

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 687**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12812010 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2730575**

54 Título: **Forma cristalina I de sal de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y procedimiento de preparación y uso de la misma**

30 Prioridad:

09.07.2011 CN 201110202157

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

08.10.2015

73 Titular/es:

**XUANZHU PHARMA CO., LTD. (100.0%)
2518, Tianchen Street National High-Tech
Development Zone
Jinan Shandong 250101, CN**

72 Inventor/es:

SHU, CHUTIAN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 547 687 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

Forma cristalina I de sal de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y procedimiento de preparación y uso de la misma.

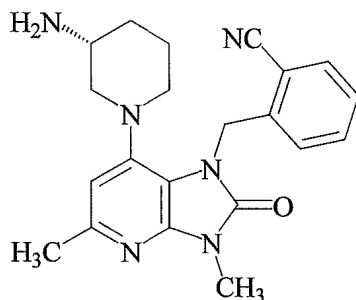
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la tecnología médica y concretamente se refiere a la forma cristalina I de sal de un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa IV y a un procedimiento de preparación y uso de la misma.

10 **Antecedentes de la técnica**

Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) son una nueva generación de fármacos perorales para tratar la diabetes de tipo 2 y actúan incrementando la actividad de la incretina, perteneciente a los fármacos terapéuticos no insulínicos. En comparación con los fármacos convencionales para tratar la diabetes, los inhibidores de DPP-IV no presentan unos efectos adversos tales como la ganancia de peso, edemas, etc.

El compuesto (*R*)-2-[[7-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridín-1-il]metil] benzonitrilo, representado por la fórmula (I) (en lo sucesivo denominada Compuesto A, que ha sido descrito en la solicitud de patente nº CN201010291056.9) es un compuesto inhibidor de DPP-IV y presenta un fuerte efecto inhibidor y una selectividad muy elevada para DPP-IV.



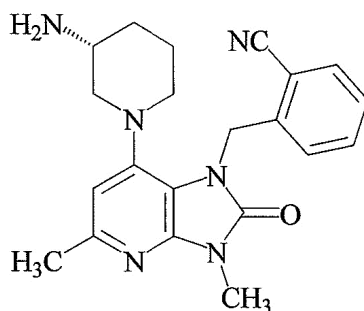
Fórmula (1)

En la investigación y desarrollo de medicamentos, es muy importante el estudio de las formas cristalinas, y las diferentes formas cristalinas resultan en propiedades diferentes, tales como la estabilidad y la solubilidad, etc. De acuerdo con lo anterior, tras amplias investigaciones sobre las formas cristalinas del Compuesto A o sales del mismo, los presentes inventores han encontrado e identificado formas cristalinas de una sal del Compuesto A.

30 **Sumario de la invención**

El objetivo de la presente invención es resolver los problemas anteriormente indicados y proporcionar formas cristalinas de Compuesto A o una sal del mismo que presentan mejores estabilidad y operabilidad, buena biodisponibilidad y solubilidad, y el procedimiento de preparación de las mismas.

35 La presente invención proporciona la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A representada por la fórmula (1): la forma cristalina I presenta picos característicos en $8,7 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $23,5 \pm 0,2^\circ$ y $27,2 \pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X de los polvos indicada por un ángulo 2θ ($^\circ$) utilizando radiación $K\alpha$ de Cu.



Fórmula (1)

40 La forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A también presenta, además de los picos característicos anteriormente indicados, picos característicos en $12,5 \pm 0,2^\circ$, $22,5 \pm 0,2^\circ$ y $25,5 \pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X de los polvos indicada por un ángulo 2θ ($^\circ$) utilizando radiación $K\alpha$ de Cu.

La forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A también presenta, además de los picos característicos anteriormente indicados, picos característicos en $11,7\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$ y $26,0\pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X de los polvos indicada por un ángulo 2θ ($^\circ$) utilizando radiación $K\alpha$ de Cu.

