

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 386**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/52** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2010 E 10713211 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2417107**

54 Título: **Formas cristalinas de saxagliptina**

30 Prioridad:

**09.04.2009 US 167918 P**

**09.04.2009 EP 09157723**

**06.11.2009 EP 09175259**

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

**16.10.2015**

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**PICHLER, ARTHUR;**

**WIESER, JOSEF;**

**LANGES, CHRISTOPH y**

**VUKICEVIC, MILICA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 548 386 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

Formas cristalinas de saxagliptina

5 La presente invención se refiere a formas polimórficas novedosas de clorhidrato de saxagliptina, a su preparación y a composiciones que las contienen. Los términos "clorhidrato" y "monoclorhidrato" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

La saxagliptina, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo o su sal de clorhidrato es un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DD4) reversible activo por vía oral, que es un agente terapéutico para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, obesidad o enfermedades relacionadas, y se da a conocer por ejemplo en el documento US 6.395.767 B2, ejemplo 60.

10 Determinadas formas cristalinas de saxagliptina y determinadas sales de adición de ácido incluyendo clorhidrato de saxagliptina se dan a conocer en el documento WO 2008131149 A2. La aparición de diferentes formas cristalinas de un único compuesto se conoce como polimorfismo y es una propiedad de algunos compuestos y complejos y pseudopolimorfos. Las formas polimórficas tienen cada una propiedades físicas distintas, tales como un perfil de solubilidad distinto, diferente punto de fusión y/o diferentes picos de difracción de rayos X.

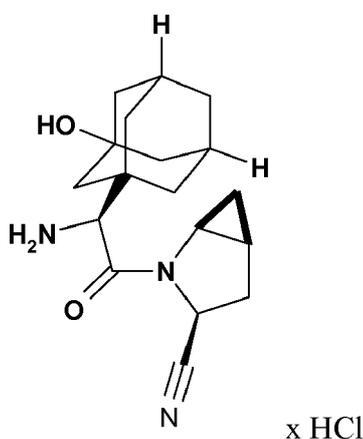
15 Puesto que la solubilidad de cada polimorfo puede variar, la identificación de la existencia de polimorfos farmacéuticos es importante para proporcionar composiciones farmacéuticas con perfiles de solubilidad predecibles. Es deseable investigar todas las formas en estado sólido de un fármaco, incluyendo todas las formas polimórficas, pseudopolimorfos e hidratos, y determinar las propiedades de estabilidad, disolución y flujo de cada forma polimórfica. Para una revisión general de polimorfos y la relevancia de las propiedades en estado sólido para productos farmacéuticos véase por ejemplo Rolf Hilfiker, Polymorphism in the Pharmaceutical industry, Wiley-VCH 2006.

25 El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene a su disposición para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación objetivo u otra característica deseada.

30 Las formas polimórficas conocidas de clorhidrato de saxagliptina son todas formas hidratadas que tienen un contenido en agua relativamente alto. Las formas con un alto contenido en agua tienen determinadas desventajas, ya que un compuesto propenso a la hidrólisis como saxagliptina puede mostrar una estabilidad química disminuida cuando está presente en tales formas. Además, desde un punto de vista galénico, cantidades a granel de principios farmacéuticos activos que tienen un alto contenido en agua tienden formar grumos o adherirse entre sí, teniendo por tanto algunas veces un mal comportamiento de procesamiento en los procesos de formulación para la producción de composiciones farmacéuticas.

Por tanto, hay una necesidad de formas sólidas de clorhidrato de saxagliptina que eviten uno o más problemas de las formas cristalinas conocidas.

35 Según la presente invención se proporcionan nuevas formas anhidras de clorhidrato de saxagliptina preferiblemente de fórmula



que tienen un contenido en agua de no más del 1,5% p/p preferiblemente en forma sustancialmente pura como

- a) una forma anhidra denominada forma I-S
- b) una forma anhidra denominada forma HT-S
- c) una forma anhidra denominada forma HT-IV-S
- d) una forma anhidra denominada forma IV-S.

5 El contenido en agua se determina según el método de Karl Fischer.

Una forma anhidra de clorhidrato de saxagliptina en el contexto de la presente invención se define como una forma de clorhidrato de saxagliptina que, tras su almacenamiento a una humedad relativa del 30% a 25°C durante 24 horas, muestra un contenido en agua de no más del 1,5 % p/p según el método de Karl Fischer.

#### Descripción detallada

10 El clorhidrato de saxagliptina usado como educto es una de las formas conocidas que contienen agua, por ejemplo las formas H2-1, H1.25-2 o H.75-3 identificadas en el documento WO 2008/131149 A2 en la página 2.

#### Forma I-S

En un primer aspecto la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina, denominada forma I-S, que puede caracterizarse por reflexiones de difracción de polvo de rayos X a aproximadamente 6,7, 14,6, 15,2, 16,6 y 17, 9 ± 0,2 grados dos-theta, en particular que comprende picos adicionales a aproximadamente 13,5, 24,5 y 28,1. La forma I-S de saxagliptina puede caracterizarse adicionalmente por un patrón de PXRD sustancialmente según la figura 1. Alternativamente, la forma cristalina I-S de clorhidrato de saxagliptina puede describirse por un espectro de infrarrojos que comprende picos a números de onda de 2907, 2853, 1637, 1589, 1462, 1391, 1318, 1045, 1014 y 775 +/- 2 cm<sup>-1</sup>. La forma I-S de clorhidrato de saxagliptina puede caracterizarse adicionalmente por un espectro de FTIR sustancialmente según la figura 2.

El clorhidrato de saxagliptina cristalino anhidro en forma de la forma I-S puede prepararse mediante cristalización de clorhidrato de saxagliptina en un alcohol, preferiblemente etanol en presencia de simientes de la forma I-S, por ejemplo tal como se describe en el ejemplo 2. Se obtuvieron sorprendentemente simientes de la forma I-S mediante la disolución de la base libre de saxagliptina hemihidratada en un disolvente orgánico, precipitación con un haluro de alquilo dihidratado, separación del monoclorhidrato de saxagliptina precipitado deshidratado y cristalización en las aguas madre tras enfriar, véase el ejemplo 1. La forma I-S de clorhidrato de saxagliptina cristalino es una forma cristalina particularmente preferida debido a su alta estabilidad química combinada con su alta velocidad de disolución.

#### Forma HT-S

En un segundo aspecto la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina, denominada forma HT-S, que puede caracterizarse por reflexiones de difracción de polvo de rayos X a aproximadamente 6,6, 11,5, 13,3, 16,7 y 17,6 ± 0,2 grados dos-theta, en particular que comprende picos adicionales a aproximadamente 11,5 y 15,3. La forma HT-S de saxagliptina puede caracterizarse adicionalmente por un patrón de PXRD sustancialmente según la figura 4. Alternativamente, la forma cristalina HTS de clorhidrato de saxagliptina puede describirse por un espectro de infrarrojos que comprende picos a números de onda de 2906, 2854, 1649, 1574, 1513, 1459, 1338, 1124, 1032 y 851 +/- 2 cm<sup>-1</sup>. La forma HT-S de clorhidrato de saxagliptina puede caracterizarse adicionalmente por un espectro de FTIR sustancialmente según la figura 5. El clorhidrato de saxagliptina cristalino en la forma de HT-S puede prepararse calentando formas conocidas de clorhidrato de saxagliptina hasta de aproximadamente 160°C a 180°C y aislando la forma HT-S. En particular, la forma HT-S puede prepararse tal como se describe en el ejemplo 3.

#### Forma HT-IV-S

En un tercer aspecto la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina, denominada forma HT-IV-S, que puede caracterizarse por reflexiones de difracción de polvo de rayos X a aproximadamente 2,6, 4,5, 6,8, 14,6 y 18,1 ± 0,2 grados dos-theta. La forma HT-IV-S de saxagliptina puede caracterizarse adicionalmente por un patrón de PXRD sustancialmente según la figura 7.

Alternativamente, la forma cristalina HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina puede describirse por un espectro de infrarrojos que comprende picos a números de onda de 3495, 2921, 1637, 1616, 1464, 1242, 1103, 1013, 940 y 774 +/- 2 cm<sup>-1</sup>. La forma HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina puede caracterizarse adicionalmente por un espectro de

FTIR sustancialmente según la figura 8.

El clorhidrato de saxagliptina cristalino en la forma HT-IV-S puede prepararse eliminando el disolvente unido de la saxagliptina-IV-S. En particular la forma HT-IV-S puede obtenerse secando la forma IV-S descrita a continuación a vacío, por ejemplo a de temperatura ambiental a aproximadamente 100°C, por ejemplo a aproximadamente 80°C ± 10°C durante varias horas, por ejemplo durante de 3 a 24 horas. En particular la forma HT-IV-S puede prepararse tal como se describe en el ejemplo 4. En una realización preferida se prepara la forma HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina en un procedimiento que comprende las etapas de

a) disolver monoclorhidrato de saxagliptina en n-butanol,

b) eliminar n-butanol a presión reducida para obtener un residuo,

c) añadir 2-metil-2-butanol para obtener una suspensión espesa,

d) permitir que se forme una forma cristalina solvatada de clorhidrato de saxagliptina en la suspensión espesa,

e) separar la forma cristalina solvatada de la suspensión espesa, y

f) secar la forma cristalina solvatada obtenida de la etapa e) para obtener la forma HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina cristalino anhidro. El secado en la etapa f) se lleva a cabo preferiblemente a 80°C +/- 10°C durante 3-24 horas.

Forma IV-S

La forma IV-S de saxagliptina puede caracterizarse por reflexiones de difracción de polvo de rayos X a aproximadamente 2,4, 4,1, 4,7, 6,3 y 15,6 ± 0,2 grados dos-theta. La forma IV-S de saxagliptina puede caracterizarse adicionalmente por un patrón de PXRD sustancialmente según la figura 1.

El clorhidrato de saxagliptina cristalino en forma de la forma IV-S puede prepararse, y preferiblemente se prepara, mediante cristalización de clorhidrato de saxagliptina en alcohol terc-amílico (2-metil-2-butanol) tal como se describe en el ejemplo 5. Se evapora una disolución de clorhidrato de saxagliptina en n-butanol hasta sequedad para producir un residuo amorfo o débilmente cristalino. Tras suspender el residuo en alcohol terc-amílico se forma la forma cristalina novedosa IV-S de clorhidrato de saxagliptina, que es un solvato de alcohol terc-amílico de clorhidrato de saxagliptina.

La forma IV-S de clorhidrato de saxagliptina es un producto intermedio valioso en la preparación de la forma HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina.

Lo más preferiblemente la disolución de clorhidrato de saxagliptina se prepara usando la forma conocida de dihidrato H2.1. Entonces se aíslan los cristales y se mantienen a una humedad relativa de menos de a aproximadamente el 40%.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Una cualquiera de las formas cristalinas de clorhidrato de saxagliptina de la invención tal como se describieron anteriormente puede emplearse en diversas formulaciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de diabetes y enfermedades relacionadas según la presente invención. La presente invención también se refiere por tanto a una composición farmacéutica que incluye una cualquiera de las formas cristalinas de clorhidrato de saxagliptina tal como se describieron anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las formas cristalinas novedosas de clorhidrato de saxagliptina pueden usarse solas o en combinación con uno o más tipos de agentes antidiabéticos (empleados para tratar diabetes y enfermedades relacionadas) y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación separada o mediante inyección.

