

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 956**

21 Número de solicitud: 201230319

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**02.03.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**06.09.2013**

71 Solicitantes:

**MOEHS IBÉRICA S.L. (100.0%)  
CÉSAR MARTINELL I BRUNET 12A POLÍGONO  
RUBÍ SUR  
08191 RUBÍ (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**BERNABEU MARTÍNEZ, María Del Carmen ;  
DOBARRO RODRÍGUEZ, Alicia y  
GALÁN RODRÍGUEZ, Cristobal**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **NUEVA FORMA CRISTALINA DE SULFATO DE SITAGLIPTINA**

57 Resumen:

Nueva forma cristalina de sulfato de sitagliptina.  
La presente invención está dirigida a una nueva forma cristalina del sulfato de sitagliptina, a un procedimiento para su obtención, a composiciones farmacéuticas que comprenden la nueva forma cristalina y al uso de dicha forma cristalina para la fabricación de un medicamento.

ES 2 421 956 A1

**DESCRIPCIÓN****NUEVA FORMA CRISTALINA DE SULFATO DE SITAGLIPTINA**

5

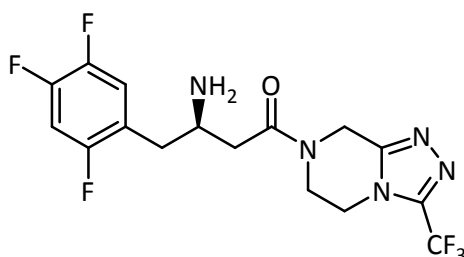
**OBJETO DE LA INVENCION**

La presente invención está dirigida a una nueva forma cristalina de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico, a procesos para obtención de la misma, a composiciones farmacéuticas que comprenden dicha forma cristalina y a métodos de tratamiento la diabetes de tipo 2 que comprende la administración a pacientes de dichas composiciones farmacéuticas.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 Sitagliptina, cuyo nombre químico es (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, es un miembro de una clase de agentes antihiper glucémicos llamados inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-IV), que mejoran el control de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 aumentando las concentraciones de las hormonas incretinas. Estas hormonas, que incluyen el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino durante todo el día y sus concentraciones aumentan en respuesta a la ingestión de alimentos. La actividad del GLP-1 y del GIP es limitada por la enzima DPP-IV, que hidroliza rápidamente las incretinas y las transforma en productos inactivos. La sitagliptina impide esta hidrólisis de las incretinas por la DPP-IV, por lo que aumentan las concentraciones de las formas activas del GLP-1 y del GIP en el plasma. Como consecuencia, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye la concentración de glucagón de manera dependiente de la glucosa.

25



30

35

**Sitagliptina**

40

Sitagliptina fue autorizado comercialmente por la Agencia Europea del Medicamento en marzo del 2007. El medicamento se comercializa actualmente bajo el nombre de Januvia®, estando formulado con la sal dihidrogenofosfato de sitagliptina.

45

La patente europea, EP 1412357 B1 (WO 2003/004498 A2), protege sitagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables. En relación también al medicamento comercializado, una posterior patente europea EP 1654263 B1 (WO 2005/003135 A2) (MERCK; 18.06.2004) protege específicamente la sal dihidrogenofosfato de sitagliptina.

50

Es conocido por el experto en la materia que diferentes sales de un mismo principio farmacéuticamente activo pueden diferir en sus propiedades físicas (punto de fusión, solubilidad, higroscopicidad, etc). Incluso la existencia de diferentes formas cristalinas de una misma sal de un mismo principio farmacéuticamente activo pueden también diferir apreciablemente en sus propiedades físicas. Dichas diferencias pueden consecuentemente influir en las propiedades farmacéuticas del medicamento formulado con las formas cristalinas, sin que el experto en la materia pueda predecir a priori ni la existencia de estas formas cristalinas, ni las diferentes características físicas que puedan presentar.

55

Respecto a ello, varios documentos del estado de la técnica han descrito la existencia de diferentes formas cristalinas de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico.

60

La solicitud internacional WO 2009/085990 A2 describe la obtención de una forma cristalina anhidra de la sal sulfato de sitagliptina y su caracterización mediante DSC (calorimetría de barrido diferencial), TGA (análisis de gravimetría térmica) y XRPD (difracción de rayos X en polvo). Sin embargo y en las manos de los inventores de la presente solicitud, dicha forma cristalina es higroscópica en condiciones de Farmacopea Europea Ed. 6.0 Sección 5.11 (24 horas a 80% RH y 25 °C), alcanzando fácilmente una proporción de agua correspondiente a una forma dihidratada.

65

La solicitud internacional WO 2010/000469 A2 describe la obtención de un solvato de etanol (Forma I) y de una forma cristalina de la sal sulfato de sitagliptina (Forma II). Ambas formas se caracterizaron mediante su DSC y XRPD, presentando la Forma II un contenido en agua correspondiente a un compuesto monohidratado. Esta misma forma en condiciones de humedad relativa del 43% y 75% alcanza rápidamente grados mayores de hidratación (Tabla 21 de la solicitud), indicando las características higroscópicas de la misma.

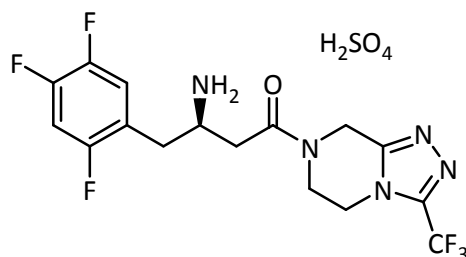
La solicitud internacional WO 2010/092090 A2 describe la obtención de una forma cristalina de la sal sulfato de sitagliptina, cuya caracterización mediante XRPD concuerda con la forma cristalina descrita en la solicitud internacional WO 2009/085990 A2.

5 Finalmente, las solicitudes internacionales WO 2010/117738 A1 y WO 2011/123641 A1 describen la obtención de 19 formas cristalinas (denominadas S1 a S20 exceptuando la forma S15 que no se encuentra descrita) de la sal sulfato de sitagliptina (siendo algunas de ellas, por ejemplo la S4 y la S5, las descritas previamente en las solicitudes arriba indicadas). Las formas cristalinas de estas dos solicitudes se caracterizan principalmente mediante sus correspondientes XRPD. Según los inventores las formas S7 y S13 son solvatos de isopropanol y metanol, respectivamente. La forma cristalina S14 es un monohidrato, la forma cristalina S16 es un sesquihidrato y las formas cristalinas S1, S9 y S11 son dihidratos. A pesar de no describir más propiedades físicas del resto de formas cristalinas, hay datos referentes a las mismas que indican que las formas cristalinas S2 y S6 se transforman en la forma S9 en condiciones de humedad relativa del 100%, las formas cristalinas S13 y S16 y S18 se transforman en las formas cristalinas S14, S17 y S14, respectivamente, cuando se secan de manera estándar el disolvente residual del compuesto húmedo, la forma cristalina S17 se transforma en la forma S14 al ser mantenida a una temperatura de 50 °C (24 horas) o la forma S14 se transforma en la forma S1 o en una mezcla de formas S1 y S11 cuando se someten a un ambiente con elevada humedad relativa. También describen que en condiciones estándar de secado del disolvente residual de los compuestos húmedos, la forma cristalina S11 se transforma en la forma S12, la forma cristalina S16 se transforma en la forma cristalina S17, la cual a su vez se transforma en la forma cristalina S14, la forma cristalina S18 se transforma en la forma cristalina S14. Además, en la solicitud de patente WO 2011/123641 A1 mencionan que las formas cristalinas S7 y S10 filtran lento.

En base a lo descrito en el estado de la técnica, es necesaria la obtención de una forma cristalina de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico con unas características físicas que permita ser formulada en composiciones farmacéuticas con garantías de estabilidad.

### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva forma cristalina de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico (1:1), que presenta propiedades físicas y farmacéuticas mejoradas



**Sulfato de sitagliptina (1:1)**

que se caracteriza por presentar un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a valores  $2\theta$  iguales a  $14,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,0 \pm 0,2^\circ$  y  $25,4 \pm 0,2^\circ$  y por presentar un DSC con una señal endotérmica a aproximadamente  $216^\circ\text{C}$ .

En un aspecto de la presente invención se proporciona también un proceso fácilmente industrializable de obtención de la nueva forma cristalina de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico (1:1).

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de la nueva forma cristalina de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico (1:1), así como un método de tratamiento la diabetes de tipo 2 que comprende la administración a pacientes de una formulación que comprende dicha composición farmacéutica.

### **DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Figura 1: Patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 1.

Figura 2: Patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 2.

Figura 3: Patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 2 (húmedo).

Figura 4: Patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 3.

Figura 5: Patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 4.

Figura 6: Patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 5.

Figura 7: Patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 1.

Figura 8: Patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 2.

Figura 9: Patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 2 (húmedo).

Figura 10: Patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 3.

Figura 11: Patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 5.

Figura 12: Patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 1.  
 Figura 13: Patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 2.  
 Figura 14: Patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 3.  
 Figura 15: Patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 4.  
 5 Figura 16: Patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 5.

### **EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

10 La presente invención está relacionada con una nueva forma cristalina, denominada forma M, de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico (1:1) que presenta una inesperada estabilidad en cuanto a sus características de higroscopicidad. En la presente invención los términos sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico (1:1) y sulfato de sitagliptina se utilizan indistintamente para designar la sal constituida por un mol de sitagliptina y un mol de ácido sulfúrico.

15 La forma cristalina obtenida presenta un porcentaje de agua determinado por análisis de gravimetría térmica (TGA) (en las condiciones que se exponen en la parte experimental) inferior al 0,05% y se ha comprobado que es no higroscópica en las condiciones de la Farmacopea Europea Ed. 6.0 Sección 5.11, es decir el grado de hidratación a una humedad relativa del 80% y a temperatura de 25°C es inferior al 0,2% ni tampoco es higroscópica a una humedad del 97% y a temperatura de 25°C.

20 La forma cristalina se ha caracterizado mediante XRPD y DSC en las condiciones descritas en la parte experimental. La caracterización mediante XRPD muestra un estado altamente cristalino a diferencia de lo observado en prácticamente todas las formas cristalinas descritas previamente de la sal sulfato de sitagliptina. Ello se manifiesta en un patrón XRPD con numerosos picos bien definidos. La nueva forma cristalina, denominada forma M, de la sal de adición de sitagliptina con el ácido sulfúrico (1:1) presenta un patrón que presenta picos a valores  $2\theta$  iguales a  $14,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,0 \pm 0,2^\circ$  y  $25,4 \pm 0,2^\circ$  y más preferiblemente también presenta picos a valores  $2\theta$  iguales a  $18,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,0 \pm 0,2^\circ$  y  $26,7 \pm 0,2^\circ$ .

25 El análisis mediante DSC entrega una endoterma de fusión a  $216,0 \pm 1,0$  °C. Dicho valor es el más elevado de los descritos en la literatura para las formas cristalinas de la sal sulfato y para cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de sitagliptina diferente de la sal fosfato comercializada y de las sales tosilato (descrita en WO2005/072530A) y dodecilsulfato (descrita en WO2007/035198A).

30 Otro aspecto de la presente invención viene dado por un proceso de obtención de la nueva forma cristalina a partir de la sitagliptina base. Este proceso comprende la reacción de una solución de ácido sulfúrico con una solución o una suspensión (preferiblemente una solución) de sitagliptina base en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles en agua. Se entiende por disolvente orgánico miscible en agua un compuesto orgánico, líquido a 10°C, que puede mezclarse en cualquier proporción con agua para formar una disolución.

35 En una realización preferida de la presente invención la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 10:1 y 30:1 y la relación volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 1:1 y 5:1, más preferiblemente la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 15:1 y 20:1 y la relación volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 1:1 y 3:1. Se cuenta como volumen de disolvente orgánico tanto el que se utiliza para disolver o suspender la sitagliptina base como el que se añade junto con el ácido sulfúrico.

40 En una realización de la invención la solución de ácido sulfúrico se añade a la suspensión o a la solución de sitagliptina base en una proporción comprendida entre 0,9:1 y 1,1:1 moles de  $H_2SO_4$  por mol de sitagliptina base

45 En una realización de la presente invención el ácido sulfúrico es una solución de ácido sulfúrico con una concentración mayor al 50%, más preferiblemente mayor al 75%, más preferiblemente mayor al 95% y todavía más preferiblemente mayor al 98%, por ejemplo al 98,1%.