5 La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A.

10 La forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A se obtiene mediante la disolución del Compuesto A en un solvente orgánico e incrementando la temperatura, añadiendo después gota a gota ácido clorhídrico en una determinada proporción estequiométrica al mismo, seguido de agitación, filtración y secado.

15 El "solvente orgánico" utilizado para la disolución del Compuesto A en el procedimiento de preparación anterior se selecciona de entre los alcoholes inferiores que contienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o similares; cetonas inferiores que contienen 3 a 6 átomos de carbono, tales como acetona, butanona o similares; acetonitrilo; propionitrilo; tetrahidrofurano o similares. De entre ellos resulta preferente el etanol.

20 El "solvente orgánico" utilizado para disolver el Compuesto A en el procedimiento de preparación anteriormente indicado también puede ser un solvente mixto. El solvente mixto se refiere a un solvente mixto que consiste de dos o más solventes orgánicos en una determinada proporción de volúmenes, o un solvente mixto que consiste de un solvente orgánico y agua en una determinada proporción de volúmenes. El solvente mixto incluye, aunque sin limitación, los sistemas de solventes mixtos siguientes y las proporciones de los mismos: metanol/agua (40:1), etanol/agua (40:1), acetonitrilo/agua (25:1), tetrahidrofurano/agua (40:1), acetona/agua (30:1), 1,4-dioxano/agua (25:1) y similares; metanol/acetonitrilo, metanol/tetrahidrofurano, metanol/diclorometano, metanol/acetato de etilo, metanol/éter metil *terc*-butílico, metanol/n-hexano, metanol/tolueno, etanol/acetonitrilo, etanol/tetrahidrofurano, etanol/diclorometano, etanol/acetato de etilo, etanol/éter metil *terc*-butílico, etanol/n-hexano, etanol/tolueno, isopropanol/acetonitrilo, isopropanol/tetrahidrofurano, isopropanol/diclorometano, isopropanol/acetato de etilo, isopropanol/éter metil *terc*-butílico, isopropanol/n-hexano, isopropanol/tolueno, acetonitrilo/éter metil *terc*-butílico, acetonitrilo/acetato de etilo, acetonitrilo/diclorometano, acetonitrilo/tetrahidrofurano, acetonitrilo/n-hexano, acetonitrilo/tolueno, éter metil *terc*-butílico/acetato de etilo, éter metil *terc*-butílico/diclorometano, éter metil *terc*-butílico/tetrahidrofurano, éter metil *terc*-butílico/n-hexano, éter metil *terc*-butílico/tolueno, acetato de etilo/diclorometano, acetato de etilo/tetrahidrofurano, acetato de etilo/n-hexano, acetato de etilo/tolueno, diclorometano/tetrahidrofurano, diclorometano/n-hexano, diclorometano/tolueno, tetrahidrofurano/n-hexano, tetrahidrofurano/tolueno, n-hexano/tolueno (siendo la proporción de volúmenes mixtos de los solventes anteriormente indicados de 1:1) y similares. Resulta preferente que el solvente mixto sea un solvente mixto que consiste de dos o más solventes orgánicos de "alcoholes inferiores que contienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o similares; cetonas inferiores que contienen 3 a 6 átomos de carbono, tales como acetona, butanona o similares; acetonitrilo; propionitrilo; y tetrahidrofurano o similares" en una determinada proporción de volúmenes, o un solvente mixto que consiste de dichos solventes orgánicos y agua en una determinada proporción de volúmenes. El solvente mixto de etanol/agua resulta más preferente.

45 La expresión "en una determinada proporción estequiométrica" mencionada en el procedimiento de preparación anteriormente indicado se refiere a que la proporción molar entre Compuesto A y ácido hidroclicórico es $\leq 1:2$, preferentemente en el intervalo de entre 1:4 y 1:2.

50 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A y uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables que pueden administrarse por vía oral en pacientes que requieren de dicho tratamiento. En el caso de que se prepare en una formulación oral, pueden añadirse rellenos, ligantes, agentes desintegrantes y lubricantes adecuados y similares.