Los otros tipos de agente antidiabético que pueden emplearse opcionalmente en combinación con las formas cristalinas novedosas del compuesto de fórmula I son agentes antidiabéticos adicionales o agentes antihiperoglucemiante, hipolipemiantes o moduladores de lípidos incluyendo secretagogos de insulina u otros agentes antidiabéticos que tienen preferiblemente un mecanismo diferente de la inhibición de DP4 y pueden incluir biguanidinas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR  $\gamma$ , tales como tiazolidindionas, inhibidores de SGLT2, antagonistas dobles de PAR  $\alpha/\gamma$ , inhibidores de aP<sup>n</sup>, inhibidores de glucógeno fosforilasa y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) o miméticos del mismo.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene las formas cristalinas novedosas, forma I-S, forma HT-S, forma HT-IV o forma IV-S, del compuesto de fórmula I, con o sin otro agente antidiabético y/u otro agente terapéutico, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica puede formularse empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseada. Por ejemplo, para la administración mediante una vía oral la composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos. La dosis para adultos es preferiblemente de entre 5 mg y 1000 mg al día, preferiblemente entre 5 y 100 mg al día, que puede administrarse en una única dosis o en las dosis individuales desde 1-4 veces al día.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina según la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en cargas, edulcorantes, agentes tamponantes, deslizantes, agentes de flujo, agentes aromatizantes, lubricantes, conservantes, tensioactivos, agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes y espesantes. También pueden usarse otros excipientes conocidos en el campo de composiciones farmacéuticas. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender una combinación de 2 o más excipientes también dentro de uno de los miembros del grupo mencionado anteriormente. Preferiblemente, las cargas también son edulcorantes.

Un comprimido típico contiene uno o más excipientes tales como agentes de carga, opcionalmente un aglutinante y opcionalmente un disgregante. Los ejemplos de agentes de carga incluyen derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol, fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, sales inorgánicas tales como sales de calcio, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, dextrina o dextratos, azúcares compresibles de maltodextrina y/u otras cargas o agentes de carga conocidos. Los ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso incluyen hidroxipropilcelulosa, PVP, almidón, hidroxipropilcelulosa, acetato de celulosa así como un aglutinante de cera tal como cera de carnauba, polietilenos u otros agentes de unión convencionales o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución así como otros disgregantes convencionales.

El lubricante opcionalmente presente incluye por ejemplo estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, ácido esteárico, ácido palmítico, laurilsulfato de sodio o aceites y grasas vegetales hidrogenados u otros lubricantes conocidos o mezclas de los mismos.

Los comprimidos pueden estar recubiertos incluyendo un núcleo de comprimido y una capa de recubrimiento de sello interno sobre el núcleo de comprimido, una segunda capa de recubrimiento que contiene los cristales de la presente invención recubierta sobre el recubrimiento de sello interno sobre el núcleo de comprimido y opcionalmente una capa de recubrimiento protectora externa recubierta sobre la segunda capa de recubrimiento del comprimido tal como se da a conocer por ejemplo en el documento US 2005/0266080. La presente invención también proporciona por tanto tales comprimidos recubiertos tal como se describen en las secciones [00] a la sección [0073] del documento US 2005/0266080 A1, en las que ha de entenderse que siempre que el documento US 2005/0266080 A1 usa el término "medicamento", ha de usarse el clorhidrato de saxagliptina cristalino de la presente invención en lugar del "medicamento" del documento US 2005/0266080 A1. No hace falta decir que especialmente cuando se usa la forma I-S, forma IV-S o forma HT-IV-S, todas las etapas se llevan a cabo normalmente en condiciones tales que se evita la transformación polimórfica, tales como condiciones de humedad relativa relativamente baja. Cápsulas típicas para administración oral que contienen las formas cristalinas novedosas de la invención contienen, por ejemplo, lactosa, croscarmelosa, estearato de magnesio o por ejemplo estearilfumarato de sodio.

#### Pureza

Los presentes inventores han hallado modos para estabilizar especialmente la forma I-S, forma HT-IV-S y forma IV-S durante el proceso de formulación y almacenamiento.

La presente invención también se refiere por tanto a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S, en la que más del 95% de la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina, denominada forma I-S, presente en dicha composición está presente de manera estable como forma I-S, en particular, la presente invención se refiere a tales composiciones farmacéuticas en las que la forma I-S es la única forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina detectable.

La presente invención también se refiere por tanto a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma HT-IV-S, en la que más del 95% de la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina, denominada forma HT-IV-S, presente en dicha composición está presente de manera estable como forma HT-IV-S, en particular, la presente invención se refiere a tales composiciones farmacéuticas en la que la forma HT-IV-S es la única forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina detectable. La presente invención

también se refiere por tanto a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma IV-S, en la que más del 95% de la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina, denominada forma IV-S, presente en dicha composición está presente de manera estable como forma IV-S, en particular, la presente invención se refiere a tales composiciones farmacéuticas en la que la forma IV-S es la única forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina detectable.

“Presente de manera estable” tal como se define en el presente documento significa que incluso tras el almacenamiento de la composición farmacéutica durante 180 días, y preferiblemente incluso tras el almacenamiento durante dos años, la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina inicialmente comprendida en la composición farmacéutica está todavía presente como forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina tras el almacenamiento durante el periodo indicado. Tales composiciones pueden producirse evitando condiciones húmedas, tales como humedad relativa alta del aire, durante las etapas de formulación. Además, las condiciones húmedas identificadas anteriormente deben evitarse durante el almacenamiento con el fin de conservar la composición farmacéutica de la invención.

En una realización preferida la composición farmacéutica de la invención comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S como la única forma de clorhidrato de saxagliptina detectable. El análisis del estado polimórfico de clorhidrato de saxagliptina en una composición farmacéutica puede realizarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo mediante XRPD.

#### Humedad en equilibrio

Se prefiere que la composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S o forma HT-IV-S presente una humedad relativa en equilibrio de menos del 50%, preferiblemente de desde el 3% hasta el 50%, más preferiblemente de desde el 10% hasta el 45%, preferiblemente desde el 15% hasta el 45%, en particular más preferiblemente de desde el 15% hasta el 40% o desde el 25% hasta el 35%, durante al menos 180 días, preferiblemente durante al menos dos años.

Se prefiere que la composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma IV-S presente una humedad relativa en equilibrio de menos del 40%, preferiblemente de desde el 3% hasta el 40%, más preferiblemente de desde el 10% hasta el 40%, preferiblemente desde el 15% hasta el 40%, en particular más preferiblemente de desde el 15% hasta el 40% o desde el 25% hasta el 35%, durante al menos 180 días, preferiblemente durante al menos dos años.

La humedad relativa en equilibrio de las composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina se mide determinando la humedad relativa en % en el aire por encima de una muestra de prueba, por ejemplo una composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S o forma HT-IV-S, tras el establecimiento de un equilibrio de humedad en un sistema cerrado a una temperatura constante según el siguiente método: el equipo usado es la cámara de medición disponible comercialmente Rotronic AW-VC que comprende un higrómetro del tipo BT-RS1. Con la muestra de prueba, por ejemplo una composición farmacéutica de la invención, se llena un disco de toma de muestras que se coloca en la cámara de medición que se ha termostaticado a una temperatura de 25 +/- 1°C, posteriormente se cierra y se sella dicha cámara. Tras el establecimiento de un equilibrio de la humedad relativa, estado que se muestra normalmente por la desaparición de una indicación de tendencia, se lee el valor de la humedad relativa en % a partir del higrómetro. La humedad relativa se define como la humedad relativa en equilibrio de las composiciones farmacéuticas medida tal como se describe en el presente documento. El llenado de la cámara debe realizarse de tal modo que se proporcione un llenado completo de dicha cámara según las instrucciones de los fabricantes. En el caso de que la muestra de prueba sea un polvo o gránulos para una suspensión oral, o una suspensión líquida, dicha muestra se coloca directamente en el disco de toma de muestras mencionado anteriormente. En el caso de que la muestra de prueba sea una cápsula, se abre el número apropiado de cápsulas y con su contenido se llena el disco de toma de muestras. En el caso de que la muestra de prueba sea un comprimido, se tritura el número apropiado de comprimidos usando un mortero, y se llena con los mismos el disco de toma de muestras. En los casos en los que se espera que la humedad en equilibrio esté por debajo del 20%, la preparación de las muestras de prueba descrita anteriormente antes de la medición y la propia medición tal como se describe en el presente documento deben realizarse en un compartimento de manipulación con mangas y guantes equipado con un higrómetro en el que debe establecerse una humedad relativa de aproximadamente el 5% mediante por ejemplo purga con nitrógeno o aire seco. El método descrito anteriormente para la medición de la humedad relativa en equilibrio de las composiciones farmacéuticas de la invención también se denomina en el presente documento método ERH.

#### Condiciones de almacenamiento

La composición farmacéutica de la presente invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S, IV-S o forma HT-IV-S se almacena preferiblemente un entorno relativamente seco, y preferiblemente debe garantizarse que el entorno de almacenamiento permanezca relativamente seco

durante la vida útil de la composición farmacéutica.

5 En una realización preferida los compuestos y las composiciones, especialmente la forma I-S y HT-IV-S, según la presente invención se almacenan en un recipiente que puede mantener la humedad relativa en equilibrio de la composición a menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45%, más preferiblemente a desde el 15% hasta el 40%, durante al menos 180 días, más preferiblemente durante al menos dos años. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de un recipiente sellado de manera estanca, o equipando el recipiente con un medio para mantener la composición relativamente seca.

10 En otra realización preferida, la invención también se refiere por tanto a un recipiente que comprende una composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma IV-S, recipiente que puede mantener la humedad relativa en equilibrio de la composición a menos del 40%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 40%, más preferiblemente a desde el 15% hasta el 40%, durante al menos 180 días, más preferiblemente durante al menos dos años. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de un recipiente sellado de manera estanca, o equipando el recipiente con un medio para mantener la composición relativamente seca.

15 Tal medio de secado puede ser, por ejemplo, bolsas desecantes, por ejemplo las disponibles comercialmente con el nombre comercial MINIPAX y que contienen 2 g de tamiz molecular de 4 Angstrom; o botes desecantes, por ejemplo los disponibles con el nombre comercial SORBIT y que contienen 1 g de gel de sílice; cápsulas desecantes, por ejemplo las disponibles con el nombre comercial DRICAP, y que contienen 0,9 g de gel de sílice, o tapones desecantes que contienen 2 g de gel de sílice.

20 Recipiente de almacenamiento

25 Los productos o productos intermedios obtenidos en las diversas etapas de procedimientos descritos en el presente documento se almacenan preferiblemente a una humedad relativa ambiental de menos del 50%, preferiblemente menos del 40%. Dichos productos pueden almacenarse por tanto en barriles o bidones de aluminio, en los denominados bidones Nirosta®, tales como los disponibles comercialmente como bidones Müller®. Dichos bidones pueden hacerse estancos a los gases, por ejemplo estancos al aire aplicando un medio de sellado, tal como anillos de sellado a la tapa de los mismos. Dichos productos también pueden almacenarse en recipientes hechos de aluminio o de material Nirosta® tal como se mencionó anteriormente cuyos cierres o tapas se dotan de un medio de sellado, tal como un anillo de sellado.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina especialmente denominada forma I-S o forma HT-IV-S se envasan o se cargan preferiblemente en recipientes tal como se describe en el presente documento a una humedad relativa ambiental de menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45%. Posteriormente, dichos recipientes se cierran de manera estanca tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, dichos recipientes se usan para el almacenamiento estable de las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo a temperatura ambiente, tal como a una temperatura de aproximadamente 20°C a 30°C, por ejemplo a aproximadamente 25°C, durante un periodo prolongado, por ejemplo durante al menos 6 meses, preferiblemente al menos aproximadamente 24 meses, por ejemplo durante hasta al menos 24 meses, por ejemplo durante hasta al menos aproximadamente 30 meses, tal como durante hasta aproximadamente 60 meses.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma IV-S se envasan o se cargan preferiblemente en recipientes tal como se describe en el presente documento a una humedad relativa ambiental de menos del 40%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 40%. Posteriormente, dichos recipientes se cierran de manera estanca tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, dichos recipientes se usan para el almacenamiento estable de las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo a temperatura ambiente, tal como a una temperatura de aproximadamente 20°C a 30°C, por ejemplo a aproximadamente 25°C, durante un periodo prolongado, por ejemplo durante al menos 6 meses, preferiblemente al menos aproximadamente 24 meses, por ejemplo durante hasta al menos 24 meses, por ejemplo durante hasta al menos aproximadamente 30 meses, tal como durante hasta aproximadamente 60 meses.