50 En otra realización de la presente invención el/los disolvente(s) orgánico(s) miscible(s) en agua se selecciona(n) entre los disolventes que al mezclarse con 1 ml de agua son capaces de disolver a una temperatura de 25°C al menos 1 g de sulfato de sitagliptina por 10 ml de disolvente o, expresado de otro modo, una mezcla de 10 ml de dicho(s) disolvente(s) y 1 ml de agua es capaz de disolver a una temperatura de 25°C al menos 1 g de sulfato de sitagliptina.

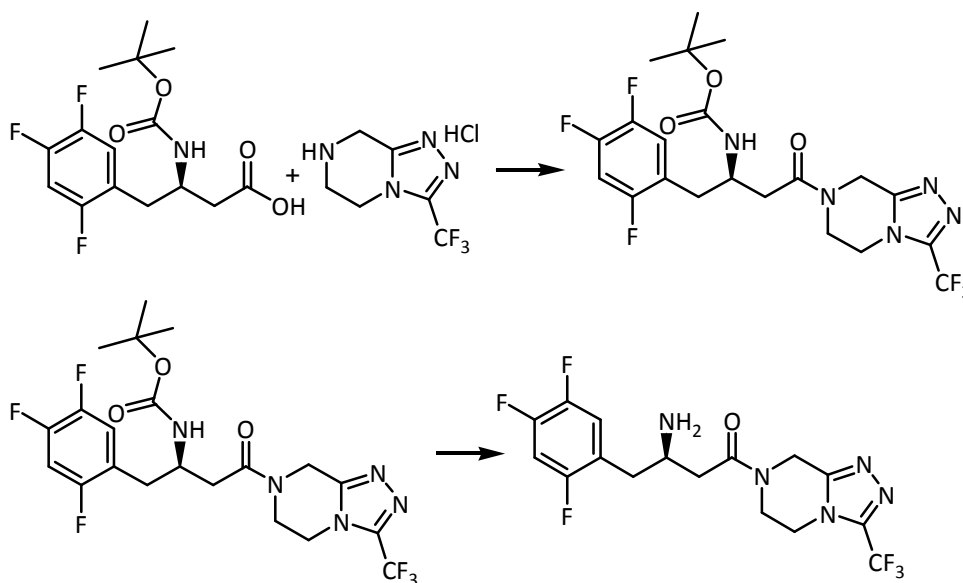
55 En otra realización de la presente invención el/los disolvente(s) orgánico(s) miscible(s) en agua se selecciona(n) del grupo que consiste en acetona y alcoholes alifáticos con 1 a 5 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, tert-butanol, 1-pentanol, 3-Metil-1-butanol, 2-metil-1-butanol, 2,2-dimetil-1-propanol, 3-pentanol, 2-pentanol, 3-metil-2-butanol y 2-metil-2-butanol, preferiblemente 2-propanol y etanol, más preferiblemente etanol.

60 En otra realización de la presente invención el proceso de obtención descrito anteriormente puede comprender el uso de cristales de la nueva forma cristalina objeto de la presente invención, obtenidos previamente. Se cree que dichos cristales actúan como núcleos de cristalización facilitando la cristalización del producto.

65

La sitagliptina base puede ser fácilmente obtenida a partir de los conocidos compuestos de partida ácido (3R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butírico y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazina, tal como se describe en el documento WO 2009/064476 A1, utilizando un procedimiento basado en los documentos de Merck & Co. WO 2003/004498 A2 o Journal Medicinal Chemistry, 2005, 48(1), 141-151.

La condensación de ambos compuestos citados rinde el correspondiente intermedio N-protector. La hidrólisis ácido del grupo protector tert-butoxicarbonilo permite obtener finalmente sitagliptina base como un sólido blanco de punto de fusión 115 °C, coincidente con lo descrito previamente en la literatura (WO 2004/085378 A2).



En otra realización de la presente invención la forma cristalina de la invención puede obtenerse mediante cristalización de sulfato de sitagliptina (1:1) de una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles en agua. El producto de partida utilizado puede ser sulfato de sitagliptina en forma amorfa o en cualquier forma cristalina. En una realización preferida de la presente invención la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sulfato de sitagliptina se sitúa entre 10:1 y 30:1 y la relación volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sulfato de sitagliptina se sitúa entre 1:1 y 5:1, más preferiblemente la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sulfato de sitagliptina se sitúa entre 15:1 y 20:1 y la relación volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sulfato de sitagliptina se sitúa entre 1:1 y 3:1.

En otra realización de la presente invención el disolvente miscible en agua se selecciona entre la acetona y los alcoholes alifáticos con 1 a 5 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, tert-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-butanol, 2,2-dimetil-1-propanol, 3-pentanol, 2-pentanol, 3-metil-2-butanol y 2-metil-2-butanol, preferiblemente 2-propanol y etanol, más preferiblemente etanol.

En otra realización de la presente invención el proceso de obtención descrito anteriormente a partir de un sulfato de sitagliptina puede comprender el uso de cristales de la nueva forma cristalina objeto de la presente invención, obtenidos previamente. Se cree que dichos cristales actúan como núcleos de cristalización facilitando la cristalización del producto.

La presencia del agua en el medio es necesaria para la obtención de la forma cristalina de la invención. Todos los ensayos realizados a partir de sitagliptina base en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, sin agua condujeron a la obtención de sitagliptina sulfato no coincidente con la forma cristalina de la invención.

Otro aspecto de la presente invención viene dado por composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones incluyen composiciones aptas para su administración por vía oral, por vía subcutánea, parenteral, local (pomadas, cremas, polvos), en forma de gotas, como un spray nasal o bucal. El experto en formulación de productos farmacéuticos saben cómo se pueden formular las composiciones objeto de la presente invención.

En una realización de la presente invención la composición farmacéutica es sólida a una temperatura de 25°C.

En otra realización de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención comprenden además metformina.

En otra realización de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de sulfato

de sitagliptina objeto de la presente invención comprenden además una sulfonilurea seleccionada del grupo que consiste en tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida y gliclazida.

5 En otra realización de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención comprenden además un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona.

10 En otra realización de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención comprenden además un inhibidor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) seleccionado del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina y rosuvastatina.

15 Otro aspecto de la presente invención viene dado por el uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención para la fabricación de un medicamento.

En una realización de la presente invención el uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención es para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

20 Otro aspecto de la presente invención viene dado por el uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de la presente invención en combinación con metformina para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

25 En una realización de la presente invención el uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención es en combinación con una sulfonilurea seleccionada del grupo que consiste en tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida y gliclazida para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

30 En otra realización de la presente invención el uso de de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

35 En una realización de la presente invención el uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención es en combinación con un inhibidor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) seleccionado del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina y rosuvastatina para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

40 Ejemplos

En la parte experimental se han utilizado las siguientes abreviaturas:

45 HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución (del inglés High Performance Liquid Chromatography)

DSC: Calorimetría de barrido diferencial (del inglés Differential Scanning Chromatography)

XRPD: Difracción de rayos X en polvo (del inglés X-Ray Powder Diffraction)

TGA: Análisis de gravimetría térmica (del inglés Thermal Gravimetric Analysis)

PSD: Distribución de tamaños de partícula (del inglés Particle Size Distribution)

50 Métodos de análisis

XRPD y DSC

55 La forma cristalina obtenida mediante los ejemplos descritos está identificada mediante sus patrones de difracción de rayos (XRPD en sus siglas en inglés) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC en sus siglas en inglés).

Los análisis de XRPD se realizaron en un difractómetro de polvo de rayos X de modelo Siemens D-500 equipado con un ánodo de Cobre. Parámetros de escaneado: 4-50 grados 2 $\theta$ , escaneo continuo, ratio: 1,2 grados/minuto.

60 Los análisis de DSC se realizaron en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe SW8.01. Parámetros: rango de calentamiento de 25 a 250 °C con una rampa de 10 °C/min y flujo de N<sub>2</sub> de 50 ml/min. La medida se hace con una cápsula cerrada perforada.

TGA

65 Los análisis de TGA se han realizado una termobalanza Mettler/Toledo TGA/SDTA851e. Parámetros: rango de calentamiento de 30 a 300 °C con una rampa de 10 °C/min y flujo de N<sub>2</sub> seco de 50 ml/min.

## HPLC

El análisis se realiza en un cromatógrafo Waters 2690 Mod. Alliance con detector de 2487 de longitud de onda UV dual, equipado con una columna Octadecilsililo de 5  $\mu\text{m}$  x 0,46 cm. Parámetros: velocidad de flujo 0,7 ml/minuto, temperatura 30°C, detección a 210 nm, volumen de inyección 10  $\mu\text{l}$  y tiempo de análisis 35 minutos.

## PSD

El análisis se realiza en un medidor de Partículas por difracción en Láser Helos Sympatec n° 1054. El procesador utilizado es un Windox 5.4.0.0 HRLD y la medida se realiza con una lente R3 (rango de medida: 0,9 a 175  $\mu\text{m}$ ) a presión de 1,5 bar. La medición proporciona los valores D10, D50 y D90 que representan respectivamente la medida por debajo de la cual se encuentran el 10%, el 50% y el 90% de las partículas del producto sobre el que se ha realizado la medición.

## Ejemplo 1

25,0 g de sitagliptina base (61,3 mmoles) fueron disueltos a 25-26 °C en una mezcla de 190 ml de etanol absoluto y 30 ml de agua. Sobre dicha solución, se adicionó lentamente, manteniendo la temperatura entre 20-25 °C, una solución previamente preparada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98,1% (6,2 g, 62,01 mmoles) en etanol (190 ml). Posteriormente, se adicionaron 27,5 ml de agua a la mezcla obtenida y se calentó a aproximadamente 50 °C. La solución resultante se enfrió lentamente a la temperatura aproximada de 25 °C, observándose la aparición de un precipitado blanco. Se mantuvo 4 horas a dicha temperatura. Se filtró el sólido obtenido y se lavó en el filtro con etanol absoluto (3x25 ml). El producto húmedo se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante 20 horas para rendir 22,0 gr (43,5 mmoles) de un sólido cristalino blanco (71,0 %). El producto así obtenido presenta un patrón de XRPD correspondiente a la forma M de sulfato de sitagliptina (Figura 1). El DSC del producto (Figura 7) muestra una señal endotérmica a 216,4 °C y el contenido de agua determinado por TGA (Figura 12) es del 0,02%.

La sal cristalina así obtenida puede ser purificada si fuera necesario mediante cualquiera de los procedimientos descritos en los ejemplo 3-5.

## Ejemplo 2

100,0 g (245,5 mmoles) de sitagliptina base fueron disueltos a 20-22 °C en una mezcla de 750 ml de etanol absoluto y 120 ml de agua. Sobre dicha solución, se adicionó lentamente, manteniendo la temperatura entre 20-25 °C, una solución previamente preparada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98,1% (24,9 g, 240,9 mmoles) en etanol (760 ml). Aproximadamente cuando se habían adicionado 2/3 partes del volumen total de solución ácida, se detuvo la misma y se adicionó sobre la mezcla de reacción 1,0 g (1,978 mmoles) de la forma cristalina M de sulfato de sitagliptina obtenida mediante cualquiera de los procesos descritos en los ejemplos 1-4. Inmediatamente se apreció la presencia de un precipitado blanco que se mantiene sin disolverse. Se continuó la adición de la solución ácida y, una vez terminada ésta, se mantuvo la mezcla obtenida a una temperatura de 20-25 °C durante 4 horas. Se filtró el sólido obtenido y se lavó en el filtro con etanol absoluto (2x100 ml). El producto húmedo se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante 22 horas para rendir 97,1 gr (192,1 mmoles) de un sólido cristalino blanco (77,6%). Se realizaron XRPDs tanto del producto húmedo (Figura 3) como del producto seco (Figura 2) que se corresponden con la forma M de sitagliptina sulfato. El DSC del producto húmedo (Figura 9) muestra una señal endotérmica a 216,7 °C mientras que el producto seco mostró una señal endotérmica a 215,5°C (Figura 8). El contenido de agua determinado por TGA (Figura 13) es del 0,02%. El producto así obtenido presentó una distribución del tamaño de partícula (PSD) correspondiente a D90: 254,21  $\mu\text{m}$ , D50: 141,64  $\mu\text{m}$ , D10: 5,32  $\mu\text{m}$ . Ajustando las condiciones de molido se ha podido obtener un producto con una distribución del tamaño de partícula (PSD) correspondiente a D90 120,84  $\mu\text{m}$ , D50: 6,01  $\mu\text{m}$ , D10: 1,50  $\mu\text{m}$  y se ha comprobado que el producto molido sigue siendo la forma cristalina del sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención.

