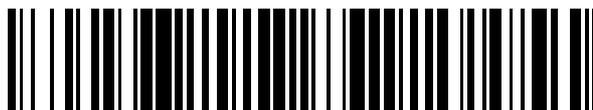


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 398**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7004** (2006.01)

**A61K 31/7034** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 31/424** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11004534 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2529742**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.03.2014**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**PUSKAS, ISTVÁN y  
SZENTE, LAJOS**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro**

**ES 2 448 398 T3**

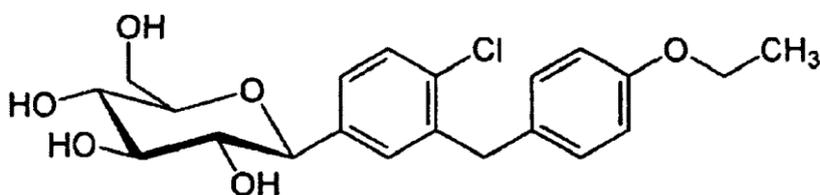
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina.

Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dapagliflozina y ciclodextrina, preferentemente como complejos de inclusión, más preferentemente a dapagliflozina dispersada molecularmente en una forma dispersada molecularmente de complejos de inclusión, que comprenden ciclodextrina, preferentemente (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina y dapagliflozina. La invención también se refiere a un proceso para producir dichas composiciones farmacéuticas a formas de dosificación que comprenden dichas composiciones farmacéuticas. Se indica que "dapagliflozina" es el nombre de la INN del compuesto C-aril glucósido (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y puede caracterizarse mediante la siguiente fórmula química:



- 15 Se indica que la dapagliflozina inhibe el subtipo 2 de las proteínas transportadoras de sodio-glucosa (SGLT2), que es responsable de al menos el 90% de la reabsorción de glucosa en el riñón. El bloqueo de esta transportadora hace que la glucosa en sangre sea eliminada a través de la orina. En particular, la dapagliflozina está indicada para el tratamiento de diabetes de tipo 1 y de tipo 2, en particular, diabetes de tipo 2.

La dapagliflozina y su síntesis se describen en el documento EP 1 506 211 B1. El documento WO 2004/063209 A2 se refiere a un proceso para preparar dapagliflozina e intermedios.

- 20 En la técnica, se conocen varias formulaciones de dapagliflozina. El documento EP 1 506 211 B1 menciona combinaciones de dapagliflozina con un agente antidiabético diferente del inhibidor de SGLT2, un agente para tratar las complicaciones de la diabetes, un agente antiobesidad, un agente antihipertensor, un agente antiplaquetas, un agente antiaterosclerótico, y/o un agente que rebaja los lípidos.

- 25 El documento WO 2008/116179 A1 parece desvelar una formulación de liberación inmediata que comprende hidrato de propilenglicol de dapagliflozina.

El documento WO 2008/116195 A2 se refiere al uso de un inhibidor de SGLT2 en el tratamiento de la obesidad, en el que la cantidad de dicho inhibidor de SGLT2 está por debajo de la cantidad eficaz para tratar la diabetes.

- 30 El documento WO 2011/060290 A2 desvela formulaciones de liberación inmediata que comprenden metformina y el inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) dapagliflozina o su hidrato de propilenglicol. Además, el documento D1 describe métodos de preparación de dichas formulaciones y métodos de tratamiento de enfermedades/trastornos asociados con la actividad de SGLT2 que emplean estas formulaciones.

El documento WO 2009/093264 A2 desvela combinaciones farmacéuticas que comprenden un agente antidiabético, en las que el agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2, tal como sergliflozina o dapagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

- 35 El documento WO 2008/131149 A2 desvela combinaciones farmacéuticas que comprenden uno o más agente o agentes antidiabéticos seleccionados entre una pluralidad de agentes activos (*inter alia*, dapagliflozina).

- 40 El documento EP 2 233 134 A1 se refiere a una forma de dosificación intra-oral de partes múltiples que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo o agente beneficioso para la salud en la que al menos una parte comprende un componente para crear una sensación organoléptica perceptible. Además, el documento D4 se refiere a un compuesto farmacéuticamente con ciclodextrina en el que la ciclodextrina se selecciona entre  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -ciclodextrina.

- 45 La micronización de dapagliflozina, sin embargo, implica algunas desventajas. En primer lugar, la micronización en el ingrediente activo da como resultado una fluidez baja no deseada. Además, el ingrediente activo micronizado es más difícil de comprimir y ocasionalmente puede producirse una distribución irregular del ingrediente activo dentro de la formulación farmacéutica a comprimir. Causada por la gran extensión de la superficie durante la micronización,

la tendencia del ingrediente activo a oxidarse se incrementa. Además, la dapagliflozina cuando se proporciona en forma cristalina es higroscópica. Por lo tanto, tiende a atraer moléculas de agua desde el entorno circundante a través de absorción, lo que conduce a difluencia de la sustancia activa, alterando de este modo las capacidades de procesamiento y la estabilidad en almacenamiento.

5 Por lo tanto, era un objeto de la presente invención superar los inconvenientes de las formulaciones mencionadas anteriormente.