50 Un recipiente preferido es un frasco, por ejemplo un frasco de vidrio o plástico, por ejemplo un frasco de polietileno, tal como el conocido como Securitainer, que tiene por ejemplo un cierre de rosca, o es un blíster, por ejemplo una tira o un blíster de aluminio, por ejemplo un blíster que consiste en 2 tiras o láminas de aluminio, o un blíster que comprende una lámina de Aclar® y una lámina de cubierta de aluminio, o puede ser cualquier otro recipiente adecuado. Más preferiblemente dicho recipiente es un recipiente estanco a los gases, tal como un recipiente estanco al aire.

55 Recipientes preferidos son frascos de vidrio o plástico sellados con una membrana de aluminio, tiras o blísteres de alu-alu, o blísteres que comprenden una lámina de Aclar® y una lámina de cubierta de aluminio. El recipiente según

la invención se obtiene llenando con las composiciones farmacéuticas de la invención dicho recipiente en las condiciones tal como se describen en el presente documento.

Preferiblemente, el recipiente en combinación con el medio de secado puede mantener la humedad relativa en equilibrio de la composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S o forma HT-IV-S en el mismo a menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45%, durante al menos 6 meses, preferiblemente durante al menos dos años. En una realización preferida, el recipiente encierra además una atmósfera gaseosa con una humedad relativa de menos del 50%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 45%. Equipar el recipiente con una atmósfera gaseosa seca, por ejemplo aire seco o gas nitrógeno seco, puede realizarse tal como se conoce en la técnica. Con respecto a la forma IV-S, el recipiente en combinación con el medio de secado puede mantener la humedad relativa en equilibrio de la composición farmacéutica a menos del 40%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 40%, durante al menos 6 meses, preferiblemente durante al menos dos años. En una realización preferida el recipiente encierra además una atmósfera gaseosa con una humedad relativa de menos del 40%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 40%.

Combinaciones preferidas de recipiente y medio de secado son frascos de polietileno sellados con lámina de aluminio (frascos de PE) que contienen cápsulas y/o botes desecantes o frascos de vidrio con tapones desecantes.

#### Preparación de composiciones

Debe tenerse especial cuidado con la humedad ambiental relativa y con la humedad relativa en equilibrio de la composición durante la producción de composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden la forma I-S, forma IV-S o forma HT-IV-S. Por tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S, forma IV-S o forma HT-IV-S que comprende las etapas de

a) mezclar la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S o forma HT-IV-S con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables a una humedad relativa de menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45% y con respecto a la forma IV-S a una humedad relativa de menos del 40%, preferiblemente a desde el 10 hasta el 40%;

b) granular opcionalmente la mezcla obtenida en la etapa a) a una humedad relativa de menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45% con respecto a las formas I-S y HT-IV-S y a una humedad relativa de menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 40% con respecto a la forma IV-S; y

c) procesar adicionalmente la mezcla obtenida en la etapa a) o el granulado obtenido en la etapa b) a una humedad relativa de menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45% con respecto a las formas I-S y HT-IV-S y a una humedad relativa de menos del 40%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 40% con respecto a la forma IV-S, para obtener una composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S o forma HT-IV-S o forma IV-S. Se prefiere que la composición farmacéutica de la invención obtenida presente una humedad relativa en equilibrio de menos del 50%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 45%, más preferiblemente de desde el 15% hasta el 30% o de desde el 20% hasta el 45% con respecto a las formas I-S y HT-IV-S y una humedad relativa en equilibrio de menos del 40%, preferiblemente de desde el 10 hasta el 40%, más preferiblemente de desde el 15 hasta el 30% con respecto a la forma IV-S.

La mezcla obtenida a partir de la etapa a) o el granulado obtenido a partir de la etapa b) tal como se describió anteriormente se procesa preferiblemente para dar una forma de dosificación oral, como una cápsula o un comprimido, o gránulos para suspensión oral, o un polvo para suspensión oral.

En una realización preferida, con la composición farmacéutica obtenida que comprende la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S o forma HT-IV-S que tiene una humedad relativa en equilibrio de menos de aproximadamente el 50%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 45%, se llena un recipiente que puede mantener la humedad relativa en equilibrio de la composición farmacéutica a menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45%, durante al menos 6 meses, por ejemplo los recipientes mencionados anteriormente, que pueden comprender además opcionalmente un medio de secado suficiente para mantener la humedad relativa en equilibrio de la composición farmacéutica a menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45%.

Las condiciones de almacenamiento apropiadas para las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina denominada forma I-S o forma HT-IV-S son importantes para mantener las composiciones en la forma deseada. Por tanto, preferiblemente se usa un recipiente que puede mantener una atmósfera gaseosa a una humedad relativa de menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45%, durante al menos 6 meses para el almacenamiento de una composición farmacéutica de la invención. Preferiblemente, se usa una atmósfera gaseosa que tiene una humedad relativa de menos del 50%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 45%, para estabilizar la forma cristalina de clorhidrato de saxagliptina

denominada forma I-S o forma HT-IV-S y una humedad relativa de menos del 40%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 40% con respecto a la forma IV-S. Tras haberse llenado con las composiciones farmacéuticas de la invención los recipientes mencionados en el presente documento, dichos recipientes se cierran preferiblemente de manera estanca, por ejemplo se sellan de manera estanca o hermética, por ejemplo de un modo para evitar que cualquier atmósfera gaseosa difunda a través de las paredes y/o el cierre de dichos recipientes. Se conocen métodos de sellar y/o cerrar de manera estanca, tales como sellar frascos de vidrio o plástico aplicando una membrana de aluminio a la abertura de dicho frasco mediante sellado por inducción y mediante la aplicación de un cierre, por ejemplo un cierre de rosca, o tal como sellado de tiras o blísteres de alu-alu, de blísteres que comprenden una lámina de Aclar® y una lámina de cubierta de aluminio mediante sellado térmico según, por ejemplo de manera análoga a métodos conocidos.

La temperatura aplicada durante los procedimientos descritos en el presente documento es preferiblemente temperatura ambiente, por ejemplo es una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, tal como aproximadamente 25°C.

#### Breve descripción de los dibujos:

Figura 1: Patrón de PXRD de la forma I-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 2: Espectro de FTIR de la forma I-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 3: DSC de la forma I-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 4: Patrón de PXRD de la forma HT-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 5: Espectro de FTIR de la forma HT-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 6: DSC de la forma HT-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 7: Patrón de PXRD de la forma HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 8: Espectro de FTIR de la forma HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 9: DSC de la forma HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 10: Patrón de PXRD de la forma IV-S de clorhidrato de saxagliptina.

Figura 11: TGA de la forma IV-S de clorhidrato de saxagliptina.

#### Ejemplos

Se obtuvieron patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, radiación de  $K\alpha_{1,2}$  de Cu (longitud de onda de 0,15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector PIXcel de estado sólido. Se registraron los patrones a un voltaje de tubo de 40 kV, corriente de tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de etapa de  $0,006^\circ$   $2\theta$  con 80 s por etapa en el intervalo angular de  $2^\circ$  a  $40^\circ$   $2\theta$  en condiciones ambientales. Una precisión típica de los valores de  $2\theta$  está en el intervalo de aproximadamente  $\pm 0,2^\circ$   $2\theta$ . Por tanto un pico de difracción que aparece a  $5,0^\circ$   $2\theta$  puede aparecer entre  $4,8$  y  $5,2^\circ$   $2\theta$  en la mayoría de los difractómetros de rayos X en condiciones convencionales.

Se recogieron espectros infrarrojos (IR) en una célula ATR (reflexión total atenuada) de diamante de reflexión individual MKII Golden Gate™ con un espectrómetro de FTIR Tensor 27 de Bruker con una resolución de  $4\text{ cm}^{-1}$ . Para recoger un espectro se aplicó una punta de espátula de una muestra a la superficie del diamante en forma de polvo. Entonces se prensó la muestra sobre el diamante con un yunque de zafiro y se registró el espectro. Se usó un espectro del diamante limpio como espectro de fondo. Una precisión típica de los valores de números de onda está en el intervalo de aproximadamente  $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ . Por tanto, un pico infrarrojo que aparece a  $1716\text{ cm}^{-1}$  puede aparecer entre  $1714$  y  $1718\text{ cm}^{-1}$  en la mayoría de los espectrómetros infrarrojos en condiciones convencionales.

Se realizó una calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un instrumento DSC 7 (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, EE.UU.) usando el software Pyris. Se pesó una muestra de aproximadamente 4 mg en una cubeta de Al de 25  $\mu\text{l}$ . Se usó nitrógeno seco como gas de purga (purga:  $20\text{ ml min}^{-1}$ ). Cuando se usa en el presente documento, el término "T<sub>comienzo</sub>" determinado mediante calorimetría diferencial de barrido significa la temperatura correspondiente a la intersección de la línea base antes de la transición con el borde delantero extrapolado de la transición.

Se realizó un análisis termogravimétrico con el sistema termogravimétrico TGA-7 usando el software Pyris para Windows NT (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, EE.UU.), cubetas de platino de 50  $\mu$ l, gas de purga de nitrógeno (purga de muestra: 20 ml  $\text{min}^{-1}$ , purga de equilibrio: 40 ml  $\text{min}^{-1}$ ).

- 5 Se registró la isoterma de sorción de humedad con un analizador de sorción de humedad SPS-11 (MD Mess-technik, Ulm, A). Se inició el ciclo de medición a una humedad relativa (HR) del 0%, aumentándose en etapas del 10% hasta una HR del 90% y en una etapa del 5% hasta una HR del 95%. Se fijó la condición de equilibrio para cada etapa a una masa constante  $\pm 0,003\%$  a lo largo de 49 min. La temperatura era de  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ .

Se realizó el ensayo de HPLC aplicando las siguientes condiciones:

Columna: YMC-Ultra HT Pro C 18 3,0 x 50,0 mm, 2  $\mu$ m

- 10 Eluyente A: Ácido sulfámico 10 mM

Eluyente B: 250 ml de SAS 10 mM + 750 ml de acetonitrilo

Velocidad de flujo: 0,64 ml/min

Temperatura:  $15^\circ\text{C}$

Detección: UV a 210 nm

- 15 Gradiente:

t [min]	0	10	12	12,1	15
% de B	0	70	70	0	0

Tiempo de detención: 15 min

Concentración de muestra: Aproximadamente 0,5 mg/ml

Disolvente: Eluyente A

- 20 Vol. de inyección: 5  $\mu$ l

### EJEMPLO 1

Preparación de la forma anhidra I-S de monoclórhidrato de saxagliptina:

- 25 Se disolvieron 4,58 g de base libre de saxagliptina hemihidratada en 230 ml de acetona. A esta disolución se le añadieron 2,2 ml de trimetilclorosilano con agitación. Tras una hora se evaporó la mezcla que contenía un precipitado gelatinoso. Al residuo sólido se le añadieron 80 ml de etanol y se agitó la suspensión espesa en un matraz abierto durante aproximadamente una hora. Se separó el producto por filtración, se lavó con terc-butilo metil éter y entonces se secó en un horno de vacío para dar 1,65 g de monoclórhidrato de saxagliptina dihidratado. Se determinó el polimorfismo del monoclórhidrato de saxagliptina dihidratado mediante difracción de rayos X, FT-IR y DSC.