La sal cristalina así obtenida puede ser purificada si fuera necesario mediante cualquiera de los procedimientos descritos en los ejemplo 3-5.

## Ejemplo 3

5,0 g (9,893 mmoles) de la sal sulfato de sitagliptina fueron disueltos a la temperatura aproximada de 50 °C en una mezcla de 100 ml de 2-propanol y 12,5 ml de agua. La solución así obtenida se enfrió lentamente a la temperatura aproximada de 25 °C observándose la aparición de un precipitado blanco. Se mantuvo 3 horas a dicha temperatura. Se filtró el sólido obtenido y se lavó en el filtro con 2-propanol (2x5 ml). El producto húmedo se secó en una estufa de vacío a 40 °C para rendir 3,0 gr (5,936 mmoles) de un sólido cristalino blanco (60,0 %). El DSC del producto (Figura 10) muestra una señal endotérmica a 215,6 °C; El producto así obtenido presenta un patrón de XRPD representado en la figura 4 correspondiente a la forma M de sitagliptina sulfato. El contenido de agua determinado por TGA (Figura 14) es del 0,03%.

## Ejemplo 4

2,5 g (4,947 mmoles) de la sal sulfato de sitagliptina fueron disueltos a la temperatura aproximada de 50 °C en una mezcla de 37,5 ml de etanol absoluto y 3 ml de agua. La solución así obtenida se enfrió lentamente a la temperatura

5 aproximada de 25 °C, observándose la aparición de un precipitado blanco. Se mantuvo 3 horas a dicha temperatura. Se filtró el sólido obtenido y se lavó en el filtro con etanol absoluto (2x2,5 ml). El producto húmedo se secó en una estufa de vacío a 40 °C para rendir 1,6 gr (3,166 mmoles) de un sólido cristalino blanco (64,0 %). El DSC del producto obtenido mostró una señal endotérmica a 216,0 °C; El producto así obtenido presenta un patrón de XRPD correspondiente a la forma M de sulfato de sitagliptina (Figura 5). El contenido de agua determinado por TGA (Figura 15) es del 0,01%.

Ejemplo 5

10 37,5 g (74,20 mmoles) de la sal sulfato de sitagliptina fueron disueltos a la temperatura aproximada de 50 °C en una mezcla de 560 ml de etanol absoluto y 86 ml de agua. La solución así obtenida se enfrió lentamente a la temperatura aproximada de 25 °C, observándose la aparición de un precipitado blanco. Se mantuvo 4 horas a dicha temperatura. Se filtró el sólido obtenido y se lavó en el filtro con etanol absoluto (3x25 ml). El producto húmedo se secó en una estufa de vacío a 40 °C para rendir 24,3 gr (48,08 mmoles) de un sólido cristalino blanco (64,8 %). Pureza (mediante HPLC): 99,8 %.

15 El producto así obtenido presenta un patrón de XRPD representado en la figura 6 correspondiente a la forma M de sulfato de sitagliptina. El DSC del producto (Figura 11) muestra una señal endotérmica a 215,5 °C. El contenido de agua determinado por TGA (Figura 16) es del 0,004%.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Forma cristalina de sulfato de sitagliptina (1:1) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a valores  $2\theta$  iguales a  $14,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,0 \pm 0,2^\circ$  y  $25,4 \pm 0,2^\circ$ .
2. – Forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada por que presenta un patrón de difracción de rayos X que comprende además picos a los siguientes valores  $2\theta$  iguales a  $18,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,0 \pm 0,2^\circ$  y  $26,7 \pm 0,2^\circ$ .
- 10 3. – Forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones anteriores caracterizada por que presenta un porcentaje de agua determinado mediante análisis de gravimetría térmica inferior al 0,05%.
4. – Forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones anteriores caracterizada por que presenta un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) con un pico endotérmico a  $216,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$ .
- 15 5. – Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:
- 20 a) proveer sitagliptina base  
b) realizar una suspensión o solución de la sitagliptina base en una mezcla que comprende agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles en agua,  
c) añadir a la suspensión o a la solución obtenida en el paso b) una solución de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) en uno o más de los disolventes orgánicos miscibles en agua de modo que la relación molar de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a sitagliptina base se encuentre comprendida entre 0,9:1 y 1,1:1  
25 d) opcionalmente, añadir a la suspensión cristales de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4.
- de modo que la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico añadido en las etapas b) y c) a peso (en g) de sitagliptina base se sitúe entre 10:1 y 30:1 y la relación volumen (en ml) de agua añadida en las etapas b) y c) a peso (en g) de sitagliptina base se sitúe entre 1:1 y 5:1.
- 30 6. - Un procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado porque la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 15:1 y 20:1 y la relación volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 1:1 y 3:1.
- 35 7. – Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:
- 40 a) proveer sulfato de sitagliptina  
b) realizar una solución del sulfato de sitagliptina en una mezcla que comprende agua y un disolvente miscible en agua de modo que la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sitagliptina base se sitúe entre 10:1 y 30:1 y la relación volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sitagliptina base se sitúe entre 1:1 y 5:1  
45 c) opcionalmente, añadir a la suspensión cristales de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4.
8. - Un procedimiento según la reivindicación 7 caracterizado porque la relación volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sulfato de sitagliptina se sitúa entre 15:1 y 20:1 y la relación volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sulfato de sitagliptina se sitúa entre 1:1 y 3:1.
- 50 9.- Composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10.- Composición farmacéutica según la reivindicación 9 caracterizada por ser sólida a una temperatura de  $25^\circ\text{C}$ .
- 55 11.- Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 que comprende además metformina.
- 12.- Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 que comprende además una sulfonilurea seleccionada del grupo que consiste en tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida y gliclazida.
- 60 13.- Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 que comprende además un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona.
- 65 14.- Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 que comprende además un inhibidor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) seleccionado del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina y rosuvastatina.

- 15.- Uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento.
- 5 16.- Uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 17.- Uso de de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con metformina para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 10 18.- Uso de de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con una sulfonilurea seleccionada del grupo que consiste en tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida y gliclazida para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 15 19.- Uso de de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 20 20. Uso de de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un inhibidor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) seleccionado del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina y rosuvastatina para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 25