55 La presente invención proporciona además la utilización de la forma cristalina I de sal dihidrocloruro del Compuesto A en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de la diabetes no insulino-dependiente.

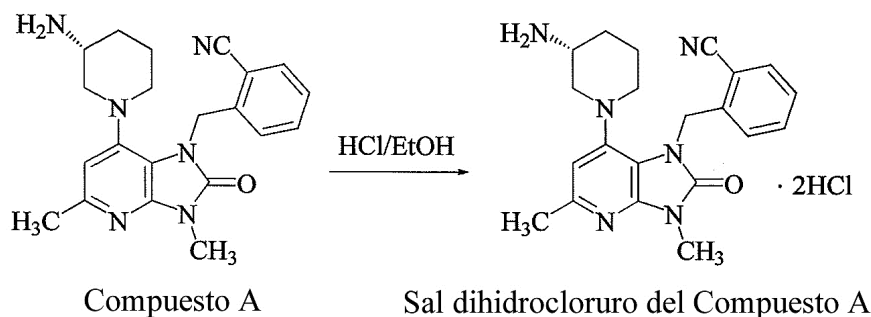
Breve descripción de los dibujos

60 La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de los polvos de la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A, en la que el eje de ordenada representa la intensidad de difracción (CPS) y el eje de abscisas representa el ángulo de difracción (2θ).

65 La figura 2 es un diagrama de una única estructura molecular en la difracción de rayos X de monocristal de la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A.

Formas de realización detalladas

A continuación se describe la presente invención en detalle mediante formas de realización a título de ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que el alcance de los objetos anteriormente indicados de la presente invención no se encuentra limitada a los ejemplos posteriores únicamente. Todas las soluciones técnicas puestas en práctica basándose en la exposición anteriormente proporcionada de la presente invención se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: preparación de la forma cristalina I de sal dihidrocloruro del Compuesto A

Se añadieron 100 g del Compuesto A (0,27 moles) a un matraz de tres cuellos y se añadieron al mismo 500 ml de etanol. Se incrementó la temperatura a 60°C mediante un baño de aceite. A continuación, se añadieron gota a gota 49,5 ml de ácido clorhídrico concentrado (12 moles/l). Seguidamente se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se agitó adicionalmente durante 1 h. Tras la filtración y el secado bajo vacío a 35°C, se obtuvieron 70 g de la forma cristalina I de sal dihidrocloruro del Compuesto A (rendimiento: 58,6%).

Medición de la forma cristalina I obtenida mediante el procedimiento anteriormente indicado:**(I) Medición mediante difracción de rayos X de los polvos**

Las condiciones para la medición de difracción de rayos X de los polvos fueron: línea $K\alpha$ de Cu, 1,54 Å (monocromador), medida mediante un difractómetro de rayos X de tipo D/MAX-RB.

En la difracción de rayos X de los polvos indicada por un ángulo 2θ ($^{\circ}$) utilizando radiación $K\alpha$ de Cu, se observaron los picos característicos en $8,7\pm 0,2^{\circ}$, $19,4\pm 0,2^{\circ}$, $23,5\pm 0,2^{\circ}$ y $27,2\pm 0,2^{\circ}$; también los picos característicos en $12,5\pm 0,2^{\circ}$, $22,5\pm 0,2^{\circ}$ y $25,5\pm 0,2^{\circ}$, y también los picos característicos en $11,7\pm 0,2^{\circ}$, $14,6\pm 0,2^{\circ}$ y $26,0\pm 0,2^{\circ}$.

Al medir la forma cristalina de la presente invención mediante difracción de rayos X de los polvos, en ocasiones se produjeron errores de medición de los picos medidos debidos al instrumento o condiciones de medición utilizados. De acuerdo con lo anterior, al determinar la estructura cristalina, deberían considerarse dichos errores. De esta manera, se consideró un intervalo de error ($\pm 0,2^{\circ}$) al determinar los ángulos 2θ en la presente invención. Respecto a la difracción de rayos X de los polvos, se muestra en la figura 1 el diagrama de difracción de rayos X de los polvos, en el que la forma cristalina I presentaba picos en los ángulos de difracción 2θ ($^{\circ}$) siguientes: $8,70^{\circ}$, $11,66^{\circ}$, $12,46^{\circ}$, $14,62^{\circ}$, $19,38^{\circ}$, $22,50^{\circ}$, $23,52^{\circ}$, $25,42^{\circ}$, $26,00^{\circ}$ y $27,14^{\circ}$.