- 30 Se pusieron las aguas madre en una nevera a  $-5^\circ\text{C}$  durante 48 horas. Sorprendentemente, se habían formado cristales adicionales a partir de las aguas madre. Se separó por filtración el precipitado cristalino así obtenido, se lavó con terc-butil metil éter y entonces se secó en un horno de vacío. Se analizaron los cristales y se encontró que eran 1,22 g de monoclórhidrato de saxagliptina. Se encontró que el producto obtenido a partir de las aguas madre era una nueva forma polimórfica anhidra de monoclórhidrato de saxagliptina, denominada forma I-S. Pureza por HPLC: 99,7% de área (impureza individual máxima del 0,09%, impurezas totales del 0,33%)

En la figura 1 se muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma I-S de monoclórhidrato de saxagliptina. En la tabla 1 se muestran ángulos de XRPD, separaciones d e intensidades relativas característicos.

Tabla 1: Ángulos 2-theta, valores de d e intensidades relativas de la forma I-S

Ángulo [° 2-Theta]	Valor de d [Angstrom]	Int. rel [%]
6,72	13,145	100
10,30	8,591	4
11,68	7,577	3
13,52	6,548	12
14,63	6,054	46
15,15	5,846	36
16,60	5,340	32
17,91	4,952	53
18,80	4,721	7
19,19	4,624	7
20,33	4,368	4
21,46	4,141	4
22,17	4,010	5
24,50	3,634	17
27,01	3,301	6
28,16	3,169	12
29,78	3,001	9
30,59	2,922	9
31,33	2,855	9
31,87	2,808	3
34,27	2,616	4
36,25	2,478	5

5 La forma cristalina I-S de monoclóhidrato de saxagliptina obtenida anteriormente tiene un espectro de IR de reflectancia total atenuada con bandas de absorción a 2907, 2853, 1637, 1589, 1462, 1391, 1318, 1045, 1014 y 775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; figura 2)

Se sometió la forma cristalina I-S obtenida a análisis térmico diferencial. Tal como puede observarse en la figura 3 (curva inferior), la forma cristalina I-S no muestra endoterma de deshidratación significativa sino sólo un pico a 241°C ( $T_{\text{comienzo}}$  de 230°C; velocidad de calentamiento de 10°C/minuto, cápsula perforada). Se determinó el cloro iónico como del 10,7% (en teoría el 10,08%).

10 Se determinó el contenido en agua de la forma cristalina I-S obtenida como del 1,2% p/p usando un aparato de Karl

- 5 Fischer. A una humedad relativa de aproximadamente el 50% a 25°C, la forma I-S de clorhidrato de saxagliptina muestra un contenido en agua de aproximadamente el 1,5%. Este agua se pierde completamente cuando se disminuye la humedad relativa a 25°C hasta aproximadamente el 0,5%. El proceso es reversible cuando se expone clorhidrato de saxagliptina a una humedad de aproximadamente el 50%. La forma I-S es estable por debajo de una humedad relativa del 50%. Por encima de una humedad relativa de aproximadamente el 50%, la forma I-S se transforma en el dihidrato H2-1 conocido. Esta transformación no es reversible.

### EJEMPLO 2

Preparación de la forma anhidra I-S de monoclóhidrato de saxagliptina a partir de etanol mediante siembra:

- 10 Se suspendieron 2,31 g de monoclóhidrato de saxagliptina en 62 ml de etanol y se calentó la mezcla resultante a reflujo. Se filtró la disolución caliente, luego se sembró con el producto del ejemplo 1. Se enfrió la mezcla hasta 25°C y entonces se puso en la nevera durante la noche. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se secó en un horno de vacío para dar 0,78 g de la forma I-S de monoclóhidrato de saxagliptina.

### EJEMPLO 3

Preparación de la forma HT-S de monoclóhidrato de saxagliptina:

- 15 Se calentaron 10 mg de monoclóhidrato de saxagliptina dihidratado hasta 180°C con 10°K/min bajo nitrógeno. Se obtuvo la forma HT-S.

En la figura 4 se muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma HT-S de monoclóhidrato de saxagliptina. En la tabla 2 se muestran ángulos de XRPD, separaciones  $d$  e intensidades relativas características.

Tabla 2: Ángulos 2-theta, valores de  $d$  e intensidades relativas de la forma HT-S

Ángulo [° 2-Theta]	Valor de $d$ [Angstrom]	Int. rel. [%]
6,62	13,357	100
7,63	11,591	3
10,11	8,749	7
11,48	7,707	7
12,08	7,326	3
13,27	6,673	14
15,28	5,799	40
16,69	5,313	18
17,60	5,039	35
19,15	4,635	8
19,97	4,446	14
21,32	4,168	9
24,11	3,691	9

20

La forma cristalina HT-S de monoclóhidrato de saxagliptina obtenida anteriormente tiene un espectro de IR de reflectancia total atenuada con bandas de absorción a 2906, 2854, 1649, 1574, 1513, 1459, 1338, 1124, 1032 y 851  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; figura 5)

Se sometió la forma cristalina HT-S obtenida a análisis térmico diferencial. Tal como puede observarse en la figura 3 (curva inferior), la forma cristalina HT-S no muestra sino sólo un pico a 230°C (velocidad de calentamiento 10°C/minuto, cápsula perforada).

5 La forma cristalina HT-S obtenida mostró una pérdida de agua de no más del 0,5% p/p basándose en el análisis termogravimétrico (figura 6, línea superior).

#### EJEMPLO 4

Preparación de la forma HT-IV-S

Etapa 1, preparación de la forma IV-S

10 Se disolvieron 105 mg de la forma H2-1 de monoclóhidrato de saxagliptina dihidratado en 11 ml de n-butanol. Se filtró la disolución obtenida y se eliminó el disolvente a vacío a aproximadamente 20 mbar usando un evaporador rotatorio. Al residuo se le añadieron 4 ml de alcohol terc-amílico y se obtuvo una suspensión. Se agitó la suspensión durante 3 días y se aislaron los cristales mediante succión y se mantuvieron en un desecador a una humedad relativa de aproximadamente el 30% durante la noche.

Rendimiento: 97 mg de la forma IV-S de clorhidrato de saxagliptina.

15 Etapa 2, preparación de la forma HT-IV-S

Se secó el producto cristalino clorhidrato de saxagliptina IV-S en un horno de vacío a 50°C durante aproximadamente 10 horas a un vacío de aproximadamente 40°C seguido por secado a aproximadamente 80°C durante 5 horas para producir la forma cristalina HT-IV-S.

Agua (KF): 0,7%.

20 Se almacenó una muestra a una humedad relativa del 45-49% durante 12 horas.

Agua (KF): 1,2%

No se observó ningún cambio en la forma cristalina (FTIR).

En la figura 7 se muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma HT-IV-S de monoclóhidrato de saxagliptina. En la tabla 3 se muestran ángulos de XRPD, separaciones  $d$  e intensidades relativas característicos.

25 Tabla 3: Ángulos 2-theta, valores de  $d$  e intensidades relativas de la forma HT-IV-S

Ángulo [° 2-Theta]	Valor de $d$ [Angstrom]	Int. rel. [%]
2,56	34,561	100
4,46	19,832	69
5,14	17,191	6
6,82	12,965	74
7,73	11,433	7
8,94	9,889	6
13,69	6,47	15
13,93	6,357	6
14,64	6,05	70

Ángulo [° 2-Theta]	Valor de d [Angstrom]	Int. rel. [%]
15,1	5,866	23
15,77	5,618	20
15,97	5,551	35
16,6	5,342	6
17,19	5,158	23
18,14	4,89	54
18,88	4,7	17
20,27	4,381	9
26,99	3,304	6
27,67	3,223	5
28,11	3,175	7
28,47	3,135	7
29,53	3,026	13
31,92	2,804	7

La forma cristalina HT-IV-S de clorhidrato de saxagliptina obtenida anteriormente tiene un espectro de IR de reflectancia total atenuada con bandas de absorción a números de onda de 3495, 2921, 1637, 1616, 1464, 1242, 1103, 1013, 940 y 774 ( $62 \text{ cm}^{-1}$ ; figura 8).

- 5 Se sometió la forma cristalina HT-IV-S obtenida a análisis térmico diferencial. Tal como puede observarse en la figura 9, la forma cristalina HT-IV-S no muestra endoterma de deshidratación significativa sino sólo un pico a  $240^\circ\text{C}$  ( $T_{\text{comienzo}}$  de  $232^\circ\text{C}$ , velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{minutos}$ , cápsula perforada).

#### EJEMPLO 5

##### Preparación de la forma IV-S de monoclóhidrato de saxagliptina

- 10 Se disolvieron 105 mg de la forma H2-1 de monoclóhidrato de saxagliptina dihidratado en 11 ml de n-butanol. Se filtró la disolución obtenida y se eliminó el disolvente a vacío a aproximadamente 20 mbar usando un evaporador rotatorio. Al residuo se le añadieron 4 ml de alcohol terc-amílico y se obtuvo una suspensión. Se agitó la suspensión durante 3 días y entonces se aislaron los cristales mediante succión y se mantuvieron en un desecador a una humedad relativa de aproximadamente el 30% durante la noche.
- 15 Rendimiento: 97 mg.

En la figura 10 se muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma IV-S de monoclóhidrato de saxagliptina. En la tabla 4 se muestran ángulos de XRPD, separaciones d e intensidades relativas característicos.

Tabla 4: Ángulos 2-theta, valores de d e intensidades relativas de la forma IV-S

Ángulo [° 2-Theta]	Valor de d [Angstrom]	Int. rel. [%]
2,35	37,566	14

Ángulo [° 2-Theta]	Valor de d [Angstrom]	Int. rel. [%]
4,08	21,652	100
4,72	18,738	15
6,25	14,143	29
13,91	6,368	6
14,51	6,104	23
14,89	5,948	5
15,64	5,667	39
16,69	5,312	22
18,55	4,784	29
19,37	4,582	10
19,8	4,484	6

Se sometió la forma cristalina IV-S obtenida a análisis termogravimétrico. Tal como puede observarse en la figura 11, la forma cristalina IV-S muestra una pérdida de masa de aproximadamente el 12,8% desde el comienzo hasta 100°C. Esta pérdida de masa corresponde a 2,86 moles de agua.

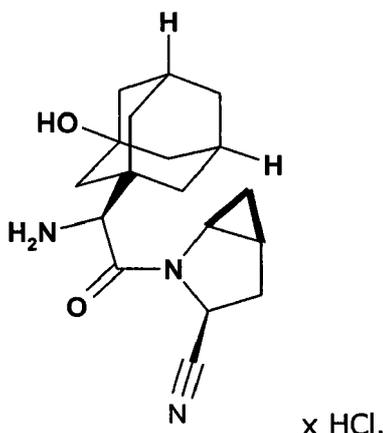
- 5 El análisis de sorción de humedad muestra un contenido en agua del 13,1% a una humedad relativa del 40% a 25°C correspondiente a 2,94 moles de agua. El análisis de sorción de humedad muestra un contenido en agua del 12,8% correspondiente a una humedad relativa del 2,86% a una humedad relativa del 0%. El proceso es reversible.

A una humedad relativa de más del 40%, la forma IV-S se transforma de manera irreversible en la forma de dihidrato H2-1 conocida.