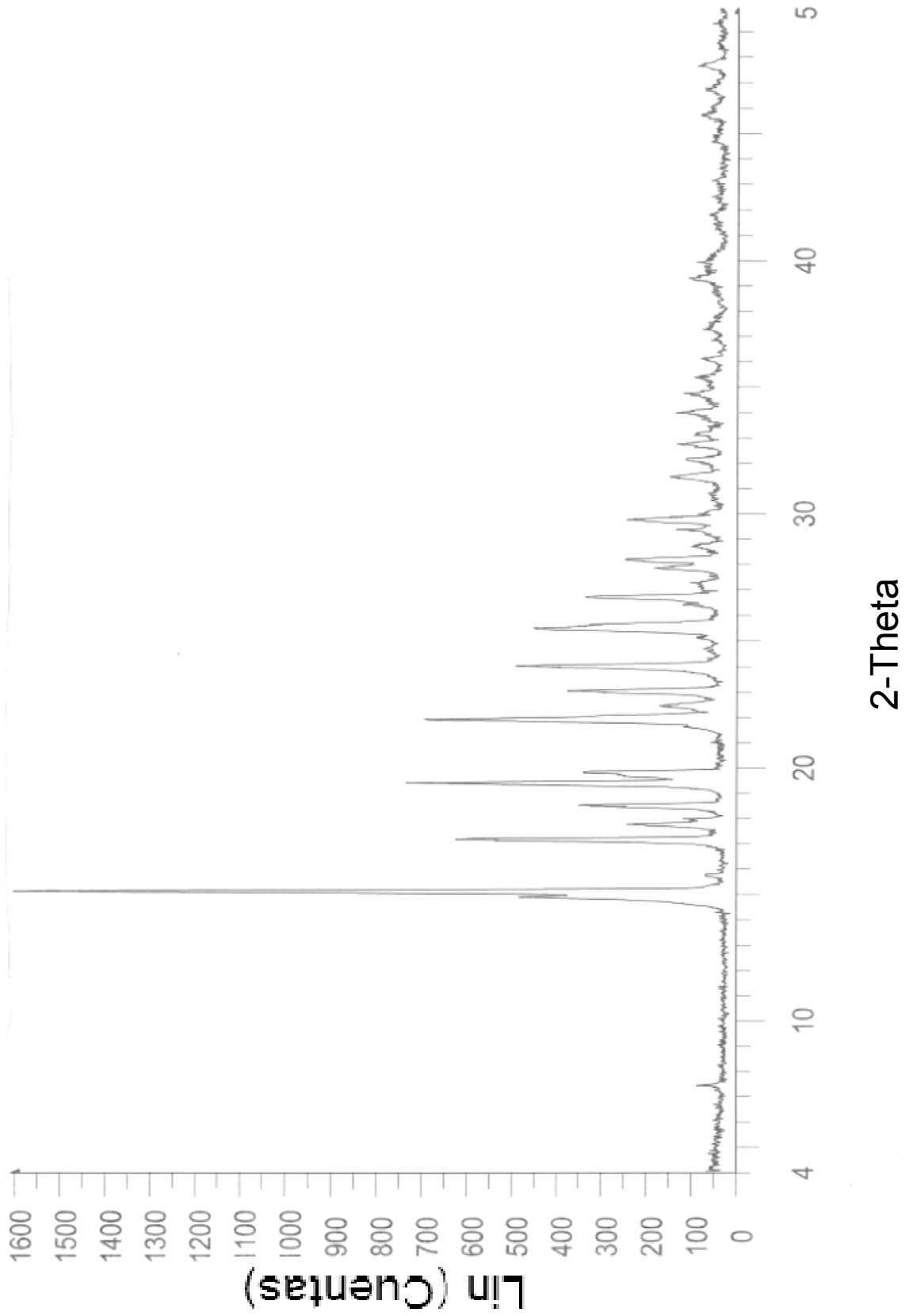


FIGURA 1

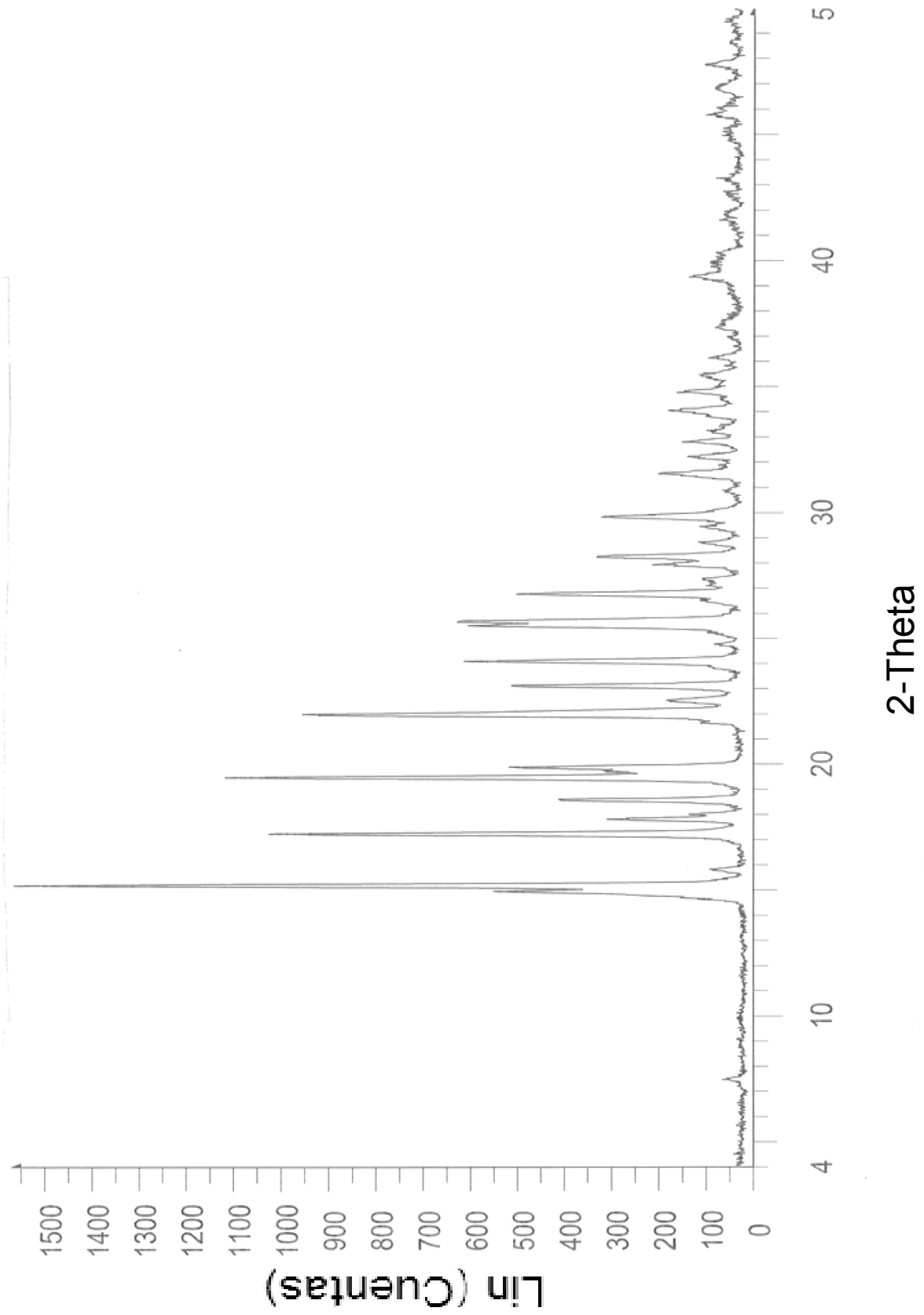


FIGURA 2

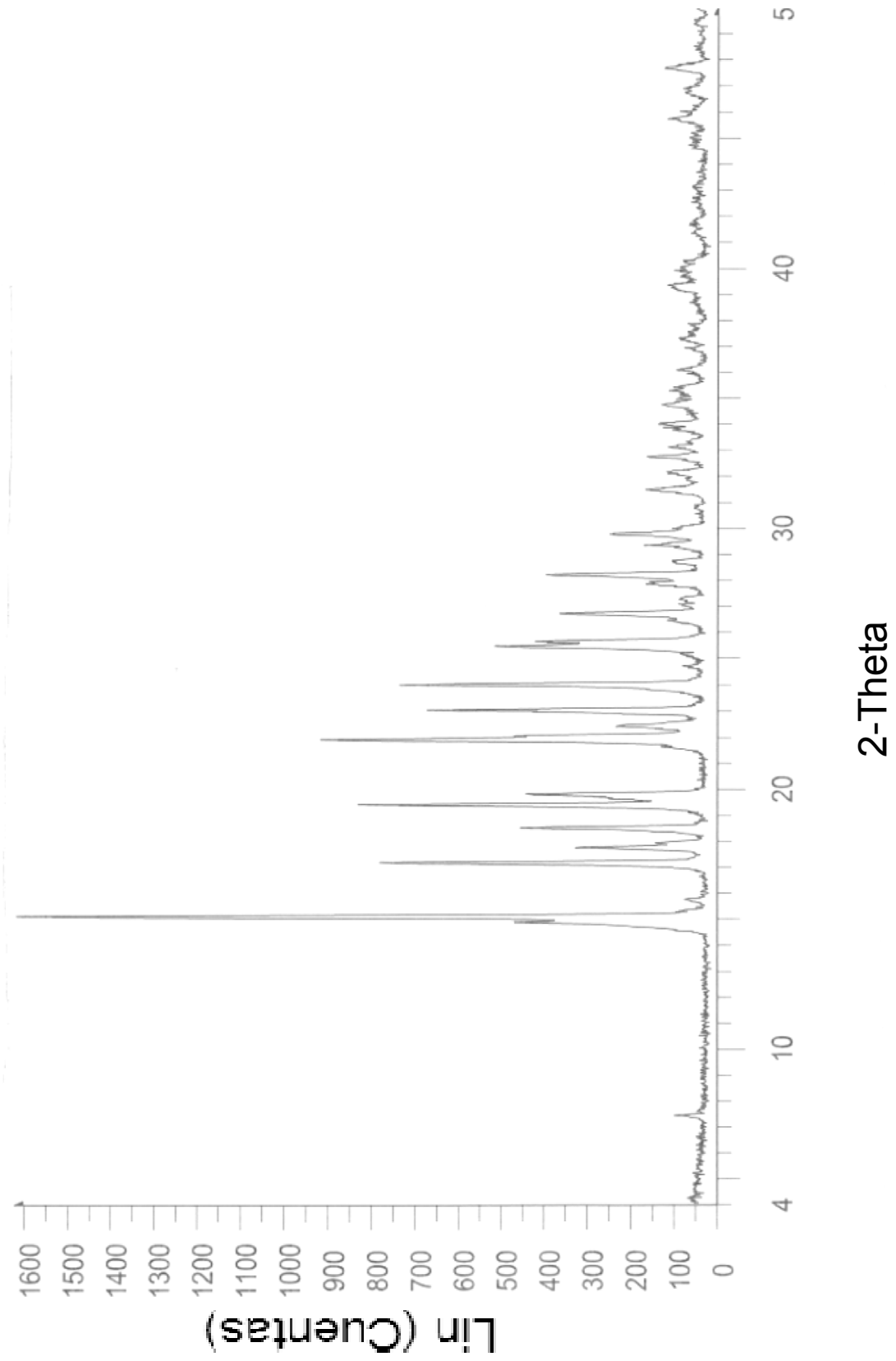


FIGURA 3

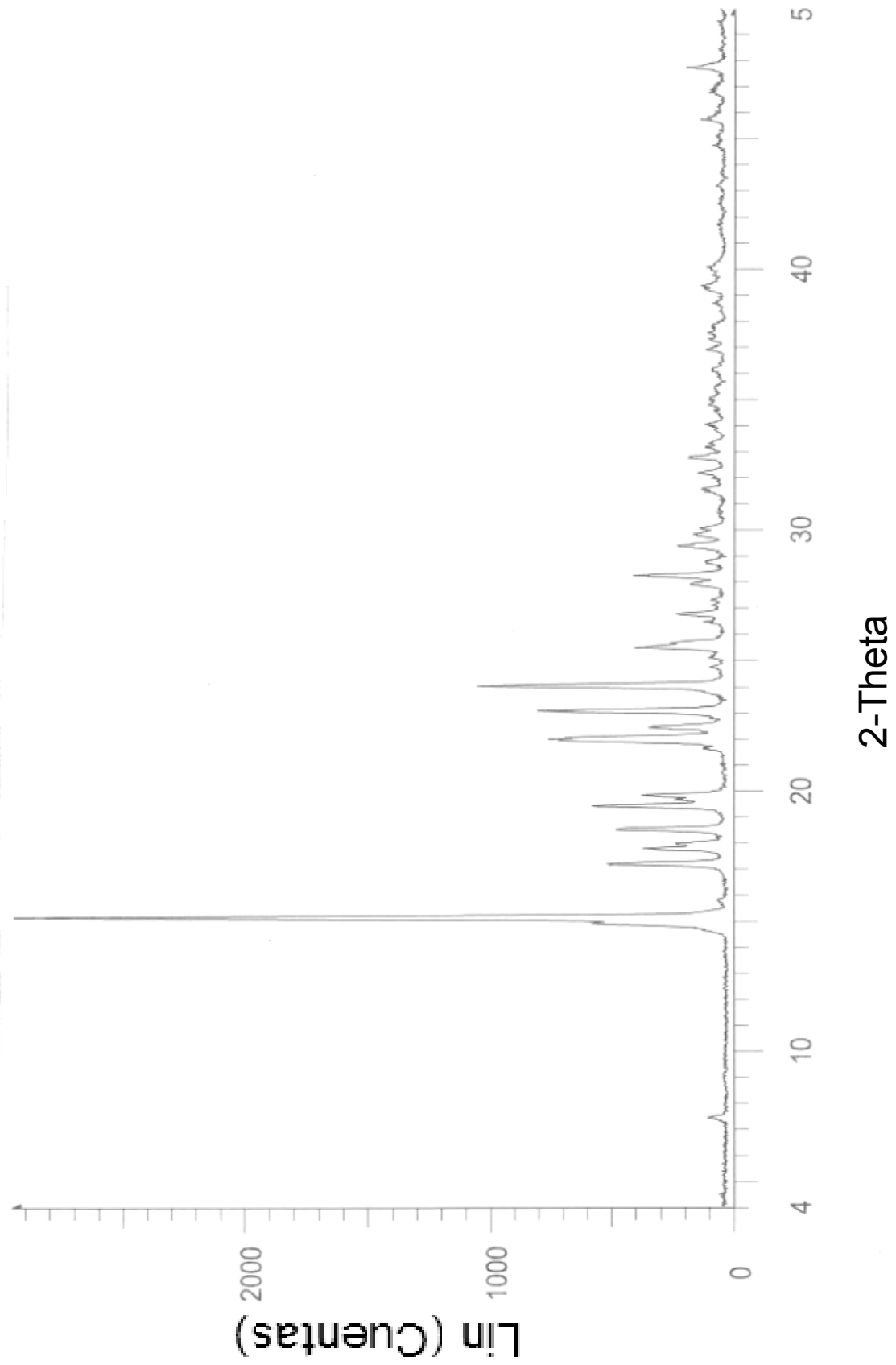


FIGURA 4

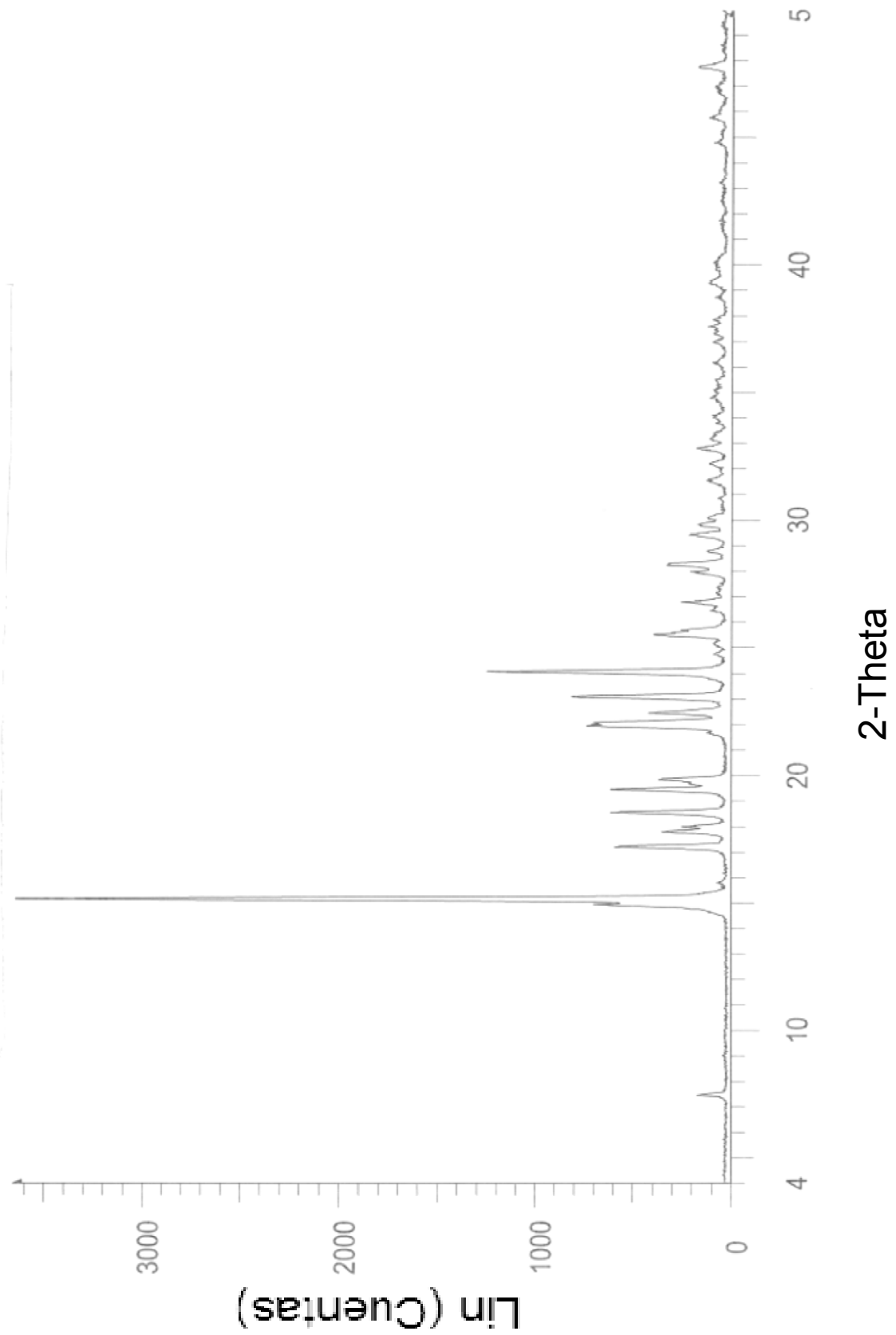


FIGURA 5

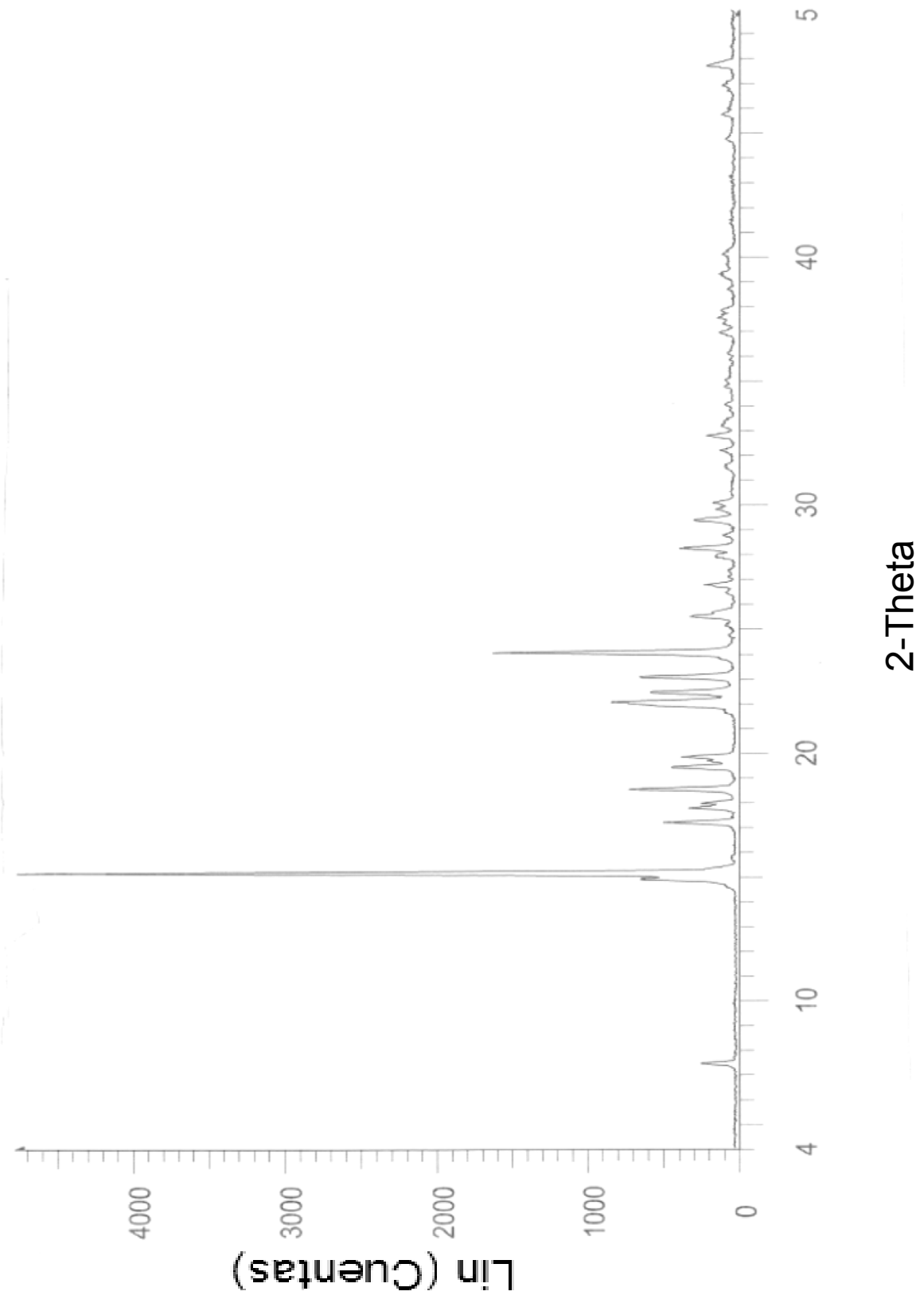


FIGURA 6



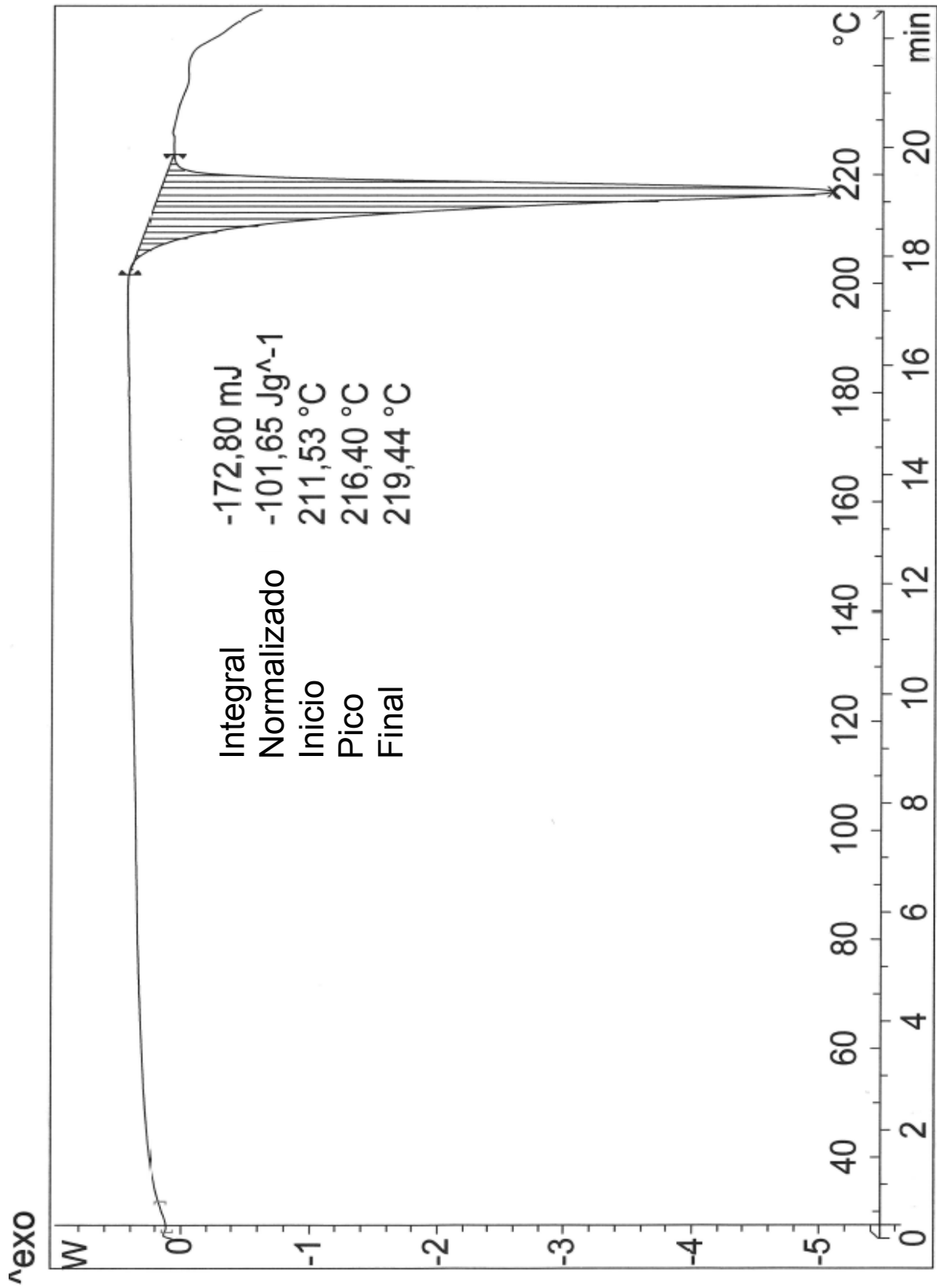


FIGURA 7

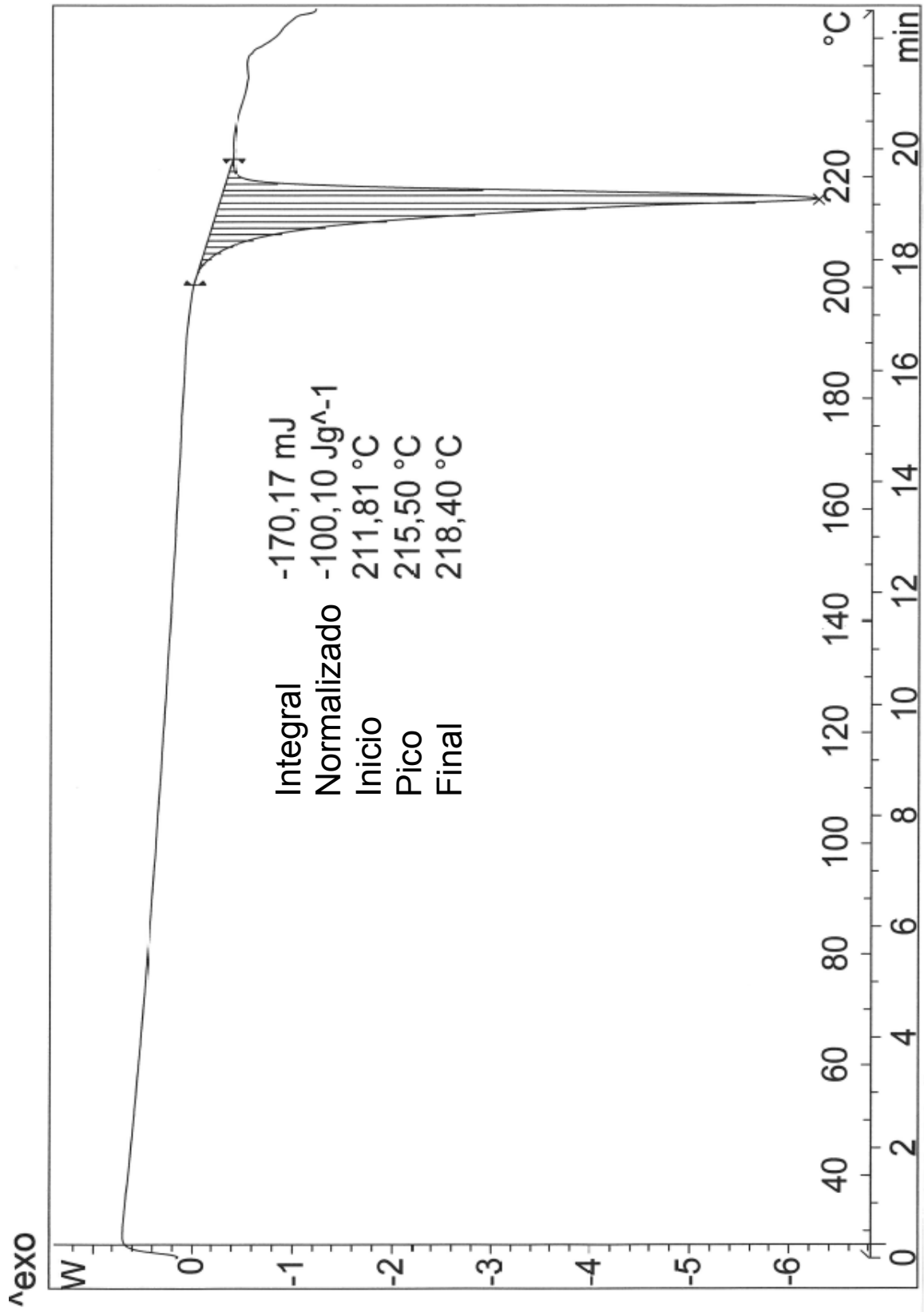


FIGURA 8

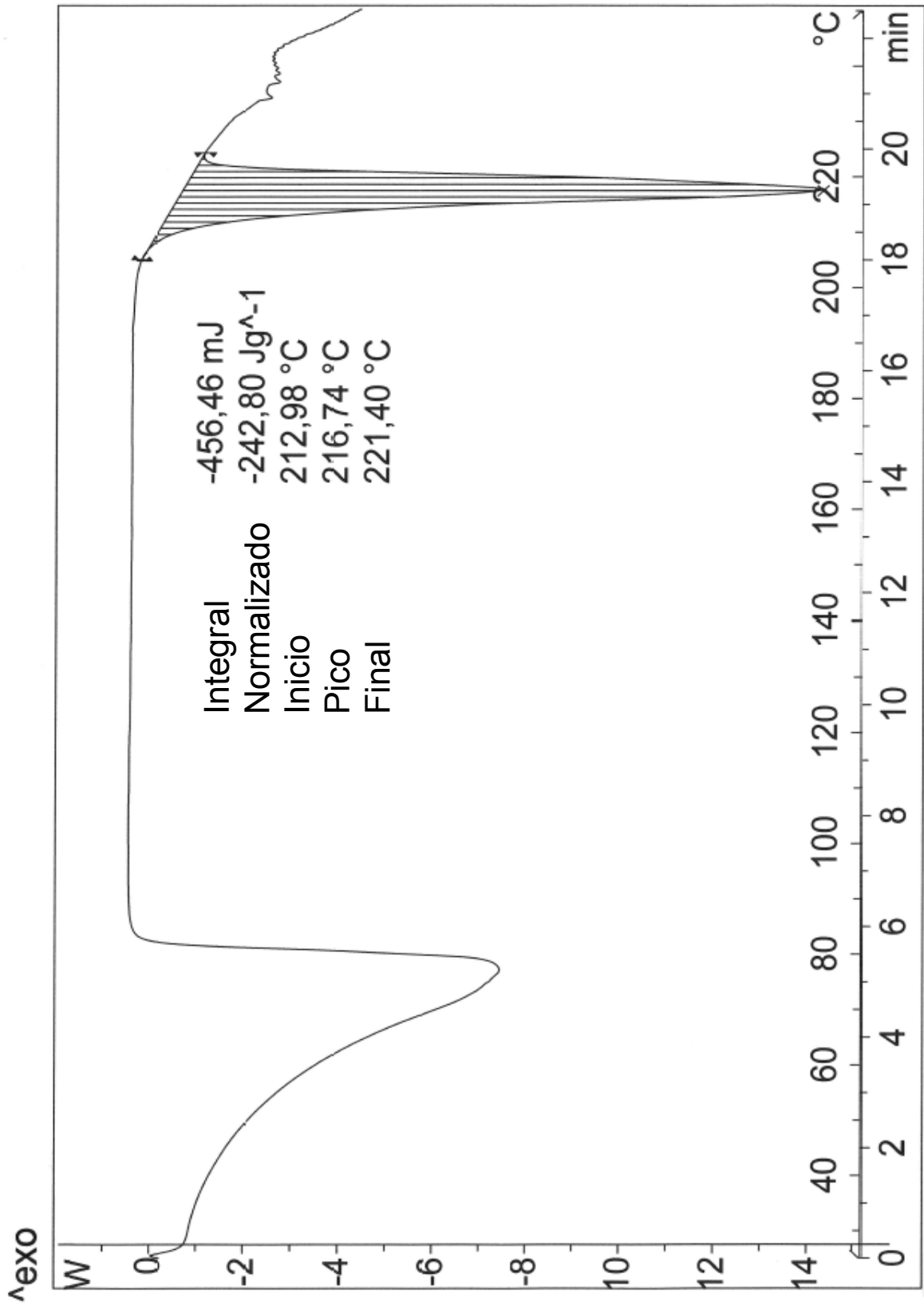


FIGURA 9

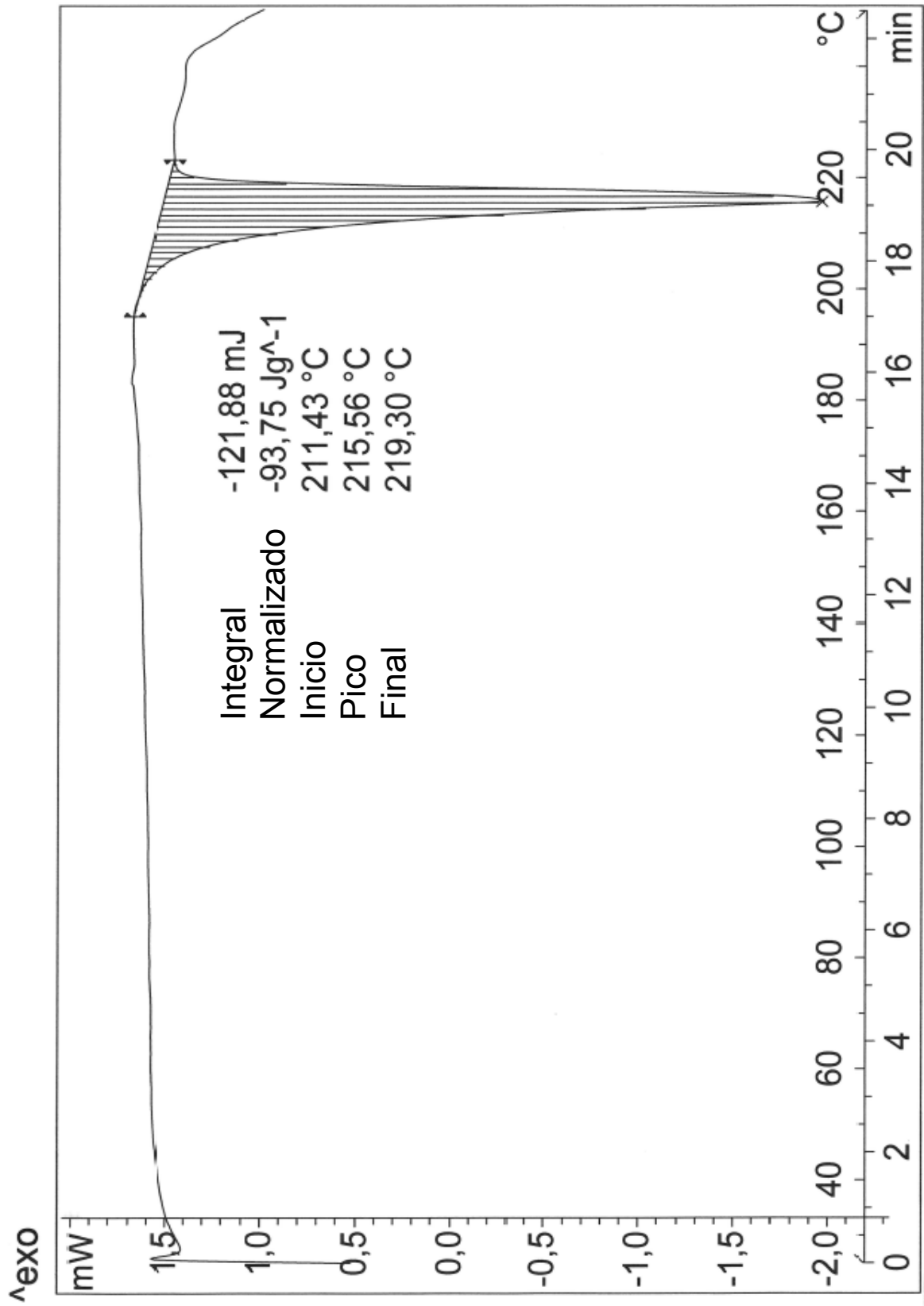


FIGURA 10

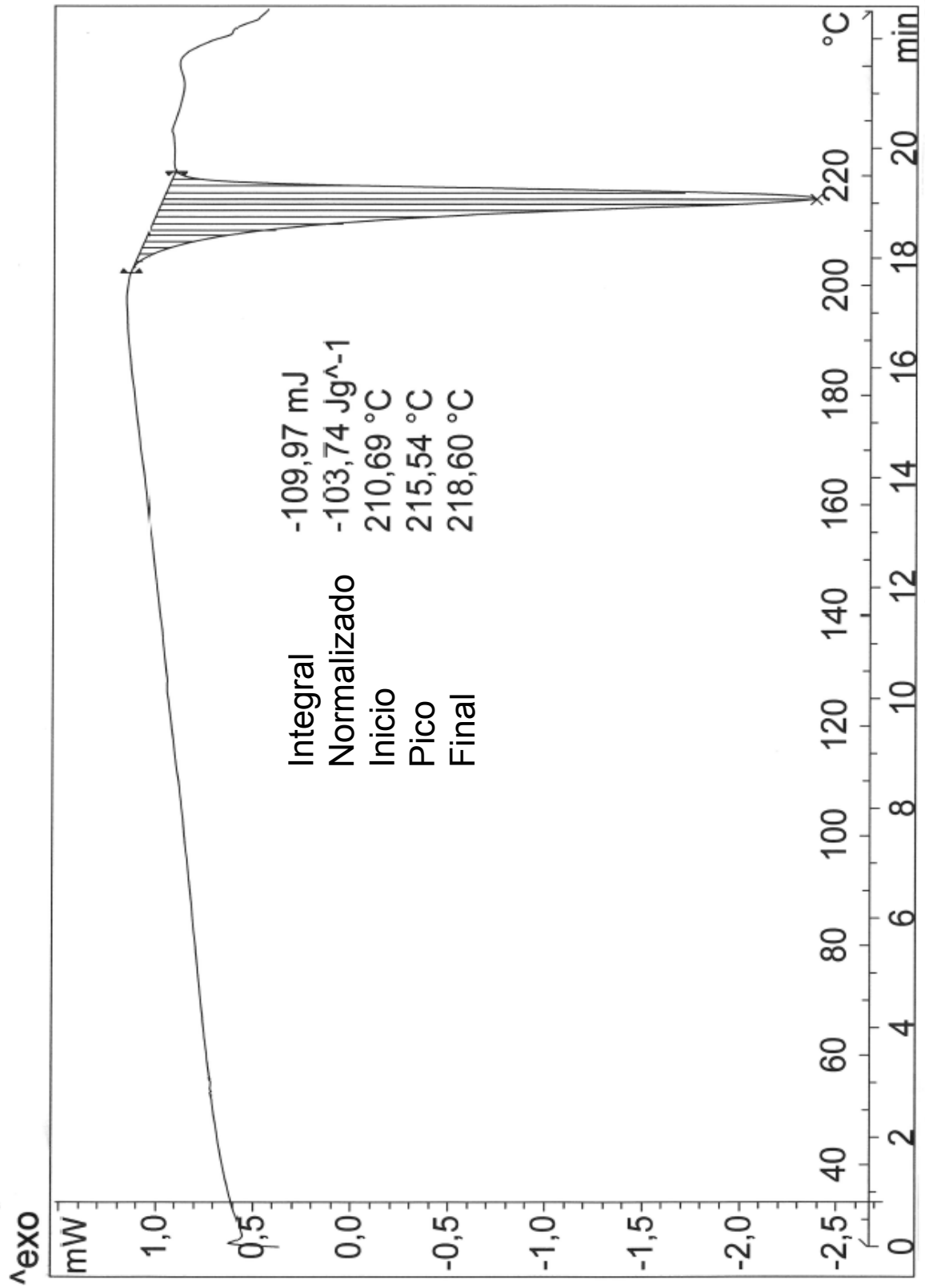


FIGURA 11

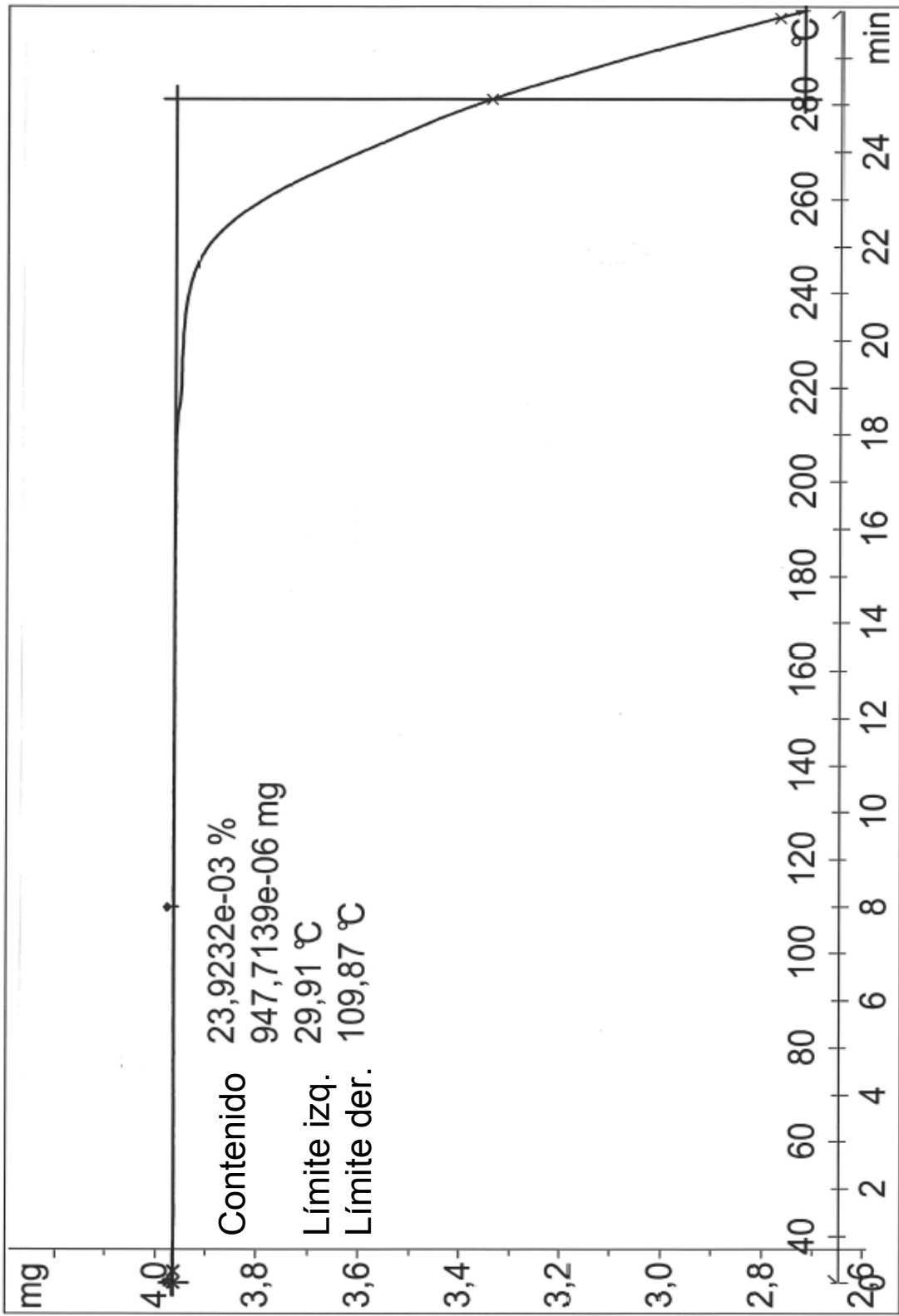


FIGURA 12

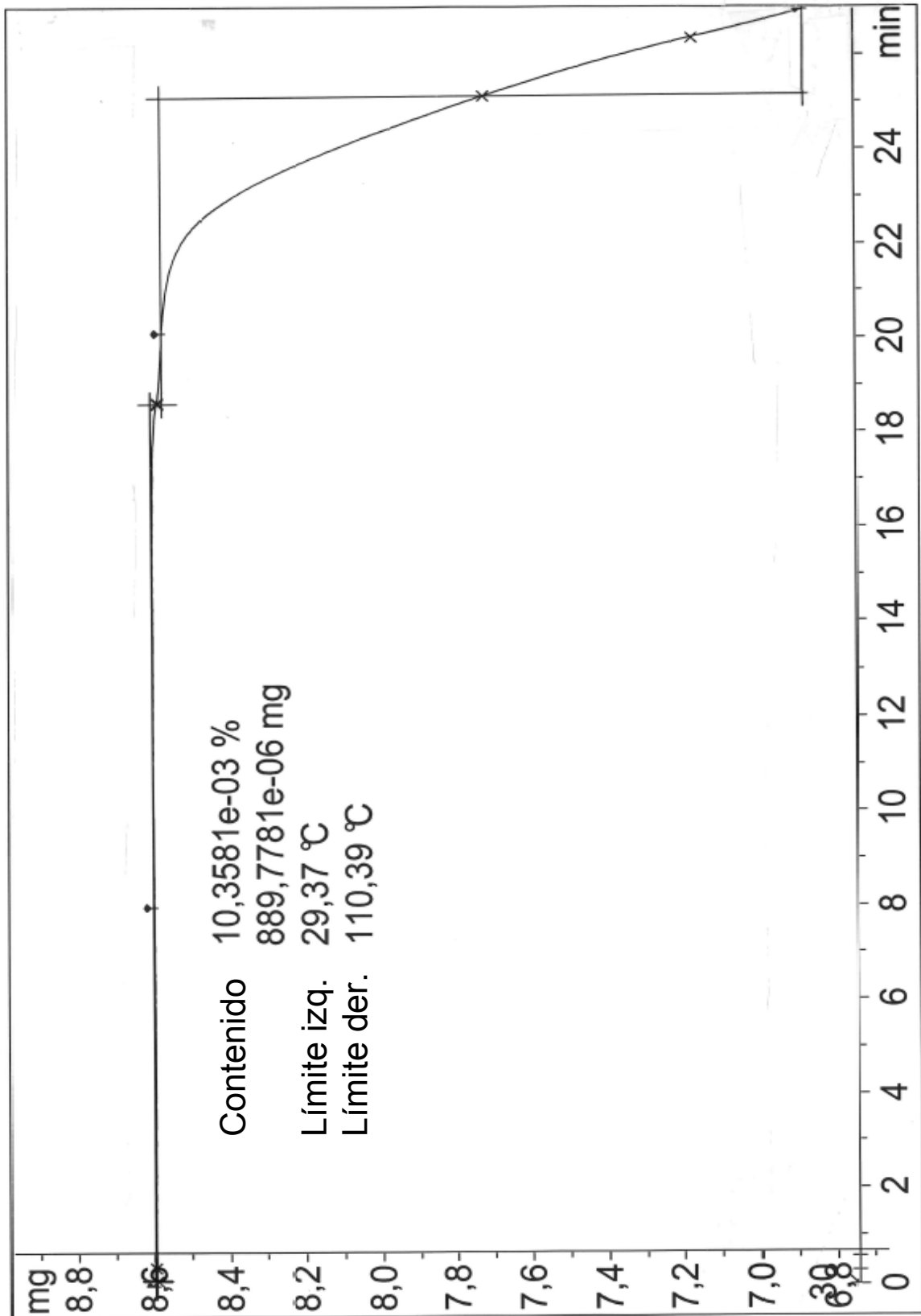


FIGURA 13

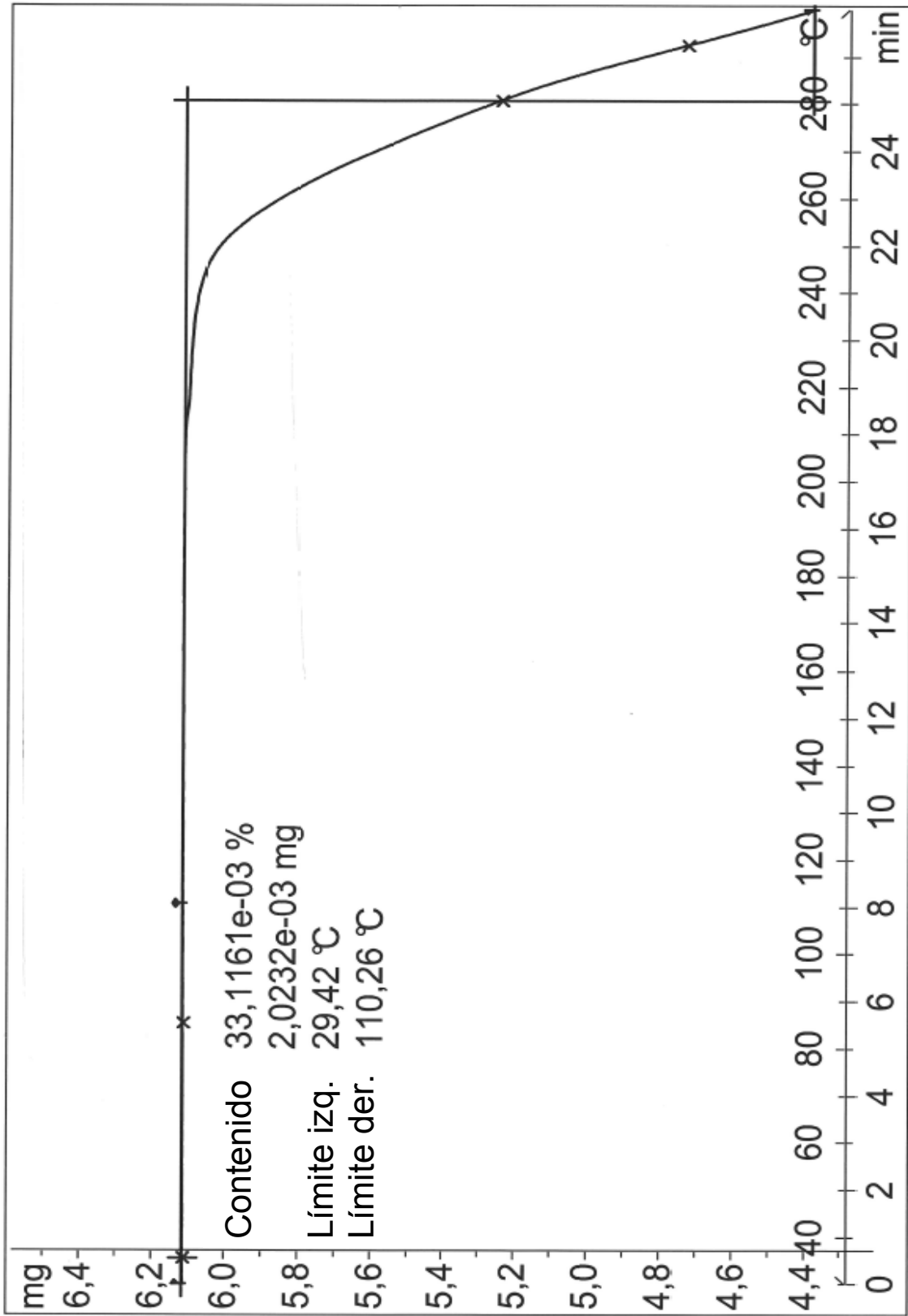


FIGURA 14



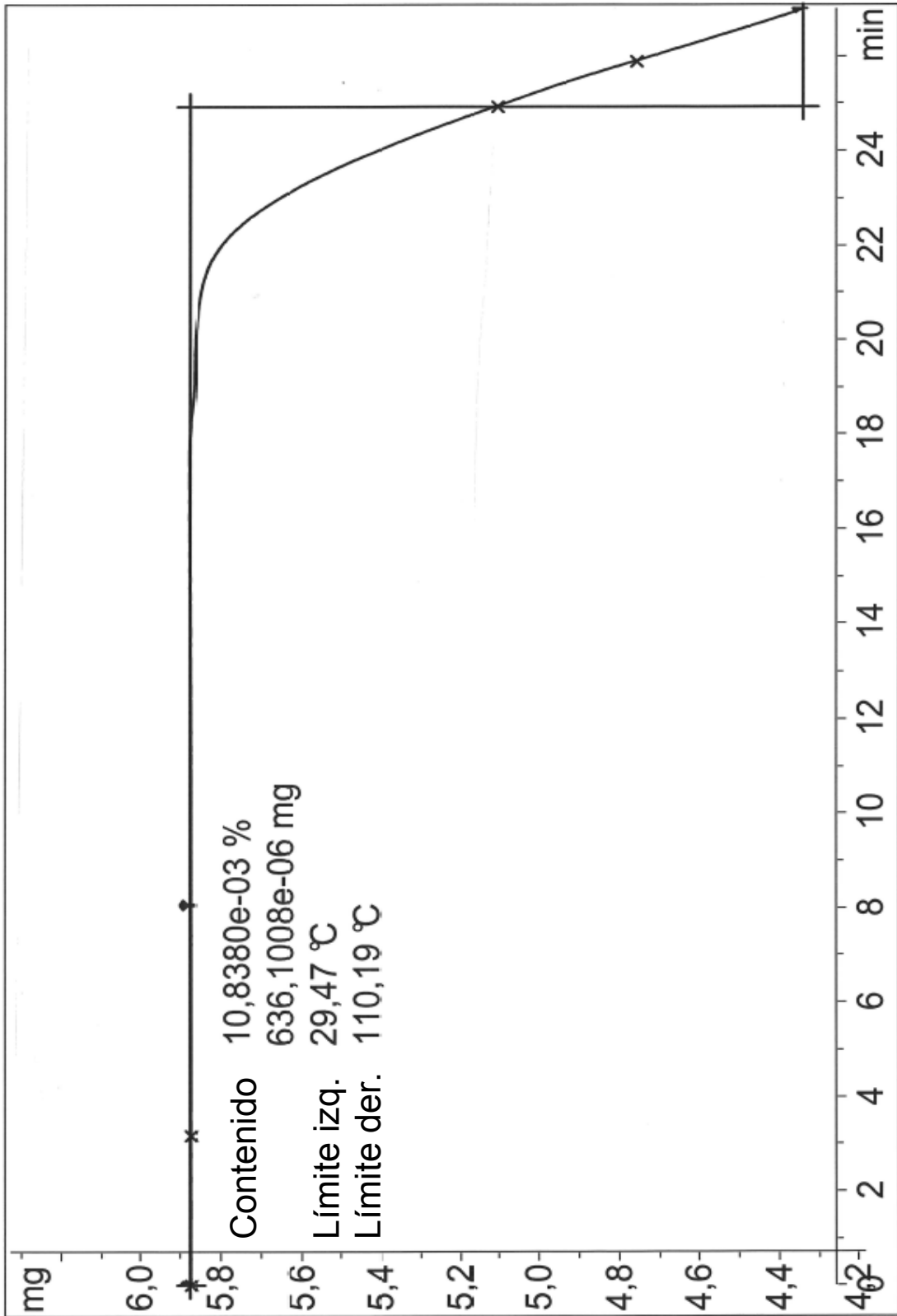


FIGURA 15

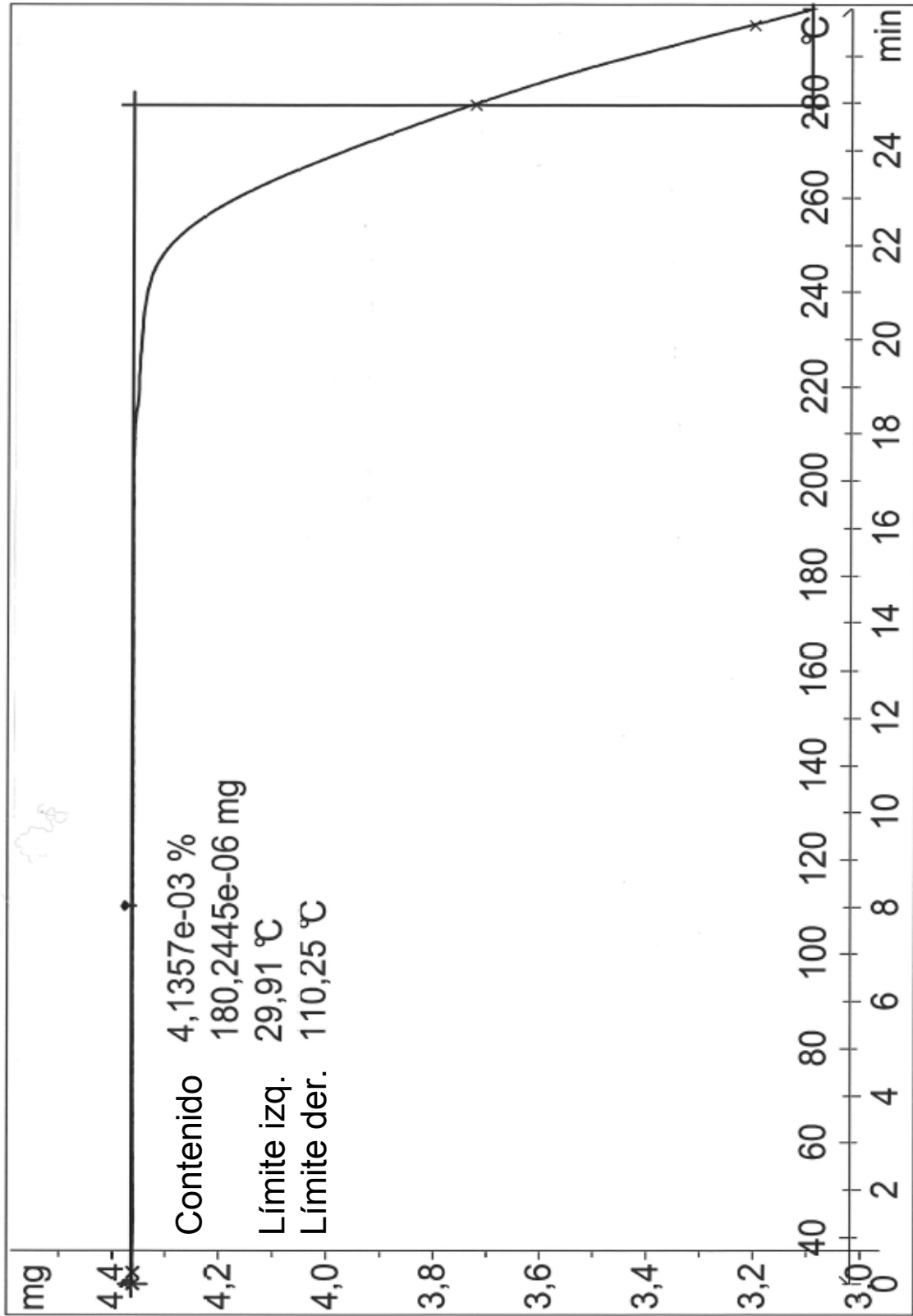


FIGURA 16



- ②① N.º solicitud: 201230319  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.03.2012  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2011/123641 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 06.10.2011, párrafos [0011]-[0012], [0055]-[0057], [0065]-[0070]; ejemplos C, D, F, 2, 3, 8-12.	1-20
X	WO 2010/117738 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 14.10.2010, párrafos [0002], [0012]-[0013], [0090]-[0107], [0128]-[0138]; ejemplos 2, 18-20, 52, 53.	1-20
X	WO 2009/085990 A2 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 09.07.2009, página 4, líneas 7-14; página 20, línea 33-página 21, línea 5; ejemplo 14.	1-20