(II) Medición mediante difracción de rayos X de monocristales

Las condiciones para la medición de la difracción de monocristales eran:

Tipo de instrumento: Oxford Xcalibur, Eos, Gemini: sistema versátil de doble fuente (sistema de doble fuente universal).

Fuente lumínica de difracción: 'Cu- $K\alpha$ '

Método de análisis de monocristales: método directo

Método de refinado de la estructura: método de mínimos cuadrados de matriz completa (SHELX-97)

El diagrama de la estructura molecular de la forma cristalina I según la difracción de monocristales se muestra en la figura 2. Los parámetros de la red eran los siguientes:

Parámetros		Valores
Sistema cristalino		Ortogonal
Grupo espacial		P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Parámetros de red	a [Å]	10,2064(4)
	b [Å]	11,0404(4)
	c [Å]	19,9620(7)
	α [°]	90
	β [°]	90
	γ [°]	90
Volumen de red (V) [Å ³]		2249,38(14)
Z (número molecular de una sola red)		4
Densidad calculada [g/cm ³]		1,327

Nota: Cl1 y Cl2 en la figura 2 representan dos HCl.

5 **Ejemplo 2: investigación sobre la solubilidad en agua de la forma cristalina I de la sal hidrocloreto del Compuesto A**

Tabla 1 Solubilidad

Muestras de ensayo	Solubilidad en agua
Compuesto A	< 0,1 mg/ml
Forma cristalina I de sal dihidrocloreto del Compuesto A	> 1 g/ml

10 Tal como puede observarse a partir de lo anterior, el Compuesto A presenta una solubilidad en agua muy pobre y es poco o nada soluble en agua. Por el contrario, la forma cristalina I de la sal dihidrocloreto del Compuesto A puede disolverse muy fácilmente en agua y la biodisponibilidad de la misma es elevada mediante administración oral.

15 **Ejemplo 3: investigación sobre la solubilidad de la forma cristalina I de la sal dihidrocloreto del Compuesto A**

Muestra de ensayo:

La forma cristalina I de la sal dihidrocloreto del Compuesto A preparada a partir del Ejemplo 1.

20 Condiciones de ensayo para investigar los factores influyentes:

Se sometió cada una de las muestras de ensayo a una temperatura elevada, de 60°C (envasada en una bolsa de plástico para el envasado de fármacos a modo de capa interna y una hoja de aluminio a modo de la capa externa), una humedad elevada, HR de 75% \pm 5% (extendida uniformemente sobre un vidrio de reloj limpio y seco) y una irradiación lumínica de 4500Lx \pm 500Lx (extendida uniformemente sobre un vidrio de reloj limpio y seco). El muestreo se llevó a cabo los días 5 y 10, respectivamente, y se midió la sustancia relevante y el contenido de Compuesto A y se compararon con los de la muestra el día 0.

30 Condiciones de ensayo para investigar la estabilidad a largo plazo:

Se sometió cada una de las muestras de ensayo a una temperatura de 25°C \pm 2°C y una humedad HR de 60% \pm 10%. Se llevó a cabo el muestreo al final de los meses 3, 6, 9, 12 y 18, respectivamente y se midió la sustancia relevante y el contenido de Compuesto A y se compararon con los de la muestra el día 0. Durante la investigación se envasó la muestra en una bolsa de plástico para el envasado de fármacos a modo de capa interna y una hoja de aluminio a modo de capa externa.

Medición de contenido

Se midió el contenido mediante la utilización de un método de estándar externo según la cromatografía líquida de alto rendimiento en la Farmacopea China, apéndice V D, edición de 2010.