10 En particular, la dapagliflozina debe proporcionarse en una forma que tenga solubilidad y capacidades de procesamiento superiores. Preferentemente, la dapagliflozina debe proporcionarse en una forma, que sea altamente soluble. Además, la dapagliflozina debe proporcionarse en una forma, que permita la aplicación oral particularmente sin una etapa de micronización y, preferentemente, sin el uso de excipientes o co-disolventes. Además, la dapagliflozina debe proporcionarse en una forma no higroscópica.

15 Además, era un objeto de la invención proporcionar dapagliflozina en una forma que tenga capacidades de almacenamiento superiores. Preferentemente, debe conseguirse una estabilidad en almacenamiento durante 12 meses a 40°C y el 75% de humedad. Después del almacenamiento en dichas condiciones, las impurezas deben ser inferiores al 2% en peso, más preferentemente inferiores al 1% en peso.

Particularmente, los objetos mencionados anteriormente deben resolverse simultáneamente, eso significa que, la dapagliflozina debe proporcionarse en una forma no higroscópica que tenga elevada solubilidad, elevada permeabilidad y que muestre elevada estabilidad en almacenamiento.

20 Resumen de la invención

25 Los objetos de la presente invención pueden resolverse mediante composiciones farmacéuticas que comprenden dapagliflozina y ciclodextrina, preferentemente como complejo de inclusión de dapagliflozina y ciclodextrina, más preferentemente como "genuinos" complejos de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina y un método para formar dichas composiciones farmacéuticas. Preferentemente, dicho complejo de inclusión preferido puede considerarse como un complejo de inclusión no covalente, supramolecular. El complejo de inclusión "genuino" preferido puede conducir a una nueva forma sólida de dapagliflozina, preferentemente a una forma de dispersividad molecular y, cuando se humedecen de nuevo, en una forma que tiene estructura amorfa. La nueva forma sólida puede describirse como una forma sólida vítrea-amorfa.

30 Un asunto de la presente invención puede ser, por lo tanto, una composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina, preferentemente como un complejo de inclusión.

Un asunto preferido de la presente invención puede ser un complejo de inclusión que comprende (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina (HPBCD), sulfobutiléter-β-ciclodextrina (SBEBED) y/o (2-hidroxi)-propil-γ-ciclodextrina (HPGCD), en particular (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina (HPBCD) y dapagliflozina.

35 Los asuntos ilustrados anteriormente de la presente invención son soluciones alternativas a los objetos perfilados anteriormente.

Además, la presente invención puede referirse a un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina - preferentemente en forma de un complejo de inclusión - que comprende las etapas de

- 40 a) disolver y/o dispersar ciclodextrina en un disolvente;
- b) añadir dapagliflozina;
- c) someter a la mezcla resultante de la etapa (b) a un tratamiento mecánico; y
- d) retirar el disolvente de la mezcla de reacción, preferentemente mediante liofilización o secado por pulverización.

45 En una realización adicional, la presente invención puede estar relacionada con el uso de ciclodextrina, preferentemente (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina, para producir una forma de dosificación que contiene dapagliflozina.

Finalmente, la presente invención puede referirse al método de purificación de dapagliflozina, que comprende las etapas de

- 50 a) disolver y/o dispersar ciclodextrina en un disolvente;
- b) añadir dapagliflozina impura;

c) separar la dapagliflozina complejada de residuos no complejados.

#### Descripción detallada de la invención

El término “dapagliflozina” tal como se usa en la presente solicitud se refiere a dapagliflozina en forma libre, así como a sus solvatos, hidratos, enantiómeros, polimorfos o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. La dapagliflozina puede proporcionarse además como hidratos o solvatos, por ejemplo hidrato de propilenglicol (PGS). Preferentemente, la dapagliflozina puede usarse en forma no solvatada.

En una realización preferida de la invención, la presente invención puede referirse a un “genuino” complejo de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina. El término “genuino” indica que la total y completa cantidad de dapagliflozina puede estar atrapada intercalada en las cavidades moleculares de la ciclodextrina, es decir la dapagliflozina solamente está presente en forma intercalada. No se produce ninguna, dapagliflozina no adsorbida, cristalina o amorfa no atrapada. La formación del complejo de inclusión “genuino” preferido generalmente puede conducir a una forma sólida vítrea-amorfa de dapagliflozina.

Preferentemente, los complejos de inclusión de la presente invención pueden ser complejos de inclusión no covalentes. Además, los complejos de inclusión de la presente invención pueden ser complejos de inclusión supramoleculares. En particular, los complejos de inclusión de la presente invención pueden ser complejos de inclusión no covalentes y supramoleculares. Se entiende que el término “supramolecular” describe interacciones moleculares auto-organizativas que dan como resultado la formación de nuevas estructuras que permanecen juntas sin establecer un enlace covalente.

Generalmente, en la composición farmacéutica de la presente invención, preferentemente en los complejos de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina, la relación molar de ciclodextrina con respecto a dapagliflozina es de 0,5:1 a 2:1, más preferentemente de 0,8:1 a 1,2:1, de la forma más preferente 1,0:1,0. Por lo tanto, es particularmente preferido que la dapagliflozina funcione como “huésped monofuncional” dentro de la cavidad de ciclodextrina.

El término “ciclodextrina” generalmente se refiere a sacáridos cíclicos no reductores. Preferentemente, dichos sacáridos cíclicos comprenden seis, siete u ocho unidades de glucosa enlazadas mediante enlaces interglucosídicos alfa-1,4. En la presente invención, se prefieren las ciclodextrinas que comprenden siete unidades de glucopiranososa (cicloheptaamilosa).

La ciclodextrina puede ser una ciclodextrina de origen natural o una ciclodextrina modificada químicamente. Preferentemente, la ciclodextrina se selecciona entre  $\alpha$ -ciclodextrina (ACD),  $\beta$ -ciclodextrina (BCD), 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD),  $\beta$ -ciclodextrina metilada de forma aleatoria, sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina (SBEB CD), y 2-hidroxiopropil- $\gamma$ -ciclodextrina (HPGCD).

Además, se prefiere particularmente que, en todas las realizaciones de la presente invención, las ciclodextrinas puedan usarse en forma de hidrato de ciclodextrina, particularmente (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina, sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina y/o (2-hidroxi)propil- $\gamma$ -ciclodextrina, de la forma más preferente (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina puede usarse en forma del hidrato, tal como hidrato de (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina. En una realización preferida, el contenido de agua de la ciclodextrina usada para preparar el complejo de inclusión puede ser menor del 15% en peso, preferentemente del 1 al 12 % en peso, de la forma más preferente del 1 al 8% en peso, en base al peso total de la ciclodextrina.

Las ciclodextrinas de la presente invención pueden estar (parcialmente) sustituidas. La sustitución puede conseguirse con grupos acetilo, grupos alcoxi tales como carboximetilo, grupos heteroaromáticos o aromáticos tales como bencilo, grupo heteroalquilo o alquilo, preferentemente grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> tales como metilo, propilo, butilo y ventilo, o con grupos hidroxialquilo tales como hidroxietilo e hidroxipropilo. Preferentemente, las ciclodextrinas pueden estar (parcialmente) sustituidas con grupos hidroxipropilo.

El grado promedio de sustitución es, habitualmente, de 0,1 a 3, preferentemente de 0,3 a 2, más preferentemente de 0,4 a 1,5 y de la forma más preferente de 0,5 a 1 por unidad de glucosa. En caso de que pueda usarse (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina, el grado de sustitución es de 0,1 a 2, preferentemente de 0,3 a 1.5 y de la forma más preferente de 0,5 a 1 de grupos hidroxipropilo por unidad de glucosa.

En una realización preferida alternativa, la composición farmacéutica de la invención, preferentemente el complejo de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina, comprende dapagliflozina y sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina y/o (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina.

Generalmente, la composición farmacéutica de la presente invención, preferentemente el “genuino” complejo de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina puede conseguirse si se usa (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina. La (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina es una molécula de forma anular compuesta por siete unidades de glucosa enlazadas por enlaces alfa-1,4, en la que las unidades de glucosa pueden estar (parcialmente) sustituidas por grupos hidroxipropilo.

Además, se prefiere que (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina (HPBCD) se use en forma de un hidrato, en el que cada molécula de (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina comprende entre 12 y 14 moléculas de agua. Además, se usa (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina cristalina, que tiene un grupo espaciador monoclinico.

5 Generalmente, las ciclodextrinas forman una cavidad interna. Dentro de esta solicitud dicha cavidad puede denominarse como "nanocavidad".

El "genuino" complejo de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina de la presente invención puede caracterizarse por la inclusión completa de la molécula de dapagliflozina en la nanocavidad de la o las ciclodextrina(s). La completitud del proceso de inclusión puede monitorizarse mediante microscopía/espectroscopía Raman en estado sólido y/o mediante cartografía superficial mediante microscopía electrónica SEM-ESD.

10 Los "genuinos" complejos de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina preferidos de la presente invención pueden caracterizarse por la inclusión completa de la dapagliflozina en la cavidad de la ciclodextrina. La expresión "inclusión completa" significa que la captura molecular de dapagliflozina es esencialmente cuantitativa. En otras palabras, preferentemente no se producirá ninguna fracción unida a la superficie, adsorbida de la dapagliflozina en la dapagliflozina/ciclodextrina, particularmente en los complejos de dapagliflozina/beta-ciclodextrina preferidos de acuerdo con la presente invención.

15 Por lo tanto, en una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina preferentemente puede formar una fase sólida que está esencialmente libre de dapagliflozina cristalina. La expresión "esencialmente" libre significa que los complejos de inclusión preferidos de la presente invención no contienen cantidades significativas de dapagliflozina cristalina unida a la superficie de partículas del complejo. Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente puede comprender menos del 5% en peso, más preferentemente menos del 2% en peso, más preferentemente menos del 0,5% en peso de dapagliflozina en forma cristalina, en base al peso total de la composición farmacéutica.

20 En una realización preferida el contenido de agua residual de los complejos de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina preferidos de la presente invención es del 0,01 al 8% en peso, más preferentemente del 0,1 al 7,5% en peso, aún más preferentemente del 0,3 al 7,0% en peso, de la forma más preferente del 0,5 al 6,5% en peso, en base al peso total del complejo. Preferentemente, el contenido de agua de los complejos de dapagliflozina-ciclodextrina preferidos de la presente invención no se incrementa en más del 6% en peso (en particular, no más del 3% en peso) durante un periodo de almacenamiento de 3 meses, a una temperatura de 25°C y una humedad del 60%.