X	WO 2010/000469 A2 (RATIOPHARM GMBH) 07.01.2010, página 1, párrafos 1-3; página 3, párrafo 3; páginas 17-19, ejemplos 6 y 7.	1-20
A	CAIRA, M.R. "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds". Topics in Current Chemistry 1998, Volumen 198, páginas 163-208. Ver páginas 165-166, apartado 2.1.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
22.07.2013

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D487/04** (2006.01)

**A61K31/4985** (2006.01)

**A61P3/10** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE, XPESP, REGISTRY, CAPLUS, CHEMSPIDER, PUBMED, PUBCHEM

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.07.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-20	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-20	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2011/12364 A1	06.10.2011
D02	WO 2010/117738 A2	14.10.2010
D03	WO 2009/085990 A2	09.07.2009
D04	WO 2010/000469 A2	07.01.2010
D05	CAIRA, M.R. Topics in Current Chemistry 1998, Vol. 198, pp. 163-208.	1998

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención una forma cristalina de **sulfato de sitagliptina (1:1)**; un **procedimiento** para su preparación a partir de sitagliptina base; un **procedimiento** para su preparación a partir de sulfato de sitagliptina; una **composición farmacéutica** que comprende la forma cristalina de sulfato de sitagliptina, sola o junto a otros principios activos; y el **uso** de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina, sola o en combinación con otros principios activos, para la fabricación de un **medicamento**.