Medición de la sustancia relevante

Se midió la sustancia relevante mediante la utilización de un método de normalización del área según la cromatografía líquida de alto rendimiento en la Farmacopea China, apéndice V D, edición de 2010.

Los resultados experimentales se muestran en las tablas, a continuación.

Tabla 2: resultados de investigación del ensayo del factor de influencia

Condiciones de ensayo	Día	Propiedades	Contenido de sustancia relevante (%)	Contenido de Compuesto A (%)
60°C	0	Polvos cristalinos blancos	0,151	99,16
	5	Polvos cristalinos blancos	0,156	98,80
	10	Polvos cristalinos blancos	0,142	99,42
HR 75% ± 5%	5	Polvos cristalinos blancos	0,200	99,30
	10	Polvos cristalinos blancos	0,171	99,55
4.500Lx ± 500Lx	5	Polvos cristalinos blancos	0,194	98,09
	10	Polvos cristalinos blancos	0,159	99,17

5 Tabla 3: resultados de investigación del ensayo de estabilidad a largo plazo

Condiciones de ensayo	Día	Propiedades	Contenido de sustancia relevante (%)	Contenido de Compuesto A (%)
Forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A	0	Polvos cristalinos blancos	0,211	99,53
	3	Polvos cristalinos blancos	0,251	99,32
	6	Polvos cristalinos blancos	0,246	99,19
	9	Polvos cristalinos blancos	0,248	98,99
	12	Polvos cristalinos blancos	0,221	99,17
	18	Polvos cristalinos blancos	0,221	99,37

10 Los inventores han investigado la estabilidad de la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A. Tal como se observa a partir de los resultados experimentales, en la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A bajo las condiciones de temperatura elevada, humedad elevada e irradiación lumínica, así como en el ensayo que investiga la estabilidad a largo plazo, la sustancia relevante y el contenido de Compuesto A no resultaron sustancialmente modificados. Demuestra que la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del Compuesto A presenta una estabilidad superior, que resulta conveniente para la preparación, almacenamiento y transporte de los medicamentos, y el periodo de validez prolongado es beneficioso para garantizar la eficacia y seguridad durante el uso del medicamento.

Ejemplo 4: experimento farmacológico de la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro de Compuesto A

20 Muestra de ensayo: la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro de Compuesto A preparada a partir del Ejemplo 1.

Animales experimentales: ratones C57BL/6, cantidad: 40.

Método de ensayo:

25 El día antes del ensayo, se retiró el alimento para los ratones a las 17:00 y los ratones se sometieron a ayuno durante la noche. El segundo día, se comprobó el nivel de glucosa sanguínea en ayuno de cada ratón a las 9:00 y se registró como glucosa sanguínea -30 min. Se midió el peso corporal y se registró. Tras equilibrar el nivel sanguíneo de glucosa y el peso corporal, los ratones se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: grupo de control de fondo, grupo de control de vehículo, grupo de administración 1 y grupo de administración 2. En los tres últimos grupos se administró un vehículo (solución para inyección de cloruro sódico al 0,9%), 1 mg/kg de muestra de ensayo y 3 mg/kg de muestra de ensayo, respectivamente; el volumen administrado fue de 10 ml/kg. Se midió la glucosa en sangre de cada ratón y se registró como glucosa sanguínea en 0 min, treinta minutos después de la administración intragástrica. Después, se administró adicionalmente glucosa mediante administración intragástrica a una dosis de 3 g/kg en el grupo de control de vehículo, el grupo de administración 1 y el grupo de administración 2, y la solución para inyección de cloruro sódico al 0,9% se administró mediante administración intragástrica en el grupo de control de fondo a un volumen de administración intragástrica de 10 ml/kg. A continuación se midieron los niveles sanguíneos de glucosa 20, 40, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa o solución de cloruro sódico.