30 El contenido de agua residual se determina de acuerdo con el método de Karl Fischer. Para la valoración cuantitativa, se usa un instrumento de valoración Mettler Toledo DL - 31 y el cálculo del contenido de agua es realizado por el propio aparato. Habitualmente, se analiza una muestra de aproximadamente 50 mg de complejo de dapagliflozina ciclodextrina.

35 El tamaño de partícula promedio de los complejos de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina, preferentemente de los complejos de inclusión de (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina dapagliflozina, está habitualmente entre 2 y 20 micrómetros, preferentemente entre 5 y 15 micrómetros y, particularmente, entre 6 y 12 micrómetros.

40 La expresión "tamaño de partícula promedio" se refiere al tamaño de partícula promedio en volumen (D<sub>50</sub>), que puede determinarse mediante el método de dispersión de luz, usando un aparato Mastersizer 2000, fabricado por Malvern Instruments (medición en húmedo, 2000 rpm, ondas ultrasónicas durante 60 segundos, interpretación de datos mediante el método de Fraunhofer).

Además, la composición farmacéutica de la presente invención - preferentemente en forma del complejo de inclusión - puede proporcionarse en una forma sólida, particulada que tiene una densidad aparente de 450 a 900 mg/cm<sup>3</sup>, más preferentemente de 500 a 880 mg/cm<sup>3</sup>.

45 Los complejos de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina de la presente invención pueden considerarse como una novedosa fase sólida vítrea-amorfa de dapagliflozina. La fase sólida vítrea-amorfa de dapagliflozina, rehidratada en un sistema acuoso, preferentemente puede mostrar algunas propiedades cristalinas líquidas que recuerdan a las del material cristalino líquido liotrópico. En contraste, se descubrió que el sólido en masa tiene una estructura amorfa y es, preferentemente, totalmente amorfo. Por lo tanto, el sólido en masa del complejo de inclusión de dapagliflozina es preferentemente más del 98% en peso, más preferentemente más del 99% en peso amorfo, de la forma más preferente más del 99,5% en peso amorfo.

50 La presente invención se refiere, además, a un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina. Preferentemente como un "genuino" complejo de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina no covalente. Por lo tanto, un asunto adicional de la presente invención puede ser un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina,- preferentemente en forma de un complejo de inclusión - que comprende las etapas de

a) disolver o dispersar ciclodextrina en un disolvente;

b) añadir dapagliflozina;

c) someter a la mezcla resultante de la etapa (b) a un tratamiento mecánico; y

d) retirar el disolvente de la mezcla de reacción, preferentemente mediante liofilización o secado por pulverización.

5 Generalmente, los comentarios realizados anteriormente para dapagliflozina y ciclodextrina también pueden aplicarse al proceso de la presente invención. Por lo tanto, por ejemplo, preferentemente puede usarse  $\beta$ -ciclodextrina, particularmente (2-hidroxi)propil- $\beta$ -ciclodextrina (particularmente que tiene el contenido de agua ilustrado anteriormente) puede usarse en el proceso de la presente invención.

10 En la etapa a) del proceso de la invención la ciclodextrina puede disolverse o dispersarse en un disolvente adecuado. El disolvente puede ser agua o un disolvente orgánico, preferentemente un alcohol, por ejemplo etanol. Además, el disolvente también puede ser una mezcla de alcohol y agua, en la que la relación de mezclado de alcohol:agua es, por ejemplo, de 1:10 a 2:1. En una realización particularmente preferida, el disolvente puede ser agua desionizada.

15 La expresión "disolver o dispersar" significa que la ciclodextrina se pone en contacto con el disolvente, preferentemente con el agua, en el que el disolvente humedece la superficie de la ciclodextrina o la ciclodextrina puede dispersarse (es decir suspenderse y opcionalmente disolverse parcialmente) en el disolvente o, en una realización preferida, la ciclodextrina puede disolverse completamente en el disolvente.

La relación en peso de ciclodextrina:disolvente puede variar entre 1:10 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 1:5.

20 Opcionalmente, las ciclodextrinas pueden agitarse durante la etapa de disolución o dispersión, preferentemente a una velocidad de agitación de 300 a 450 rpm (revoluciones por minuto).

25 En una realización opcional aunque preferida, la dapagliflozina puede someterse a una etapa de trituration (denominada como la etapa (aa)). La etapa de trituration (aa) puede conducir a un tipo de "activación" de la dapagliflozina. Habitualmente, la trituration puede llevarse a cabo durante de 1 a 30 minutos, preferentemente durante de 2 a 10 minutos. La trituration en la etapa (aa) puede llevarse a cabo en dispositivos de trituration conocidos, por ejemplo un molino de bolas.

Opcionalmente, la dapagliflozina puede disolverse (parcial o completamente) en un co-disolvente (denominada como la etapa (ab))

30 En la etapa b) del proceso puede añadirse dapagliflozina, preferentemente en forma particulada. Más preferentemente, puede añadirse dapagliflozina en forma solvatada cristalina a la solución de la etapa a). La relación molar de ciclodextrina con respecto a dapagliflozina puede estar, preferentemente, entre 1:1 y 5:1, más preferentemente entre 1:1 y 4:1, particularmente entre 1:1 y 3:1.

Opcionalmente, la mezcla de la etapa b) puede agitarse, preferentemente a una velocidad de agitación de 300 a 450 rpm. La agitación puede llevarse a cabo durante de 1 a 10 minutos.

En la etapa c), la mezcla resultante de la etapa b) puede someterse a un tratamiento mecánico.

35 Generalmente, cualquier tratamiento mecánico puede ser adecuado para permitir la inclusión de la dapagliflozina en la nanocavidad. Preferentemente, la etapa de tratamiento mecánico puede comprender tratamiento ultrasónico, opcionalmente combinado con agitación. Como alternativa, pero también preferido, el tratamiento mecánico puede llevarse a cabo mediante trituration, preferentemente co-triturando ciclodextrina humedecida y/o dispersada con dapagliflozina.

40 Generalmente, el tratamiento ultrasónico puede llevarse a cabo sumergiendo la mezcla resultante de la etapa b) en un dispositivo ultrasónico, por ejemplo, un baño ultrasónico. Los ejemplos de tratamiento ultrasónico son cavitación hidrodinámica, sono-fragmentación y/o sono-cavitación o co-trituration. Por ejemplo, el tratamiento ultrasónico puede llevarse a cabo con equipo ultrasónico Tesla.

45 El tratamiento ultrasónico puede realizarse, preferentemente, usando ondas ultrasónicas que tienen una frecuencia de 5 a 100 kHz, más preferentemente de 10 a 80 kHz. Además, el tratamiento ultrasónico se realiza, preferentemente, usando ondas ultrasónicas que tienen una intensidad de 50 a 5000 W, más preferentemente de 500 a 1000 W. Como ejemplo, pueden usarse 1000 W y 20 kHz o 500 W y 58 kHz.

50 Esto significa que, en lugar del tiempo de agitación relativamente largo de 6-8 horas para alcanzar la inclusión completa, que se usa tradicionalmente en la técnica para la complejación, el tiempo de agitación puede reducirse significativamente mediante el proceso de sono-fragmentación o sono-cavitación mencionado anteriormente. Mediante este tratamiento ultrasónico de alta energía, la tecnología de formación de complejos de inclusión puede volverse más eficaz y económica.

Además del tratamiento ultrasónico (por ejemplo cavitación hidrodinámica, sono-fragmentación o sonocavitación), la mezcla de reacción puede agitarse (por ejemplo usando un agitador propulsor tradicional), preferentemente con una velocidad de rotación de 300-450 rpm (revoluciones por minuto).

5 Tal como se ha mencionado anteriormente, la etapa de tratamiento mecánico también puede llevarse a cabo triturando preferentemente co-triturando ciclodextrina dispersada con dapagliflozina. Generalmente, la trituración puede llevarse a cabo en dispositivos de trituración conocidos, por ejemplo un molino de bolas o un molino de varillas. Se prefiere que si la etapa de tratamiento mecánico c) se lleva a cabo por trituración, entonces la etapa opcional (aa) (= activación de ciclodextrina) se lleve a cabo.

10 Habitualmente, el tratamiento mecánico puede llevarse a cabo durante de 1 a 30 minutos, preferentemente durante de 5 a 20 minutos. Además, el tratamiento mecánico puede llevarse a cabo a una temperatura de 5 a 50°C, preferentemente a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C).

Una vez que la transformación de la fase sólida (que se produce en la etapa c)) está completa, el disolvente de la mezcla de reacción puede retirarse en la etapa d).

15 Generalmente, los métodos conocidos en la técnica para retirar disolventes son adecuados. Preferentemente, el disolvente puede retirarse mediante liofilización o secado por pulverización. La retirada del disolvente mediante una etapa de secado por pulverización es particularmente preferida.

20 Generalmente, el secado por pulverización puede llevarse a cabo, usando una temperatura de entrada de 150 a 200°C, preferentemente aproximadamente 180°C, y una temperatura de salida de aproximadamente 80 a 100°C, preferentemente de aproximadamente 95°C. Por ejemplo, el secado por pulverización puede llevarse a cabo usando un secador por pulverización Büchi® Lab Niro.

25 Después de retirar el agua, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, preferentemente los complejos de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina, pueden rehidratarse, dispersarse o disolverse. La forma de disolución más rápida de los complejos de inclusión de dapagliflozina de la presente invención habitualmente puede conseguirse, si en la etapa d) el disolvente se retira mediante secado por congelación (liofilización) del complejo de inclusión.

Las etapas a) a c) pueden llevarse a cabo sucesiva o simultáneamente. En una realización preferida las etapas a), b) y c) pueden llevarse a cabo sucesivamente.

30 Generalmente, el proceso de la presente invención es adecuado para preparar los complejos de inclusión de la presente invención, preferentemente consiguiendo un rendimiento del 80 al 99%, más preferentemente del 90 al 98%.

En una realización preferida del proceso de la invención, la composición farmacéutica que comprende dapagliflozina y ciclodextrina puede formarse en ausencia de excipientes y/o co-disolventes.

35 Asuntos adicionales de la presente invención pueden ser composiciones farmacéuticas, preferentemente como complejos de inclusión, obtenibles mediante el proceso mencionado anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, preferentemente como complejos de inclusión pueden aplicarse en forma de una forma de dosificación.

Por lo tanto, un asunto adicional de la presente invención es una forma de dosificación que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos.

40 En la forma de dosificación de la presente invención, pueden emplearse uno o más excipiente farmacéuticamente aceptable(s), tales como cargas, agentes aglutinantes, lubricantes, glidantes, agentes anti-adherentes y agentes disgregantes. Respecto a los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente, la solicitud se remite al documento "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", editado por H. P. Fiedler, 4ª Edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores, y al documento "Hand-book of Pharmaceutical Excipients", Tercera Edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, Estados Unidos, y Pharmaceutical Press, Londres.

50 Generalmente, los comentarios realizados anteriormente sobre realizaciones preferidas de composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse para la forma de dosificación de la presente invención. En particular, las formas de dosificación de la presente invención pueden estar esencialmente libres de dapagliflozina cristalina. El término "esencialmente" libre significa que las formas de dosificación de la presente invención no contienen cantidades significativas de dapagliflozina cristalina. Preferentemente, las formas de dosificación de la presente invención comprenden menos del 5% en peso, más preferentemente menos del 1% en peso, más preferentemente menos del 0,1% en peso de dapagliflozina en forma cristalina, en base al peso total de la forma de dosificación.

En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación está adaptada para ser administrada por vía oral o por vía intravenosa. La administración de la presente forma de dosificación puede aplicarse preferentemente independientemente de las comidas.

5 Una realización preferida de la presente invención es el uso de ciclodextrina, preferentemente (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina, para producir una forma de dosificación que contiene dapagliflozina.

10 Los inventores de la presente invención descubrieron además, sorprendentemente que, cuando se añade dapagliflozina impura a ciclodextrina, en particular (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina, en condiciones que permiten que los compuestos formen el complejo de dapagliflozina-ciclodextrina descrito anteriormente, una parte del fármaco permanecía sin complejar, independientemente de cualquier adición adicional de ciclodextrina, agua o tratamiento ultrasónico. A partir de esto, puede concluirse que solamente la dapagliflozina puede estar incluida en la cavidad de la ciclodextrina, pero no las impurezas de dapagliflozina. La expresión "dapagliflozina impura", por lo tanto, puede referirse a cualquier dapagliflozina, que puede contener una impureza, tal como cualquier compuesto no deseado. Como consecuencia, el término "impuro/a" también se aplica a todos los tipos de grados de pureza de dapagliflozina, tal como dapagliflozina de grado técnico.

15 Por lo tanto, la invención puede referirse, además, a un método de purificación de dapagliflozina, que comprende

- a) disolver o dispersar ciclodextrina en un disolvente;
- b) añadir dapagliflozina impura;
- c) separar la dapagliflozina complejada de residuos no complejados.

20 La etapa c) puede conseguirse, preferentemente, mediante filtración, o cualquier otro método para la separación conocido por el experto en la materia.

En la etapa (c) el disolvente puede retirarse. Se prefiere que el disolvente se retire completamente. En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende una cantidad de disolvente residual de 100 a 1000 ppm, más preferentemente de 150 a 500 ppm, aún más preferentemente de 200 a 400 ppm.

25 Dentro de esta solicitud, la cantidad del disolvente residual en la composición de la presente invención se determina mediante cromatografía de gases.

Condiciones cromatográficas de gases para el análisis del disolvente residual:

Instrumento	Cromatógrafo de gases Agilent (6890N) equipado con un muestreador multiusos Gerstel MPS2
Columna	BP-624, 30M x 0,53mm, de 3,0 μm
Inyector	200°C, Relación de división 3:1, flujo total: 10,4 ml/min
Gas portador	Nitrógeno @ 2,0 ml/min [ (flujo constante), (Presión Eq.: 1,45 psi) ]
Horno	40°C (mantener durante 15 min), Rampa de 10°C/min hasta 160°C (mantener durante 5 min)
Detector	FID a 250°C
Hidrógeno	a 30,0 ml/min
Aire	a 300,0 ml/min
Flujo compensatorio	28 ml/min
Cantidad de muestra	100 mg
Disolvente para disolver	N,N-Dimetilformamida

30 Para el método de purificación de dapagliflozina, generalmente, pueden aplicarse las etapas y los comentarios realizados anteriormente sobre realizaciones preferidas del método para producir composiciones farmacéuticas.

La presente invención, por lo tanto, se refiere además al uso de ciclodextrina y, en particular, (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina en un método de purificación de dapagliflozina.

Un asunto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende dapagliflozina, preferentemente en forma de un complejo de inclusión. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dapagliflozina caracterizado porque al introducir agua (a 25°C) dicha composición es capaz de formar una solución constituida por no menos de 5 mg de dapagliflozina por ml de agua. Preferentemente, la solución comprende de 5 mg a 50 mg de dapagliflozina, más preferentemente de 6 a 40 mg, aún más preferentemente de 8 a 30 mg.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

## EJEMPLOS

### 10 **Ejemplo 1: Preparación de un complejo de inclusión de dapagliflozina/(2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina usando dapagliflozina pura**

9,03 g de HPBCD (8,43 g - 6,2 mmol en seco, Roquette Frères) se disolvieron en 100 ml de agua destilada. 2,30 g de dapagliflozina (5,6 mmol) se añadieron a la solución a 23°C. La solución se agitó durante 15 minutos y se añadieron 25 ml adicionales de agua destilada. Después de tratar la solución en un baño ultrasónico durante 7 minutos, la solución transparente resultante se congeló y se liofilizó en masa a 72 m Torr (-52°) durante 32 horas.