El documento D01 divulga diversas formas de sulfato de sitagliptina con propiedades mejoradas de cristalinidad y solubilidad en agua (ver párrafos [0055]-[0057]), como son las formas S2, S3, S6-S14, S16-S120 (ver párrafos [0065]-[0070]). Algunas de estas formas polimórficas se obtienen por reacción de la sitagliptina base con ácido sulfúrico en diversos disolventes (ver ejemplos C, D, F, 8-12), mientras que otras se preparan a partir de otras formas de sitagliptina sulfato (ver ejemplos 2, 3). El documento divulga también las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas de las sales de sitagliptina y el uso de éstas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver párrafos [0011]-[0012]).

El documento D02 divulga diversas formas cristalinas y amorfas de sales de sitagliptina (ver párrafos [0002]). Entre ellas se encuentran diversas formas cristalinas de sulfato de sitagliptina, como son las formas S1-S8, (ver párrafos [0090]-[0107], [0128]-[0138]). Algunas de estas formas polimórficas se preparan por reacción de la sitagliptina base con ácido sulfúrico en diversos disolventes (ver ejemplos 2, 18-20, 52, 53). El documento divulga también las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas de las sales de sitagliptina y el uso de éstas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver párrafos [0012]-[0013]).

El documento D03 divulga diversas sales cristalinas de sitagliptina, así como procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las comprenden (ver página 4, líneas 7-14). Entre las sales divulgadas se incluyen formas cristalinas de sulfato de sitagliptina (ver página 20, línea 33-página 21, línea 5), que se obtiene por adición de ácido sulfúrico sobre sitagliptina base (ver ejemplo 14).

El documento D04 divulga diversas formas cristalinas de sales de adición de sitagliptina (ver página 1, párrafo 1; página 3, párrafo 3), entre las que se encuentran las formas I y II de **sulfato de sitagliptina** (ver páginas 17-19, ejemplos 6 y 7). La forma I se obtiene por reacción de la sitagliptina base con ácido sulfúrico (ver página 17, ejemplo 6), mientras que la forma II se prepara a partir de sitagliptina sulfato (ver página 18, ejemplo 7). El documento divulga también la actividad de sitagliptina como inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y por tanto su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver página 1, párrafos 2-3). Además, las sales de sitagliptina pueden utilizarse en terapia de combinación con un segundo agente antidiabético, como metformina, pioglitazona o rosiglitazona, o con una estatina (ver página 7, párrafo 2).