## REIVINDICACIONES

1. Formas cristalinas anhidras de monoclóhidrato de saxagliptina que tienen un contenido en agua de no más del 1,5% p/p.

2. Monoclóhidrato de saxagliptina según la reivindicación 1 de fórmula



5

3. Forma cristalina I-S de monoclóhidrato de saxagliptina según al menos una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a  $6,7 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$  y  $17,9 \pm 0,2$  grados dos-theta, en particular que comprende además picos a  $24,5 \pm 0,2$  y  $28,2 \pm 0,2$  grados dos-theta y/o por un espectro de infrarrojos que comprende picos a números de onda de 2907, 2853, 1637, 1589, 1462, 1391, 1318, 1045, 1014 y  $775 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

10

4. Forma cristalina HT-S de monoclóhidrato de saxagliptina según al menos una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a  $6,6 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$  y  $17,6 \pm 0,2$  grados dos-theta, en particular que comprende además picos a  $11,5 \pm 0,2$  y  $16,7 \pm 0,2$  grados dos-theta y/o por un espectro de infrarrojos que comprende picos a números de onda de 2906, 2854, 1649, 1574, 1513, 1459, 1338, 1124, 1032 y  $851 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

15

5. Forma cristalina HT-IV-S de monoclóhidrato de saxagliptina según al menos una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a  $2,6 \pm 0,2$ ,  $4,5 \pm 0,2$ ,  $6,8 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$  y  $18,1 \pm 0,2$  grados dos-theta, y/o por un espectro de infrarrojos que comprende picos a números de onda de 3495, 2921, 1637, 1616, 1464, 1242, 1103, 1013, 940 y  $774 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

20

6. Forma cristalina IV-S de monoclóhidrato de saxagliptina caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a  $2,4 \pm 0,2$ ,  $4,1 \pm 0,2$ ,  $4,7 \pm 0,2$ ,  $6,3 \pm 0,2$  y  $15,6 \pm 0,2$  grados dos-theta.

7. Composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de saxagliptina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en una cantidad eficaz.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en un método de tratamiento de diabetes.

9. Procedimiento para la preparación de la forma I-S de monoclóhidrato de saxagliptina cristalino según la reivindicación 3, que comprende la etapa de permitir que el monoclóhidrato de saxagliptina cristalice en un alcohol en presencia de cristales simiente de la forma I-S de monoclóhidrato de saxagliptina.

25

10. Procedimiento para la preparación de la forma HT-S de monoclóhidrato de saxagliptina cristalino según la reivindicación 4, que comprende la etapa de calentar las siguientes formas cristalinas de monoclóhidrato de saxagliptina:

30

la forma de sal de monoclóhidrato H2-1 que contiene 2 equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}$  y que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a 6,8, 11,1, 13,7, 14,6, 15,2, 16,4, 17,0, 20,2 y 21,1 grados  $2\theta \pm 0,1$ , cuando se mide con radiación de  $\text{K}\alpha$  de Cu;

la forma de monoclóhidrato H1.25-2 que contiene 1,25 equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}$  y que tiene las siguientes dimensiones de celda unitaria;

35

## ES 2 548 386 T3

Temperatura	a -50°C	a +22°C
a (Å)	31,198(8) Å	31,290(4) Å
b (Å)	6,860(1) Å	6,880(1) Å
c (Å)	19,652(6) Å	19,706(3) Å
$\alpha^\circ$	90	90
$\beta^\circ$	114,98(2) $^\circ$	114,79(1) $^\circ$
$\gamma^\circ$	90	90
Grupo de espacio	C2	C2
Moléculas/unidad asimétrica	2	2

o la forma de monoclóhidrato H.75-3 que contiene 0,75 equivalentes de H<sub>2</sub>O y que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a 5,0, 7,0, 8,1, 11,4, 13,4, 14,0, 14,5, 18,6, 19,4 y 20,0 grados  $2\theta \pm 0,1$ , cuando se mide con radiación de  $K\alpha$  de Cu;

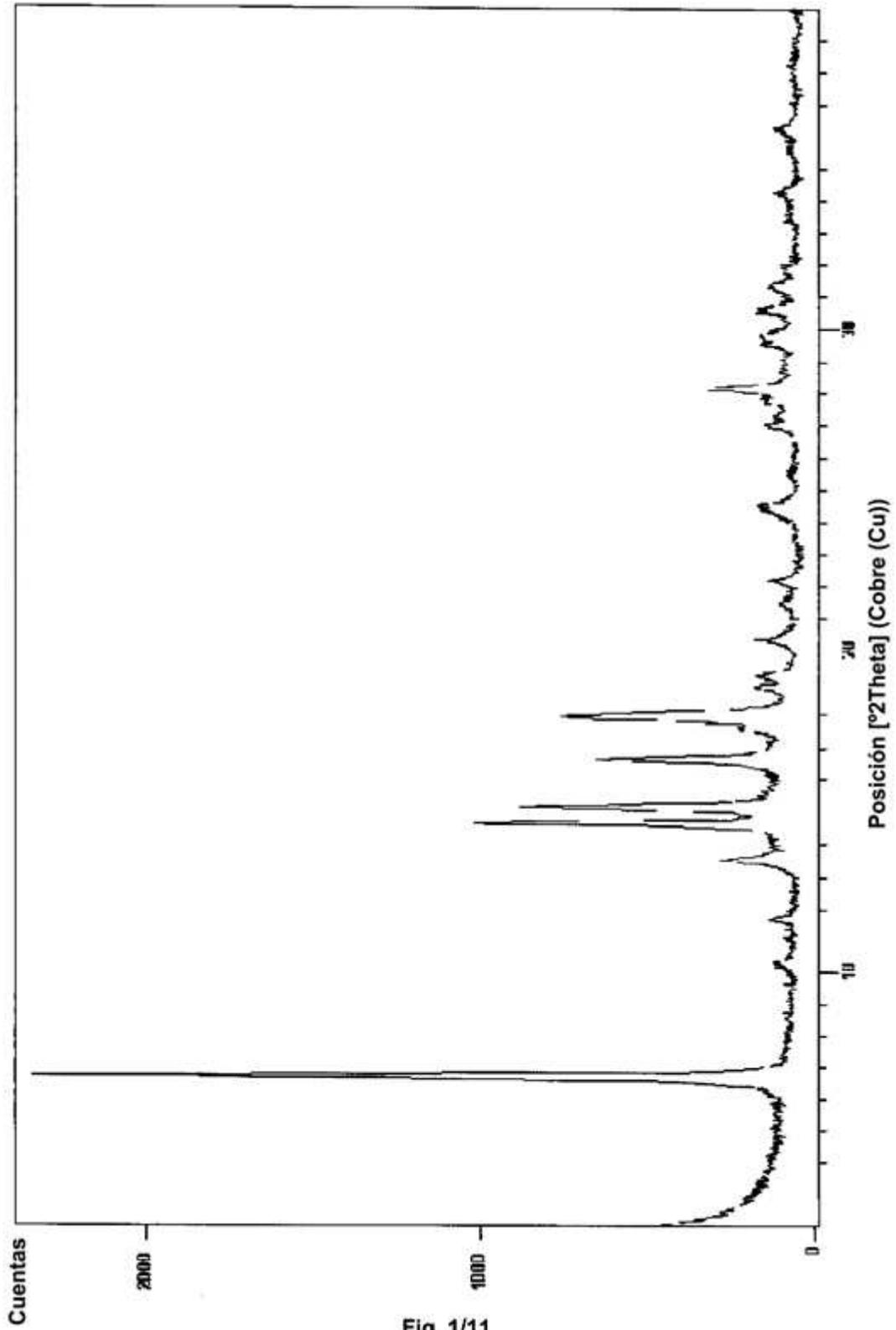
5 hasta de 160°C a 180°C, y aislar la forma HT-S.

11. Uso de monoclóhidrato de saxagliptina cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 solo o en combinación con uno o más tipos de agentes antidiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación para la preparación de un medicamento en una forma de dosificación separada o mediante inyección.

10 12. Composición farmacéutica que comprende monoclóhidrato de saxagliptina cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la humedad relativa en equilibrio de la composición es menor del 50%.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la humedad relativa en equilibrio de la composición es de desde el 10% hasta el 40%.

15 14. Uso de la forma IV-S de monoclóhidrato de saxagliptina según la reivindicación 6 para la preparación de la forma HT-IV-S de monoclóhidrato de saxagliptina según la reivindicación 5.