40 Análisis y procesamiento de los datos:

45 Se calculó el área bajo la curva de tiempo-glucosa sanguínea del OGTT (Ensayo Oral de Tolerancia a la Glucosa) (ABC). Se obtuvo la ABC variable neta (ΔABC) restando la ABC del grupo de control de fondo de la del grupo de control de vehículo, y los grupos de administración 1 y 2. La proporción de inhibición (%) = $100X (\Delta ABC_{\text{grupo de control de vehículo}} - \Delta ABC) / \Delta ABC_{\text{grupo de control de vehículo}}$, en la que ΔABC es la ABC variable neta de cada grupo de administración y $\Delta ABC_{\text{grupo de control de vehículo}}$ es la ABC variable neta del grupo de control de vehículo. Se compararon los datos de los grupos de administración con los del grupo de control de vehículo mediante la utilización de la prueba t de análisis de valores y se consideró la significancia de la diferencia con $p < 0,05$.

Resultados: las proporciones de inhibición de la ABC de la glucosa sanguínea eran de 57% y 65%, respectivamente, al administrar las muestras de ensayo a dosis de 1 mg/kg o 3 mg/kg.

5 Conclusión: la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro de Compuesto A presenta un efecto significativo de reducción de la glucosa sanguínea y de esta manera puede utilizarse para tratar y/o prevenir la diabetes no insulino-dependiente.

10 **Ejemplo 5: estudio *in vivo* sobre la farmacocinética de la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro de Compuesto A en ratas SD**

Muestra de ensayo: la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro de Compuesto A preparada a partir del Ejemplo 1.

15 Animales experimentales: ratas SD (Sprague-Dawley), cantidad: 12.

Método:

20 Las ratas SD se dividieron en dos grupos: grupo de inyección intravenosa y grupo de administración intragástrica y se asignaron 6 ratas a cada grupo en los que la mitad eran hembras y la mitad, machos. La dosis administrada en todos los casos era de 10 mg/kg (en términos de Compuesto A). El volumen administrado mediante la vía de inyección intravenosa era de 5 ml/kg y el volumen administrado por la vía de administración intragástrica era de 10 ml/kg. Los puntos temporales para el muestreo secuencial de sangre fueron 0 minutos antes de la administración (0 min) y 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h y 24 h después de la administración. Tras la administración se recogieron aproximadamente 150 µl de sangre en un tubo anticoagulante de heparina sódica de la vena caudal o de la vena angular interna. Se introdujo sangre completa en una centrífuga refrigerada de alta velocidad (8000 rpm, 0-4°C) y se centrifugó durante 6 min. Se separó el sobrenadante del plasma sanguíneo y se almacenó en una nevera para las mediciones. Se completó la centrifugación de todas las muestras de sangre en 30 min después de la recolección de la sangre. La concentración del Compuesto A en el plasma sanguíneo de las ratas SD mediante el método LC-MS/MS.

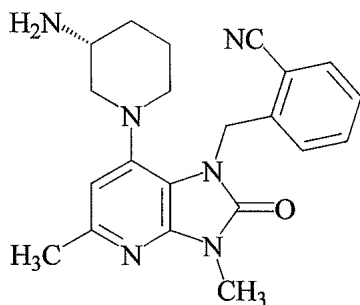
30 Análisis y procesamiento de los datos: se dibujó la curva de concentración plasmática - tiempo y se calcularon los parámetros farmacocinéticos mediante la utilización del modelo no compartimentalizado en Phrsight Phoenix 6.1.

35 Resultados: la eliminación plasmática (CL) de las ratas SD tras la administración mediante inyección intravenosa fue de 2,40 l/h/kg, el volumen aparente de distribución (Vd) fue de 6,17 l/kg y la biodisponibilidad (F%) fue de 96,56%.

Conclusiones: la biodisponibilidad *in vivo* de la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro de Compuesto A en ratas SD es elevada, la dosis clínica administrada es baja y el coste del tratamiento será significativamente menor.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del compuesto (*R*)-2-[[7-(3-aminopiperidín-1-il)-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridín-1-il]metil]benzonitrilo representado por la fórmula (1), caracterizada por que presenta sus picos característicos en $8,7\pm 0,2^\circ$, $19,4\pm 0,2^\circ$, $23,5\pm 0,2^\circ$ y $27,2\pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X de los polvos indicada por un ángulo 2θ ($^\circ$) utilizando radiación $K\alpha$ de Cu,



Fórmula (1)

2. Forma cristalina I según la reivindicación 1, caracterizada además por que presenta sus picos característicos en $12,5\pm 0,2^\circ$, $22,5\pm 0,2^\circ$ y $25,5\pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X de los polvos indicada por un ángulo 2θ ($^\circ$) utilizando radiación $K\alpha$ de Cu.
3. Forma cristalina I según la reivindicación 2, caracterizada además por que presenta sus picos característicos en $11,7\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$ y $26,0\pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X de los polvos indicada por un ángulo 2θ ($^\circ$) utilizando radiación $K\alpha$ de Cu.
4. Procedimiento de preparación para la forma cristalina I según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado por que comprende la disolución del compuesto (*R*)-2-[[7-(3-aminopiperidín-1-il)-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridín-1-il]metil] benzonitrilo en un solvente orgánico y el incremento de la temperatura, seguido de la adición gota a gota de ácido clorhídrico en una determinada proporción estequiométrica de los mismos, seguido de la agitación, filtración y secado con el fin de obtener la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del compuesto.
5. Procedimiento de preparación según la reivindicación 4, caracterizado por que el solvente orgánico se selecciona de entre alcoholes inferiores que contienen entre 1 y 4 átomos de carbono, cetonas inferiores que contienen entre 3 y 6 átomos de carbono, acetonitrilo, propionitrilo o tetrahidrofurano.
6. Procedimiento de preparación según la reivindicación 5, caracterizado por que el solvente orgánico es un alcohol inferior que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono seleccionado de entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol o isobutanol.
7. Procedimiento de preparación según la reivindicación 6, caracterizado por que el solvente orgánico es etanol.
8. Procedimiento de preparación según la reivindicación 4, caracterizado por que el solvente orgánico es un solvente mixto que consiste en dos o más solventes orgánicos seleccionados de entre los alcoholes inferiores que contienen entre 1 y 4 átomos de carbono, cetonas inferiores que contienen entre 3 y 6 átomos de carbono, acetonitrilo, propionitrilo o tetrahidrofurano.
9. Procedimiento de preparación según la reivindicación 8, caracterizado por que el solvente orgánico es un solvente mixto de etanol/agua.
10. Procedimiento de preparación según la reivindicación 4, caracterizado por que la proporción molar de compuesto (*R*)-2-[[7-(3-aminopiperidín-1-il)-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridín-1-il]metil]benzonitrilo a ácido clorhídrico es inferior o igual a 1:2.
11. Procedimiento de preparación según la reivindicación 10, caracterizado por que la proporción molar de compuesto (*R*)-2-[[7-(3-aminopiperidín-1-il)-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridín-1-il]metil]benzonitrilo a ácido clorhídrico está comprendida entre 1:4 y 1:2.
12. Composición farmacéutica, caracterizada por que incluye la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del compuesto representado por la fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
13. Utilización de la forma cristalina I de la sal dihidrocloruro del compuesto (*R*)-2-[[7-(3-aminopiperidín-1-il)-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridín-1-il]metil]benzonitrilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de la diabetes no insulino-dependiente.