Los documentos citados divulgan formas cristalinas de sulfato de sitagliptina diferentes a las formas cristalinas de la solicitud, por lo tanto, dichas formas cristalinas son nuevas. Sin embargo, es de sobra conocido que la investigación sistemática de un compuesto químico para determinar la existencia de polimorfismo es una práctica rutinaria en la industria farmacéutica (ver, por ejemplo documento D05). También se sabe que dicha investigación, revela, para la mayoría de los compuestos, más de una forma polimórfica (ver páginas 165-166, apartado 2.1. en D05). Por otro lado, en el estado de la técnica se encuentran divulgados numerosos métodos de obtención de polimorfos, que pertenecen al conocimiento general en este campo técnico. Teniendo en cuenta que ya se conocen diversas formas cristalinas de sulfato de sitagliptina, el experto en la materia esperaría la existencia de formas polimórficas adicionales para este compuesto.

Por este motivo, se considera que, en ausencia de un efecto técnico inesperado respecto al estado de la técnica más cercano, una nueva forma cristalina de un compuesto conocido no puede considerarse inventiva. Además, el hecho de que se haya caracterizado por diversos métodos analíticos no puede considerarse un argumento suficiente que soporte la existencia de actividad inventiva.

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-20** no presenta actividad inventiva respecto a lo divulgado en cada uno de los documentos D01-D04 tomados por separado (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes).