 De manera significativa, los pacientes tratados con dapagliflozina PGS durante 12 semanas mostraron un aumento de 5-20% en volumen de orina. Además, los pacientes que recibieron dapagliflozina PGS en todas las concentraciones exhiben una disminución de los niveles de ácido úrico en suero después de 12 semanas de tratamiento. Véase la Tabla 5. La media de disminución en los niveles de ácido úrico en suero era de aproximadamente 1 mg/dL, mientras que los pacientes que recibieron placebo exhibían una reducción de ácido úrico en el suero de sólo 0,16 mg/dL. Por lo tanto, dapagliflozina PGS disminuía los niveles en suero de ácido úrico y pueden utilizarse como un tratamiento para la hiperuricemia.
- 15

**Tabla 5 Dapagliflozina PGS reducía el ácido úrico en el suero en individuos después de 12 semanas de tratamiento**

Dapagliflozina PGS (mg)	2,5	5	10	20	50	placebo	metformina
Ácido Úrico (mg/dL)	-1,03 ± 0,81	-1,12 ± 0,84	-0,98 ± 0,66	-1,13 ± 0,78	-1,14 ± 1,15	-0,16 ± 0,75	0,18 ± 0,53
Valor p frente a placebo	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
Los valores son medias ± desviación estándar.							

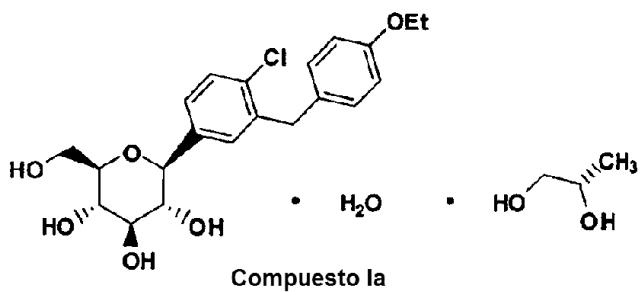
## REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2) para uso en el tratamiento de hiperuricemia en un mamífero, en donde el inhibidor de SGLT2 es:



5

2. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de SGLT2 está previsto como un solvato de etilenglicol que tiene la fórmula:



10

3. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el inhibidor de SGLT2 aumenta el volumen de orina y reduce los niveles de urato total en suero.

15 4. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el mamífero es un ser humano.

5. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el ser humano padece gota como resultado de la hiperuricemia, y el tratamiento de la hiperuricemia previene los síntomas de gota en el ser humano.

20 6. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de SGLT2 es para ser administrado antes de, después de o concomitantemente con un suministro de hidratos de carbono.

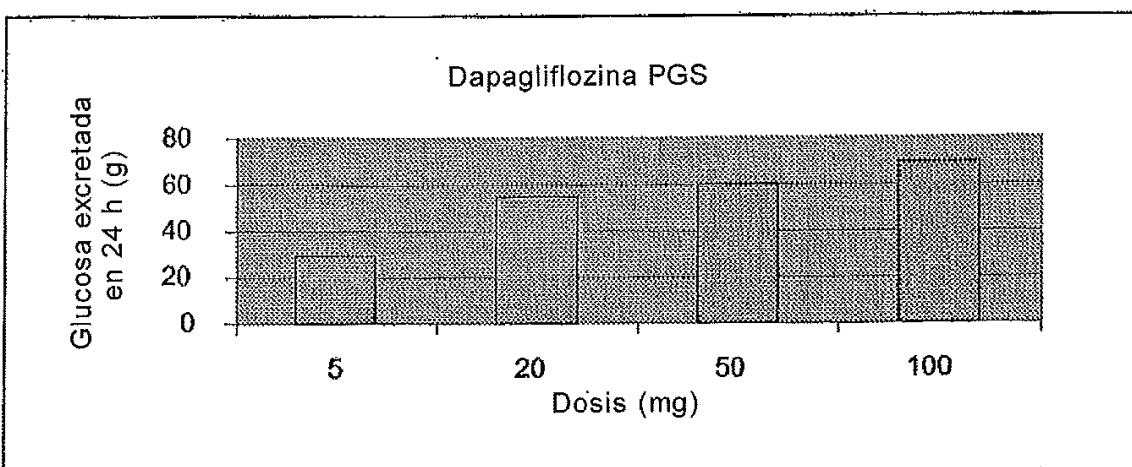
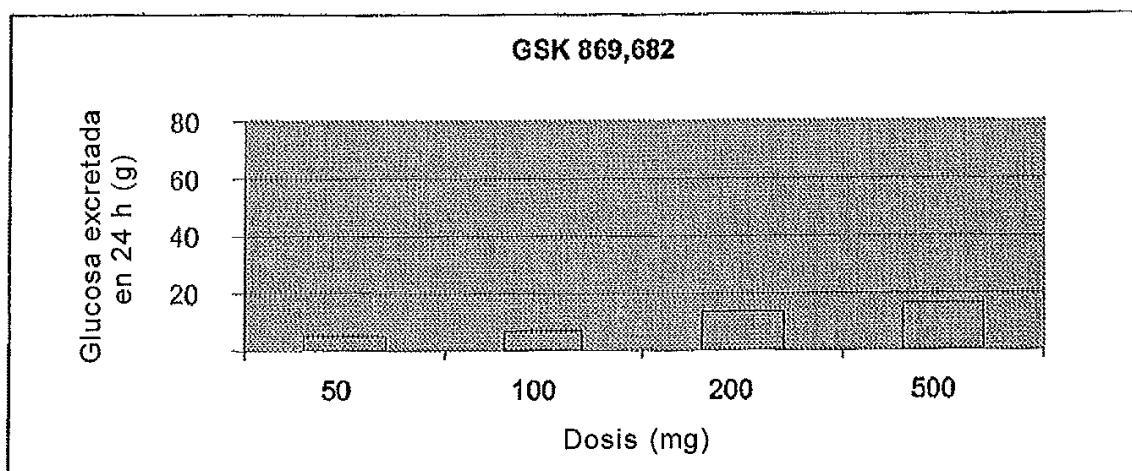
25 7. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de SGLT2 es para ser administrado antes de, después de o concomitantemente con un inhibidor de la síntesis de ácido úrico.

8. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de la síntesis de ácido úrico es un inhibidor de xantina oxidasa.

30 9. El inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el inhibidor de SGLT2 es para ser administrado en una cantidad suficiente para tratar la hiperuricemia sin inducir una hipoglucemias.

**FIG. 1**

Comparación indirecta de GSK 869,682 y Dapagliflozina PGS en individuos sanos



**Fig. 2**

**Excreción de glucosa en orina en sujetos diabéticos tratados con Dapagliflozina PGS**

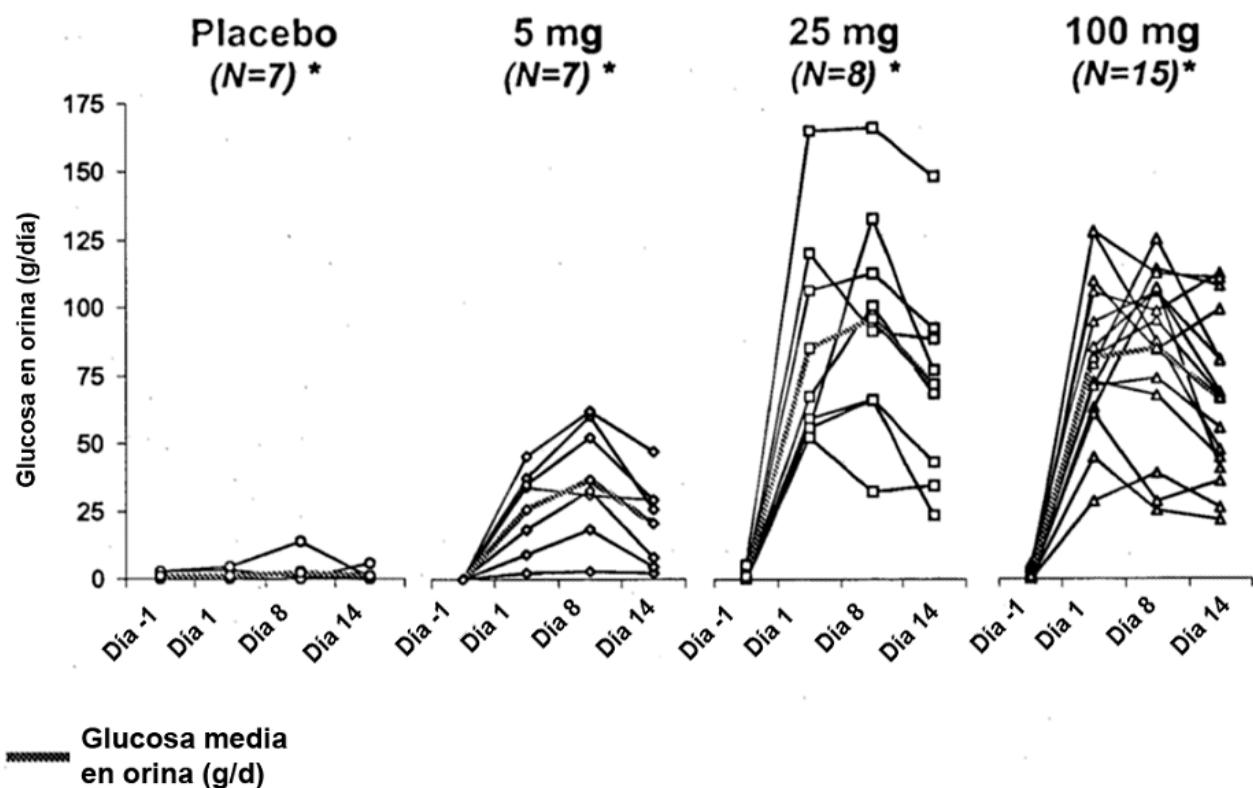


Fig. 3

