(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 647 876**

(51) Int. CI.:

C07H 7/04	(2006.01)	***A61P 19/06***	(2006.01)
C07H 1/06	(2006.01)		
C07D 207/16	(2006.01)		
A61K 31/7048	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2013 PCT/CN2013/090856**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14101865**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2013 E 13866998 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2940026**

(54) Título: **Composición para un derivado de glucosa y prolina, cristal, método de preparación y aplicación**

(30) Prioridad:

31.12.2012 CN 201210594549

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2017

(73) Titular/es:

SHANGHAI YINGLI PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
4F, Building 6, 576 Libing Road, Zhangjiang High-Tech Park, Pudong New Area
Shanghai 201203, CN

(72) Inventor/es:

XU, ZUSHENG;
SHI, BIN y
REN, HONGWEI

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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 para un derivado de glucosa y prolina, cristal, método de preparación y aplicación

Campo de la invención

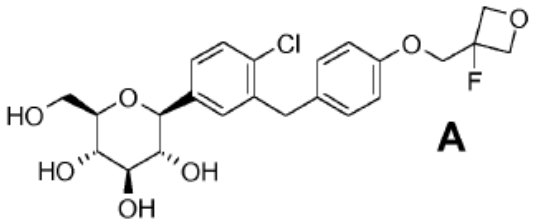
La presente invención se refiere a un complejo de un derivado de glucosa y prolina, cristal eutéctico, al método de preparación y a su uso; en particular, se refiere a un complejo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi) bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y bis(L-prolina), cristal eutéctico, a un método de preparación y a su uso.

Técnicas anteriores

Los cotransportadores de glucosa dependiente de sodio (SGLT, *Sodium-dependent glucose co-transporters*) desempeñan un rol fundamental para mantener la estabilidad de la glucosa en el plasma humano. Los SGLT se han hallado en el intestino (SGLT1) y en el riñón (SGLT1 y SGLT2). Los SGLT renales reabsorben la glucosa del filtrado renal, evitando así la pérdida de glucosa desde la orina. El 98 % de la glucosa se reabsorbe en el riñón, mediante los SGLT2, y solo el restante 2 % es reabsorbido por los SGLT1. La inhibición de SGLT2 puede inhibir específicamente la reabsorción de la glucosa por el riñón y aumentar la excreción de glucosa en la orina, lo cual puede normalizar la glucosa plasmática para los diabéticos. En consecuencia, los inhibidores de SGLT, en particular, los SGLT2, con candidatos prometedores para los fármacos antidiabéticos (Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11):1531-1540).

Hasta el momento, muchas empresas farmacéuticas han desarrollado una serie de inhibidores de SGLT2, tales como los que se describen en: Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11):1531-1540; William N.W., Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 52, No. 7, 1785-1794; Chao, E.C. et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2010, Vol. 9, No. 7, 551-559. Los glucósidos de arilo como inhibidores de SGLT2 también se conocen por las siguientes solicitudes de patente: WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, US 2003/0114390, WO 04/063209, WO 2005/012326, US 2005/0209166, US 2006/0122126, WO 2006/011502, US 2007/0293690, WO 2008/034859, WO 2008/122014 y WO 2009/026537.

Un inhibidor de SGLT2 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (en adelante, denominado “compuesto A”) se describe en la solicitud de patente internacional con el número WO2012/109996 y tiene una estructura química de la fórmula A:

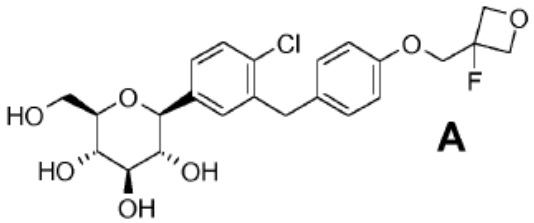


A

El compuesto A preparado mediante el método descrito en la patente es amorfo e higroscópico, lo cual suma 14,72 % en peso con un 95 % de humedad relativa. Tras la absorción de la humedad, es usualmente alocroico y proclive a perder la estabilidad y descomponerse con facilidad, lo cual es inconducente para la operación de la preparación. Por tanto, es necesario desarrollar un cristal eutéctico del compuesto A que tenga excelentes propiedades físicas y químicas y que conduzca a la operación de preparación.

Contenido de la presente invención

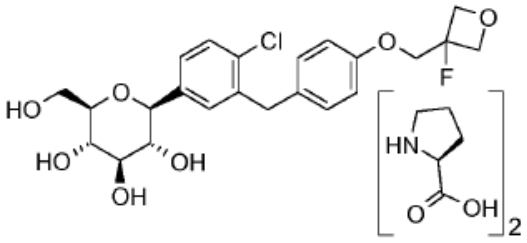
El problema técnico a solucionar mediante la presente invención consiste en proveer un complejo de un derivado de glucosa y prolina, un cristal, el método de preparación y su uso. El cristal eutéctico del derivado de glucosa (compuesto A) y prolina en la presente invención tiene mejores propiedades físicas y químicas, mejor solubilidad en agua, menor higroscopicidad, mayor estabilidad y es particularmente adecuado para la elaboración de diversas preparaciones. La estructura del compuesto A es la siguiente:



A

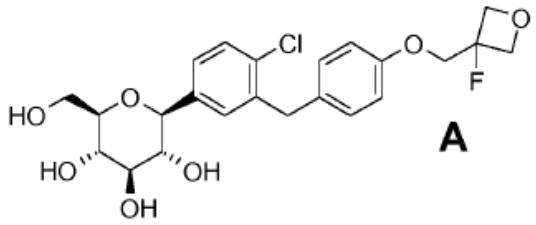
Durante el estudio de preparación del cristal eutéctico del compuesto A, los inventores de la presente invención han descubierto que solo puede obtener una sustancia gelatinosa, oleosa o amorfa, etc. —además del cristal eutéctico del compuesto A con buenas propiedades físicas y químicas— usando la mayoría de los ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos comúnmente empleados en farmacia. Luego de una constante experimentación, efectuando resúmenes y mejoras, los inventores de la presente invención hallaron asombrosamente que cuando se usa L-prolina, en particular en ciertas condiciones especiales de preparación, puede obtenerse el cristal eutéctico del complejo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y bis(L-prolina) (en adelante, denominado “compuesto A• cristal eutéctico de L-prolina”) con excelentes propiedades físicas y químicas. El tipo de cristal del cristal eutéctico puede identificarse por su característica difracción de polvos por rayos X (XRPD, *X-ray powder diffraction*).