15 La composición farmacéutica resultante puede examinarse mediante DSC. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó usando los siguientes parámetros:

Temperatura de inicio: 30°C

Temperatura final: 300°C

Velocidad de calentamiento: 10°C /min.

20 Gas del segmento: Nitrógeno

Caudal del gas del segmento: 50 ml /min.

Soporte de muestra: Aluminio estándar 40 µl

Cantidad de la muestra: 1 - 2 mg

25 Tal como puede derivarse de la figura 2 el DSC-termograma mostraba la ausencia de cualquier dapagliflozina cristalina en la composición farmacéutica.

### **Ejemplo 2:**

#### **Preparación de un complejo de inclusión de dapagliflozina/(2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina usando dapagliflozina impura**

30 9,03 g HPBCD (8,43 g - 6,2 mmol en seco, Roquette Frères) se disolvieron en 100 ml de agua destilada. 2,30 g (5,6 mmol) de dapagliflozina impura se añadieron a la solución a 23°C. La solución se agitó durante 15 minutos y se añadieron 25 ml adicionales de agua destilada. Después de tratar la solución en un baño ultrasónico durante 7 minutos, el líquido heterogéneo se filtró a través de una membrana de nitrato de celulosa, que tenía un tamaño de poro nominal de 0,22 µm. La solución transparente resultante se congeló y se liofilizó en masa a 72 m Torr (-52°) durante 32 horas.

### 35 **Ejemplo 3: Perfiles de solubilidad in vitro**

El efecto de las ciclodextrinas sobre la solubilidad acuosa de dapagliflozina se estudió en agua desionizada a 25 ± 2°C. El efecto solubilizante se estudió preparando muestras que tenían una concentración de ciclodextrina en el intervalo del 1 al 15% en peso. Debido a la relativamente baja solubilidad de BCD, el estudio se realizó añadiendo menores cantidades de ciclodextrina (0,5 - 2% en peso).

40 Se usaron las siguientes ciclodextrinas:

- β-ciclodextrina (BCD): CYL-2518/2 (Wacker Chemie GmbH)
- (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina (HPBCD): E0062 (Roquette Frères)
- sulfobutiléter-β-ciclodextrina (SBEB CD): 47K040508 (CycloLab)

**Tabla 1:** Solubilidad de dapagliflozina en agua desionizada a  $25 \pm 2$  °C en presencia de diferentes ciclodextrinas

Ciclodextrina aplicada	% en peso de ciclodextrina	Dapagliflozina disuelta (mg/ml)
ninguna		1,6
BCD	0,5	3,3
BCD	1,0	4,7
BCD	1,5	6,3
BCD	2,0	7,7
SBEB CD	1,0	3,8
SBEB CD	5,0	10,7
SBEB CD	10,0	13,1
SBEB CD	15,0	12,8
HPGCD	1,0	4,2
HPGCD	5,0	11,3
HPGCD	10,0	14,9
HPGCD	15,0	14,4
HPBCD	1,0	4,4
HPBCD	2,0	7,2
HPBCD	2,5	8,6
HPBCD	3,0	9,7
HPBCD	4,0	12,5
HPBCD	5,0	14,4
HPBCD	10,0	14,1
HPBCD	15,0	14,0

Los resultados se representan gráficamente en la figura 1.

5 Los estudios de solubilidad en fase indican que las interacciones entre dapagliflozina y ciclodextrinas producen una significativa mejora de la solubilidad en agua desionizada de una manera dependiente de la concentración de ciclodextrina.

#### Ejemplo 4: Ensayo con tercer componente

10 Los ejemplos bibliográficos indican que la eficacia de la formación de complejos puede incrementarse mediante la adición de ácidos hidroxicarboxílicos, especialmente ácido cítrico en el caso del complejo que forma ciclodextrina o su complejo esté sometido a agregación. A menudo, éste es el caso cuando se aplican ciclodextrinas parentales. Dado que no es probable que la ciclodextrina seleccionada (HPBCD) de calidad adecuada se agregue, la adición de un tercer componente no se requiere. Las isotermas de solubilidad de BCD y HPBCD prácticamente coinciden dentro del error experimental, lo que indica que las interacciones de la esfera externa (responsable de agregación) no tienen ningún efecto significativo sobre la solubilidad, por ejemplo, principalmente el tamaño de la cavidad determina los parámetros de estabilidad del complejo. Como prueba del concepto, datos de isoterma representativos se determinaron en presencia de ácido cítrico (añadido en relación equimolar con el fármaco) y se compararon con las concentraciones disueltas originales (Tabla 2). Los datos muestran que la presencia del ácido hidroxicarboxílico no tiene un efecto significativo sobre la solubilidad del fármaco.