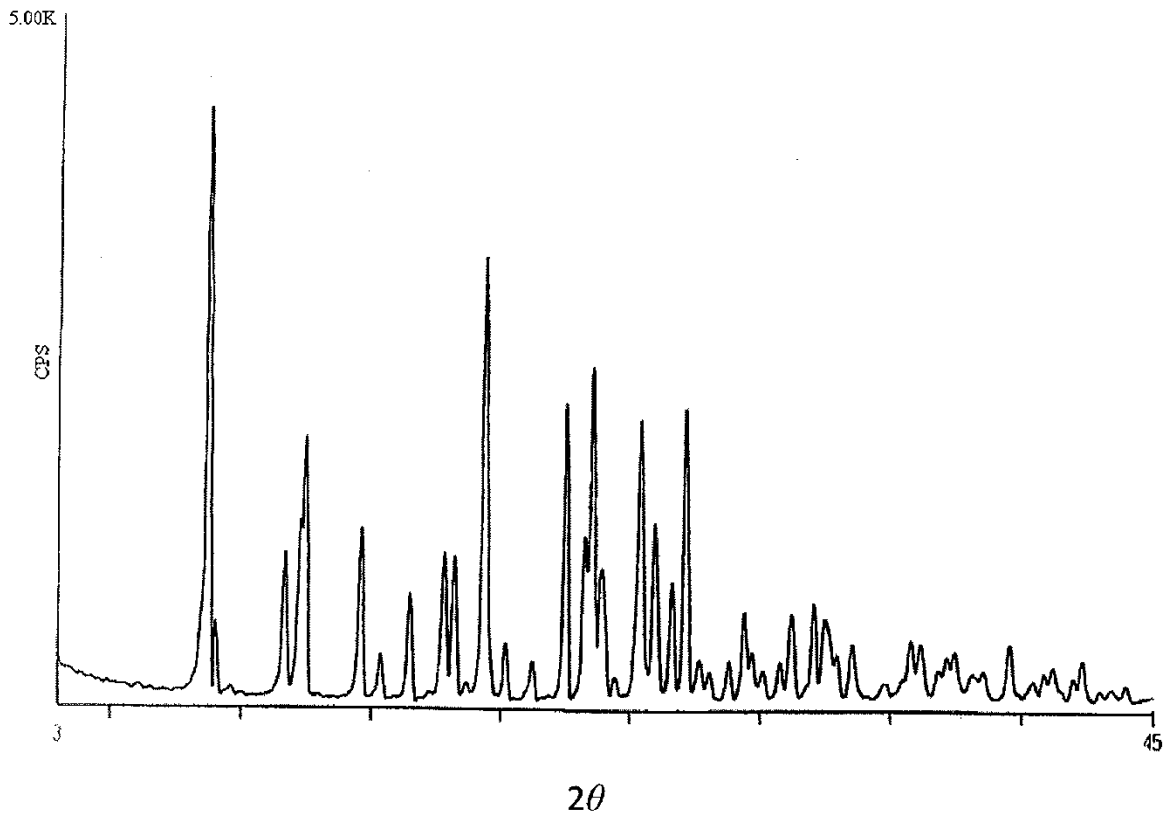


Fig. 1

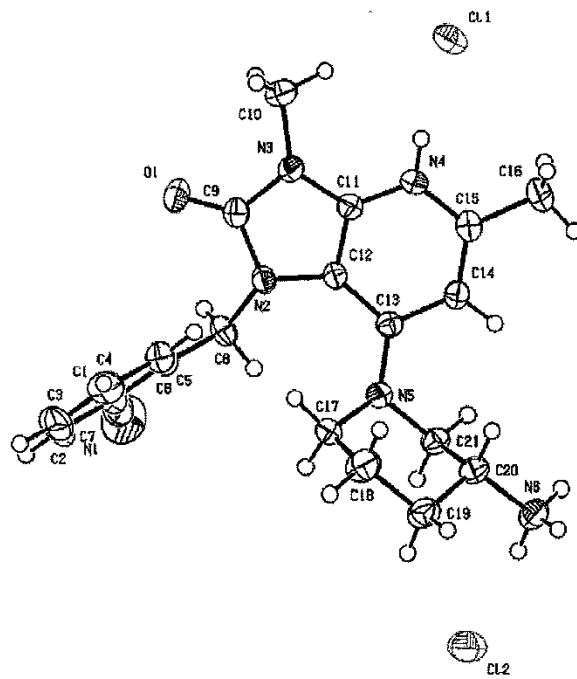


Fig. 2