La presente invención provee un complejo representado por la fórmula I, formado por un derivado de glucosa y L-prolina; el complejo está conformado por el compuesto A y L-prolina, en una relación molar del compuesto A a la L-prolina de 1:2; y la estructura del complejo es la siguiente:



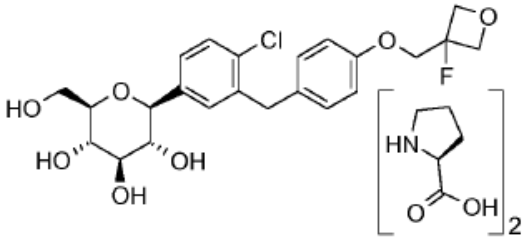
Fórmula 1

en donde la estructura del compuesto A es la siguiente:



El complejo se refiere a un agregado formado por una serie de moléculas (por ejemplo, compuestos orgánicos del complejo, compuestos inorgánicos) y una sustancia simple y con una cierta funcionalidad (fisiológica y química) o características (físicas y químicas) obvias.

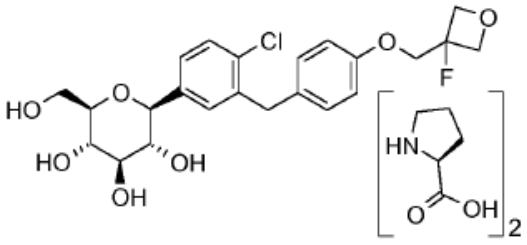
La presente invención también provee un cristal eutéctico del complejo anterior, formado por el derivado de glucosa y L-prolina,



Fórmula 1

Un diagrama de difracción de polvos por rayos X del cristal eutéctico muestra picos caracterizados en: 4,339 ± 0,1; 15,294 ± 0,1; 16,804 ± 0,1; 18,335 ± 0,1; 19,274 ± 0,1; 19,982 ± 0,1; 23,218 ± 0,1 y 24,885 ± 0,1, cuando el ángulo de difracción es de 2θ y bajo radiación Cu-Kα1.

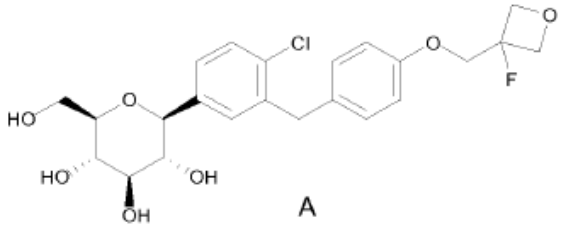
La presente invención también provee un cristal eutéctico del complejo anterior, formado por el derivado de glucosa y L-prolina,



Fórmula 1

Un diagrama de difracción de polvos por rayos X del cristal eutéctico muestra picos caracterizados en: 4,339 ± 0,1; 11,499 ± 0,1; 12,835 ± 0,1; 13,921 ± 0,1; 15,294 ± 0,1; 16,212 ± 0,1; 16,804 ± 0,1; 17,154 ± 0,1; 18,335 ± 0,1; 19,274 ± 0,1; 19,982 ± 0,1; 22,710 ± 0,1; 23,218 ± 0,1; 24,885 ± 0,1; 27,940 ± 0,1; 29,612 ± 0,1 y 30,313 ± 0,1, cuando el ángulo de difracción es de 2θ y bajo radiación Cu-Kα1.

La presente invención también provee un método de preparación para preparar el cristal eutéctico anterior del complejo formado por el derivado de glucosa y L-prolina, que comprende las siguientes etapas: mezclar una solución que contiene el compuesto A, con una solución que contiene L-prolina, enfriar y cristalizar;



A

en la que un disolvente de la solución que contiene L-prolina es etanol acuoso al 95 %.

El método de preparación preferiblemente comprende, asimismo, filtrar la solución que contiene el compuesto A con una membrana microporosa, y luego mezclar el filtrado con la solución que contiene L-prolina. La membrana microporosa es, preferiblemente, una membrana de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μm.

Normalmente, la solución que contiene el compuesto A y la solución que contiene L-prolina se mezclan a una temperatura de 30 °C a 130 °C, preferiblemente, de 50 °C a 110 °C, más preferiblemente, de 70 °C a 90 °C.

En el método de preparación, la solución que contiene el compuesto A puede prepararse mediante las siguientes etapas: mezclar el compuesto A con un disolvente y formar la solución que contiene el compuesto A. Preferiblemente, el compuesto A y el disolvente se mezclan mientras se los calienta. El calentamiento, por lo general, se refiere a subir la temperatura a un punto mayor que la temperatura ambiente, lo cual apunta a que el compuesto A se disuelva por completo en el disolvente, y generalmente, la temperatura de calentamiento varía de 30 °C a 130 °C, preferiblemente, de 50 °C a 110 °C, más preferiblemente, de 70 °C a 90 °C.

En el método de preparación, la solución que contiene L-prolina puede prepararse mediante las siguientes etapas: mezclar L-prolina con etanol acuoso al 95 % y formar la solución que contiene L-prolina. Preferiblemente, una cantidad del etanol acuoso al 95 % es de 90 mg/ml a 120 mg/ml respecto de la masa de L-prolina, donde el porcentaje es una fracción en masa.

Un disolvente de la solución que contiene el compuesto A puede tener polaridad, baja toxicidad y volatilidad moderada, lo que puede hacerlo fácilmente miscible con etanol acuoso al 95 % y es bueno para disolver el compuesto A; preferiblemente, se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetato de etilo, etanol, agua y acetonitrilo. En la solución que contiene el compuesto A, una cantidad del disolvente que debe asegurar la disolución del compuesto A se controla mediante una concentración de la solución que contiene el compuesto A, que generalmente varía de 25 mg/ml a 400 mg/ml, preferiblemente, de 50 mg/ml a 300 mg/ml.

En el método de preparación, la relación molar de L-prolina al compuesto A es de 1-2.

La mezcla puede realizarse mediante métodos comunes en la técnica, tales como mezcla por vórtex, mezcla magnética o mezcla por turbulencia, etc. Por lo general, la mezcla dura de 1 a 30 minutos, preferiblemente, de 1 a 10 minutos.

El enfriamiento puede referirse al enfriamiento natural o enfriamiento rápido. El enfriamiento rápido, típicamente, consiste en enfriar el sistema de reacción de forma acelerada, usando un baño de agua helada o un baño de hielo y sal, etc.

El enfriamiento que debe hacer que precipite el cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y la L-prolina, por lo general, es el enfriamiento a la temperatura ambiente. En la presente invención, la temperatura ambiente se refiere a una temperatura del medio natural que por lo general varía de 10 °C a 30 °C, tal como se define en la farmacopea.

La velocidad del enfriamiento es preferiblemente de 1 a 20 °C/h, más preferiblemente, de 5 a 0 °C/h, donde una alta tasa de enfriamiento acelera el proceso de cristalización pero forma un cristal con un tamaño de partícula pequeño, en tanto que una baja tasa de enfriamiento conduce al crecimiento del cristal y a formar una red perfecta.

En el método de preparación de la presente invención, las etapas preferiblemente se llevan a cabo bajo agitación. Cuando el enfriamiento y la cristalización se realizan bajo agitación, la temperatura de la porción superior, intermedia e inferior de la solución puede ser uniforme, lo cual conduce a la uniformidad del cristal.

Después de precipitar, el cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y la L-prolina puede separarse mediante métodos convencionales en la técnica, que normalmente comprenden filtrado, lavado y secado. El filtrado puede referirse al filtrado por succión. Las condiciones y procedimientos del filtrado pueden referirse a las operaciones convencionales de filtración en la técnica. El disolvente usado para el lavado es preferiblemente *n*-heptano. El secado puede hacerse por métodos convencionales en la técnica, tales como secado a presión atmosférica o secado a presión reducida. La temperatura del secado es preferiblemente de 40 °C.

El cristal eutéctico de la presente invención, cuando se usa como una sustancia farmacéuticamente activa, preferiblemente se encuentra en una forma sustancialmente pura, que está sustancialmente libre de otras formas de cristal formada por el compuesto A y L-prolina. Salvo que se especifique de otra manera, la presente invención también cubre una mezcla del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina, según se provee en la presente aplicación y uno o más de otros policristales del complejo formado por el compuesto A y L-prolina. Una vez que la sustancia farmacéuticamente activa es un cristal eutéctico en mezcla, más preferiblemente, el cristal eutéctico mezclado, comprende al menos el 50 % del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina provisto por la presente aplicación, donde el porcentaje es una fracción en masa.

La presente invención provee, además, el uso del cristal eutéctico del complejo de la fórmula I formado por el derivado de glucosa y L-prolina, para preparar un medicamento empleado para tratar y/o prevenir enfermedades y/o síntomas inducidos por el transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT (específicamente, SGLT2).

Además, la presente invención también contempla el uso del cristal eutéctico del complejo de la fórmula I formado por el derivado de glucosa y L-prolina, en la preparación de un medicamento empleado para tratar y/o prevenir los trastornos metabólicos.

Los trastornos metabólicos, por lo general, se refieren a los siguientes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, acidosis o cetoacidosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastornos metabólicos de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia de diversa etiología, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.

La presente invención también provee el uso del cristal eutéctico del complejo de la fórmula I formado por el derivado de glucosa y L-prolina, en la preparación de un medicamento utilizado para prevenir la degeneración de las células β pancreáticas, o un medicamento usado para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células β pancreáticas.

Sin apartarnos de los fundamentos de los conocimientos en la técnica, cada una de las condiciones preferidas anteriores pueden combinarse de cualquier manera para lograr la relación preferida de la presente invención.

Los materiales y reactivos relacionados en la presente invención están disponibles en plaza.

El efecto positivo de la presente invención consiste en lo siguiente: en la presente invención, el complejo formado por el compuesto A y L-prolina se prepara correctamente por primera vez. Su cristal eutéctico tiene excelentes propiedades físicas y químicas, alta solubilidad en agua, menor higroscopicidad, alta estabilidad, lo cual es particularmente adecuado para preparar diversas formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto A. El método de preparación de la presente invención es simple y conveniente, adecuado para la producción industrial.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es el diagrama de difracción de polvos por rayos X del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina en el ejemplo 1 de la invención.

La figura 2 es el diagrama de difracción de polvos por rayos X del compuesto A, en el ejemplo 1 de la invención.

La figura 3 representa las fotos del microscopio de luz polarizante del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina, en el ejemplo 2 de la invención.

La figura 4 representa las fotos del microscopio de luz polarizante del compuesto A, en el ejemplo 2 de la invención.

La figura 5 es la isoterma de sorción de vapor dinámica del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina, en el ejemplo 3 de la invención.

La figura 6 es la isoterma de sorción de vapor dinámica del compuesto A, en el ejemplo 3 de la invención.

Descripción detallada de la realización preferida

Las siguientes realizaciones ilustran en mayor detalle la presente invención, aunque la presente invención no se limita a ellas.

Cuando una condición experimental no se especifica en los siguientes ejemplos, pueden usarse los métodos y las condiciones convencionales o seleccionarse del manual del producto.

El compuesto A en el siguiente ejemplo se podría preparar con un método de la técnica anterior, tal como el método que se describe en el documento de patente con el número WO2012/109996.

Ejemplo 1. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (25,0 mg) se disolvió en acetona (1 ml) y se calentó a 30 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 30 °C. Se añadió una relación equimolar de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (53,4 µl) lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia, y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 5 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, a una velocidad de 10 °C/h, bajo agitación, mientras aparecía una gran cantidad de precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano una vez. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 2. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (25,0 mg) se disolvió en acetona (1 ml) y se calentó a 35 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 35 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (106,8 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y, después de 10 minutos de agitación magnética, comenzó a precipitar un sólido blanco y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 15 °C/h bajo agitación, mientras aparecía una gran cantidad de precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano dos veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 3. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (25,0 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se calentó a 30 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 30 °C. Se añadió una relación equimolar de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (53,4 µl) lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 10 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 10 °C/h bajo agitación, mientras aparecía una gran cantidad de precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano una vez. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 4. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (25,0 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se calentó a 45 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 45 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (106,8 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 15 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 15 °C/h bajo agitación, mientras aparecía una gran cantidad de precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano dos veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 5. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (25,0 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se calentó a 40 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm

(membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 35 °C. Se añadió una relación equimolar de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (53,4 µl) lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 10 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 10 °C/h bajo agitación, mientras aparecía una gran cantidad de precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano una vez. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 6. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (25,0 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se calentó a 45 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 45 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (106,8 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 15 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 15 °C/h bajo agitación, mientras aparecía una gran cantidad de precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano dos veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 7. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (100,4 mg) se disolvió en acetona (0,5 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (429 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 20 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 5 °C/h bajo agitación, mientras que aparecía un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (46,9 mg, rendimiento del 31,3 %).

Ejemplo 8. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (250,4 mg) se disolvió en acetona (1 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1088 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 15 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 5 °C/h bajo agitación, mientras que aparecía un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (331,8 mg, rendimiento del 88,8 %).

Ejemplo 9. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (250,9 mg) se disolvió en acetona (1 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1090 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 25 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 5 °C/h bajo agitación, mientras que aparecía un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (271,0 mg, rendimiento del 72,5 %).

Ejemplo 10. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (250,9 mg) se disolvió en acetona (1 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1090 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 25 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 5 °C/h bajo agitación, mientras que aparecía un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (271,0 mg, rendimiento del 72,5 %).

Ejemplo 11. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (100,7 mg) se disolvió en acetona (0,5 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (433 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 25 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 5 °C/h bajo agitación, mientras que aparecía un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (93,6 mg, rendimiento del 64,4 %).

Ejemplo 12. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (100,8 mg) se disolvió en acetona (0,5 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (433 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 25 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 5 °C/h bajo agitación, mientras que aparecía un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (107,8 mg, rendimiento del 71,4 %).

Ejemplo 13. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (200,4 mg) se disolvió en acetona (1,2 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (856 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y un sólido blanco comenzó a precipitar después de 25 minutos de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió rápidamente, con un baño de hielo durante 10 minutos y apareció un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 14. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (272,3 mg) se disolvió en acetona (3,6 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1164 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y, después de 10 minutos de agitación magnética, comenzó a precipitar un sólido blanco y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 5 °C/h bajo agitación, mientras que aparecía un precipitado blanco. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (327,8 mg, rendimiento del 80,6 %).

Ejemplo 15. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (400,6 mg) se disolvió en acetona (4,8 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1712 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 10 minutos de agitación magnética, y precipitó mucho sólido blanco después de otros 0,5 minutos, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 20 °C/h bajo agitación magnética. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (461 mg, rendimiento del 77,1 %).

Ejemplo 16. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (589 mg) se disolvió en acetona (7,068 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (2977 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 1 minuto de agitación magnética, y mucho sólido blanco comenzó a precipitar, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 20 °C/h bajo agitación

magnética. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final.

Ejemplo 17. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (407,52 mg) se disolvió en acetona (4,8 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1742 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 1 minuto de agitación magnética, y mucho del sólido blanco comenzó a precipitar después de otro minuto más, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 10 °C/h bajo agitación magnética. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (476,75 mg, rendimiento del 78,4 %).

Ejemplo 18. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (410,5 mg) se disolvió en acetona (4,8 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1754 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 1 minuto de agitación magnética, y mucho del sólido blanco comenzó a precipitar después de otro minuto más, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 10 °C/h bajo agitación magnética. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (445,98 mg, rendimiento del 72,8 %).

Ejemplo 19. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (404,52 mg) se disolvió en acetona (4,8 ml) y se calentó a 55 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 55 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (1729 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se puso turbia después de 1 minuto de agitación magnética, y mucho del sólido blanco comenzó a precipitar, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 20 °C/h bajo agitación magnética. El sólido del precipitado blanco se aisló de la suspensión, mediante filtración al vacío, y se enjuagó con *n*-heptano tres veces. El producto luego se colocó en un horno al vacío y se secó a presión reducida, a 40 °C, para obtener el producto final (437,95 mg, rendimiento del 72,6 %).

Ejemplo comparativo 1. Preparación del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina

El compuesto A (102,0 mg) se disolvió en alcohol isopropílico (0,5 ml) y se calentó a 80 °C con agitación magnética, hasta la disolución completa del compuesto A. La solución se filtró con una membrana microporosa de 0,45 µm (membrana de nailon), y el filtrado se colocó sobre un calentador, a 80 °C. Una relación molar del doble de 1 mol/l de una solución que contenía L-prolina en etanol acuoso al 95 % (436 µl) se añadió lentamente, bajo agitación magnética. La solución se tornó transparente después de 1 hora de agitación magnética, y luego la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente a una velocidad de de 10 °C/h bajo agitación magnética. La solución se puso turbia y una escasa cantidad de sólido blanco comenzó a precipitar tras la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Sin embargo, la mezcla se puso transparente cuando se detuvo la agitación y se observó una pequeña cantidad de aceite flotando en la superficie de la solución. No se observó sólido alguno después de almacenar la mezcla a 4 °C durante 12 horas.

Del ejemplo comparativo 1 anterior, no pudo obtenerse el cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina si se usaba alcohol isopropílico como disolvente para disolver el compuesto A, aunque se siguieran estrictamente las otras condiciones del método de preparación antes descrito en la presente invención. Esto demostró que el disolvente para disolver el compuesto A fue un factor clave para el método de preparación. El disolvente no solo debe ser un buen disolvente para disolver el compuesto A, sino también un disolvente miscible con etanol acuoso al 95 %.

Ejemplo 1 de la invención. Identificación de difracción de polvos por rayos X

1. Muestras: cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina, preparado en los ejemplos 1 a 19 y el compuesto A.

2. Parámetros de la difracción de polvos por rayos X: una fuente de Cu-Kα_1 (=1,54056 angstrom); Tensión operativa: 40 kV; Corriente operativa: 40 mA; Detector: PSD Detector; Ángulo de exploración: 4-40 grados (2-theta); valor

gradual: 0,05°; velocidad de exploración: 0,5 seg/etapa.

3. Resultado experimental

El diagrama de difracción de polvos por rayos X del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina, preparado en los ejemplos 1 a 19 se muestra en la figura 1. De dicha figura 1 puede observarse que los picos de difracción del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina se seleccionaron de los siguientes picos: ángulo de difracción 2θ= 4,339; 11,499; 12,835; 13,921; 15,294; 16,212; 16,804; 17,154; 18,335; 19,274; 19,982; 22,710; 23,218; 24,885; 27,940; 29,612 y 30,313 grados. Los picos correspondientes a los numerales marcados en la figura 1 se muestran en la tabla 1:

Tabla 1

Número de pico	Valor 2θ	Número de pico	Valor 2θ
1	4,339	10	19,274
2	11,499	11	19,982
3	12,835	12	22,710
4	13,921	13	23,218
5	15,294	14	24,885
6	16,212	15	27,940
7	16,804	16	29,612
8	17,154	17	30,313
9	18,335		

El diagrama de difracción de polvos por rayos X del compuesto A del material de partida se muestra en la figura 2. A partir de dicha figura 2 puede observarse que no hay picos de difracción obvios en el diagrama de difracción de polvos por rayos X del compuesto A del material de partida, lo cual implica que el compuesto A del material de partida es amorfo.

Ejemplo 2 de la invención. Microscopía con luz polarizada

1. Muestras: cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina preparado en los ejemplos 1 a 19 y el compuesto A.

2. Parámetros de la microscopía con luz polarizada: lente ocular 10X; objetivo 10X.

3. Resultado experimental

La foto del microscopio de luz polarizante del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina preparado en los ejemplos 1 a 19 se muestra en la figura 3. A partir de la figura 3, puede observarse que el cristal eutéctico tiene una birrefringencia obvia y muestra un hábito del cristal de una partícula irregular. El tamaño de partícula se distribuye en el intervalo variable entre 10 μm y 50 μm.

La foto del microscopio de luz polarizante del compuesto A del material de partida se muestra en la figura 4. El compuesto A no presenta el fenómeno de birrefringencia y está en un estado irregular del vidrio.

A partir del cotejo anterior se puede observar que al comparar con el compuesto A amorfo, el cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina de la presente invención con una forma de partícula tiene mejor estabilidad y conduce al proceso para la preparación farmacéutica.

Ejemplo 3 de la invención. Prueba de sorción de vapor dinámica

1. Muestras: cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina preparado en los ejemplos 1 a 19 y el compuesto A.

2. Parámetros de la prueba de sorción de vapor dinámica: el instrumento: un analizador de absorción de humedad dinámico (DVS Advantage, Surface Measurement System Ltd); temperatura experimental: 25 °C; intervalo de adsorción: 0-95 % de humedad relativa; Intervalo gradual: 5 % de humedad relativa; estándar de equilibrio del aumento de peso: inferior al 0,01 % de cambio de peso en 5 minutos; tiempo de equilibrio máximo: 120 minutos.

3. Resultado experimental

La isoterma de sorción de vapor dinámica del cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina preparado en los ejemplos 1 a 19 se muestra en la figura 5. Por la figura 5 puede observarse que cuando la masa inicial es de 10,2006 mg y la humedad relativa aumenta del 0 % al 85 %, el cristal eutéctico de L-prolina absorbe la humedad lentamente, y la humedad absorbida es solo del 2,174 %, en tanto que la humedad relativa es del 95 %, con lo que el incremento del peso final ronda el 9,967 %; esto indica que el cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina no es muy sensible a la humedad en condiciones normales. En la figura 5, el eje Y es el porcentaje de aumento de peso de la muestra contra su peso seco. En la figura 5, la humedad relativa se define como la relación de la presión de valor del agua en el aire a la presión de vapor saturada del agua.

La isoterma de sorción de vapor dinámica del compuesto A se muestra en la figura 6. De esta figura 6 puede observarse que cuando la masa inicial es del 10,3109 mg y la humedad relativa es del 50 %, la velocidad de absorción de humedad del compuesto A se acelera significativamente; la humedad absorbida es del 4,8 % aproximadamente y sigue absorbiendo humedad rápidamente, donde el peso final ganado es del 14,72 % cuando la humedad relativa alcanza el 95 % de humedad relativa. De este modo, el compuesto A es sensible a la humedad. En la figura 6, el eje Y es el porcentaje del aumento de peso de la muestra contra su peso seco. En la figura 6, la humedad relativa se define como la relación de la presión de vapor del agua en el aire a la presión de vapor saturada del agua.

De la comparación anterior puede observarse que el cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina de la presente invención tiene una menor higroscopicidad, lo cual refleja las ventajas obvias.

Ejemplo 4 de la invención. Prueba de solubilidad

1. Muestras: cristal eutéctico del complejo formado por el compuesto A y L-prolina preparado en los ejemplos 1 a 19 y el compuesto A.

2. Método de prueba de la solubilidad: se pesaron con exactitud 2-3 mg de la muestra y se colocaron en un vial pequeño; se añadió la cantidad correcta de agua ultrapura para lograr una concentración objetivo de 2,0 mg/ml. El vial se hizo rotar durante 18 horas, a 25 °C hasta que no hubo cambios de solubilidad. Se empleó HPLC [*high performance liquid chromatography*, cromatografía líquida de alta definición] para determinar la concentración del fármaco. La solubilidad del fármaco se calculó preparando la curva estándar.

Condición de medición por HPLC: Instrumento: Agilent 1200 HPLC; columna cromatográfica: Zorbax SB-C8 (3,5 µm, 4,6 × 75 mm), SN: USEB009791; fase móvil A: 10 mmol/l de solución de acetato de amonio acuoso (0,77 g de acetato de amonio se mezclaron en forma uniforme con 1 l de Milli-Q agua); fase móvil B: acetonitrilo, fase móvil A: fase móvil B = 65:35 (v:v); temperatura de la columna: 25 °C; longitud de onda: 220 nm; volumen de muestreo: 10 µl; velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de detección: 5 min; t_0 =0,65 min, t_R = 2,7 min, K'=3,15 (factor de capacidad, ese valor debería ser mayor que 2), factor de cola = 1,1.

3. Resultado experimental

Tabla 2. Solubilidad del cristal eutéctico del compuesto A y L-prolina en un medio acuoso diferente

Medio	Masa (mg)	Volumen (ml)	Concentración objetivo (mg/ml)	Solubilidad visual	pH (después de la filtración)	Solubilidad medida por HPLC (mg/ml)
Agua	2,113	1,056	2,000	Transparente	7,941	1,94
0,1N HCl	1,882	0,941	2,000	Transparente	0,975	1,91
pH 2	1,724	0,862	2,000	Transparente	1,963	1,93
pH 4	2,162	1,080	2,000	Transparente	4,610	1,93
pH 6	1,977	0,988	2,000	Transparente	6,481	1,93
pH 8	1,714	0,857	2,000	Transparente	8,060	1,93
SGF	1,638	0,819	2,000	Transparente	2,871	1,85
SIF-Fasted	1,758	0,879	2,000	Transparente	6,533	1,98
SIF-Fed	2,057	1,028	2,000	Transparente	4,956	2,08

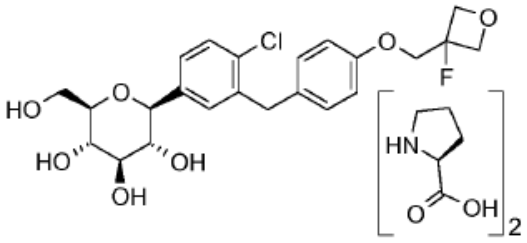
Tabla 3. Solubilidad del compuesto A en un medio acuoso diferente

Medio	Masa (mg)	Volumen (ml)	Concentración objetivo (mg/ml)	Solubilidad visual	pH (después de la filtración)	Solubilidad medida por HPLC (mg/ml)
Agua	3,102	1,552	2,000	Transparente	8,540	1,68
0,1N HCl	3,190	1,596	2,000	Transparente	2,182	1,56
pH 2	2,952	1,476	2,000	Transparente	2,151	1,61
pH 4	3,298	1,648	2,000	Transparente	5,094	1,64
pH 6	2,802	1,400	2,000	Transparente	6,180	1,64
pH 8	3,194	1,596	2,000	Transparente	8,020	1,57
SGF	2,634	1,316	2,000	Transparente	2,178	1,91
SIF-Fasted	2,776	1,388	2,000	Transparente	6,146	2,04
SIF-Fed	3,433	1,716	2,000	Transparente	5,099	1,92

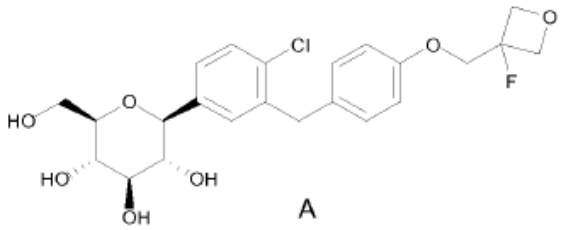
Donde SGF [*simulated gastric fluid*, simulación gastrointestinal] se refiere al jugo gástrico en modo manual, SIF-Fasted [*simulation intestinal juice- fasted*, simulación de los jugos intestinales en ayunas] se refiere al jugo intestinal simulado antes de las comidas y SIF-Fed [*simulation intestinal juice-fed*, simulación de los jugos intestinales sin ayuno] se refiere al jugo intestinal simulado después de las comidas.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo representado por la fórmula I, formado por un derivado de glucosa y L-prolina, en el que el complejo está conformado por el compuesto A y L-prolina, la relación molar del compuesto A a L-prolina es de 1:2:



Fórmula 1

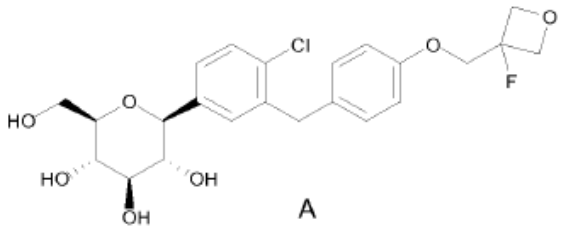


A

2. Un cristal eutéctico del complejo formado por un derivado de glucosa y L-prolina, según se define en la reivindicación 1, en el que un diagrama de difracción de polvos por rayos X del cristal eutéctico muestra picos caracterizados en: 4,339 ± 0,1; 15,294 ± 0,1; 16,804 ± 0,1; 18,335 ± 0,1; 19,274 ± 0,1; 19,982 ± 0,1; 23,218 ± 0,1 y 24,885 ± 0,1, cuando el ángulo de difracción es de 2θ y bajo radiación Cu-Kα1.

3. El cristal eutéctico según la reivindicación 2, en el que un diagrama de difracción de polvos por rayos X del cristal eutéctico muestra picos caracterizados en 4,339 ± 0,1; 11,499 ± 0,1; 12,835 ± 0,1; 13,921 ± 0,1; 15,294 ± 0,1; 16,212 ± 0,1; 16,804 ± 0,1; 17,154 ± 0,1; 18,335 ± 0,1; 19,274 ± 0,1; 19,982 ± 0,1; 22,710 ± 0,1; 23,218 ± 0,1; 24,885 ± 0,1; 27,940 ± 0,1; 29,612 ± 0,1 y 30,313 ± 0,1, cuando el ángulo de difracción es de 2θ y bajo radiación Cu-Kα1.

4. Un método de elaboración para preparar el cristal eutéctico, según se define en la reivindicación 2 o 3, que comprende las siguientes etapas: mezclar una solución que contiene compuesto A con una solución que contiene L-prolina, enfriar y cristalizar;



A

en el que el disolvente de la solución que contiene L-prolina es etanol acuoso al 95 % y en el que el disolvente de la solución que contiene el compuesto A se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetato de etilo, etanol, agua y acetonitrilo.

5. El método de preparación según la reivindicación 4, que comprende, además, filtrar la solución que contiene el compuesto A con una membrana microporosa, y luego mezclar el filtrado con la solución que contiene L-prolina; en el que la membrana microporosa es una membrana de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μm.

6. El método de preparación según la reivindicación 4, en el que la solución que contiene el compuesto A se mezcla con la solución que contiene L-prolina a una temperatura de 30 °C a 80 °C.

7. El método de preparación según la reivindicación 6, en el que la solución que contiene el compuesto A se mezcla con la solución que contiene L-prolina a una temperatura de 55 °C a 65 °C.

8. El método de preparación según la reivindicación 4, en el que la concentración de la solución que contiene el

compuesto A varía de 25 mg/ml a 400 mg/ml; la cantidad de etanol acuoso al 95 % varía de 90 mg/ml a 120 mg/ml con respecto a la masa de L-prolina.

9. El método de preparación según la reivindicación 4, en el que la relación molar de L-prolina al compuesto A es de 1-2; la mezcla se refiere a mezcla por vórtex, mezcla magnética o mezcla por turbulencia; la mezcla dura de 1 a 30 minutos; el enfriamiento consiste en enfriar a la temperatura ambiente; la temperatura ambiente varía de 10 °C a 30 °C.

10. El método de preparación según la reivindicación 4, en el que la velocidad de enfriamiento varía de 1 a 20 °C/h.

11. El método de preparación según la reivindicación 10, en el que la velocidad de enfriamiento varía de 5 a 10 °C/h.

12. El método de preparación según la reivindicación 4, en el que el enfriamiento y la cristalización se llevan a cabo bajo agitación.

13. El uso del cristal eutéctico según se define en la reivindicación 2, para usar en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o síntomas inducidos por el transportador de glucosa dependiente del sodio, SGLT, o en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico.

14. El uso del cristal eutéctico según se define en la reivindicación 13, en el que el uso comprende prevenir la degeneración de la células β pancreáticas o mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células β pancreáticas.

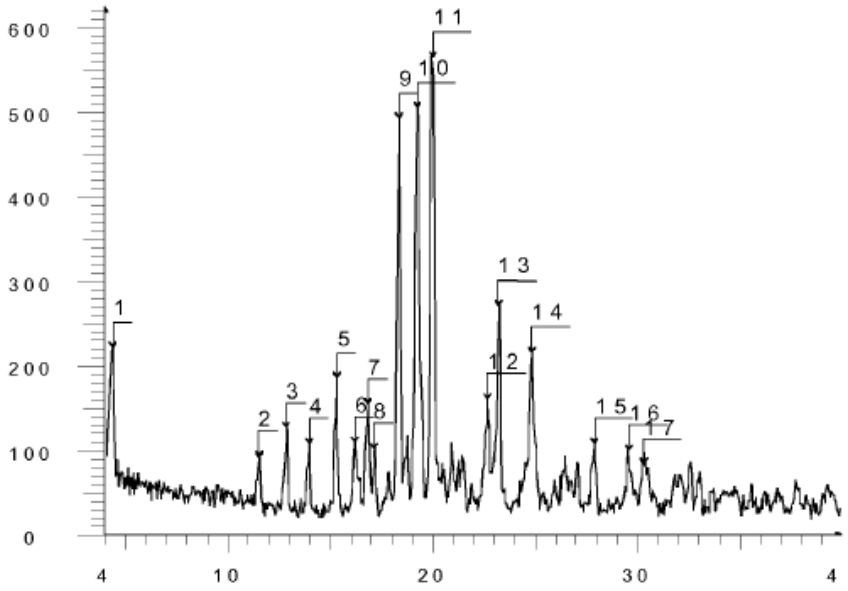


Figura 1

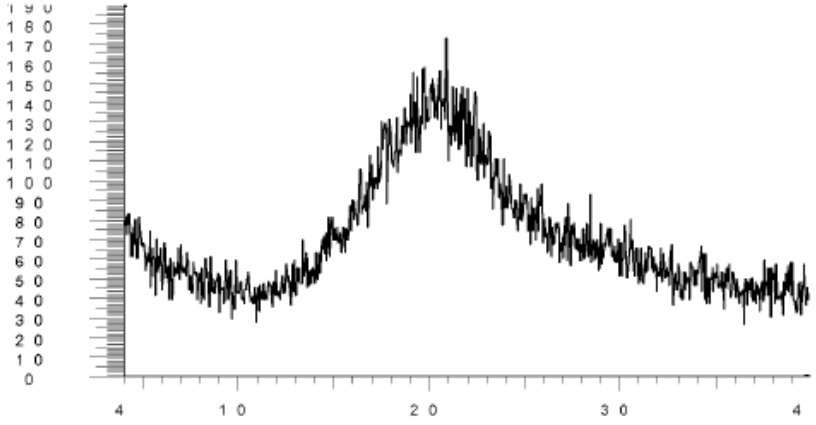


Figura 2

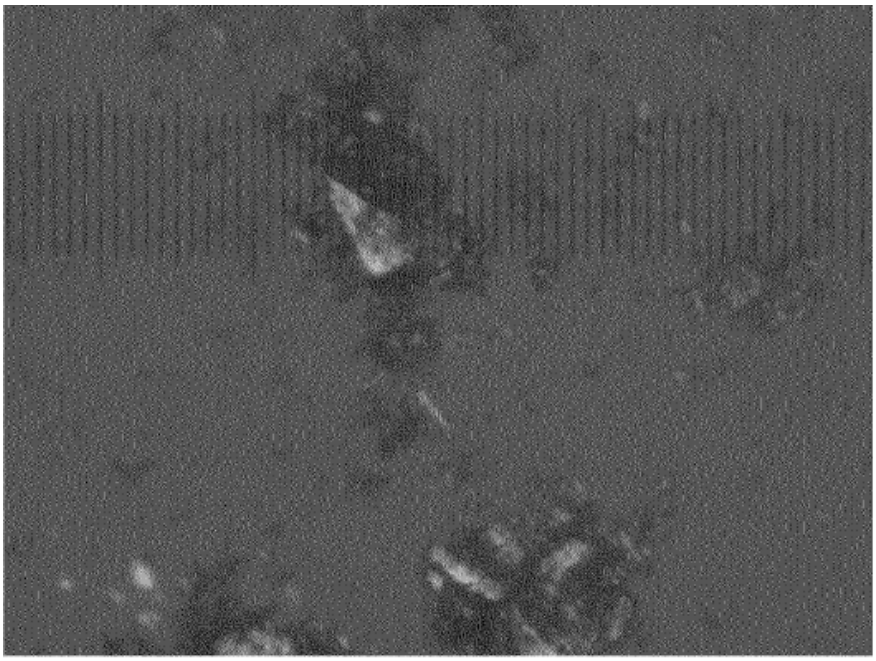


Figura 3

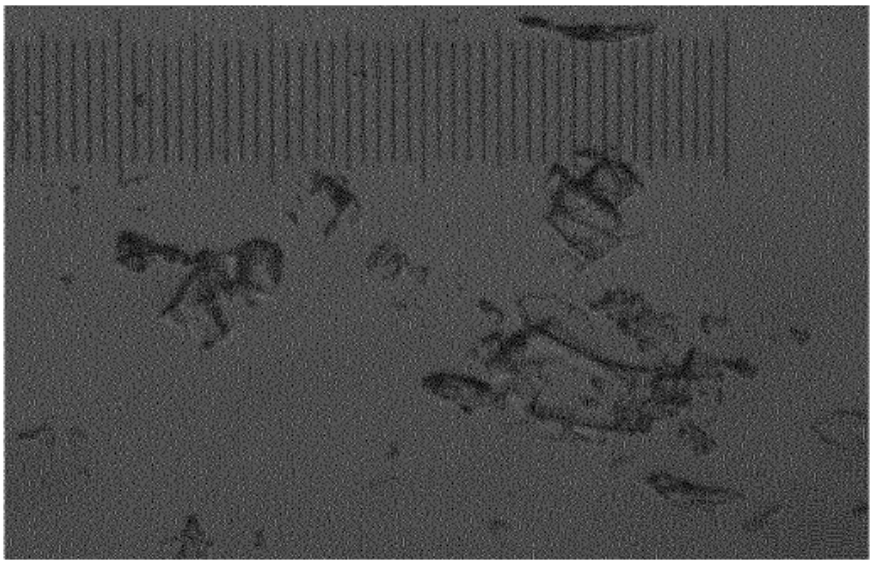


Figura 4

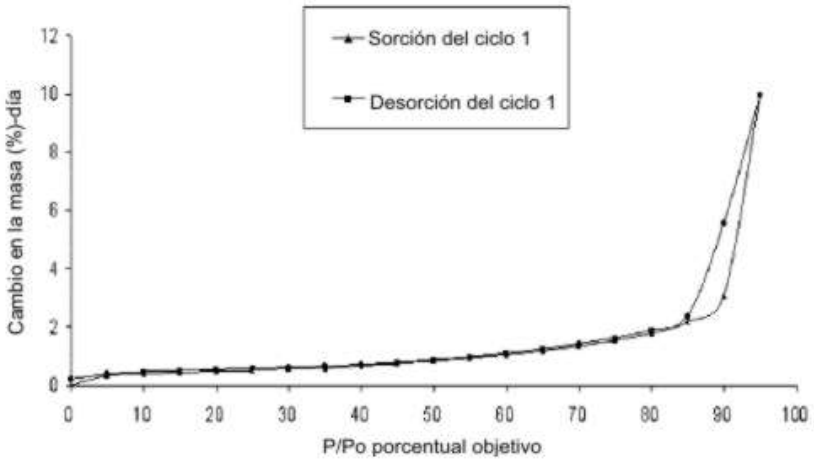


Figura 5

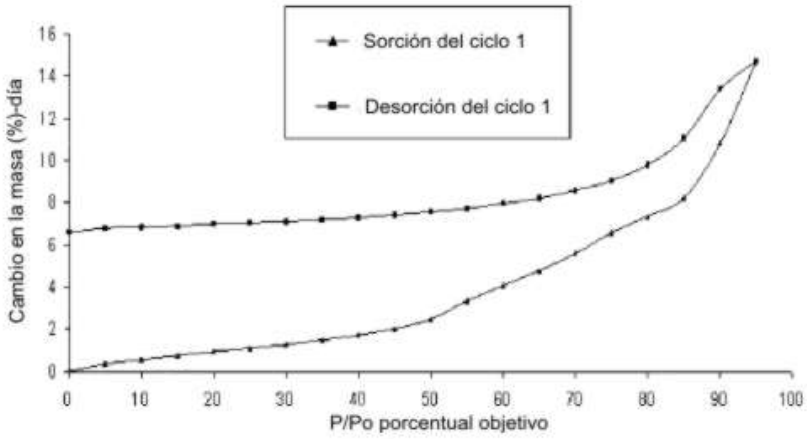


Figura 6