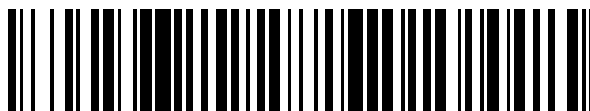


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 059**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2014** **PCT/EP2014/065661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015** **WO15011113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014** **E 14741876 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 3024442**

54 Título: **Formulaciones que contienen dapagliflozina amorfa**

30 Prioridad:

22.07.2013 EP 13177508

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

26.07.2019

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

STARIC, ROK;
BERGLEZ, SANDRA;
GRMAS, JERNEJ;
STANIC LJUBIN, TIJANA;
GRAHEK, ROK y
PETERNEL, LUKA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 721 059 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones que contienen dapagliflozina amorfa

Campo de la invención

- 5 La presente invención pertenece al campo de la industria farmacéutica y se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dapagliflozina amorfa, en particular en forma de dispersiones sólidas y adsorbatos, y un procedimiento de preparación de la misma. Adicionalmente, la invención se refiere al uso de dichas composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipoglicemia.

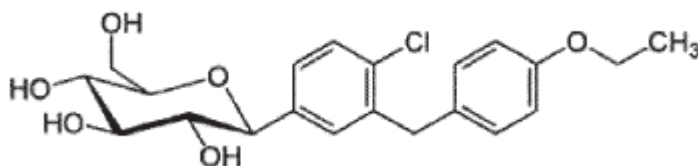
Descripción de la técnica anterior

- 10 La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas en las que una persona tiene un alto nivel de azúcar en la sangre, porque el páncreas no produce suficiente insulina, y/o porque las células no responden a la insulina que se produce. Este alto nivel de azúcar en la sangre produce los síntomas clásicos de poliuria (micción frecuente), polidipsia (aumento de la sed) y polifagia (aumento del hambre). Actualmente, existen tres tipos de diabetes, diabetes tipo 1 (tipo 1), diabetes tipo 2 (tipo 2) y diabetes gestacional. La diabetes gestacional ocurre
- 15 en mujeres embarazadas que desarrollan niveles altos de glucosa en la sangre. La diabetes tipo 1 es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir insulina y, de este modo, la inyección de insulina es necesaria. Finalmente, con la diabetes tipo 2, el cuerpo ya sea resiste los efectos de la insulina o no produce suficiente insulina para mantener un nivel normal de glucosa. De estos tres tipos de diabetes, la diabetes tipo 2 es la forma más común de diabetes, con más de 171 millones de personas en todo el mundo que la padecen.

- 20 Se sabe que el subtipo 2 de las proteínas de transporte de sodio-glucosa (SGLT2) se expresa predominantemente en los túbulos proximales renales. Además, se supone que estas proteínas son el principal transportador que es responsable de al menos el 90% de la reabsorción de glucosa en el riñón.

- Se informa que el ingrediente farmacéutico activo (API) dapagliflozina inhibe SGLT2. Bristol-Myers Squibb (BMS) y AstraZeneca desarrollaron y lanzaron dapagliflozina propanodiol (también denominado Forxiga o
- 25 BMS-512148), un inhibidor de tipo 2 de cotransportador de glucosa de sodio (SGLT-2) activo por vía oral. El producto está indicado en Europa para el tratamiento una vez al día de la diabetes tipo 2, como complemento de la dieta y el ejercicio en combinación con otros medicamentos que disminuyen la glucosa, incluida la insulina, o como una monoterapia en pacientes intolerantes a la metformina. El desarrollo también está en curso para otras indicaciones (como la diabetes tipo 1 y otras afecciones que producen hiperglucemia).

- 30 El compuesto también se designó como "(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)oxano-3,4,5-triol", o como "(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol", representado abajo:



- 35 En el pasado, se han hecho diversos intentos para sintetizar dapagliflozina y preparar formulaciones farmacéuticas de la misma. Por ejemplo, la síntesis de dapagliflozina se describe en el documento WO 03/099836 A1.

- El documento WO 2008/002824 se refiere a formas cristalinas y solvatos de derivados de (1S)-1,5-anhidro-1-C-(3-((fenil)metil)fenil)-D-glucitol y sus complejos con aminoácidos. En particular, describe estructuras cristalinas polimórficas de ácido libre de dapagliflozina, por ejemplo en forma de un hidrato de propilenglicol. El
- 40 documento WO 2008/116179 se refiere a formulaciones farmacéuticas que incluyen hidrato de propilenglicol de dapagliflozina cristalino. El documento WO 2012/163546 describe composiciones farmacéuticas que comprenden dapagliflozina y ciclodextrina, cuyas composiciones están en forma de cuerpos de inclusión. El hidrato de dapagliflozina cristalino y un procedimiento para obtener el mismo se describen en el documento WO 2013/079501.

- 45 Bristol-Myers Squibb (BMS) y AstraZeneca también están desarrollando una combinación de dosis fija de dapagliflozina y metformina para la diabetes tipo 2. Por ejemplo, el documento WO 2011/060256 describe comprimidos de dos capas que contienen dapagliflozina y metformina. El documento WO 2011/060290

describe un procedimiento de preparación de una formulación de liberación inmediata que comprende una combinación de dapagliflozina y metformina.

El documento WO 03/000238 se refiere a adsorbatos de fármacos de baja solubilidad que se han formado mediante la eliminación rápida del solvente. El documento WO 2009/080698 se refiere a una combinación de API poco soluble con soportes sólidos farmacéuticamente aceptables. El documento US 2012/0088774 (también publicado como WO 2010/115886) se refiere a un ingrediente farmacéutico activo (API) que es prácticamente insoluble en agua asociado con un sustrato particulado y/o poroso donde el API se adsorbe en el soporte sólido.

Aunque se conocen varias formas sólidas de dapagliflozina en la técnica, encontrar una forma buena o incluso la óptima con respecto a la biodisponibilidad, la variabilidad entre pacientes y la seguridad sigue siendo un desafío considerable, en particular cuando el compuesto forma muchas formas polimórficas. No todas las formas sólidas de dapagliflozina son igualmente apropiadas con respecto a la estabilidad, propiedades de flujo, compresibilidad y velocidad de disolución. Por ejemplo, las formas amorfas se pueden considerar como líquidos que se han solidificado mediante la eliminación de la energía térmica o un solvente, de una manera que evita la cristalización. La forma amorfa puede tener diferentes solubilidad, estabilidad y comportamiento mecánico que pueden ser explotados por los científicos farmacéuticos. Sin embargo, aunque las formas amorfas a veces son mejor solubles que las formas cristalinas, a menudo no son la forma preferida debido a la actividad del agua y/o razones de estabilidad.

Por lo tanto, no solo sigue siendo un desafío considerable encontrar una forma buena o incluso óptima con respecto a la biodisponibilidad, la variabilidad entre pacientes y la seguridad, sino que también proporciona una buena o incluso la formulación óptima. Por consiguiente, a pesar de los métodos y preparaciones de formulaciones que contienen dapagliflozina descritos anteriormente, existe una necesidad y, de este modo, un objeto de la presente invención para una composición mejorada que contenga dicho ingrediente farmacéuticamente activo (API), en particular con respecto a un perfil de disolución mejorado, uniformidad de contenido mejorada y/o procesabilidad mejorada. Además, existe la necesidad de una composición farmacéutica que comprenda que dicho API que presenta una estabilidad satisfactoria (almacenamiento) mientras que al mismo tiempo se mejora el método de preparación de dicha composición, por ejemplo, en términos de tiempo o esfuerzo, por ejemplo, con respecto al equipo (mecánico) necesario para la preparación, o eductos necesarios. De este modo, también existe la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de dichas formulaciones.

Un objeto de la presente invención era encontrar una composición farmacéutica que comprenda dapagliflozina que presenta una estabilidad química mejorada durante el almacenamiento. Un objeto adicional de la presente invención es encontrar una composición farmacéutica que comprenda dapagliflozina, cuya composición tiene características de estado sólido definidas para el API, en particular evitando la conversión no deseada a cualquier otra forma de estado sólido que tenga lugar durante el procedimiento de formulación. Otro objeto de la presente invención es encontrar una composición farmacéutica que comprenda dapagliflozina, cuya composición tiene características de desintegración mejoradas, en particular después de un almacenamiento prolongado en condiciones que son típicas de los países tropicales. Un objeto adicional de la presente invención es encontrar una composición farmacéutica que comprenda dapagliflozina, composición que sea apropiada para el almacenamiento en un material de empaque con una alta velocidad de transmisión de vapor de humedad.

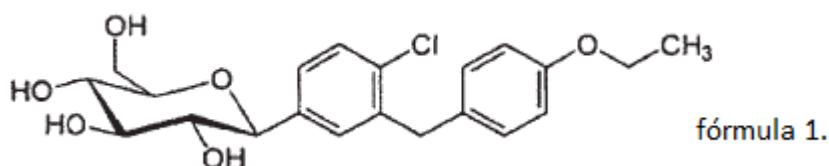
Estos objetos, así como otros, que se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de la presente invención, se alcanzan mediante el objeto de las reivindicaciones independientes. Algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención están definidas por el objeto de las reivindicaciones dependientes.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona los siguientes aspectos, objetos y realizaciones preferidas, que respectivamente tomados solos o en combinación, contribuyen a resolver el objeto de la presente invención:

La presente invención se refiere a los siguientes artículos:

(1) Dispersión sólida amorfa de al menos un polímero apropiado y dapagliflozina ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro- 3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol) de fórmula 1



Según la invención, el término "polímero apropiado" significa un polímero que es apropiado para formar una dispersión sólida amorfa con dapagliflozina.

En una realización preferida, la dispersión sólida es una solución sólida.

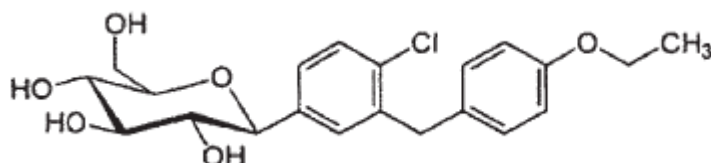
(2) La dispersión sólida según el artículo 1, en la que la dispersión sólida es sustancialmente homogénea.

- 5 (3) La dispersión sólida según el artículo 1 o 2, en la que al menos un polímero se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), ácido poliacrílico (PAA), poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), copovidona, succinato acetato de hipromelosa (AQOAT), poliacrilatos y mezclas de los mismos.

10 En una realización preferida, el al menos un polímero se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en PVP, PVA, HPC y HPMC.

En una realización aún más preferida, el al menos un polímero se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP) y alcohol polivinílico (PVA).

Esta realización se refiere de este modo a una dispersión sólida amorfa de dapagliflozina ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4- etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol) de fórmula 1



fórmula 1,

15 y al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), ácido poliacrílico (PAA), poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), copovidona, succinato acetato de hipromelosa (AQOAT), poliacrilatos y mezclas de los mismos.

20 (4) La dispersión sólida según uno cualquiera de los artículos 1 a 3, en la que la proporción en peso de dapagliflozina y el al menos un polímero es desde 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:1 a 1:10.

En una realización preferida adicional, la proporción en peso de dapagliflozina y el al menos un polímero es aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 o 1:5. En una realización preferida adicional, la proporción en peso de dapagliflozina y el al menos un polímero es aproximadamente 1:2.

25 (5) La dispersión sólida según al menos uno de los artículos 1 a 4, en la que la dapagliflozina es estable en el estado amorfo durante el almacenamiento, opcionalmente en el almacenamiento bajo condiciones de estrés, por ejemplo a 40 °C y 75% de humedad.

30 (6) La dispersión sólida según al menos uno de los artículos 1 a 5, en la que dicha dapagliflozina y dicho polímero no forman un complejo de inclusión, en particular dicho polímero no es un derivado de ciclodextrina o ciclodextrina tal como una ciclodextrina sustituida, en particular dicha dapagliflozina y dicho polímero no forman un complejo de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina o complejo de inclusión de derivado de dapagliflozina-ciclodextrina.

(7) La dispersión sólida según al menos uno de los artículos 1 a 6, en la que dicho polímero comprende cadenas poliméricas que tienen más de 10, más de 100 o más de 1.000 unidades monoméricas.

35 (8) La dispersión sólida según al menos uno de los artículos 1 a 7, en la que dicho polímero no es un polímero cíclico y/o es un polímero lineal o ramificado. Preferiblemente, dicho polímero no es un polímero cíclico. También preferiblemente, dicho polímero es un polímero lineal. También preferiblemente, dicho polímero es un polímero ramificado.

40 (9) La dispersión sólida según al menos uno de los artículos 1 a 6, en la que la dapagliflozina está presente en su forma libre, en particular, la dapagliflozina no está presente en forma de solvatos, hidratos o sales. El término "forma libre" en el sentido de la presente invención indica que la dapagliflozina está presente en su forma pura, por ejemplo, que no hay solvato o hidrato de dapagliflozina presente. Preferiblemente, la dapagliflozina no está en forma de su hidrato de propilenglicol (en particular, (S) -PG (forma SC-3) la, como se define en la tabla 1 del documento WO 2008/002824).

(10) La dispersión sólida según al menos uno de los artículos 1 a 9, en la que la dispersión sólida no contiene porciones cristalinas de dapagliflozina, en particular, no se pueden detectar porciones de dapagliflozina cristalinas por medición de difracción de rayos X en polvo. Preferiblemente, la dispersión sólida no contiene estructuras cristalinas de dapagliflozina, incluidas las estructuras cristalinas definidas en el documento WO 2008/002824.

- 5 (11) La dispersión sólida según cualquiera de los artículos 1 a 10, en forma de gránulos. En otras palabras, los gránulos comprenden dicha dispersión sólida.

Según la invención, el término "gránulo" significa una pequeña partícula compacta de una sustancia (por ejemplo, incluida la forma de polvo).

- 10 (12) La dispersión sólida según el artículo 11, en la que los gránulos comprenden un portador. En otras palabras, los gránulos comprenden o consisten en partículas portadoras con dispersión sólida, en la que la dispersión sólida puede estar en la superficie de las partículas transportadoras y entre ellas.

- 15 (13) La dispersión sólida según el artículo 12, en la que el portador se selecciona del grupo que consiste en polímeros insolubles en agua; sales inorgánicas; azúcares tales como la lactosa; derivados de celulosa y celulosa; almidón; alcoholes de azúcar; óxidos inorgánicos; preferiblemente celulosa, tal como celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®; y azúcares, tal como la lactosa (monohidrato o anhidro).

Tales portadores son conocidos para un experto, y algunos se describen con más detalle en este documento.

- (14) La dispersión sólida según cualquiera de los artículos 1 a 10, en forma de polvo.

La distribución de tamaño de partícula preferida se describe a continuación en este documento.

- 20 (15) La dispersión sólida según el artículo 14, en la que el polvo no comprende partículas portadoras, preferiblemente el polvo no comprende partículas portadoras como se define en el artículo 13.

- 25 (16) Composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida según uno cualquiera de los artículos 1 a 15 y uno o más excipientes farmacéuticos, en la que dichos excipientes se seleccionan del grupo que consiste en rellenos, solventes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, surfactantes, agentes humectantes, agentes formadores de película y materiales de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes, tales como pigmentos de ejemplo.

- (17) Procedimiento de preparación de la dispersión sólida según se define en cualquiera de los artículos 1 a 15, que comprende:

- 30 a) proporcionar una solución de dapagliflozina y al menos un polímero apropiado en un solvente apropiado o mezcla de solventes, en la que el solvente o mezcla de solventes se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en agua, hidrocarburo halogenado, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, éster orgánico o mezclas de los mismos, y se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en etanol, agua, acetona, isopropanol o mezclas de los mismos;

- 35 b) opcionalmente, pulverización o dispersión de la solución de la etapa (a) sobre partículas portadoras como se define en el artículo 13 para formar gránulos, preferiblemente durante el procedimiento de granulación de lecho fluido, baja cizalla, o alta cizalla, y

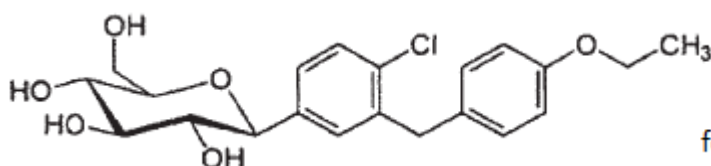
c) evaporación del solvente, en la que la etapa de evaporación se lleva a cabo preferiblemente mediante secado en lecho fluido, secado por pulverización, secado por congelación (liofilización), secado al vacío, secado en bandeja, secado por microondas u otros procedimientos que se conocen para un experto para producir la evaporación de los solventes, resultando así en la formación de dispersión sólida.

- 40 La expresión "solvente apropiado", como se usa en este documento, se refiere a un solvente o mezcla de solventes que puede disolver (sustancialmente completamente) la dapagliflozina y el al menos un polímero apropiado, pero no disuelve, o al menos no completamente, las partículas portadoras.

- 45 Preferiblemente, el polímero apropiado es un polímero lineal soluble en agua y/o el solvente o mezcla de solventes se selecciona del grupo que consiste en agua, hidrocarburo halogenado, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, éster orgánico o mezclas de los mismos, y se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en etanol, agua, acetona, isopropanol, o mezclas de los mismos.

- (18) Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, en la que la dapagliflozina está presente en la composición farmacéutica solo como dapagliflozina amorfa, que comprende:

- a) proporcionar una solución de dapagliflozina de fórmula 1



fórmula 1

y opcionalmente al menos un polímero apropiado en un solvente o mezcla de solventes apropiado, en el que el al menos un polímero se define preferiblemente como en el artículo 17;

5 b) opcionalmente, pulverización o dispersión de la solución de la etapa (a) sobre partículas portadoras como se define en el artículo 13 para formar gránulos, preferiblemente durante el procedimiento de granulación de lecho fluido, baja cizalla, o alta cizalla,

10 c) evaporación del solvente, en el que la etapa de evaporación se lleva a cabo preferiblemente mediante secado en lecho fluido, pulverización, secado por congelación (lío-filización), secado al vacío, secado en bandeja, secado por microondas u otros procedimientos apropiados que se conocen para un experto para producir la evaporación del solvente; y

d) mezcla de la composición obtenida de las etapas b) o c) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 El solvente o mezcla de solventes se puede seleccionar del grupo que consiste en agua, hidrocarburo halogenado, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, éster orgánico o mezclas de los mismos, y se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en agua, etanol, acetona, isopropanol o mezclas de los mismos.

(19) Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, que comprende las etapas de

a) proporcionar una dispersión sólida de la presente invención mediante la aplicación de las etapas definidas en uno de los artículos 17-18, y

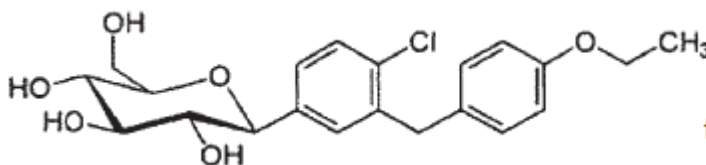
20 b) mezcla de dicha dispersión sólida de la etapa (a) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

La composición farmacéutica se puede usar luego para preparar una forma de dosificación, por ejemplo, comprimiendo la mezcla de la etapa (b) en núcleos de comprimidos y opcionalmente recubriendo dichos núcleos de comprimidos.

25 (20) Solución sólida, composición farmacéutica o gránulos que se pueden obtener mediante u obtenidos por el procedimiento según los artículos 17 a 19.

(21) Dispersión de sólidos según cualquiera de los artículos 1 a 15 o una composición farmacéutica según el artículo 16, en la que la dapagliflozina API es el único API que está presente.

(22) Adsorbato que comprende dapagliflozina ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol) de fórmula 1 adsorbido sobre la superficie de un sustrato



fórmula 1,

30 en la que la dapagliflozina es sustancialmente amorfa y en la que el sustrato se selecciona del grupo que consiste en

(a) un óxido inorgánico;

(b) sal inorgánica insoluble en agua;

(c) polímero insoluble en agua; y

35 (d) un carbón activado.

(23) El adsorbato según el artículo 22, en el que

(i) el óxido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en SiO_2 , TiO_2 , ZnO_2 , ZnO , Al_2O_3 y zeolita, preferiblemente el óxido inorgánico es SiO_2 , y CaCO_3 , $\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_2$

5 (ii) el polímero insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidinona reticulada, acetato ftalato de celulosa reticulada, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa reticulada, celulosa microcristalina, copolímero de polietileno/alcohol polivinílico, copolímero de polietileno/polivinil pirrolidinona, carboximetilcelulosa reticulada, glicolato sódico de almidón y estireno divinilbenceno reticulado, preferiblemente el polímero insoluble en agua es celulosa microcristalina, y/o

(iii) en el que el carbono activado se selecciona del grupo que consiste en poliimidaz, poliarilonitrilo, resinas fenólicas, acetato de celulosa, celulosa regenerada y rayón.

10 (24) El adsorbato según el artículo 22 o 23, en el que el sustrato se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal o ahumado o sílice porosa, y celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina.

(25) El adsorbato según los artículos 22 a 24, en el que la dapagliflozina no está en forma de partículas.

15 La presencia (o ausencia) de partículas de dapagliflozina se puede evaluar mediante cualquier método apropiado que sea conocido para un experto en el arte, por ejemplo mediante imágenes Raman.

20 (26) El adsorbato según cualquiera de los artículos 22 a 25, en el que dicha dapagliflozina está asociada con el sustrato. El sustrato según la presente invención puede ser un sustrato en partículas y/o poroso, lo que significa que este sustrato tiene una superficie externa y/o interna en la que se puede adsorber el API. Esto significa que si el sustrato tiene poros, estos poros se llenan con la dapagliflozina. Adicionalmente, el sustrato según la presente invención no cambia, al menos no esencialmente, su morfología durante y después de la adsorción del API, esto es, la forma física y la estructura externa del adsorbato corresponde, al menos esencialmente, a la forma física y estructura externa del sustrato solo.

25 Los adsorbatos preferidos y los sustratos en partículas y/o porosos preferidos se describen en este documento. La porosidad se puede determinar según la norma DIN EN 623-2, en los que la porosidad es preferiblemente al menos 20%, 30%, 40%, 50% o 60%. También se prefiere, que la porosidad está en el intervalo entre 10-70%, se prefiere más entre 20-70%, incluso se prefiere más entre 30-70% o entre 40-70%.

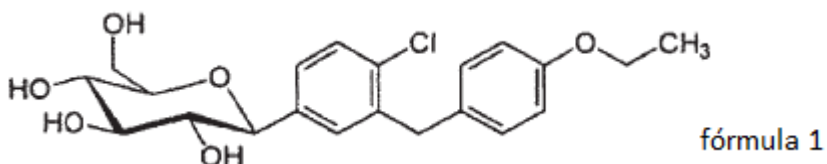
(27) El adsorbato según cualquiera de los artículos 22 a 26, en el que dicha dapagliflozina está presente en su forma libre, en particular, la dapagliflozina no está presente en forma de solvatos, hidratos o sales.

30 (28) El adsorbato según los artículos 22 a 27, en el que el adsorbato no contiene cantidades sustanciales, preferiblemente no contiene cantidades perceptibles de porciones cristalinas de dapagliflozina como por ejemplo, medible en la medición de difracción de rayos X en polvo.

35 (29) El adsorbato según los artículos 22 a 28, en la que la cantidad de dapagliflozina en el adsorbato está en el intervalo de 0.01 a 40% en peso, preferiblemente en el intervalo de 0.1 a 30% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 1 a 30% en peso, e incluso más preferiblemente en el intervalo de 10 a 30% en peso (respectivamente en % en peso con respecto al adsorbato completo).

(30) Procedimiento de preparación de un adsorbato según uno cualquiera de los artículos 22 a 29, que comprende:

a) combinación de una solución de dapagliflozina de fórmula 1



40 en un solvente o mezcla de solventes con un sustrato, en la que el solvente o mezcla de solventes se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en hidrocarburo halogenado, hidrocarburo C5-C9, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, éster orgánico y mezclas de los mismos;

b) eliminación (o evaporación) del solvente o la mezcla de solventes a presión reducida para formar el adsorbato.

45 Una evaporación demasiado rápida del solvente conduce a la formación de, por ejemplo, coprecipitados del

API, que no se adsorberían en el sustrato.

(31) Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende un adsorbato según uno cualquiera de los artículos 22 a 29, que comprende:

- 5 a) proporcionar una mezcla del adsorbato preparado por el procedimiento del artículo 30, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- b) opcionalmente molienda fina y/o tamizado de la mezcla obtenida en la etapa a);
- c) formulación de la mezcla de la etapa a) o b) en una composición farmacéutica por formulación seca.

10 (32) Composición farmacéutica que comprende el adsorbato según uno cualquiera de los artículos 22 a 29 o que se puede obtener mediante el procedimiento según el artículo 30, y uno o más excipientes farmacéuticos, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y surfactantes.

15 (33) Composición farmacéutica según el artículo 32, en la que la cantidad del adsorbato en la composición farmacéutica está en el intervalo de 1 a 95% en peso, preferiblemente en el intervalo de 5 a 90% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 10 a 70% en peso e incluso más preferiblemente en el intervalo de 20 a 50% en peso (respectivamente en % en peso con respecto a la composición farmacéutica completa).

(34) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los artículos anteriores, en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación, preferiblemente una forma de dosificación comprimida, más preferiblemente un comprimido, incluso más preferiblemente un comprimido de liberación inmediata, y/o en la que está presente la dapagliflozina en la composición farmacéutica sola como dapagliflozina amorfa.

20 (35) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los artículos anteriores, en la que la composición farmacéutica se debe administrar a pacientes en un país que tiene un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación del clima Köppen-Geiger.

25 (36) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los artículos anteriores, en la que dicha composición farmacéutica está envasada en un material de empaque que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad de al menos $0.4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, medida según la norma DIN 53122-1, dicho material de empaque se fabrica preferiblemente a partir de polipropileno, poli (cloruro de vinilideno) y/o cloruro de polivinilo o que es un empuje de Al-Al a través del envase-blíster.

30 (37) La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la uniformidad del contenido, indicada en términos de valor de aceptación (AV), preferiblemente como se define en la leyenda de la tabla 2, de dicha composición farmacéutica se envasa en un material de empaque tal como como un blíster que contiene N comprimidos está por debajo de 15, preferiblemente por debajo de 10.

35 (38) La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que, cuando se realiza la prueba de disolución, en un momento de tiempo de 5 minutos más del 80%, preferiblemente se disuelve más del 85% de la dapagliflozina, en la que la prueba de disolución es realiza aplicando los siguientes parámetros: 500 ml de medio de disolución HCl 0.1 M, Aparato 2 y 50 rpm, recipiente de pico, 37 °C.

(39) Solución sólida, adsorbato o composición farmacéutica según uno cualquiera de los artículos anteriores para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipoglicemia, preferiblemente diabetes mellitus tipo II, opcionalmente en pacientes en un país que tiene un área con un clima Af o un Am según la clasificación climática de Köppen-Geiger.

40 Definiciones

45 Cuando el término "que comprende" se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Para los propósitos de la presente invención, el término "que consiste en" se considera que es una realización preferida del término "que comprende". Si en lo sucesivo se define un grupo para comprender al menos un cierto número de realizaciones, también se debe entender que se describe un grupo que opcionalmente consiste solo en estas realizaciones.

Quando se usa un artículo indefinido o definido al referirse a un sustantivo singular, por ejemplo, "un" o "uno", "el", esto incluye un plural de ese sustantivo a menos que se indique específicamente algo más.

50 Los términos "aproximadamente" o "sustancialmente" en el contexto de la presente invención indican un intervalo de precisión que el experto en el arte entenderá para garantizar el efecto técnico de la característica en cuestión. El término por lo general indica una desviación del valor numérico indicado de $\pm 10\%$, y preferiblemente del $\pm 5\%$.

Adicionalmente, los términos primero, segundo, tercero y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Se debe entender que los términos usados de esta manera son intercambiables en circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en este documento son capaces de funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en este documento.

El término "forma de dosificación sólida oral" como se usa en este documento indica preparaciones sólidas (por ejemplo, comprimidos) para administración oral, cada una de las cuales contiene una dosis única de uno o más principios activos.

En el contexto de la presente invención, el término "tasa de disolución" se refiere al porcentaje (% en peso) de dapagliflozina en una composición farmacéutica que se disuelve después de un número definido de minutos si la composición que contiene dapagliflozina se somete a condiciones de disolución usando un aparato USP 2 con una velocidad de agitación de 50 rpm y una temperatura de prueba de 37 °C con un medio de disolución de 500 ml de una solución de HCl 0.1 M, en el recipiente de pico. Alternativamente, cuando se indique, se usó un medio de disolución de 500 ml de una solución reguladora de fosfato a pH 6.8.

En el contexto de la presente invención, el término "dapagliflozina amorfa" indica que la dapagliflozina está presente en la composición (por ejemplo, dispersión sólida, adsorbato o composición farmacéutica) de la presente invención en un estado sustancialmente amorfo. "Sustancialmente" amorfo indica que el 90%, preferiblemente el 95% o el 97%, más preferiblemente toda la dapagliflozina que está presente en la solución sólida, en el adsorbato o en la composición farmacéutica es amorfa. En otras palabras, una composición de dapagliflozina "amorfa" indica una composición que contiene dapagliflozina, que no contiene cantidades sustanciales, preferiblemente no contiene cantidades perceptibles, de porciones cristalinas de dapagliflozina como por ejemplo, medible en análisis de difracción de rayos X en polvo. Para evaluar si la composición que contiene dapagliflozina según la presente invención comprende solo dapagliflozina amorfa, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la composición que contiene dapagliflozina se compara con el patrón de difracción de rayos X de una composición de placebo, esto es, la composición sin dapagliflozina. Si los patrones respectivos de composición que contiene dapagliflozina y composición de placebo se corresponden entre sí, la dapagliflozina está presente solo en forma amorfa.

En el sentido de la presente invención, el término "dispersión sólida" (o "solución sólida") indica un estado en el que la mayoría de la dapagliflozina, preferiblemente el 90%, el 95% o la totalidad de la dapagliflozina de la dispersión sólida, se dispersa homogéneamente molecularmente en una matriz de polímero sólido. La dapagliflozina API no está presente en forma de complejos de inclusión de un polímero y API. De este modo, el polímero apropiado y usado para la matriz es un polímero que no proporciona cavidades moleculares en las que está atrapada la dapagliflozina. Esto es contrario a los complejos de polímeros-API en los que el API está atrapado o intercalado en cavidades moleculares de polímeros que proporcionan tales cavidades.

Por consiguiente, en el contexto de la presente invención, el término "dispersión sólida", preferiblemente una solución sólida, se refiere a una dispersión molecular en la que el API (ingrediente farmacéutico activo) y las moléculas de polímero se dispersan de manera uniforme pero irregular de una manera no ordenada. En otras palabras, en una dispersión sólida, los dos componentes (polímero y API) forman un sistema homogéneo de una fase, donde el tamaño de partícula del API en la dispersión sólida se reduce a su tamaño molecular. En una realización preferida, en la dispersión sólida según la presente invención, no se pueden detectar enlaces químicos entre el API y el polímero. Para llegar a dicha dispersión sólida, preferiblemente una solución sólida, se requiere tener una cantidad sustancial de API (en el contexto de la presente invención, el API es dapagliflozina) disuelta en un solvente apropiado al menos en un momento dado durante la preparación de dicha dispersión sólida. Solo si este requisito previo se cumple, se puede generar una dispersión sólida en el sentido de la presente invención. Una "cantidad sustancial" de API significa que al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, y más preferiblemente al menos el 95% del API se disuelven en un solvente apropiado. En una realización preferida adicional, el API completa se disuelve cuando se prepara la dispersión sólida.

Para caracterizar la naturaleza física de las dispersiones sólidas, técnicas tales como análisis térmico (tales como curva de enfriamiento, deshielo fundido, termo microscópico y métodos de DTA), difracción de rayos X, métodos microscópicos, métodos espectroscópicos, velocidad de disolución y se pueden usar métodos termodinámicos. También es posible usar dos (o incluso más) de los métodos enumerados anteriormente para obtener una imagen completa del sistema de dispersión de sólidos, si es necesario.

En una realización preferida de la presente invención, la dispersión sólida es una solución sólida.

Contrariamente a la dispersión sólida de la presente invención, el término "complejo de inclusión" indica una disposición ordenada de moléculas de API dentro de cavidades de polímeros cíclicos. En los complejos de inclusión, existe esencialmente una proporción 1:1 de polímeros cíclicos: moléculas API, con enlaces químicos detectables entre la molécula API y el polímero cíclico. Esto contrasta con la dispersión sólida según la presente invención, donde la cantidad de polímero es mucho mayor que la cantidad de API.

La expresión "adsorbato", como se usa en este documento, especifica que el API se distribuye, preferiblemente de manera uniforme, y preferiblemente homogéneamente, en la superficie interna y/o externa del sustrato particulado. La distribución del API en la superficie de un portador o sustrato (por ejemplo, dentro de celulosa microcristalina) se puede analizar, por ejemplo, mediante imágenes Raman. El API de la presente invención se distribuye preferiblemente de manera homogénea dentro del material compuesto con el portador (tal como celulosa microcristalina) en una capa, teniendo esta capa preferiblemente un espesor de aproximadamente 1 μm a 50 μm , o, por ejemplo, en el caso de, por ejemplo, celulosa microcristalina, de aproximadamente 5 μm a 15 μm .

En el sentido de la presente invención, la expresión "adsorbida sobre la superficie de un sustrato" indica que API (en este documento: dapagliflozina) se deposita en la superficie interna y/o externa de un sustrato apropiado, en la que el API está en su forma libre, y no se forman partículas API en el sustrato. Además, el API no está presente en forma de solvatos, hidratos o sales.

En el sentido de la presente invención, el término "sustrato" se refiere a un soporte sólido sobre el que se puede aplicar una solución de dapagliflozina. La aplicación se puede llevar a cabo, por ejemplo, eliminando y/o evaporando lentamente el solvente o la mezcla de solventes.

En el contexto de la presente invención, el término "estabilidad química" significa que la suma de todos los productos de degradación derivados de la dapagliflozina es inferior al 2 por ciento, preferiblemente inferior al 0.5% de la cantidad total de dapagliflozina después del almacenamiento en condiciones definidas. El análisis y detección de productos de degradación se realiza por HPLC. El término "estabilidad química" también puede significar "estabilidad polimórfica". En el contexto de la presente invención, el término "estabilidad polimórfica" significa que la dapagliflozina no se convierte en una forma cristalina, según lo determinado por XRPD.

La detección de otras formas polimórficas de dapagliflozina o de dapagliflozina amorfa se puede realizar mediante mediciones de XRPD.

En el contexto de la presente invención, la presencia de dapagliflozina amorfa se determina mediante XRPD. La ausencia de partículas cristalinas de (o en) una muestra determinada se puede determinar al someter la muestra a XRD y al comparar la muestra con un placebo.

En el contexto de la presente invención, el término "almacenamiento en condiciones de estrés" significa que las muestras se expusieron en una atmósfera abierta a una temperatura elevada de 40 °C y condiciones de alta humedad del 65% de humedad relativa durante 21 días (hasta 1 mes o 3 meses). El aumento del producto o productos de degradación en almacenamiento bajo condiciones de estrés en comparación con el estado inicial se evaluó para determinar las propiedades de estabilidad.

En el contexto de la presente invención, el término "almacenamiento en condiciones aceleradas" significa que las muestras se expusieron en un recipiente no permeable a una temperatura elevada de 40 °C y condiciones de alta humedad del 75% de humedad relativa de acuerdo con la guía ICH, durante un periodo hasta 3 meses. Se evaluó el aumento del producto o productos de degradación en el almacenamiento bajo condiciones aceleradas en comparación con el estado inicial para determinar las propiedades de estabilidad.

La clasificación de Köppen-Geiger es uno de los sistemas de clasificación climática más usados. Combina las temperaturas y las precipitaciones promedio anuales y mensuales, y la estacionalidad de las precipitaciones en un área. Ejemplos de países que tienen un área con un clima Af son Brasil, Indonesia, México, Puerto Rico, Zaire, por nombrar solo algunos. Ejemplos de países que tienen un área con un clima Am son Brasil, Indonesia, México, Cuba, Estados Unidos, Zaire, India, China, Birma, por nombrar solo algunos.

La distribución del tamaño de partícula se puede describir usando cuantiles, por ejemplo, D5%, D10%, D50%, D90%, D95% y D98%. Como se usa en este documento, "distribución de tamaño de partícula" significa la distribución de tamaño de volumen acumulado de diámetros esféricos equivalentes según lo determinado por el método de difracción láser.

(Por ejemplo, en un Malvern Mastersizer). Los métodos para determinar la distribución del tamaño de partícula son conocidos para los expertos, por ejemplo, las mediciones incluyen la dispersión del material medido en no solvente (mediante mezcla o ultrasonido).

En el contexto de la presente invención, "ligeramente higroscópico" significa que una sustancia probada muestra un aumento de masa de como máximo el 2%, pero al menos el 0.2% cuando se analiza mediante el ensayo de higroscopicidad y se utilizan las condiciones ambientales según 5.11. de la European Pharmacopoeia 7.0.

En el contexto de la presente invención, "no higroscópico" significa que una sustancia probada muestra un aumento de masa de como máximo el 0.2% cuando se analiza mediante el ensayo de higroscopicidad y usa las condiciones ambientales según 5.11. de la European Pharmacopoeia 7.0.

En el contexto de la presente invención, un "portador" en el sentido de la presente invención también se denomina en este documento "partículas de un portador" o "partículas portadoras".

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describe ahora con más detalle mediante realizaciones preferidas y ejemplos, que, sin embargo, se presentan con fines ilustrativos solamente y no se deben entender como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna manera.

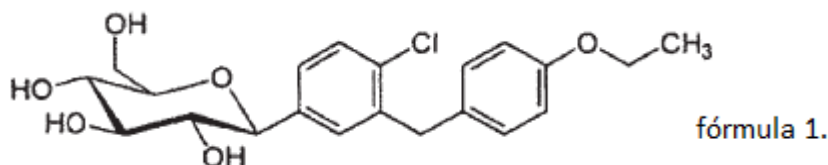
La dapagliflozina amorfa pura tiene una baja temperatura de transición vítrea (alrededor de 40 °C). Además, es higroscópico, lo que significa que absorbe alrededor del 6% de agua a 80% de humedad relativa del aire (RH). La sorción y desorción durante el primer ciclo presentan histéresis. La desorción es incompleta, y alrededor del 3% del agua se absorbe irreversiblemente durante el primer ciclo, resultando así en el cambio de consistencia de polvo a semisólido. Estas propiedades, esto es, la baja temperatura de transición vítrea y la higroscopicidad, tienen un impacto negativo en la procesabilidad de la dapagliflozina, junto con una influencia negativa en propiedades importantes de composiciones farmacéuticas que comprenden dapagliflozina que contribuyen al efecto terapéutico deseado, tal como la uniformidad del contenido, la estabilidad de almacenamiento o perfil de disolución. Otras formas de dapagliflozina, por ejemplo, hidrato de propilenglicol de dapagliflozina es solo ligeramente higroscópico, ya que absorbe solo alrededor del 0.8% de agua a 80% de RH.

Como puede verse en el ejemplo 1, proporcionar formas de dosificación que contengan dapagliflozina en su forma libre y que tenga un perfil de disolución muy bueno es más exigente que, por ejemplo, cuando se usa solvato de dapagliflozina, tal como la forma de solvato de propilenglicol, por ejemplo, descrito en el documento WO 2008/002824 o el documento WO 2008/116179.

Se encontró sorprendentemente que la dapagliflozina que está presente en la forma amorfa en formulaciones farmacéuticas según la presente invención, en particular composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida o adsorbato según la presente invención, puede proporcionar un rendimiento mejorado general, por ejemplo, con respecto a la procesabilidad, la uniformidad del contenido, la estabilidad (de almacenamiento) y/o el perfil de disolución en comparación con los productos obtenidos por las técnicas de fabricación de la técnica anterior.

Adicionalmente, se encontró sorprendentemente que cuando la dapagliflozina se disolvía en un solvente junto con un polímero apropiado y la solución obtenida se pulverizaba sobre polvos circulantes en un aparato de lecho fluido, en particular cuando se usaba un portador excipiente no activo (esto es, libre de principio activo), la disolución se mejoró sorprendentemente en comparación con las técnicas comunes de preparación de la técnica anterior. También se encontró sorprendentemente que cuando se preparaba dapagliflozina como adsorbato en un sustrato inerte y luego se mezclaba con excipientes, la disolución se mejoraba sorprendentemente y se lograban mayores propiedades de manejo del polvo.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a una dispersión sólida amorfa, preferiblemente una solución sólida, de al menos un polímero apropiado y dapagliflozina ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol) de fórmula 1



La dapagliflozina API no está presente en forma de complejos de inclusión de polímero de matriz y API. De este modo, el polímero usado para la matriz es un polímero que no proporciona cavidades moleculares en las que está atrapada la dapagliflozina. Esto es contrario a los complejos de polímeros de API en los que el API está atrapado o intercalado en cavidades moleculares de polímeros que proporcionan tales cavidades.

Cualquier método apropiado que sea conocido para un experto en el arte se puede usar para identificar polímeros apropiados.

En una realización preferida, la dispersión sólida de la presente invención es sustancialmente homogénea.

El al menos un polímero apropiado que está presente en la dispersión sólida se puede seleccionar del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), ácido poliacrílico (PAA), poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), copovidona, succinato acetato de hipromelosa (AQOAT), poliacrilatos y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el al menos un polímero se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en PVP, PVA, HPC y HPMC.

En una realización aún más preferida, el al menos un polímero se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP) y alcohol polivinílico (PVA).

- 5 En una realización adicional de la dispersión sólida de la presente invención, la proporción en peso de dapagliflozina y al menos un polímero puede ser de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:1 a 1:10. En una realización preferida, la proporción en peso de dapagliflozina y el al menos un polímero es aproximadamente 1:2. La proporción en peso de los dos componentes depende del tamaño final de la forma de dosificación.

- 10 Preferiblemente, la dapagliflozina comprendida en la dispersión sólida descrita anteriormente es estable en estado amorfo tras el almacenamiento, opcionalmente durante el almacenamiento en condiciones de estrés y aceleradas, por ejemplo a 40 °C y 75% de humedad durante 1 mes, 2 meses o 3 meses, en la que la suma de impurezas determinada por HPLC permanece por debajo de 0.10 o incluso 0.05.

- 15 Además, se prefiere que en la dispersión sólida según la presente invención, la dapagliflozina y el polímero apropiado descrito anteriormente no formen un complejo de inclusión. En una realización preferida, dicho polímero no es un derivado de ciclodextrina o ciclodextrina tal como una ciclodextrina sustituida, preferiblemente dicha dapagliflozina y dicho polímero no forman un complejo de inclusión de dapagliflozina-ciclodextrina o complejo de inclusión de dapagliflozina-derivado de ciclodextrina.

- 20 Evitando la formación de, por ejemplo, complejos de inclusión u otras soluciones que comprenden dapagliflozina que no son la dispersión sólida según la presente invención, sino que al aplicar dispersiones sólidas según la presente invención, un procedimiento mejorado, por ejemplo, en cuanto a tiempo y costes se puede alcanzar. Esto se debe a que los excipientes y/o las técnicas de procedimiento que de otro modo se requerirían no son necesarias. Además, composiciones farmacéuticas, por ejemplo, se pueden fabricar formas de dosificación tales como comprimidos o cápsulas, que presentan propiedades de disolución mejoradas, uniformidad de contenido y propiedades de almacenamiento apropiadas tales como estabilidad cuando se comparan con formas de dosificación farmacéuticas que se han preparado convencionalmente.

- 25 El polímero usado para preparar dispersiones sólidas de la presente invención puede comprender cadenas poliméricas que tienen más de 10, más de 100, o más de 1.000 unidades de monómero. Además, el polímero preferiblemente no tiene más de 50.000 unidades monoméricas, y/o tiene un peso molecular promedio de al menos 1.000 o al menos 10.000 Dalton, pero no más de 3.000.000 Dalton. Preferiblemente, dicho polímero no es un polímero cíclico y/o es un polímero lineal o ramificado. En una realización preferida, el polímero usado para preparar dispersiones sólidas de la presente invención comprende cadenas poliméricas que tienen entre 10, 100 o 1.000 unidades monoméricas y 50.000 unidades monoméricas. En una realización preferida adicional, el polímero usado para preparar dispersiones sólidas de la presente invención comprende cadenas poliméricas que tienen entre 100 unidades monoméricas y 10.000, 25.000 o 50.000 unidades monoméricas. En una realización preferida adicional, el polímero usado para preparar dispersiones sólidas de la presente invención tiene un peso molecular promedio de entre 1.000, 10.000 o 100.000 Dalton y 3.000.000 Dalton. En una realización preferida adicional, el polímero usado para preparar dispersiones sólidas de la presente invención tiene un peso molecular promedio de entre 10.000 Dalton y 250.000, 500.000, 1.000.000, 2.000.000 o 3.000.000 Dalton.

- 30 Según la presente invención, la dapagliflozina está presente en la dispersión sólida, preferiblemente en su forma libre. En particular, la dapagliflozina no está presente en forma de solvatos, hidratos o sales. La dapagliflozina también se usa preferiblemente en su forma libre para preparar las dispersiones sólidas de la invención. En contraste con las formulaciones de la técnica anterior que contienen dapagliflozina no en su forma libre (pura), pero que por ejemplo contienen dapagliflozina e hidrato de propilenglicol, en este documento se describen formulaciones de dapagliflozina pura. El uso de dapagliflozina en su forma libre puede mejorar el procedimiento de producción, por ejemplo, con respecto al tiempo de producción, el rendimiento de producción y los costes, por ejemplo, Reduciendo el número de etapas de producción. Por ejemplo, el procedimiento según la presente invención no requiere la preparación de hidrato de solvato de propilenglicol de dapagliflozina.

- 35 Además, se prefiere que la dispersión sólida no contenga porciones cristalinas que podrían asociarse con dapagliflozina cristalina, en particular, no se pueden detectar porciones cristalinas mediante la medición de difracción de rayos X en polvo, esto es, no se pueden asignar picos a Se observan dapagliflozinas cristalinas. Las formas cristalinas de dapagliflozina y sus picos característicos de XRPD son conocidos por los expertos, por ejemplo, del documento WO 2008/002824

- 40 En una realización adicional, también es posible que la dispersión sólida se aplique a un portador, también denominado en este documento "partículas de un portador" o "partículas portadoras". Dicho portador se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en polímeros insolubles en agua; sales inorgánicas; azúcares; derivados de celulosa y celulosa; almidón; alcoholes de azúcar; óxidos inorgánicos; preferiblemente celulosa, tal como celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®; y azúcares, tales como la lactosa (monohidrato o anhidro).

Preferiblemente, el portador es insoluble en agua. Si la dispersión sólida se aplica a partículas portadoras, se pueden formar gránulos. La distribución de tamaño de partícula preferida de dichas partículas se describe en otra parte en este documento. Preferiblemente, la dispersión sólida se aplica sobre las partículas portadoras pulverizando o dispersando la solución de dapagliflozina y al menos un polímero apropiado en un solvente o mezcla de solventes apropiados como se describe en este documento sobre dichas partículas portadoras. Al pulverizar o dispersar dicha solución, se lleva a cabo un procedimiento de granulación. Este procedimiento de granulación es preferiblemente un procedimiento de granulación de lecho fluido, alta cizalladura o baja cizalladura.

De este modo, la invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una dispersión sólida según la presente invención, que comprende

a) proporcionar una solución de dapagliflozina y al menos un polímero apropiado en un solvente apropiado o mezcla de solventes, en la que el solvente o mezcla de solventes se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en agua, hidrocarburo halogenado, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, éster orgánico o mezclas de los mismos, y se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en etanol, agua, acetona, isopropanol o mezclas de los mismos;

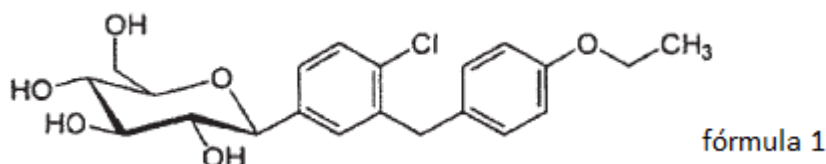
b) pulverizar o dispersar opcionalmente la solución de la etapa (a) sobre partículas portadoras como se define en el artículo 13 para formar gránulos, preferiblemente durante el procedimiento de granulación de lecho fluido, baja cizalla, o alta cizalla,

c) evaporación o eliminación del solvente, en la que la etapa de evaporación se lleva a cabo preferiblemente mediante secado de lecho fluido, secado por pulverización, secado por congelación (liofilización), secado al vacío, secado en bandeja, secado por microondas u otros procedimientos que se conocen para un experto en el arte para dar lugar a la evaporación del solvente, resultando así en la formación de una dispersión sólida.

Como se describió anteriormente, si se lleva a cabo la etapa b), se obtienen gránulos. Si la etapa b) no se lleva a cabo, lo que significa que la dispersión sólida no se aplica sobre las partículas portadoras, entonces el solvente se elimina (o evapora), resultando de este modo en un polvo.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, en el que la dapagliflozina está presente en la composición farmacéutica sola como dapagliflozina amorfa, que comprende:

a) proporcionar una solución de dapagliflozina de fórmula 1



y opcionalmente al menos un polímero apropiado en un solvente o mezcla de solventes apropiado, en el que el al menos un polímero se selecciona como se describe en este documento;

b) pulverizar o dispersar opcionalmente la solución de la etapa (a) sobre partículas portadoras como se define en el artículo 13 para formar gránulos, preferiblemente durante el procedimiento de granulación de lecho fluido, baja cizalla, o alta cizalla,

c) evaporación o eliminación del solvente, en la que la etapa de evaporación o eliminación se lleva a cabo preferiblemente mediante secado en lecho fluido, procedimiento de pulverización, secado por congelación (liofilización), secado al vacío, secado en bandeja, secado por microondas u otros procedimientos apropiados que son conocidos para un experto para dar lugar a la evaporación del solvente; y

d) mezcla de la composición obtenida de las etapas b) o c) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, la etapa de evaporación o eliminación del solvente se lleva a cabo en un secador de lecho fluido usando condiciones apropiadas que son conocidas para el experto en el arte.

La evaporación del solvente se puede realizar simultáneamente pulverizando/dispersando la solución sobre excipientes (secador de lecho fluido) o posteriormente (primero dispersando la solución sobre excipientes en

alto cizallamiento y después secando-eliminando el solvente en lecho fluido, vacío, bandeja secadora, microondas etc.

- 5 El procedimiento de secado de lecho fluido, secado por pulverización, secado por congelación, secado por vacío, secado por bandeja, secado por microondas, y procedimiento de mezcla que se denominan en este documento son procedimientos que son bien conocidos para el experto en el arte y de este modo, se puede llevar a cabo por un experto siguiendo las directrices apropiadas.

- 10 Los procedimientos de secado por pulverización se pueden realizar, por ejemplo, en granuladores de lecho fluido, tales como los granuladores por pulverización superiores o las máquinas de secado por pulverización. La granulación de alto cizallamiento se puede realizar, por ejemplo, en granuladores de alto cizallamiento, tales como Gral 10, y la granulación en lecho fluido se puede realizar, por ejemplo, en un granulador de lecho fluido Glatt GPCG, usando condiciones apropiadas. Por ejemplo, la granulación en lecho fluido se puede llevar a cabo usando las siguientes condiciones: temperatura del aire de entrada: 30-80 °C; tasa de pulverización: 5-50 g/min. La mezcla de alto cizallamiento se puede llevar a cabo usando las siguientes condiciones: velocidad de mezcla: 200-500 RPM; tiempo de mezcla: 1-10 min.

- 15 Para proporcionar la solución de dapagliflozina y el al menos un polímero en un solvente apropiado (etapa a), se pueden usar métodos apropiados que son conocidos para el experto en el arte. Por ejemplo, el polímero se puede disolver en un solvente o mezcla de solventes apropiado, y la dapagliflozina también se disuelve en este solvente o mezcla de solventes. El orden de estas etapas también se puede invertir.

- 20 El solvente o mezcla de solventes se puede seleccionar del grupo que consiste en agua, hidrocarburo halogenado, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, éster orgánico o mezclas de los mismos, y se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en etanol, agua, acetona, isopropanol o mezclas de los mismos.

- 25 El polímero apropiado puede ser un polímero lineal soluble en agua, y/o el solvente o mezcla de solventes se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en agua, hidrocarburo halogenado, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, orgánico éster o mezclas de los mismos, y se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en etanol, agua, acetona, isopropanol o mezclas de los mismos.

El procedimiento de secado por pulverización, secado y mezcla son procedimientos que son bien conocidos para un experto en el arte y pueden ser realizados por un experto siguiendo las directrices conocidas apropiadas tales como the "Encyclopedia of pharmaceutical technology".

- 30 En una realización adicional, se puede aplicar un procedimiento de fusión en caliente apropiado (extrusión por fusión en caliente) que es conocido para un experto para proporcionar una dispersión sólida: La dapagliflozina y el al menos un polímero se calientan y se mezclan entre sí. Los procedimientos de fusión en caliente son conocidos para un experto y, por ejemplo, se llevan a cabo en una extrusora de fusión en caliente según el siguiente protocolo: el polímero y el API se mezclan previamente y se introducen en la extrusora. En esta extrusora, el material se calienta hasta que se ablanda y luego se extruye a través de una matriz. Posteriormente, el producto extruido obtenido se enfría y se corta o se muele. Se debe observar que este procedimiento de extrusión por fusión en caliente en la etapa a) se puede llevar a cabo no solo cuando se preparan los gránulos, sino también, por ejemplo, cuando se prepara la dispersión sólida o la composición farmacéutica como se describe en otra parte de este documento.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende las etapas de

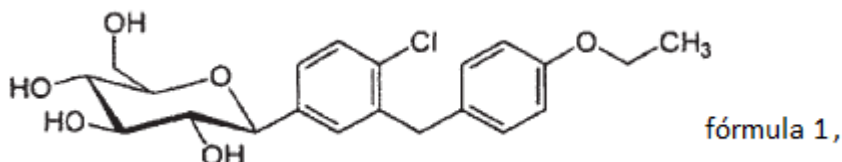
- 40 a) proporcionar una dispersión sólida de la presente invención aplicando las etapas definidas anteriormente, y
b) mezcla de dicha dispersión sólida de la etapa (a) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica se puede usar entonces para preparar una forma de dosificación, por ejemplo, comprimiendo la mezcla de la etapa (b) en núcleos de comprimidos y opcionalmente recubriendo dichos núcleos de comprimidos.

- 45 La presente invención también se refiere a una dispersión sólida, gránulos o composición farmacéutica obtenible mediante el procedimiento descrito en este documento. Preferiblemente, no hay API más presente que se sepa que se use para tratar la diabetes de tipo II. En una realización preferida adicional, en la dispersión sólida, gránulo o composición farmacéutica descrita en este documento, la dapagliflozina es el único API que está presente. De este modo, la etapa b) de los procedimientos descritos anteriormente se lleva a cabo preferiblemente en ausencia de otros ingredientes farmacéuticamente activos que se sabe que se usan en el tratamiento de la diabetes tipo II, tal como la metformina, más preferida, la etapa b) se lleva a cabo en ausencia de cualquier otro API. En otras palabras, en una realización preferida, la dapagliflozina es el único API que está presente en la dispersión sólida, gránulos, adsorbatos y/o composiciones farmacéuticas según la presente invención.

Los gránulos, las composiciones farmacéuticas y las dispersiones sólidas que se obtienen o se pueden obtener según un procedimiento de la presente invención presentan propiedades mejoradas tales como una uniformidad de contenido mejorada cuando se comparan con las propiedades respectivas (por ejemplo, uniformidad de contenido) de gránulos, composiciones farmacéuticas y dispersiones sólidas que se han preparado según métodos convencionales. La uniformidad del contenido se puede determinar según cualquier método apropiado que sea conocido para un experto, por ejemplo, según the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.40.

La presente invención también se refiere a un adsorbato que comprende dapagliflozina ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4- etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol) de fórmula 1 adsorbido sobre la superficie de un sustrato



en la que la dapagliflozina es sustancialmente amorfa y en la que el sustrato se selecciona del grupo que consiste en

- (a) un óxido inorgánico;
- (b) sal inorgánica insoluble en agua;
- (c) polímero insoluble en agua; y
- (d) un carbón activado.

en la que se prefieren (a), (b) y (c).

Se ha encontrado sorprendentemente que el adsorbato según la presente invención proporciona que la dapagliflozina API que tiene una buena solubilidad en agua (aproximadamente 1 mg/ml) presenta una buena procesabilidad cuando está en forma de adsorbatos. Preferiblemente, en el adsorbato, la dapagliflozina no está presente en forma de partículas.

El óxido inorgánico se puede seleccionar del grupo que consiste en SiO_2 , TiO_2 , ZnO_2 , ZnO , Al_2O_3 y zeolita, y/o en la que el polímero insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, ftalato de acetato de celulosa reticulada, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa reticulada, celulosa microcristalina, copolímero de polietileno/alcohol polivinílico, copolímero de polietileno/polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa reticulada, almidón glicolato de sodio, y estireno divinil benceno reticulado y/o en la que el carbón activado se selecciona del grupo que consiste en poliimidas, poliarilonitrilo, resinas fenólicas, acetato de celulosa, celulosa regenerada y rayón. Preferiblemente, el sustrato se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o ahumado o sílice porosa; copolímeros, tales como copolímero de polietileno/alcohol polivinílico, copolímero de polietileno/polivinilpirrolidona; y celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina.

Preferiblemente, la dapagliflozina es estable en el estado amorfo en el almacenamiento, opcionalmente en el almacenamiento en condiciones de estrés. Una prueba apropiada para determinar la estabilidad se describe en otra parte de este documento con respecto a las dispersiones sólidas de la invención.

En el adsorbato, dicha dapagliflozina se puede asociar con el sustrato, y esencialmente el API completo, preferiblemente todo el API, está presente en forma amorfa.

También se prefiere que el sustrato tenga un área de superficie BET alta. Un experto en el arte sabe qué el área de superficie BET es "alta", respectivamente, en función de las áreas de superficie BET que puede tener el sustrato respectivo. Por ejemplo, el área de superficie BET es de al menos $1 \text{ m}^2/\text{g}$, preferiblemente en un intervalo de 1 a $1000 \text{ m}^2/\text{g}$. La determinación del área de superficie BET del sustrato se puede llevar a cabo según el método como se describe en el artículo: J. Am. Chem. Soc. 60, 309 (1938). Adicionalmente, los sustratos con las superficies BET definidas pueden tener una porosidad como se define a continuación. Por ejemplo, la porosidad del sustrato puede ser al menos 20%, 30%, 40%, 50% o 60%. También, la porosidad puede estar en el intervalo entre 10-70%, o entre 20-70%, o entre 30-70% o entre 40-70%. El término "porosidad", como se usa en este documento, se refiere a la porosidad de poro abierto, que se puede determinar usando el método mencionado anteriormente. Los poros abiertos del sustrato serán por lo general accesibles al solvente que contiene el API durante el procedimiento para la preparación de los adsorbatos.

El adsorbato obtenido según la presente invención se puede analizar, por ejemplo, mediante SEM (aumento, por ejemplo, 100 veces a 10000 veces) o imágenes Raman.

- 5 En una realización preferida, esencialmente toda la dapagliflozina está presente en el adsorbato en forma amorfa. El sustrato según la presente invención puede ser un sustrato en partículas y/o poroso, lo que significa que este sustrato tiene una superficie externa y/o interna en la que se puede adsorber el API. Adicionalmente, el sustrato según la presente invención no cambia esencialmente su morfología durante la adsorción del API.

La porosidad se puede determinar según la norma DIN EN 623-2, en la que la porosidad puede ser al menos 20%, 30%, 40%, 50% o 60%. También, la porosidad puede estar en el intervalo entre 10-70%, o entre 20-70%, o entre 30-70%, o entre 40-70%.

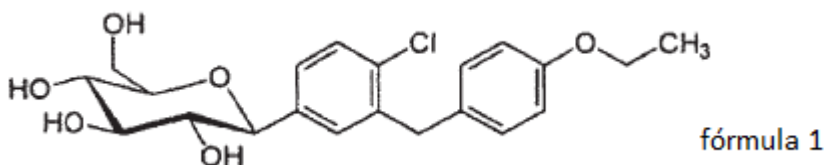
- 10 Como en la dispersión sólida, dicha dapagliflozina en el adsorbato está presente preferiblemente en su forma libre, en particular, la dapagliflozina no está presente en forma de solvatos, hidratos o sales.

Preferiblemente, el adsorbato no contiene porciones cristalinas, en particular, no se pueden detectar porciones cristalinas por medición de difracción de rayos X en polvo.

- 15 La cantidad de dapagliflozina en el adsorbato puede estar en el intervalo de 0.01 a 40% en peso, preferiblemente en el intervalo de 0.1 a 30% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 1 a 30% en peso, e incluso más preferiblemente en el intervalo de 1 a 20% en peso (respectivamente en % en peso con respecto al adsorbato completo).

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un adsorbato descrito en este documento, que comprende:

- 20 a) combinación de una solución de dapagliflozina de fórmula 1



en un solvente o mezcla de solventes con un sustrato, en la que el solvente o mezcla de solventes se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en hidrocarburo halogenado, hidrocarburo C5-C9, alcohol C1-C4, cetona C3-C6, éter orgánico, éster orgánico y mezclas de los mismos;

- 25 b) eliminación (o evaporación) del solvente o la mezcla de solventes a presión reducida para formar el adsorbato.

- El solvente se puede eliminar usando cualquier método conocido. Preferiblemente, el solvente se elimina por filtración o evaporación o por una combinación de evaporación y filtración, más preferiblemente el solvente se elimina por evaporación. También preferiblemente, la evaporación o evaporación y filtración se llevan a cabo de tal manera que el solvente se evapora o se evapora y se filtra lentamente, adecuadamente durante un período (período de evaporación) de al menos 30 minutos, prefiriéndose además al menos 50 o 60 minutos. El tiempo máximo de eliminación del solvente es de 2 horas. En el contexto de la presente invención, el "período de evaporación" corresponde al tiempo que se requiere para evaporar al menos el 80%, se prefiere además al menos el 90%, se prefiere además al menos el 95% del solvente. En otras palabras, el período de evaporación se determina midiendo el tiempo durante el cual, por ejemplo, al menos el 80% del solvente se evapora. La eliminación lenta del solvente tiene el beneficio de que las etapas de procedimiento no económicas, complejas y laboriosas, que de otro modo serían necesarias para lograr una eliminación rápida, no son necesarias. Adicionalmente, la eliminación lenta del solvente conduce a la formación de un adsorbato estable que tiene propiedades mejoradas, por ejemplo, con respecto a la estabilidad y solubilidad del API. Ese es el procedimiento descrito que permite la formación equilibrada de fuerzas asociativas entre la sustancia API y la superficie del material del sustrato para proporcionar una estabilidad API mejorada, mientras que más tarde, cuando se pone en solución acuosa, permite lograr una disociación mejorada y relativamente rápida de la anterior. fuerzas mencionadas. Si la evaporación/eliminación del solvente se lleva a cabo demasiado rápido, la formación de, por ejemplo, se producen coprecipitaciones del API, que no se adsorberían en el sustrato.

- 45 La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un adsorbato descrito en este documento, que comprende:

a) proporcionar una mezcla del adsorbato, en la que el adsorbato se ha preparado como se describe en otra

parte en este documento, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

b) opcionalmente molienda fina y/o tamizado de la mezcla obtenida en la etapa a);

c) formulación de la mezcla de la etapa a) o b) en una composición farmacéutica por formulación seca.

5 La molienda fina y el tamizado son métodos que son bien conocidos para el experto en el arte. Se puede usar cualquier método apropiado de molienda fina o tamizado.

Lo mismo es cierto para la formulación seca de la mezcla en una composición farmacéutica.

10 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el adsorbato descrito en este documento u obtenible mediante el procedimiento descrito en este documento, y uno o más excipientes farmacéuticos, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y surfactantes.

La cantidad del adsorbato en la composición farmacéutica puede estar en el intervalo de 1 a 95% en peso, preferiblemente en el intervalo de 5 a 90% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 10 a 70% en peso e incluso más preferiblemente en el intervalo de 20 a 50% en peso (respectivamente en % en peso con respecto a la composición farmacéutica completa).

15 La composición farmacéutica según la presente invención, y preferiblemente el comprimido de liberación inmediata de la presente invención, comprende al menos un excipiente. En general, no hay restricciones específicas con respecto a la naturaleza química de estos excipientes, siempre que el excipiente o la mezcla de excipientes comprendidos en la forma de dosificación sólida oral es/sea farmacéuticamente aceptable. Un
20 excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad eficaz de dapagliflozina amorfa, de modo que cualquier efecto secundario atribuible al excipiente no vicia los efectos beneficiosos de la dapagliflozina amorfa. Por lo tanto, según la presente invención, los excipientes son, por ejemplo, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, rellenos, plastificantes, agentes surfactantes y humectantes, agentes formadores de película y materiales de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes, tales como pigmentos
25 de ejemplo. También se pueden usar otros excipientes conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas.

30 Los rellenos se pueden seleccionar del grupo que consiste en diferentes grados de almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón pregelatinizado, almidón completamente pregelatinizado; derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada; alcoholes de azúcar tales como manitol, eritritol, sorbitol, xilitol; monosacáridos como la glucosa; oligosacáridos como la sacarosa y la lactosa, tales como la lactosa monohidrato, la lactosa anhidra, la lactosa pulverizada o la lactosa anhidra; sales de calcio, tales como hidrogenofosfato de calcio; de manera particularmente preferida, los rellenos se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa monohidrato, lactosa pulverizada y lactosa anhidra.

35 Los desintegrantes se pueden seleccionar del grupo que consiste en carmelosa de calcio, carboximetilestaño de sodio, croscarmelosa de sodio (sal de celulosa carboximetiléter de sodio, reticulada), almidón, almidón modificado tal como almidón pregelatinizado, derivados del almidón tales como almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y auxiliares desintegrantes tales como metasilicato de magnesio-aluminio y resinas de intercambio iónico como la polacrilina potásica; los desintegrantes
40 particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en glicolato de sodio de almidón, croscarmelosa de sodio y crospovidona.

Los lubricantes se pueden seleccionar del grupo que consiste en ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio; los lubricantes particularmente preferidos son el estearato de magnesio y el estearil fumarato de sodio.

45 Los aglutinantes se pueden seleccionar del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (Povidona), alcohol de polivinilo, copolímeros de vinilpirrolidona con otros vinilderivados (Copolividona), hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acacia en polvo, gelatina, goma guar, carbómero tal como carbopol, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado.

Los diluyentes pueden corresponder a los rellenos enumerados anteriormente.

50 Los deslizantes se pueden seleccionar del grupo que consiste en sílice coloidal, sílice coloidal hidrófoba y trisilicato de magnesio, tal como talco; los deslizantes preferidos particularmente, se seleccionan del grupo que consiste en sílice coloidal y sílice coloidal hidrófoba.

Los edulcorantes apropiados se pueden seleccionar del grupo que consiste en aspartamo, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia, taumatina y similares.

Preferiblemente, los excipientes son celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa pulverizada, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio.

Los agentes formadores de película y los materiales de recubrimiento apropiados según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC), hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, laca, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo tal como Kollidon® VA64 BASF, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico con trimetilamoniometilacrilato, copolímeros de ácido dimetilaminometacrílico y ésteres de ácido metacrílico neutro, polímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, copolímeros de ácido acrílico etiléster y ácido metacrílico ácido metil éster y copolímeros de ácido acrílico y metil éster del ácido acrílico.

Los plastificantes apropiados según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, ftalato de dietilo y glicerol. Se da preferencia al polietilenglicol. Los agentes colorantes apropiados según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, pigmentos, pigmentos inorgánicos, FD&C Rojo No. 3, FD&C Rojo No. 20, FD&C Amarillo No. 6, FD&C Azul No. 2, D&C Verde No. 5, D&C Naranja No. 5, D&C Rojo No. 8, caramelo, rojo de óxido férrico, amarillo de óxido férrico y dióxido de titanio.

Los excipientes apropiados usados comúnmente más que se pueden usar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes acidificantes tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico y ácido nítrico; agentes alcalinizantes tales como solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina; adsorbentes tales como celulosa en polvo y carbón activado; estabilizantes y antioxidantes tales como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxisisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfato de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico y metabisulfato de sodio; materiales aglutinantes tales como polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno; agentes reguladores tales como metafosfato de potasio, fosfato dipotásico, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro e hidratos de citrato de sodio; agentes de encapsulación tales como gelatina, almidón y derivados de celulosa; saborizantes, agentes enmascarantes y olores tales como aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina; humectantes tales como glicerol, propilenglicol y sorbitol; edulcorantes tales como aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa; antiadherentes tales como estearato de magnesio y talco; excipientes de compresión directa tales como fosfato de calcio dibásico, lactosa y celulosa microcristalina; agentes de pulido de comprimidos tales como la cera de carnauba y la cera blanca.

El experto apreciará que, dependiendo del contexto de la formulación y la concentración, un excipiente particular puede cumplir varias funciones e incluso a veces diferentes. Por ejemplo, la celulosa microcristalina es una celulosa hidrolizada particular, que se puede usar como relleno, aglutinante y/o material desintegrante en la producción de comprimidos, dependiendo del contexto de la formulación y la concentración. Se hace referencia a la literatura sobre excipientes farmacéuticos y formulaciones farmacéuticas, tales como the Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013, Bauer, Frömming and Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 9. Auflage (2012) o, con un enfoque particular en la producción de comprimidos, Augsburger and Stephen, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition, Volume 2, Informa Health- care (2008). Por lo tanto, el experto apreciará que términos como "desintegrante", "aglutinante", "lubricante", "relleno", "plastificante", "surfactante", "agente humectante", "agente formador de película", "material de recubrimiento", "edulcorante", "agente aromatizante" y "agente colorante" son definiciones principalmente funcionales y que la caracterización estructural proporcionada anteriormente se proporciona para permitir más fácilmente la identificación de excipientes apropiados.

La forma de dosificación sólida oral de la presente invención es preferiblemente una forma de dosificación comprimida o no comprimida. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención es un gránulo, una cápsula, por ejemplo, una cápsula rellena de gránulos, una bolsita, una pella, una gragea, un comprimido para deshacer en la boca, un comprimido medicinal, una pastilla o un comprimido, tal como un comprimido no recubierto, un comprimido recubierto, un comprimido efervescente, un comprimido soluble, un comprimido dispersable, un comprimido bucodispersable, un comprimido para usar en la boca, un comprimido masticable o un producto extruido. Preferiblemente, la dimensión más larga de un comprimido oval o redondo o de una cápsula es como máximo aproximadamente 35 mm.

Según una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación comprimida. Más preferiblemente, la composición farmacéutica es un comprimido. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo volúmenes uniformes de partículas o agregados de partículas, preferiblemente producidos

por métodos de granulación. En la fabricación de tales comprimidos, se toman medios para garantizar que poseen una resistencia mecánica apropiada para evitar que se desmoronen o rompan en la manipulación o el procesamiento posterior. El procedimiento de proporcionar comprimidos es bien conocido para los expertos. Más preferiblemente, la composición farmacéutica es un comprimido de liberación inmediata. También más preferiblemente, la dapagliflozina está presente en la composición farmacéutica en forma amorfa pura.

Según esta realización, la forma de dosificación, preferiblemente comprimido, de la presente invención comprende preferiblemente al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en rellenos, desintegrantes, lubricantes y surfactantes. Más preferiblemente, la forma de dosificación de la presente invención comprende al menos un relleno y al menos un desintegrante y al menos un lubricante y al menos un surfactante. Incluso más preferiblemente, el comprimido comprende al menos una carga, preferiblemente celulosa microcristalina en una cantidad desde 40% a 95% en peso, al menos un desintegrante, preferiblemente croscarmelosa de sodio, en una cantidad desde 2% a 10% en peso, al menos un aglutinante, preferiblemente povidona, al menos un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, en una cantidad desde 0.5% a 5% en peso, y al menos un surfactante, tal como NaLS, en cada caso en relación con el peso total del comprimido.

El comprimido de la presente invención contiene usualmente aproximadamente 1 - aproximadamente 10% en peso de la dapagliflozina basada en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferiblemente, el contenido respectivo es 4 a aproximadamente 8%.

Una velocidad de disolución preferida del comprimido según esta realización de la presente invención es al menos el 50% en 15 min. Preferiblemente, la velocidad de disolución es al menos 90% en 50 min, más preferiblemente al menos 50% en 15 min y al menos 90% en 50 min, y en particular al menos 80% en 15 min y al menos 90% en 40 min.

Según una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un comprimido como se especifica en el ejemplo 1, 2, 3 o 4. En cuanto a esta realización especialmente preferida de la presente invención, se encontró que dichos comprimidos, por ejemplo, presentan una uniformidad de contenido mejorada y/o propiedades de disolución mejoradas en comparación con los comprimidos de la técnica anterior.

La composición farmacéutica se puede administrar a pacientes en un país que tiene un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger.

La clasificación de Köppen-Geiger es uno de los sistemas de clasificación climática más usados. Combina las temperaturas y las precipitaciones promedio anuales y mensuales, y la estacionalidad de las precipitaciones en un área. Ejemplos de países que tienen un área con un clima Af son Brasil, Indonesia, México, Puerto Rico, Zaire, por nombrar solo algunos. Ejemplos de países que tienen un área con un clima Am son Brasil, Indonesia, México, Cuba, Estados Unidos, Zaire, India, China, Birma, por nombrar solo algunos.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a la composición farmacéutica, por ejemplo, la forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, de la presente invención para uso en el tratamiento de diabetes de tipo II, en el que dicha composición farmacéutica, por ejemplo, la forma de dosificación oral, por ejemplo, el comprimido se debe administrar a pacientes en un país que tenga un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger. Además, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica, por ejemplo, la forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, de la presente invención para uso en el tratamiento de diabetes de tipo II, en el que la composición farmacéutica, por ejemplo, la forma de dosificación oral, por ejemplo, el comprimido se debe administrar a pacientes en un país que tenga un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación del clima de Köppen-Geiger, y en la que la composición farmacéutica, por ejemplo, la forma de dosificación oral, se empaqueta en un material de empaque que tiene una velocidad de transmisión de vapor de al menos $0.4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, preferiblemente de al menos $1 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, más preferiblemente de al menos $2 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, medido según la norma DIN 53122-1.

La presente invención también se refiere a dapagliflozina amorfa para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con hipoglicemia, tal como diabetes de tipo II, en la que la composición farmacéutica, por ejemplo, la forma de dosificación oral, por ejemplo, el comprimido, opcionalmente, se administrará a pacientes en un país que tenga un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger. La presente invención también se refiere a la dapagliflozina amorfa para la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo, forma de dosificación, cuya composición farmacéutica, por ejemplo, forma de dosificación, se empaqueta en un material de empaque que tiene una velocidad de transmisión de vapor de al menos $0.4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, preferiblemente de al menos $1 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, más preferiblemente de al menos $2 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, según la norma DIN 53122-1. Las formas de dosificación preferidas en esta realización son formas de dosificación sólidas orales, por ejemplo, comprimidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de dapagliflozina amorfa para la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo, una forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, un comprimido, que tiene una estabilidad química aumentada después del envasado en una película de polipropileno y almacenamiento en la

oscuridad a 40 °C a una humedad relativa del 75% durante un período de al menos 14 días, en comparación con una composición farmacéutica empaquetada y almacenada de manera idéntica, por ejemplo, forma de dosificación sólida oral que comprende, en lugar de hidrato de dapagliflozina S-propilenglicol, dapagliflozina amorfa.

- 5 A partir de esto, la composición farmacéutica se puede envasar en un material de empaque que tiene una velocidad de transmisión de vapor de humedad de al menos 0.4 g m⁻² d⁻¹ según se mide según la norma DIN 53122-1, prefiriéndose dicho material de empaque de polipropileno, poli (cloruro de vinilo) y/o cloruro de polivinilo.

Además, la invención también se refiere a una dispersión sólida, adsorbato, gránulo o composición farmacéutica descrita en este documento para uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II, opcionalmente en pacientes en un país que tiene un área con un clima Af o Am Según la clasificación climática de Köppen-Geiger.

10 Descripción de las figuras

La figura 1 muestra la disolución de dapagliflozina en comprimidos de 5 mg.

La figura 2 muestra la disolución de dapagliflozina a partir de comprimidos de 5 mg: variabilidad entre el conjunto de resultados.

La figura 3 muestra una imagen SEM (2000 aumentos) de celulosa microcristalina Avicel PH101

- 15 La figura 4 muestra una imagen SEM (2000 aumentos) de un adsorbato en celulosa microcristalina Avicel PH101, en la que no se pueden observar partículas de dapagliflozina. La medición BET muestra una disminución significativa en el área de superficie específica: 0,12 m²/g (adsorbato) en comparación con 1,1 m²/g (MCC puro). Esto indica que la capa superficial de MCC podría cargarse con dapagliflozina y, en consecuencia, su porosidad y área de superficie específica disminuyeron.

- 20 La figura 5 muestra una imagen SEM (2000 aumentos) de dióxido de silicio Syloid AI-1.

La figura 6 muestra una imagen SEM (2000 aumentos) de un adsorbato sobre dióxido de silicio Syloid AI-1, en la que no se pueden observar partículas de dapagliflozina. La medición BET muestra una disminución significativa en el área de superficie específica: 24 m²/g en comparación con 750 m²/g (Syloid puro). Esto indica que los poros de Syloid podrían estar cargados y llenos de dapagliflozina y, en consecuencia, el área de superficie específica disminuyó.

- 25

Además, los difractogramas de XRP de los comprimidos según la presente invención solo muestran picos de placebo, confirmando de este modo que solo está presente dapagliflozina amorfa en las muestras de comprimidos.

Ejemplos

La dapagliflozina amorfa se proporcionó según los métodos descritos en el documento WO 2004/063209.

- 30 Tabla 1: Solubilidad en equilibrio de dapagliflozina e hidrato de solvato de propilenglicol de dapagliflozina (24 horas a 37 °C)

Medio	Solubilidad (mg/mL)		Termino descriptivo	pH de suspensión después de 24 horas de prueba	
	dapagliflozina amorfa	hidrato de solvato de propilenglicol de dapagliflozina		dapagliflozina amorfa	hidrato de solvato de propilenglicol de dapagliflozina
pH 1.2	1.2	1.7	ligeramente soluble	1,2	1,3
pH 3.0	1.1	/	ligeramente soluble	2,9	/

pH 4.5	1.2	/	ligeramente soluble	4,5	/
pH 6.8	1.2	1.7	ligeramente soluble	6,7	6,8
pH 7.4	0.7	/	Muy ligeramente soluble	7,2	/
agua	1.2	1.8	ligeramente soluble	7,4	3,2

La tabla anterior proporciona una comparación de las propiedades de la dapagliflozina y el hidrato de solvato de propilenglicol de dapagliflozina. Como se puede derivar de dicha tabla, el hidrato de solvato de propilenglicol de dapagliflozina tiene propiedades de disolución superiores y, por lo tanto, parece representar la forma más apropiada de dapagliflozina para formular formas de dosificación. En otras palabras, es más exigente proporcionar formas de dosificación que contengan dapagliflozina amorfa y que tengan un perfil de disolución muy bueno.

Adicionalmente, la dapagliflozina amorfa pura tiene una baja temperatura de transición vítrea (alrededor de 40 °C). Además, es higroscópico, lo que significa que absorbe alrededor del 6% de agua a 80% de humedad relativa del aire (RH). La sorción y desorción durante el primer ciclo presentan histéresis. La desorción es incompleta, y alrededor del 3% del agua se absorbe irreversiblemente durante el primer ciclo, lo que resulta en el cambio de consistencia de polvo a semisólido. Estas propiedades, esto es, la baja temperatura de transición vítrea y la higroscopicidad, tienen un impacto negativo en la procesabilidad de la dapagliflozina, junto con una influencia negativa en propiedades importantes de composiciones farmacéuticas que comprenden dapagliflozina que contribuyen al efecto terapéutico deseado, tales como la uniformidad del contenido, la estabilidad de almacenamiento, o perfil de disolución. Otras formas de dapagliflozina, por ejemplo, el hidrato de propilenglicol de dapagliflozina es solo ligeramente higroscópico, ya que absorbe solo alrededor del 0.8% de agua a 80% de RH.

Ejemplo 1:

Composición del comprimido:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Dapagliflozina	5.00
Celulosa microcristalina	114.20
Hipromelosa	3.00
Croscarmelosa de sodio	6.50
Estearato de magnesio	1.30
Masa total (mg)	130.00

Procedimiento de fabricación:

La dapagliflozina se disuelve en una cantidad apropiada de etanol. La celulosa microcristalina, la hipromelosa y la croscarmelosa de sodio se mezclan previamente en un granulador de alto cizallamiento. La solución de dapagliflozina se pulveriza sobre dicha mezcla de polvo durante la mezcla para obtener un granulado húmedo. El granulado se seca en un procesador de lecho fluido, se tamiza, se mezcla con estearato de magnesio y se comprime en forma comprimidos.

Ejemplo 2:

Composición del comprimido:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Dapagliflozina	5.00
Alcohol polivinílico	10.00
Celulosa microcristalina	103.00
Croscarmelosa de sodio	10.00
Estearato de magnesio	2.00
Masa total (mg)	130.00

Procedimiento de fabricación:

- 5 El alcohol polivinílico se disuelve en una cantidad apropiada de etanol/acetona/agua. La dapagliflozina se disuelve en una solución de alcohol polivinílico etanol. La solución preparada se pulveriza sobre celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio en un aparato de lecho fluido. Una vez finalizada la pulverización, el polvo se seca y se tamiza. El polvo obtenido que contiene una dispersión sólida se mezcla con estearato de magnesio y se comprime en forma comprimidos.

10 **Ejemplo 3:**

Composición del comprimido:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Dapagliflozina	5.00
Povidona	10.00
Celulosa microcristalina	103.00
Croscarmelosa de sodio	10.00
Estearato de magnesio	2.00
Masa total (mg)	130.00

Procedimiento de fabricación:

- 15 La povidona se disuelve en una cantidad apropiada de etanol/acetona/agua. La dapagliflozina se disuelve en dicha solución de povidona. La solución preparada se pulveriza sobre celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio en aparato de lecho fluido. Una vez finalizada la pulverización, el polvo se seca y se tamiza. El polvo obtenido que contiene una dispersión sólida se mezcla con estearato de magnesio y se comprime en forma comprimidos.

Ejemplo 4:

Composición de adsorbato:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Dapagliflozina	5.00
Celulosa microcristalina	133.00

Masa total (mg)	138.00
-----------------	--------

Procedimiento de fabricación:

- 5 Se disolvieron 5 g de dapagliflozina en una mezcla de 200 ml de tert-butil metil éter, 400 ml de cloroformo y 400 ml de hexano. Se añadieron 532 g de Avicel PH 101 a la solución y se agitó. Los solventes se eliminaron lentamente a presión reducida durante un período de una hora. Los solventes se eliminaron más a 50 °C y 10 mbar durante 8 horas.

Composición del comprimido:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Adsorbato de dapagliflozina	138.00
Celulosa microcristalina	50.00
Croscarmelosa de sodio	10.00
Estearato de magnesio	2.00
Masa total (mg)	200.00

Procedimiento de fabricación:

- 10 El adsorbato de dapagliflozina, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio se mezclan y se tamizan. Se añade estearato de magnesio y la mezcla se mezcla.

La mezcla final preparada se comprime en forma comprimidos.

Ejemplo comparativo 1:

Composición del comprimido:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Dapagliflozina	5.00
Celulosa microcristalina	117.20
Croscarmelosa de sodio	6.50
Estearato de magnesio	1.30
Masa total (mg)	130.00

- 15
- Procedimiento de fabricación:
- La dapagliflozina, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio se mezclan y se tamizan. Se añade estearato de magnesio y la mezcla se mezcla.

La mezcla final preparada se comprime en forma comprimidos.

- 20 **Ejemplo comparativo 2:**

Composición del comprimido:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Dapagliflozina	5.00
Celulosa microcristalina	114.20
Hipromelosa	3.00
Croscarmelosa de sodio	6.50
Estearato de magnesio	1.30
Masa total (mg)	130.00

Procedimiento de fabricación:

- 5 Las dapagliflozina, la celulosa microcristalina, la hipromelosa y la croscarmelosa de sodio se mezclan previamente en un granulador de alto cizallamiento. El etanol se pulveriza sobre la mezcla de polvo durante la mezcla para obtener un granulado húmedo.

El granulado se seca en un procesador de lecho fluido, se tamiza, se mezcla con estearato de magnesio y se comprime en forma comprimidos.

Ejemplo comparativo 3:

10

Composición del comprimido:

Sustancia	Cantidad por comprimido (mg)
Dapagliflozina	5.00
Celulosa microcristalina	88.500
Lactosa monohidrato	25.000
Crospovidona	7.500
Sílice coloidal anhidra	2.500
Estearato de magnesio	1.50
Masa total (mg)	130.00

Procedimiento de fabricación:

- 15 La dapagliflozina, la celulosa microcristalina, la lactosa monohidrato, la crospovidona y la sílice coloidal anhidra Se mezclan y se tamizan. Se añade estearato de magnesio y la mezcla se mezcla. La mezcla final preparada se comprime en forma comprimidos.

Tabla 2: Determinación de ensayo de dapagliflozina en comprimido individual (Uniformidad de contenido)

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Comprimido 1	96.7	104.7	105.7	98.5	112.4	101.7
Comprimido 2	95.6	102.5	107.2	98.9	108.1	89.9

ES 2 721 059 T3

Comprimido 3	96.4	104.8	108.7	97.5	99.8	84.2
Comprimido 4	96.1	104.9	106.0	96.0	97.7	94.1
Comprimido 5	96.9	102.7	106.2	96.6	93.0	92.5
Comprimido 6	96.8	104.7	105.5	99.0	110.1	87.3
Comprimido 7	100.2	103.8	108.1	99.4	106.5	86.8
Comprimido 8	97.3	105.0	107.9	98.7	92.4	84.0
Comprimido 9	95.8	103.4	105.7	98.6	109.4	89.0
Comprimido 10	98.0	103.6	104.9	101.5	113.6	88.2
Promedio	97.0	104.0	106.6	98.5	104.3	89.8
RSD	1.3	0.9	1.2	1.6	7.6	5.9
AV¹	4.6	4.8	8.2	3.7	21.9	21.4

¹El valor de aceptación (AV) es una medida calculada generalmente aplicada para la evaluación de la uniformidad del contenido. El cálculo general de AV se basa en un criterio compuesto de diferencia de contenido medio de valor objetivo (más comúnmente 100%) y variabilidad en el ensayo de los contenidos individuales (presentado como desviación estándar), y se calcula usando la siguiente fórmula:

$$| M - X | + kS$$

Dónde,

M = Valor de referencia, depende del valor objetivo y la media de los contenidos individuales

X = Media de contenidos individuales

k = Constante de aceptabilidad, (si n = 10 entonces k = 2.4,

Si n = 30, entonces k = 2.0)

S = Desviación estándar de la muestra.

Un valor de aceptación (AV) superior a 10 (preferiblemente superior a 15) se considera que es un indicativo de una uniformidad de contenido inaceptable. Como se presenta en la tabla 2, los ejemplos 1-4 mostraron una uniformidad de contenido superior (calculada como se muestra arriba) en comparación con los ejemplos comparativos 1 y 2.

Tabla 3: Estabilidad de dapagliflozina.

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
INICIAL	Individuo mas alto Suma de impurezas	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	<0.05
40°C/65% RH 21 días.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	<0.05
	Individuo mas alto Suma de impurezas	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	0.07
40°C 1 mes	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	0.05
	Individuo mas alto Suma de impurezas	<0.05	<0.05	0.08	0.05	0.07
40°C 3 meses	<0.05	<0.05	<0.05	0.08	0.05	0.12
	Individuo mas alto Suma de impurezas	0.05	<0.05	0.09	no probado	0.09
	0.07	0.05	<0.05	0.09	no probado	0.09

Los resultados de las pruebas de estabilidad se presentan en la tabla 3. Las muestras se expusieron al almacenamiento en condiciones de estrés y aceleradas, y luego se analizaron con el método de HPLC. Como se puede derivar de la tabla 3, las muestras descritas en los ejemplos 1-4 permanecen estables durante el almacenamiento en condiciones de estrés y aceleradas, en particular no se observan mayores tendencias de degradación o menores, en comparación con los ejemplos comparativos 1 y 2.

La prueba de disolución para comprimidos de dapagliflozina se realizó con los siguientes parámetros: 500 ml de medio de disolución HCl 0.1 M, Aparato 2 a 50 rpm, vaso máximo, a 37 °C. También se realizaron algunas pruebas en solución reguladora de fosfato a pH 6.8.

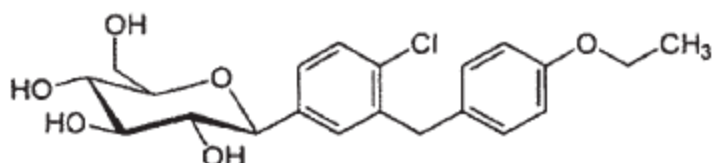
Los perfiles de disolución de los ejemplos 1, 2 y 3, así como los ejemplos comparativos 1, 2, 3 y 4 se presentan en la figura 1. La disolución rápida y completa de dapagliflozina se obtuvo para los ejemplos 1, 2, 3 y 4, donde la mayoría de la sustancia se disuelve en los primeros 5 minutos. La disolución de dapagliflozina de los ejemplos comparativos 1 y 3 es más lenta y la liberación completa de dapagliflozina se alcanza en 30 a 45 minutos. El ejemplo comparativo 2 no alcanza la liberación completa de dapagliflozina del comprimido cuando la agitación es a 50 rpm. Se necesita un aumento de la rotación a 150 rpm durante 5 minutos al final de la prueba para completar la liberación del ejemplo comparativo 2.

De los perfiles de disolución presentados en la figura 1, se puede concluir que los ejemplos 1, 2, 3 y 4 tienen una disolución superior en comparación con los ejemplos comparativos 1, 2 y 3. Se encontró que la disolución del ejemplo comparativo 2 era inapropiada.

En la figura 2 se presentan tres conjuntos de perfiles de disolución obtenidos a partir del ejemplo comparativo 2. Se repitió inesperadamente el perfil bajo del ejemplo comparativo 2 y se obtuvieron dos conjuntos de resultados más. Se detectó una gran variabilidad entre los conjuntos de resultados. Los cambios en el perfil de disolución son inaceptables, ya que la liberación de sustancia desde el comprimido determina el rendimiento in vivo. Esta variabilidad en los resultados de la disolución no se detectó para otras muestras (ejemplos 1, 2, 3, 4 y ejemplos comparativos 1 y 3).

REIVINDICACIONES

1. Dispersión sólida amorfa de al menos un polímero apropiado y dapagliflozina ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4- etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol) de fórmula 1



fórmula 1.

5

en la que el al menos un polímero se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), ácido poliacrílico (PAA), poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), copovidona, succinato acetato de hipromelosa (AQOAT), poliacrilatos y mezclas de los mismos,

10 y en la que la dapagliflozina está presente en su forma libre.

2. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de dapagliflozina y el al menos un polímero es desde 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:1 a 1:10.

3. Composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2 y uno o más excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y surfactantes, en la que la composición farmacéutica comprende dapagliflozina como el único ingrediente farmacéuticamente activo.

15

4. Procedimiento de preparación de la dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3, que comprende:

a) proporcionar una solución de dapagliflozina y al menos un polímero apropiado en un solvente apropiado o mezcla de solventes;

20

b) opcionalmente pulverización o dispersión de la solución de la etapa (a) sobre un portador para formar gránulos.

c) evaporación del solvente, en la que la etapa de evaporación se lleva a cabo preferiblemente mediante secado en lecho fluido, secado por pulverización, secado por congelación (liofilización), secado al vacío, secado en bandeja, secado por microondas u otros procedimientos que resultan en la evaporación del solvente, resultando así en la formación de dispersión sólida; y

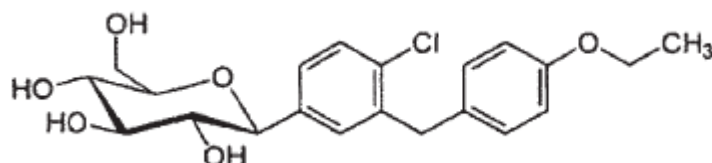
25

d) mezclar opcionalmente la dispersión sólida obtenida de las etapas b) o c) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, en el que la dapagliflozina está presente en la composición farmacéutica solo como dapagliflozina amorfa, que comprende:

a) proporcionar una solución de dapagliflozina de fórmula 1

30



fórmula 1

y opcionalmente al menos un polímero apropiado en un solvente o mezcla de solventes apropiado;

b) opcionalmente pulverización o dispersión de la solución de la etapa (a) sobre partículas portadoras para formar gránulos;

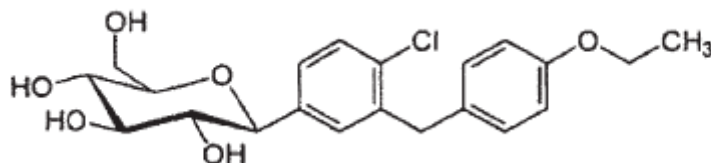
c) evaporar el solvente; y

35

d) mezcla de la composición obtenida de las etapas b) o c) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Dispersión sólida o composición farmacéutica obtenible por el procedimiento según la reivindicación 4 o 5.

5 7. Adsorbato que comprende dapagliflozina ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol) de fórmula 1 adsorbido sobre la superficie de un sustrato



fórmula 1,

en la que la dapagliflozina es sustancialmente amorfa y en la que el sustrato se selecciona del grupo que consiste en

(a) un óxido inorgánico;

10 (b) sal inorgánica insoluble en agua;

(c) polímero insoluble en agua; y

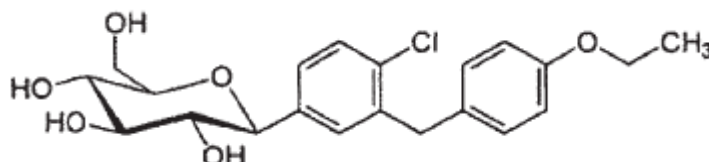
(d) un carbón activado,

en el que la dapagliflozina no está presente en forma de partículas.

15 8. El adsorbato según la reivindicación 7, en el que el sustrato se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio y celulosa microcristalina.

9. Procedimiento de preparación de un adsorbato según la reivindicación 7 u 8, que comprende:

a) combinación de una solución de dapagliflozina de fórmula 1



fórmula 1

en un solvente o mezcla de solventes con un sustrato;

20 b) eliminación del solvente o la mezcla de solventes a presión reducida para formar el adsorbato.

10. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende un adsorbato como se define en la reivindicación 7 u 8, que comprende:

a) proporcionar una mezcla del adsorbato, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

b) opcionalmente molienda fina y/o tamizado de la mezcla obtenida en la etapa a);

25 c) formulación de la mezcla de la etapa a) o b) en una composición farmacéutica por formulación seca.

11. Composición farmacéutica que comprende el adsorbato como se define en la reivindicación 7 u 8 u obtenible por el procedimiento según la reivindicación 10, y uno o más excipientes farmacéuticamente seleccionados del grupo que consiste en rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y surfactantes.

30 12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación comprimida, preferiblemente un comprimido, más preferiblemente un comprimido de liberación inmediata, y/o en la que la dapagliflozina solo está presente en la composición farmacéutica como dapagliflozina amorfa.

13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la uniformidad del contenido, indicada en términos de valor de aceptación (AV) como se define en la leyenda de la tabla 2, de dicha composición farmacéutica se empaca en un material de empaque tal como un blíster que contiene N comprimidos es inferior a 15, preferiblemente inferior a 10.
- 5 14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que, cuando se llevan a cabo pruebas de disolución, en un artículo de tiempo de 5 minutos más del 80%, preferiblemente más del 85% de la dapagliflozina se disuelve, en la que se lleva a cabo la prueba de disolución aplicando los siguientes parámetros: 500 ml de medio de disolución HCl 0.1 M, Aparato 2 a 50 rpm, recipiente de pico, 37 °C.
- 10 15. Dispersión sólida, adsorbato o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipoglicemia.

Fig. 1

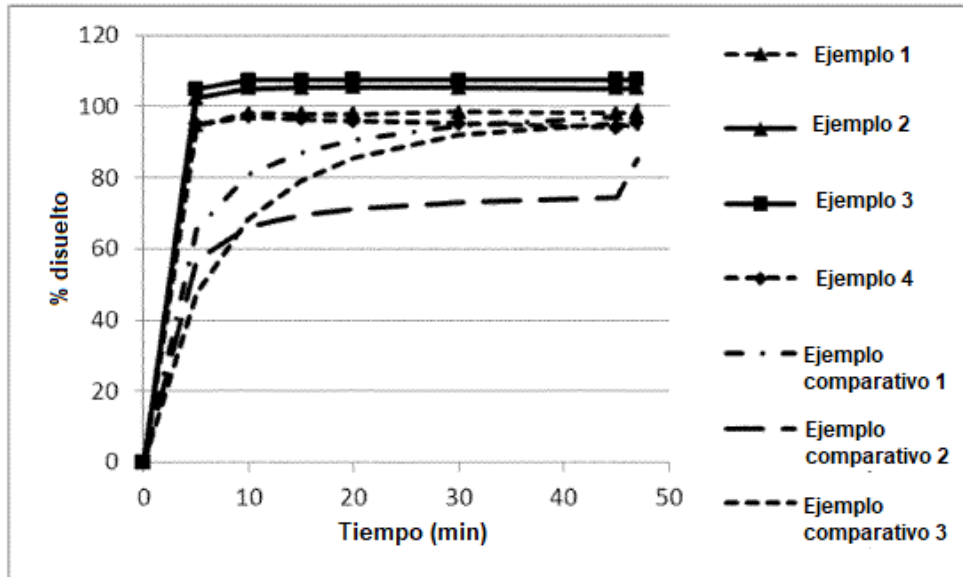


Fig. 2

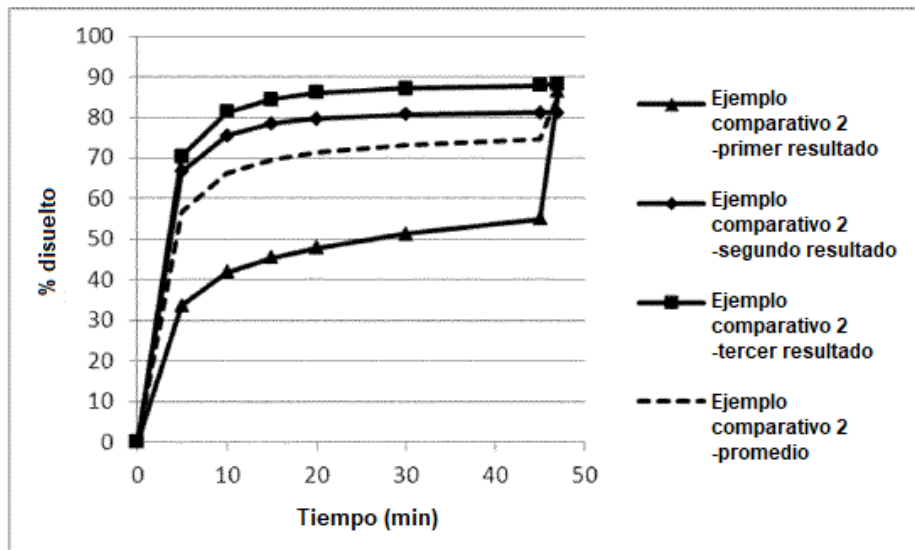


Fig. 3

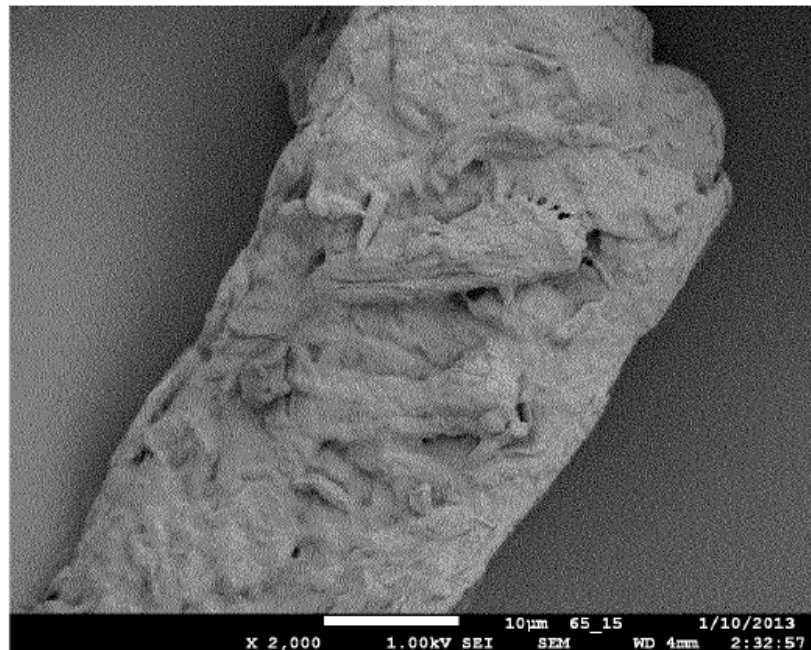


Fig. 4

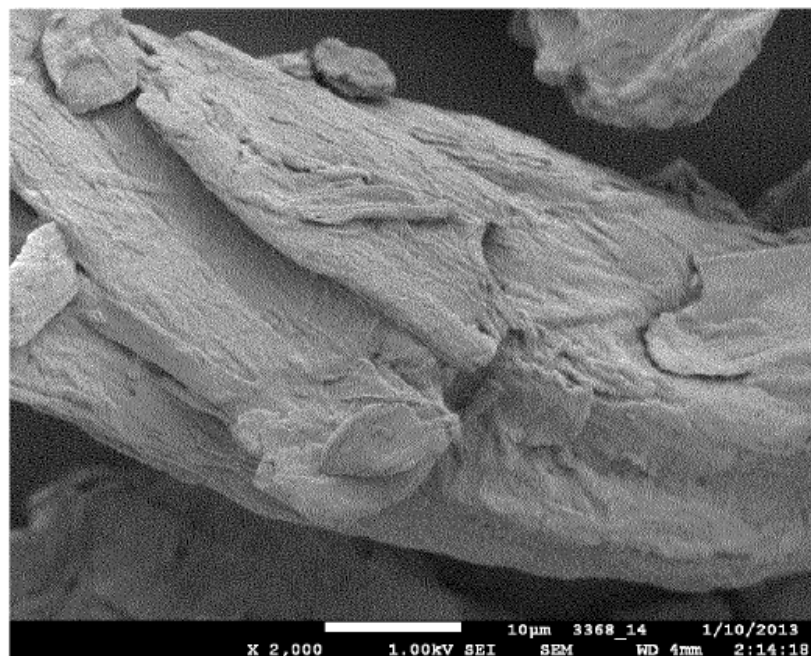


Fig. 5

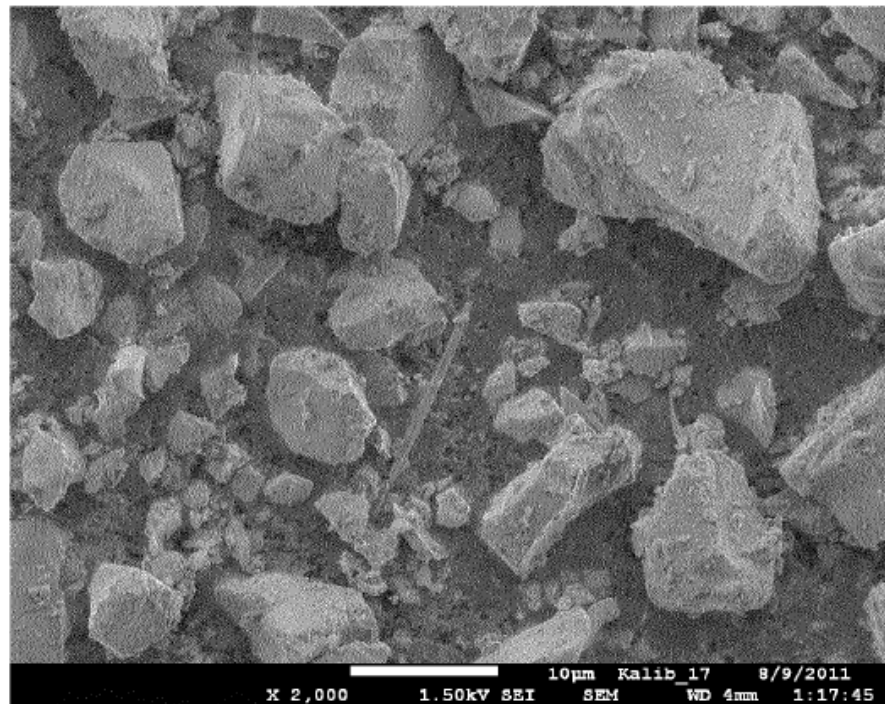


Fig. 6