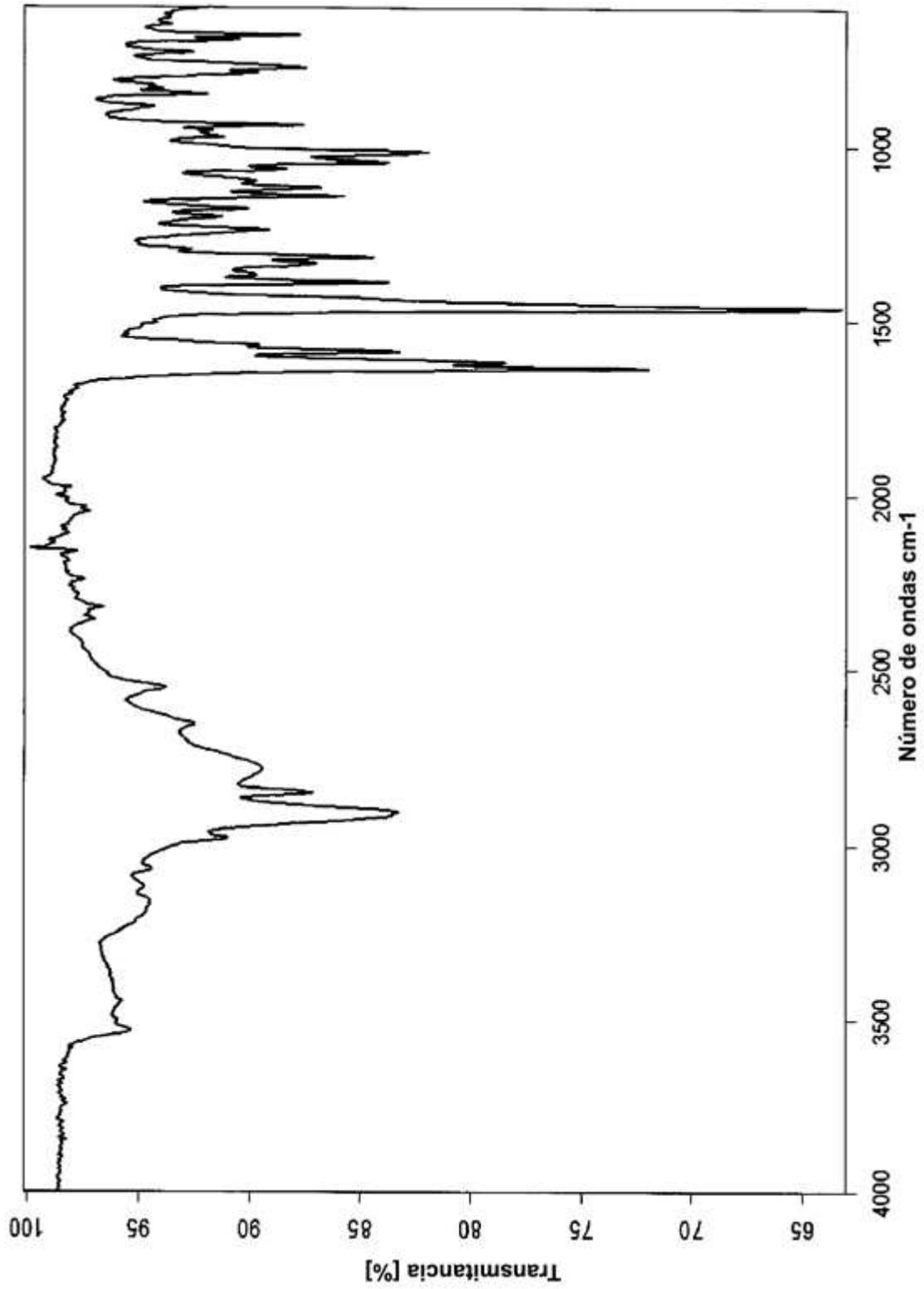


Fig. 2/11

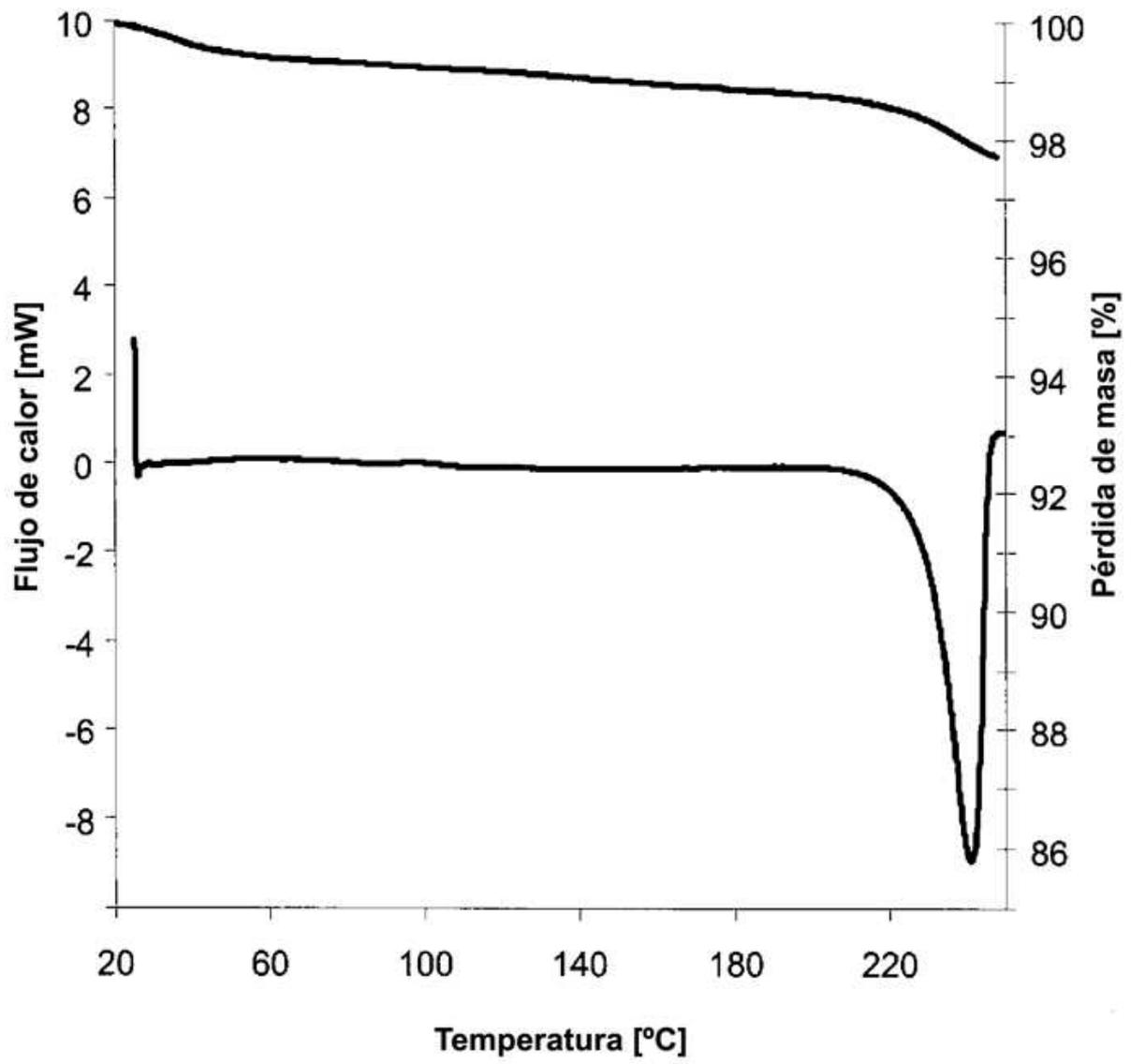


Fig. 3/11

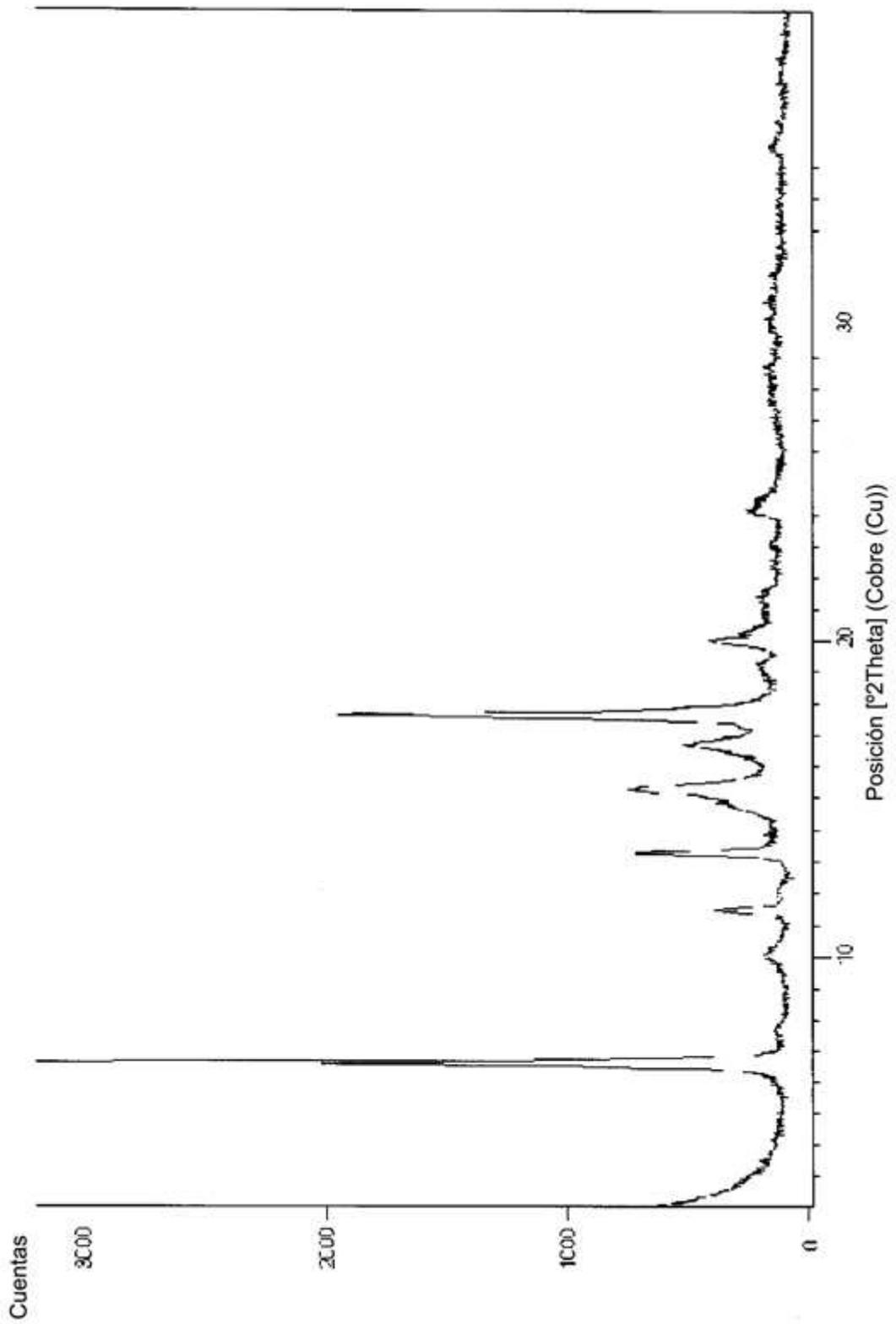


Fig. 4/11

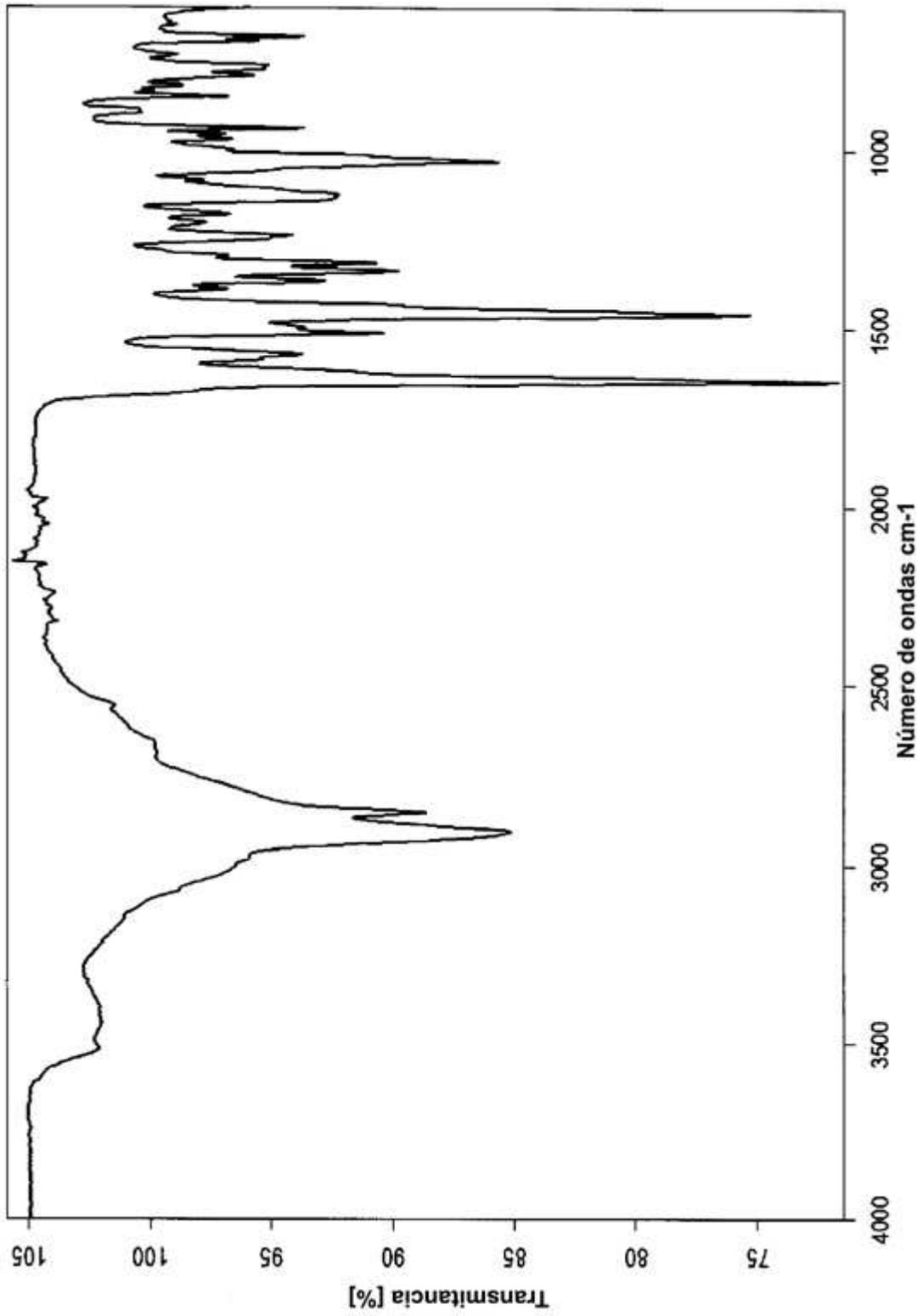


Fig. 5/11

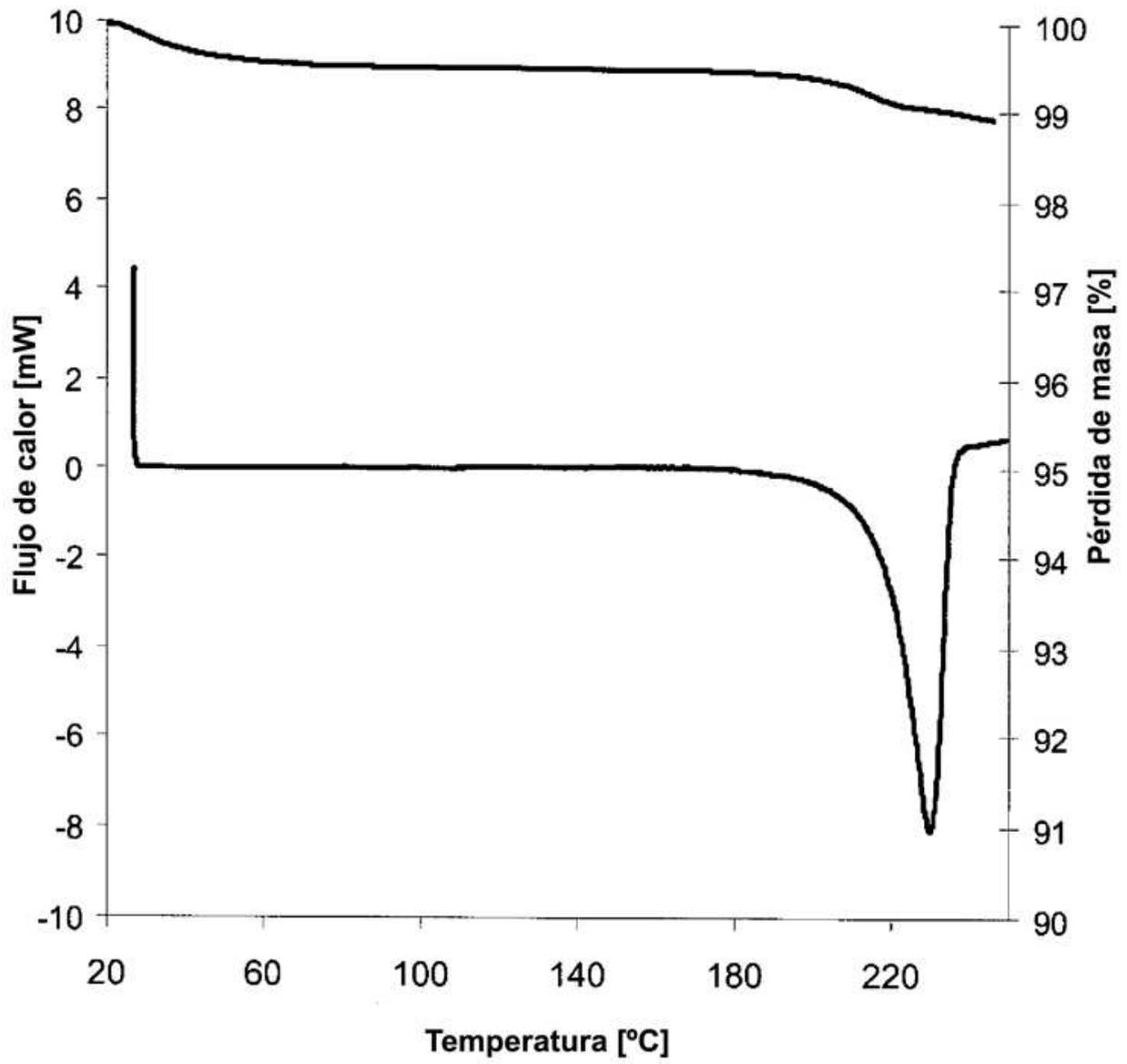
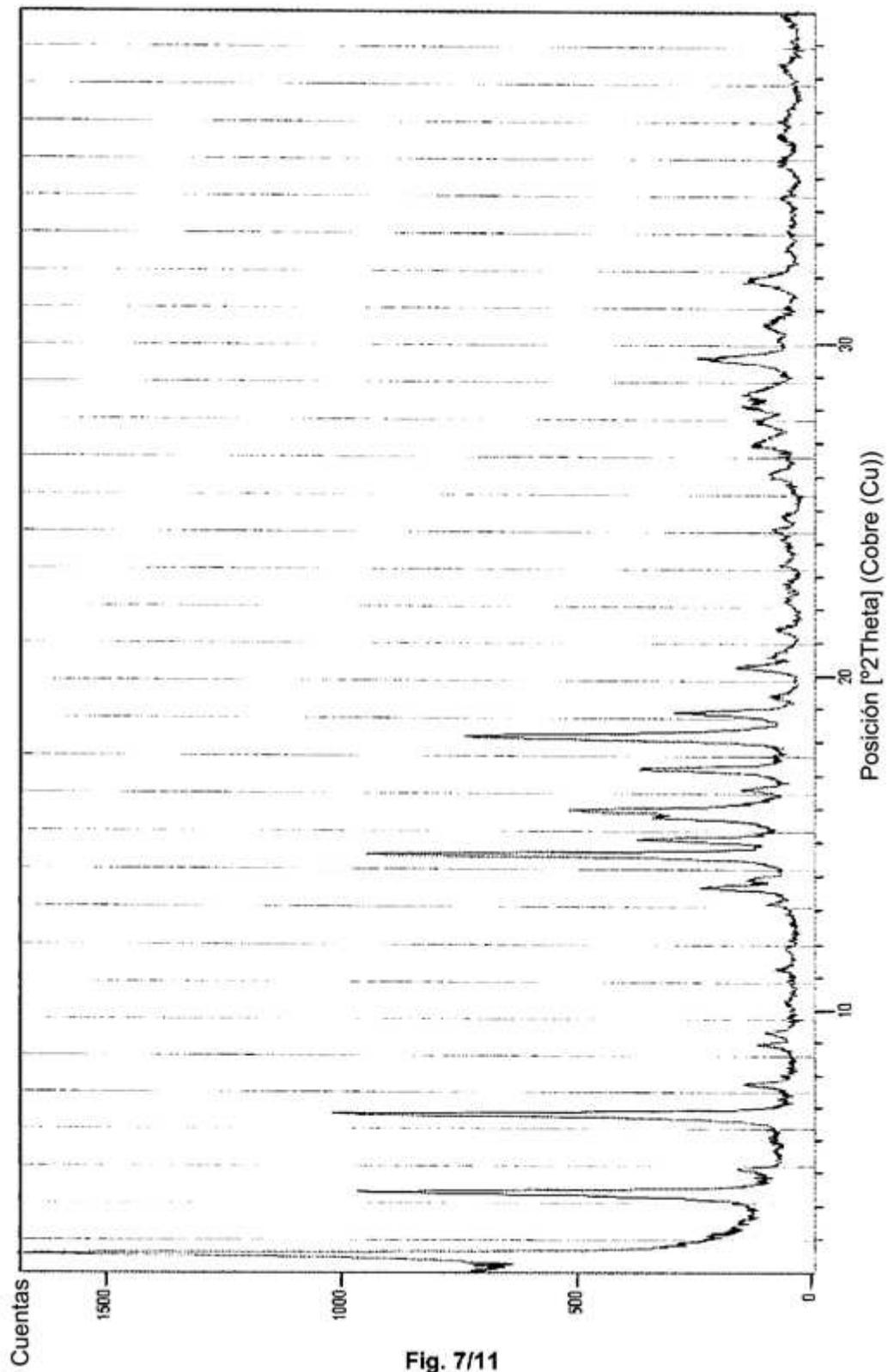


Fig. 6/11



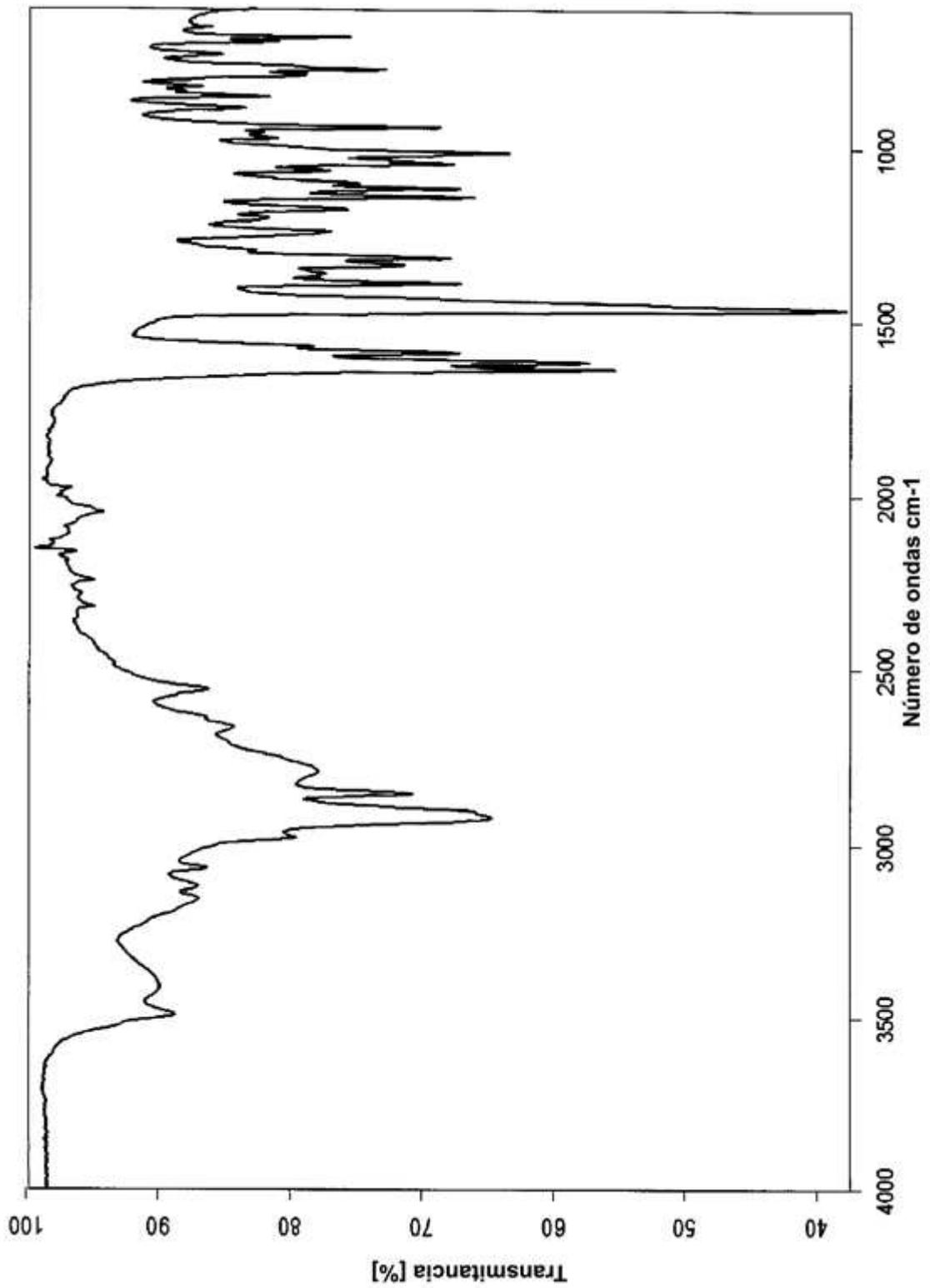


Fig. 8/11

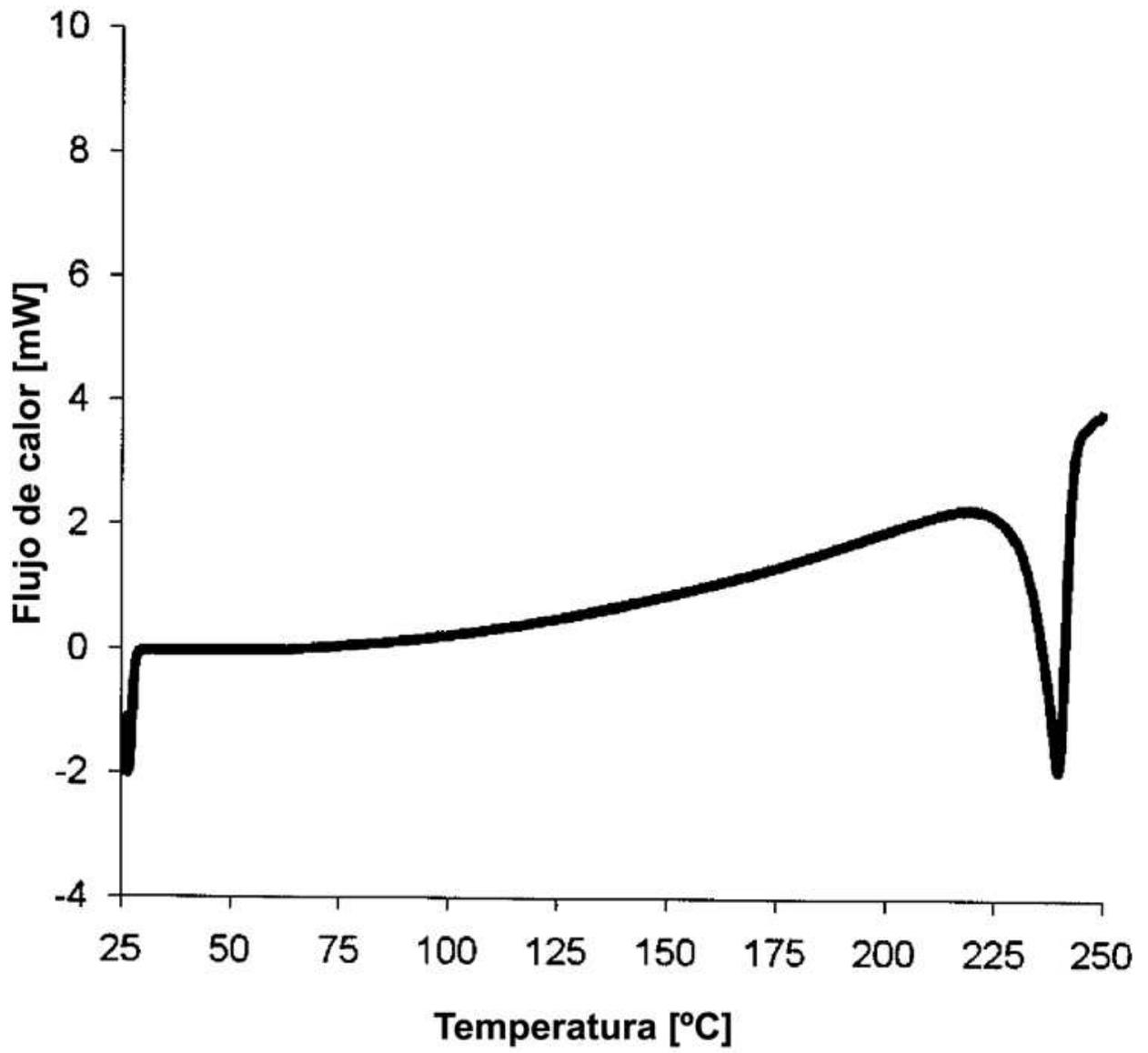


Fig. 9/11

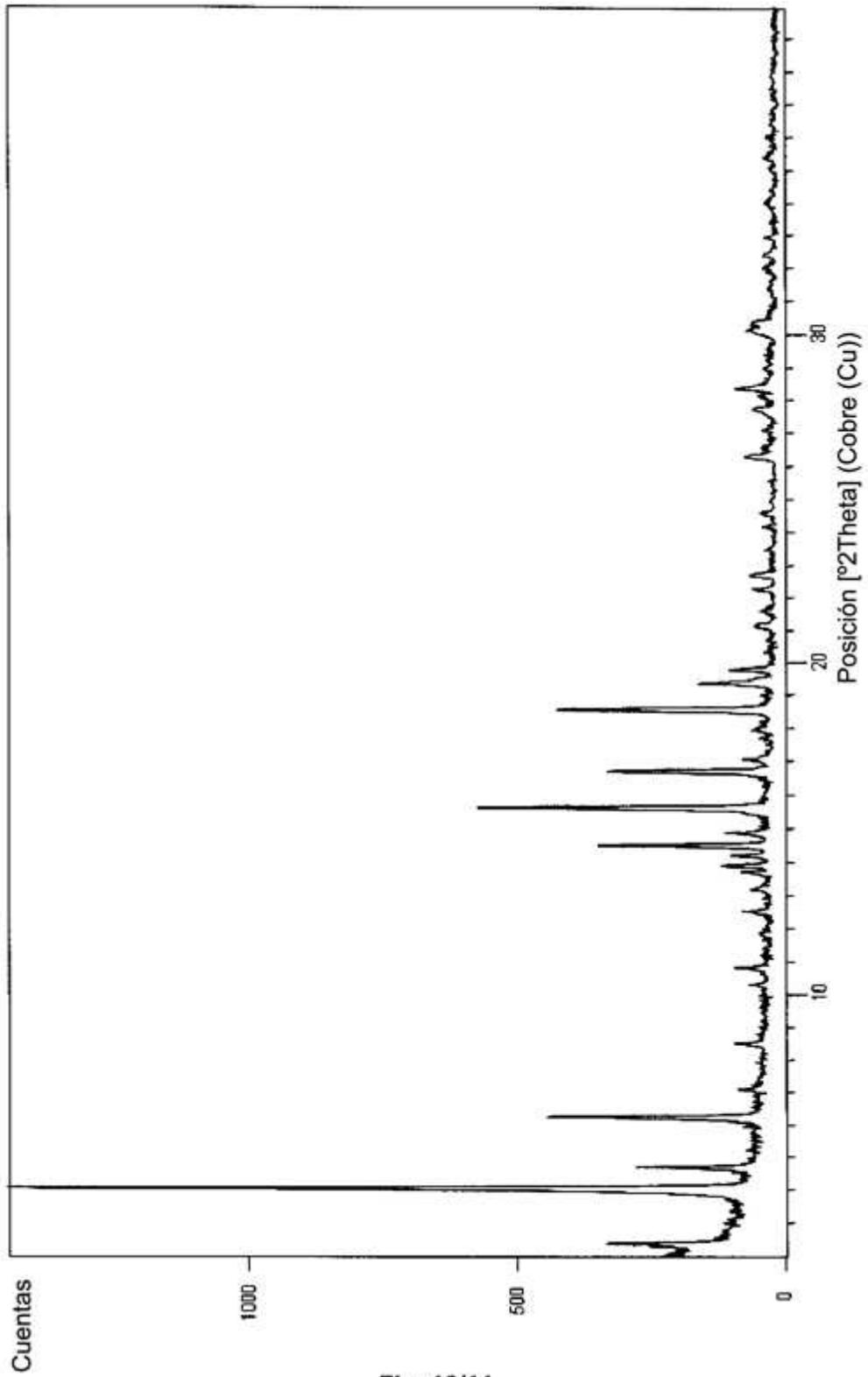


Fig. 10/11

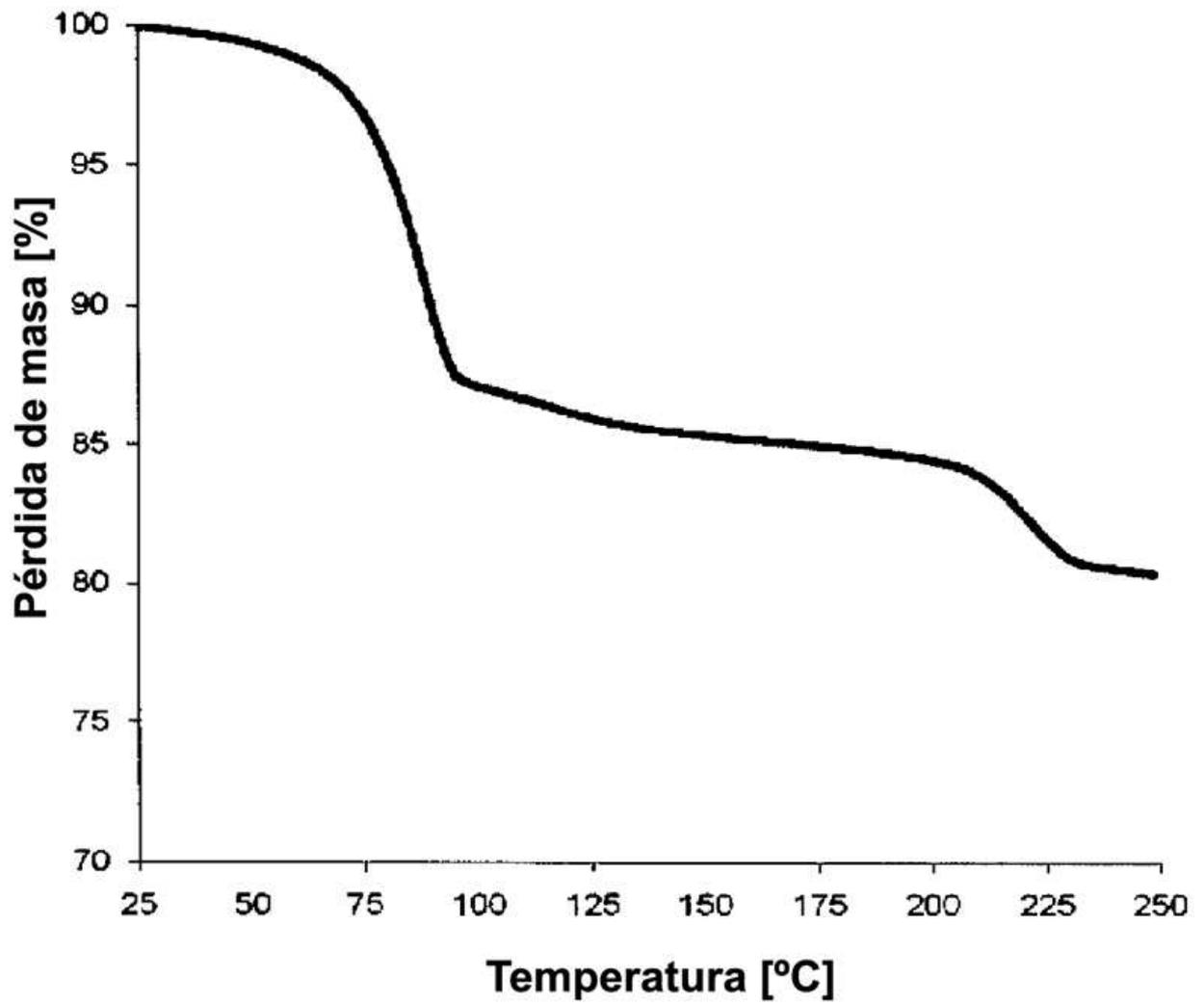


Fig. 11/11