**Tabla 2:** Efecto del ácido cítrico sobre la solubilidad de dapagliflozina en presencia de HPBCD

<b>Medio de disolución</b>	<b>Dapagliflozina disuelta (mg/ml)</b>	<b>Medio de disolución</b>	<b>Dapagliflozina disuelta (mg/ml)</b>
HPBCD al 1,0%	<b>4,4</b>	HPBCD al 1,0 % + 28 mg de ácido cítrico	<b>4,7</b>
HPBCD al 25%	<b>8,6</b>	HPBCD al 25 % + 28 mg de ácido cítrico	<b>8,1</b>
HPBCD 5,0 90	<b>14,4</b>	HPBCD al 5,0 % + 28 mg de ácido cítrico	<b>143</b>

La fase "isotermas de solubilidad" indicaba que HPBCD interactúa con dapagliflozina en una relación molar 1:1 a temperatura ambiente.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica que comprende ciclodextrina y dapagliflozina.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un complejo de inclusión.
- 5 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la relación molar de ciclodextrina con respecto a dapagliflozina es de 0,5:1 a 2:1, más preferentemente de 0,8:1 a 1,2:1, de la forma más preferente aproximadamente 1:1.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la ciclodextrina es (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina o (2-hidroxi)propil-γ-ciclodextrina, preferentemente 2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina.
- 10 5. Composición farmacéutica que comprende ciclodextrina y dapagliflozina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que forma una fase sólida que está esencialmente libre de estructura cristalina.
6. Proceso para producir una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas de
  - a) disolver y/o dispersar ciclodextrina en un disolvente;
  - 15 b) añadir dapagliflozina;
  - c) someter a la mezcla resultante de la etapa b) a un tratamiento mecánico; y
  - d) retirar el disolvente de la mezcla de reacción, preferentemente mediante liofilización o secado por pulverización.
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la ciclodextrina es (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina.
- 20 8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en la que composición farmacéutica se forma en ausencia de excipientes y/o co-disolventes.
9. Una composición farmacéutica que puede obtenerse mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.
- 25 10. Forma de dosificación que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 9, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos.
11. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 10, que está esencialmente libre de dapagliflozina cristalina.
12. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en la que la forma de dosificación está adaptada a ser administrada por vía oral o por vía intravenosa.
- 30 13. Uso de ciclodextrina, preferentemente (2-hidroxi)propil-β-ciclodextrina, para producir una forma de dosificación que contiene dapagliflozina.
14. Método de purificación de dapagliflozina, que comprende las etapas de
  - a) disolver o dispersar ciclodextrina en un disolvente;
  - b) añadir dapagliflozina impura;
  - 35 c) separar la dapagliflozina complejada de residuos no complejados, preferentemente mediante filtración.
15. Una composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende dapagliflozina **caracterizada porque** al introducirla en agua, dicha composición es capaz de formar una solución compuesta por no menos de 5 mg de dapagliflozina por ml de agua.

Figura 1: perfil de solubilidad in vitro

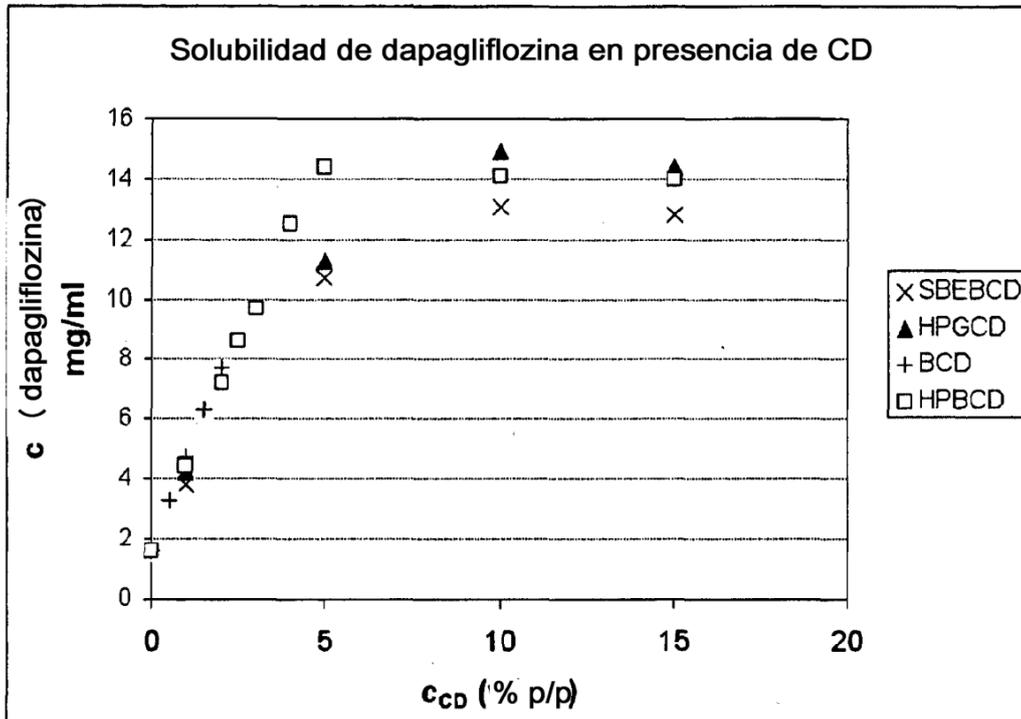


Figura 2: DSC-termograma de dapagliflozina-ciclodextrina

