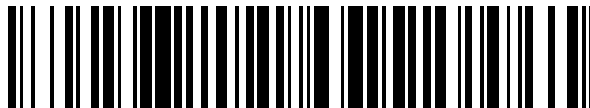


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 920**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/64** (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/EP2013/054164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13128000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13706567 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2820019**

54 Título: **Forma cristalina novedosa de sulfato de sitagliptina**

30 Prioridad:

02.03.2012 ES 201230319

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

04.08.2017

73 Titular/es:

**MOEHS IBÉRICA, S.L. (100.0%)
César Martinell i Brunet 12A Polígon Rubí Sud
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

ES 2 628 920 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

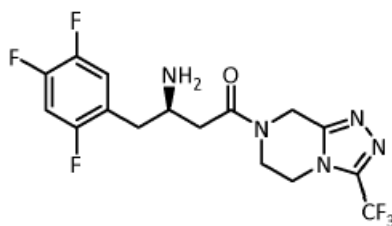
Forma cristalina novedosa de sulfato de sitagliptina

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa de la sal de adición de sitagliptina con ácido sulfúrico, a procesos para la obtención de la misma, a composiciones farmacéuticas que comprenden dicha forma cristalina y sulfato de sitagliptina usado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que comprende la administración a
10 pacientes de dichas composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la invención

Sitagliptina, cuyo nombre químico es (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]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 en plasma de las formas activas del GLP-1 y del GIP. Como consecuencia, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce la concentración de glucagón de manera dependiente de la glucosa.



Sitagliptina

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.

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.

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.

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 ácido sulfúrico.

La solicitud internacional WO 2009/085990 A2 describe la producción de una forma cristalina anhidra de la sal sulfato de sitagliptina y su caracterización mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido), TGA (análisis termogravimétrico) 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 la Farmacopea Europea Ed. 6.0 Sección 5.11 (24 horas a 80% de HR y 25 °C), alcanzando fácilmente una proporción de agua correspondiente a una forma dihidratada.

La solicitud internacional WO 2010/000469 A2 describe la producción 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.

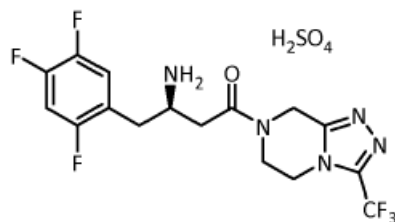
La solicitud internacional WO 2010/092090 A2 describe la producción de una forma cristalina de la sal sulfato de sitagliptina, cuya caracterización mediante XRPD concuerda con la forma cristalina descrita en la solicitud internacional WO 2009/085990 A2.

5 Finalmente, las solicitudes internacionales WO 2010/117738 A1 y WO 2011/123641 A1 describen la producción 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 solvato de isopropanol y solvato de 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 seca 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 se filtran lentamente.

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 ácido sulfúrico con unas características físicas que permita ser formulada en composiciones farmacéuticas con garantías de estabilidad.

Descripción de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma cristalina novedosa de la sal de adición de sitagliptina con 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 2θ 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°C .

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

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

Descripción de los dibujos

La Figura 1: muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 1.
 La Figura 2: muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 2.
 50 La Figura 3: muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 2 (húmedo).
 La Figura 4: muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 3.
 La Figura 5: muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 4.
 La Figura 6: muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 5.
 La Figura 7: muestra un patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 1.
 55 La Figura 8: muestra un patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 2.
 La Figura 9: muestra un patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 2 (húmedo).
 La Figura 10: muestra un patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 3.

La Figura 11: muestra un patrón DSC obtenido para el producto del ejemplo 5.

La Figura 12: muestra un patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 1.

La Figura 13: muestra un patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 2.

La Figura 14: muestra un patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 3.

5 La Figura 15: muestra un patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 4.

La Figura 16: muestra un patrón TGA obtenido para el producto del ejemplo 5.

La Figura 17 muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 6 después de un almacenamiento a 25 °C y 80% de HR durante 21 días.

10 La Figura 18 muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 6 después de un almacenamiento a 25 °C y 97% de HR durante 21 días.

La Figura 19 muestra un patrón de XRPD obtenido para el producto del ejemplo 7 a los 6 meses de condiciones de estabilidad aceleradas.

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa, denominada forma M, de la sal de adición de sitagliptina con 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 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.

20 La forma cristalina obtenida presenta un porcentaje de agua determinado por análisis termogravimétrico (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 la forma cristalina a una humedad del 97% y a temperatura de 25°C.

25 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 2θ 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 2θ iguales a $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,8 \pm 0,2^\circ$, $23,0 \pm 0,2^\circ$ y $26,7 \pm 0,2^\circ$.

30 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 la sal tosilato (descrita en el documento WO2005/072530A) y la sal dodecilsulfato (descrita en el documento WO2007/035198A).

35 Otro aspecto de la presente invención es un proceso de obtención de la forma cristalina novedosa 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 con agua. Se entiende por disolvente orgánico miscibles con agua un compuesto orgánico, líquido a 10°C, que puede mezclarse en cualquier proporción con agua para formar una disolución.

40 En una realización preferida de la presente invención la relación de volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 10:1 y 30:1 y la relación de volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 1:1 y 5:1, más preferiblemente la relación de volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 15:1 y 20:1 y la relación de 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.

45 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 H₂SO₄ por mol de sitagliptina base.

50 En una realización de la presente invención el ácido sulfúrico es una solución de ácido sulfúrico con una concentración mayor al 40%, preferiblemente mayor al 50%, más preferiblemente mayor al 75%, más preferiblemente mayor al 95% y todavía más preferiblemente mayor al 98%, por ejemplo 98,1%.

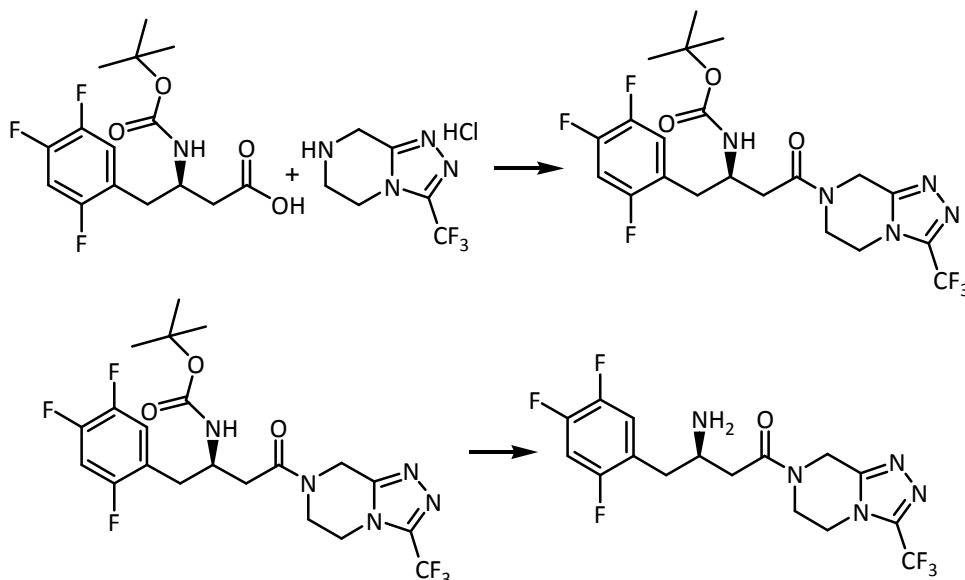
55 En otra realización de la presente invención el/los disolvente(s) orgánico(s) miscible(s) con agua se selecciona(n) entre los disolventes que al mezclarse con 1 ml de agua son capaces de disolver a una temperatura de 25°C al menos 1 g de sulfato de sitagliptina por 10 ml de disolvente o, expresado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

En otra realización de la presente invención el/los disolvente(s) orgánico(s) miscible(s) con 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, terc-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 producción descrito anteriormente puede comprender el uso de cristales obtenidos previamente a partir de la forma cristalina novedosa objeto de la presente invención. Se cree que dichos cristales actúan como núcleos de cristalización facilitando la cristalización del producto.

La sitagliptina base puede ser fácilmente obtenida a partir de los conocidos compuestos de partida ácido (3R)-3-terc-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 proporciona el correspondiente intermedio N-protector. La hidrólisis ácida del grupo protector terc-butoxicarbonilo permite obtener finalmente sitagliptina base como un sólido blanco de punto de fusión 115 °C, coincidente con lo descrito previamente en la literatura (documento 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 con 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 de 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 de 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 de 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 de 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 con 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, terc-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 producción a partir de sulfato de sitagliptina descrito anteriormente puede comprender el uso de cristales obtenidos previamente a partir de la forma cristalina novedosa objeto de la presente invención. Se cree que dichos cristales actúan como núcleos de cristalización facilitando la cristalización del producto.

La presencia de 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 sulfato de sitagliptina no coincidente con la forma cristalina de la invención.

Otro aspecto de la presente invención viene dado por composiciones farmacéuticas que comprenden la forma

crystalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la composición farmacéutica según la presente invención comprende:

- del 1% al 80% en peso, con respecto al peso total de la composición, de sulfato de sitagliptina de la invención;
 - del 0% al 99% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más diluyentes/cargas;
 - del 0% al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más disgregantes;
 - del 0% al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más deslizantes y/o lubricantes; y
 - opcionalmente un recubrimiento de película;
- con la condición de que al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en diluyentes/cargas, disgregantes, deslizantes y lubricantes, esté presente en la composición.

En una realización más preferida, la composición farmacéutica según la presente invención comprende:

- del 10% al 50% en peso, con respecto al peso total de la composición, de sulfato de sitagliptina de la invención;
- del 40% al 80% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más diluyentes/cargas;
- del 0% al 10% en peso, preferiblemente del 0,1% al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más disgregantes;
- del 0% al 10% en peso, preferiblemente del 0,1% al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más deslizantes y/o lubricantes; y
- opcionalmente un recubrimiento de película.

En una realización más preferida, la composición farmacéutica según la presente invención comprende:

- del 20% al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición, de sulfato de sitagliptina de la invención;
- del 50% al 70% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más diluyentes/cargas;
- del 1% al 6% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más disgregantes;
- del 1% al 6% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más deslizantes y/o lubricantes; y
- opcionalmente un recubrimiento de película.

Los excipientes son bien conocidos por el experto, por ejemplo por Remington, The Science and Practice Of Pharmacy, 22ª edición, 2012, que se incorpora por referencia al presente documento en relación a los excipientes farmacéuticos, particularmente el volumen 1: "The Science of Pharmacy", páginas 1049-1070.

Excipientes que pueden utilizarse en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- antioxidantes como hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado,
- aglutinantes como almidón y derivados del mismo, celulosa y derivados de la misma, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), goma guar, lactosa, povidona, tragacanto, zeína,
- colores y pigmentos,
- diluyentes/cargas, como carbonato de calcio, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina (MCC), celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, dextrina, caolín, lactosa, maltodextrina, almidón, manitol, sorbitol, sacarosa, lactosa, isomalt, preferiblemente celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio anhidro, manitol, lactosa, sorbitol e isomalt,
- disgregantes como croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, glicolato sódico de almidón, preferiblemente croscarmelosa de sodio y crospovidona,
- emolientes como glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo, polietilenglicoles,
- emulsionantes como carbómero, carragenano, lanolina, lecitina, aceite mineral, pectina, ésteres de sorbitano,
- saborizantes,
- deslizantes/antiadherentes como talco o dióxido de silicio coloidal, preferiblemente dióxido de silicio coloidal,
- lubricantes como estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, preferiblemente estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio,
- plastificantes como trietanolamina,
- conservantes como alcohol o ácido sórbico,
- tensioactivos como polietilenglicoles, lauril sulfato de sodio, y
- agentes de suspensión como goma arábiga, agar.

Algunos de los excipientes citados anteriormente tienen propiedades edulcorantes, tales como sorbitol, sacarosa, dextrosa y manitol. Sin embargo, también se pueden añadir edulcorantes a las composiciones farmacéuticas de la invención, como fructosa y xilitol.

La composición farmacéutica de la invención también puede estar recubierta con agentes de recubrimiento como hipromelosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (CMC), cera de carnauba, ftalato acetato de celulosa, gelatina, hidroxipropil celulosa (HPC), maltodextrina, metilcelulosa, poli(met)acrilatos, poli(alcohol vinílico) (PVA), o agentes

de recubrimiento comerciales, tal como se usa en los ejemplos.

También pueden utilizarse excipientes adicionales. Se conocen excipientes adecuados de por ejemplo el documento WO 2005/067976, que se incorpora en el presente documento en relación con los excipientes.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen composiciones adecuadas para su administración por vía oral, subcutánea, parenteral, local (pomadas, cremas, polvos), en forma de gotas, como pulverización nasal o bucal. El experto en formulación de productos farmacéuticos sabe cómo se pueden formular las composiciones objeto de la presente invención diferente de las composiciones descritas anteriormente. La composición farmacéutica de la
10 presente invención se proporciona preferiblemente en forma de una forma farmacéutica oral. La forma farmacéutica oral puede ser, por tanto una forma farmacéutica oral sólida, como polvos, gránulos, microgránulos, comprimidos y cápsulas, o una forma farmacéutica oral líquida, como jarabes, dispersiones y emulsiones. Preferiblemente, la formulación farmacéutica se proporciona en forma de una forma farmacéutica oral sólida. El experto en la materia
15 conoce ejemplos de formas farmacéuticas sólidas de, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 2ª edición, 2012, volumen 1: The Science of Pharmacy, páginas 947-976.

Preferiblemente la forma farmacéutica sólida está en forma de comprimido, comprimido recubierto, cápsula, píldora, polvo o gránulo. Las formulaciones pueden adaptarse para liberación inmediata, liberación retardada o liberación modificada del principio activo.

20 La forma farmacéutica sólida puede estar sin recubrir o recubierta, por ejemplo, un recubrimiento de película, un recubrimiento en polvo, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de liberación modificada. El experto en la materia conoce sustancias adecuadas para el recubrimiento.

25 El experto en la materia conoce métodos para preparar las formas farmacéuticas orales sólidas. Métodos preferibles para la preparación de comprimidos son compresión directa y granulación en seco y en húmedo (por ejemplo, alta cizalladura o lecho fluido).

30 Las formas farmacéuticas orales sólidas preferidas son comprimidos y comprimidos recubiertos ya que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden someterse fácilmente a compresión directa.

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

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

40 En otra realización de la presente invención, las 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, preferiblemente glimepirida.

45 En otra realización de la presente invención, las 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 γ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona, preferiblemente pioglitazona.

50 En otra realización de la presente invención, las 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, preferiblemente simvastatina.

Otro aspecto de la presente invención es la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención para su uso como medicamento.

55 En una realización de la presente invención, la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención es para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

60 Otro aspecto de la presente invención es la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de la presente invención en combinación con metformina para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

65 Una realización de la presente invención es la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención en combinación con una sulfonilurea seleccionada del grupo que consiste en tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida y gliclazida, preferiblemente glimepirida, para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Otra realización de la presente invención es la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención en combinación con un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR γ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona, preferiblemente pioglitazona, para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

5 Otra realización de la presente invención es 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, preferiblemente simvastatina, para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

10 En una realización divulgada, 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 glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

15 Otro aspecto divulgado es 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 glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

20 En una realización divulgada, 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, preferiblemente glimepirida, para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

25 En otra realización divulgada, el uso de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención es en combinación con un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR γ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona, preferiblemente pioglitazona, para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

30 En una realización divulgada, 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, preferiblemente simvastatina, para la fabricación de un medicamento para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

35 Otro aspecto divulgado es un método para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que comprendía administrar una forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención.

40 Otro aspecto divulgado es un método para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que comprende administrar la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de la presente invención en combinación con metformina.

45 Una realización divulgada es un método para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que comprende administrar 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, preferiblemente glimepirida.

50 Otra realización divulgada es un método para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que comprende administrar la forma cristalina de sulfato de sitagliptina objeto de la presente invención en combinación con un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR γ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona, preferiblemente pioglitazona.

55 Otra realización divulgada es un método para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que comprende administrar 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, preferiblemente simvastatina.

60 Ejemplos

En la parte experimental se han utilizado las siguientes abreviaturas:

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

DSC: Calorimetría diferencial de barrido

XRPD: Difracción de rayos X en polvo

65 TGA: Análisis termogravimétrico

PSD: Distribución de tamaños de partícula

Métodos de análisisXRPD y DSC

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

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

10 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 un flujo de N₂ de 50 ml/min. La medida se hace con una cápsula sellada perforada.

TGA

15 Los análisis de TGA se han realizado usando 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 N₂ seco de 50 ml/min.

HPLC

20 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 de octadecilsililo de 5 µm x 0,46 cm. Parámetros: velocidad de flujo 0,7 ml/minuto, temperatura 30°C, detección a 210 nm, volumen de inyección 10 µl y tiempo de análisis 35 minutos.

25 PSD

El análisis se realiza en un analizador 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 µm) a una 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.

Contenido en agua (método de Karl-Fisher)

35 El análisis se realiza en un Mettler Toledo W30. Se determina en una muestra de 0,2 g utilizando Hydranal medium K como disolvente e Hydranal composite 5K como reactivo de valoración.

Ejemplo 1

40 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 H₂SO₄ al 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 proporcionar 22,0 g (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 ejemplos 3-5.

Ejemplo 2

55 100,0 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 H₂SO₄ al 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 proporcionar 97,1 g (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 µm, D50: 141,64 µm, D10: 5,32 µm. Ajustando las condiciones de molido se ha podido obtener un producto con una distribución del tamaño de partícula (PSD) correspondiente a D90 120,84 µm, D50: 6,01 µm, D10: 1,50 µm 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 ejemplos 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 proporcionar 3,0 g (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 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 proporcionar 1,6 g (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

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 proporcionar 24,3 g (48,08 mmoles) de un sólido cristalino blanco (64,8 %). Pureza (mediante HPLC): 99,8 %. 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%.

Ejemplo 6

Se realizó un estudio de estabilidad de la forma M del sulfato de sitagliptina bajo las condiciones de la Farmacopea Europea Ed. 6.0 Sección 5.11, es decir, se midió el grado de hidratación al 80% de humedad relativa (HR) a una temperatura de 25 °C. Adicionalmente también se midió el grado de hidratación al 97% de humedad relativa (HR) a una temperatura de 25 °C.

Los resultados se muestran en la Tabla 1, en donde la higroscopicidad (expresada como el contenido en agua por medio de la diferencia en peso, siguiendo el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea Ed. 6.0 Sección 5.11) de muestras de 1 g de polimorfo M de sulfato de sitagliptina de la presente invención tras almacenamiento durante 1 día, 3 días, 7 días, 14 días y 21 días al 80% de HR y 97% de HR, respectivamente. En vista de estos resultados se puede concluir que la forma M del sulfato de sitagliptina fue no higroscópica bajo las condiciones mencionadas anteriormente según los criterios de la Farmacopea Europea Ed. 6.0 Sección 5.11, es decir, el grado de hidratación fue inferior a 0,2%.

Tabla 1

Tiempo	Higroscopicidad HR 80%	Higroscopicidad HR 97%
1 día	0,07%	0,05%
3 días	0,10%	0,08%
7 días	0,12%	0,06%

Tiempo	Higroscopicidad HR 80%	Higroscopicidad HR 97%
14 días	0,10%	0,06%
21 días	0,07%	0,07%

La forma cristalina del sulfato de sitagliptina tras 21 días de humedad relativa del 80% y 97% respectivamente, se analizó por medio de difracción de rayos X. El patrón de XRPD se proporciona en la Figura 17 (80% de HR) y Figura 18 (97% de HR), ambos correspondientes a la forma M del sulfato de sitagliptina.

5

Ejemplo 7

Se realizó un estudio de estabilidad acelerada de la forma M del sulfato de sitagliptina bajo las siguientes condiciones: temperatura de 40 °C ± 0,2 °C y humedad relativa (HR) del 75% ± 5%. El contenido en agua de la muestra se determinó al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses, mediante Karl-Fisher. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

10

Tabla 2

Tiempo	Contenido en agua
Inicial	0,09%
3 meses	0,09%
6 meses	0,01%

15

La forma cristalina de sulfato de sitagliptina tras 6 meses se analizó mediante difracción de rayos X. El patrón de XRPD se proporciona en la Figura 19, correspondiendo a la forma M del sulfato de sitagliptina.

Ejemplos 8-27

20

Se prepararon composiciones farmacéuticas que comprenden polimorfo M de sulfato de sitagliptina. Las Tablas 3-5 proporcionan la cantidad (en mg) de los componentes de los comprimidos preparados por compresión directa. La Tabla 6 proporciona la cantidad (en mg) de los componentes de comprimidos preparados por granulación en húmedo.

25

Breve descripción de la compresión directa:

1. combinar/mezclar polimorfo M de sulfato de sitagliptina de la presente invención con excipientes;
2. opcionalmente tamizar;
3. compresión directa en comprimidos sin etapas adicionales de granulación u otras etapas;
4. opcionalmente recubrir.

30

Breve descripción de la granulación en húmedo:

1. el polimorfo M de sulfato de sitagliptina de la presente invención o una mezcla de polimorfo M de sulfato de sitagliptina de la presente invención con excipientes se granula con un líquido tal como agua purificada y disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol, acetona, isopropanol), preferiblemente agua purificada;
2. los gránulos se secan por eliminación del líquido en, por ejemplo, un lecho fluido;
3. los gránulos se lubrican y comprimen en comprimidos;
4. opcionalmente se recubre.

35

40

Tabla 3. Comprimidos preparados por compresión directa. Las cantidades se dan en mg.

Ejemplo	8	9	10	11	12	13	14
Comprimidos que comprenden polimorfo M de sulfato de sitagliptina							
Polimorfo M de sulfato de sitagliptina*	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	30,9						
Manitol (grado de compresión directa (DC))		61,9	61,9	61,9	30,9	30,9	30,9
Celulosa microcristalina	30,9				33,9	33,9	31,9
Crocarmelosa sódica	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearil fumarato sódico	3,0						2,0
Estearato de magnesio	1,0			1,0	1,0	1,0	1,0
Dióxido de silicio coloidal	1,0			3,0		0,5	
Lauril sulfato de sodio	1,0		2,0				

Total núcleo	101,9	96,0	98,0	100,0	99,9	100,4	99,9
--------------	-------	------	------	-------	------	-------	------

* Equivalente a 25 mg/comprimido de sitagliptina base libre

Tabla 4. Comprimidos preparados por compresión directa. Las cantidades se dan en mg.

Ejemplo	15	16	17	18	19
Comprimidos que comprenden polimorfo M de sulfato de sitagliptina					
Polimorfo M de sulfato de sitagliptina*	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1
Lactosa (DC)			30,9	30,6	30,6
Manitol (DC)	30,9	30,9			
Polivinilpirrolidona (Povidona K25)					0,5
Celulosa microcristalina	30,9	31,9	32,4	32,4	32,4
Croscarmelosa sódica	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearil fumarato sódico	3,0	2,0	1,0	3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Dióxido de silicio coloidal			0,5		
Total núcleo	99,9	99,9	99,9	101,1	101,6

5 * Equivalente a 25 mg/comprimido de sitagliptina base libre

Tabla 5. Comprimidos preparados por compresión directa. Las cantidades se dan en mg.

Ejemplo	20	21	22
Comprimidos revestidos por película que comprenden polimorfo M de sulfato de sitagliptina			
Polimorfo M de sulfato de sitagliptina*	31,0 ^a	31,0 ^a	124,0 ^b
Prosolv Easytab (mezcla de celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio y estearil fumarato sódico)			
Manitol (DC)			122,4
Sorbitol (DC)		30,6	
Celulosa microcristalina	63,0	32,4	129,6
Croscarmelosa sódica	2,0	2,0	8,0
Estearil fumarato sódico	3,0	3,0	12,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	4,0
Total núcleo	100,0	100,0	400,0
Recubrimiento: Opadry II 85E23813 (mezcla de poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, óxido de hierro, óxido de titanio y talco)	4,0	4,0	16,0

^a Equivalente a 25 mg/comprimido de sitagliptina base libre

^b Equivalente a 100 mg/comprimido de sitagliptina base libre

10

Tabla 6. Comprimidos preparados por granulación en húmedo en alta cizalladura y en secador de lecho fluido (FBD, del inglés Fluid Bed Dryer). Las cantidades se dan en mg.

Ejemplo	23	24	25	26	27
Comprimidos revestidos por película que comprenden polimorfo M de sulfato de sitagliptina					
	Granulados en alta cizalladura	Granulados en FBD	Granulados en FBD	Granulados en FBD	Granulados en FBD
Polimorfo M de sulfato de sitagliptina*	124,0	124,0	124,0	124,0	124,0
Lactosa	102,4	102,4			
Isomalt			102,4		
Sorbitol				102,4	
Manitol					102,4
Polivinilpirrolidona (Povidona K 25)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Celulosa microcristalina	129,6	129,6	129,6	129,6	129,6
Croscarmelosa	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0

ES 2 628 920 T3

Ejemplo	23	24	25	26	27
Comprimidos revestidos por película que comprenden polimorfo M de sulfato de sitagliptina					
sódica					
Estearil fumarato sódico	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Estearato de magnesio	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Total núcleo	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0
Recubrimiento: Opadry II 85F23813 (mezcla de poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, óxido de hierro, óxido de titanio y talco.	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0

* Equivalente a 100 mg/comprimido de sitagliptina base libre.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina de sulfato de sitagliptina (1:1) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a valores 2θ 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 $25,4 \pm 0,2^\circ$.
- 10 2. La 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 2θ iguales a $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,8 \pm 0,2^\circ$, $23,0 \pm 0,2^\circ$ y $26,7 \pm 0,2^\circ$.
- 15 3. La forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que presenta un porcentaje de agua determinado mediante análisis termogravimétrico inferior al 0,05%.
4. La forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un pico endotérmico a $216,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$.
- 20 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:
- a) proveer sitagliptina base
 b) preparar una suspensión o solución de la sitagliptina base en una mezcla que comprende agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua,
 c) añadir a la suspensión o a la solución obtenida en el paso b) una solución de ácido sulfúrico (H_2SO_4) en uno o más de los disolventes orgánicos miscibles con agua de modo que la relación molar de H_2SO_4 a sitagliptina base se encuentre comprendida entre 0,9:1 y 1,1:1
 d) opcionalmente, añadir a la suspensión cristales de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4.
- 25 de modo que la relación de volumen (en ml) de disolvente orgánico añadido en las etapas b) y c) a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 10:1 y 30:1 y la relación de volumen (en ml) de agua añadida en las etapas b) y c) a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 1:1 y 5:1.
- 30 6. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:
- 35 a) proveer sulfato de sitagliptina
 b) preparar una solución del sulfato de sitagliptina en una mezcla que comprende agua y un disolvente miscible con agua de modo que la relación de volumen (en ml) de disolvente orgánico a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 10:1 y 30:1 y la relación de volumen (en ml) de agua a peso (en g) de sitagliptina base se sitúa entre 1:1 y 5:1
 c) opcionalmente, añadir a la suspensión cristales de la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4.
- 40 7. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 que comprende:
- 50 - del 1% al 80% en peso, con respecto al peso total de la composición, de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4;
 - del 0% al 99% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más diluyentes/cargas;
 - del 0% al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más disgregantes;
 - del 0% al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición, de uno o más deslizantes y/o lubricantes; y
 - opcionalmente un recubrimiento de película;
- 55 con la condición de que al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en diluyentes/cargas, disgregantes, deslizantes y lubricantes, esté presente en la composición.
- 60 9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, que comprende además uno o más compuestos seleccionados de los grupos que consiste en metformina; una sulfonilurea seleccionada del grupo que consiste en tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida y gliclazida; un agonista del receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR γ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona; 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.
- 65

10. Forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento.
11. Forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 5 12. Forma cristalina de sulfato de sitagliptina de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con metformina para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 10 13. 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 su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 15 14.- 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 γ) seleccionado del grupo que consiste en rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona para su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 20 15. 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 su uso en la mejora del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

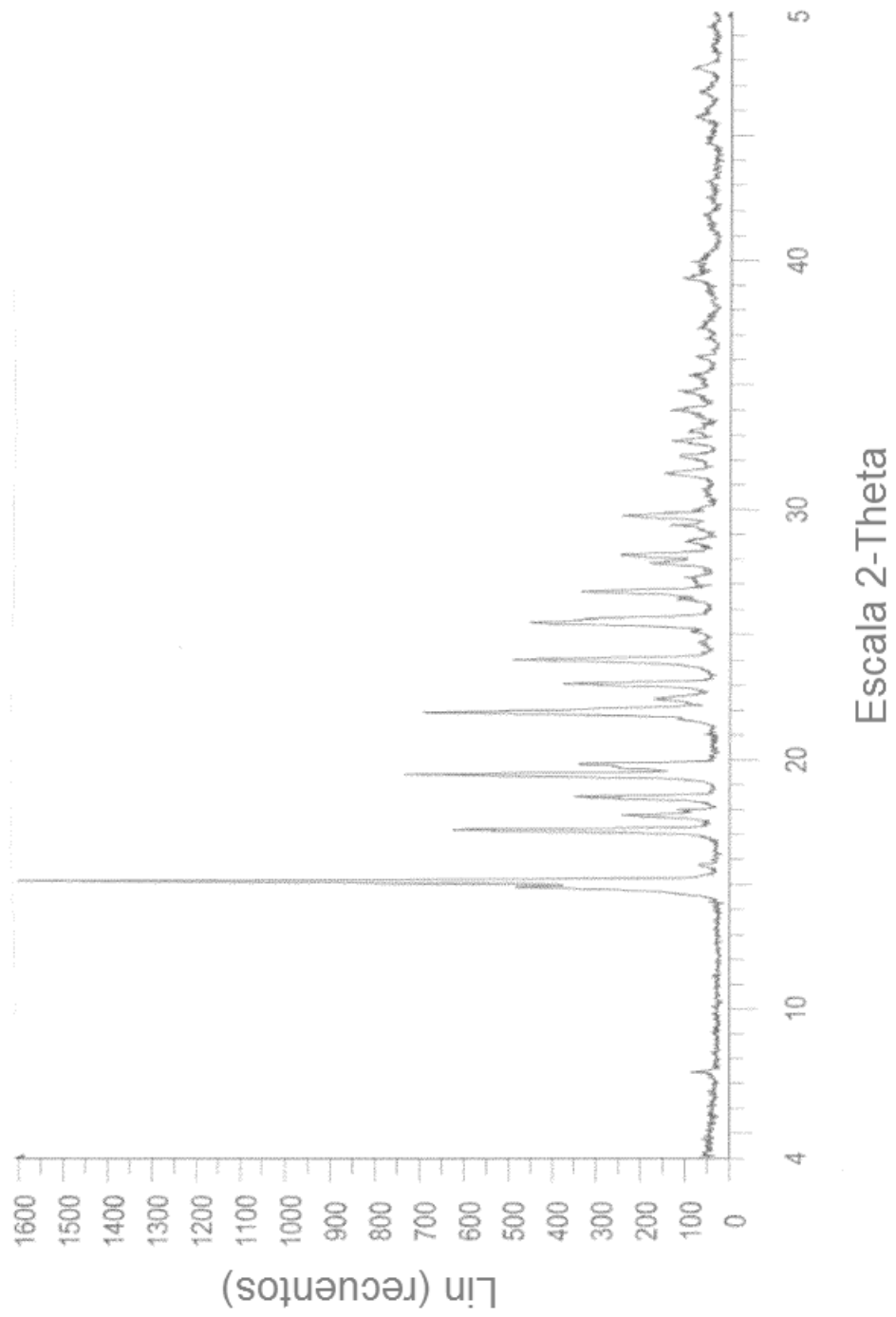


FIG. 1

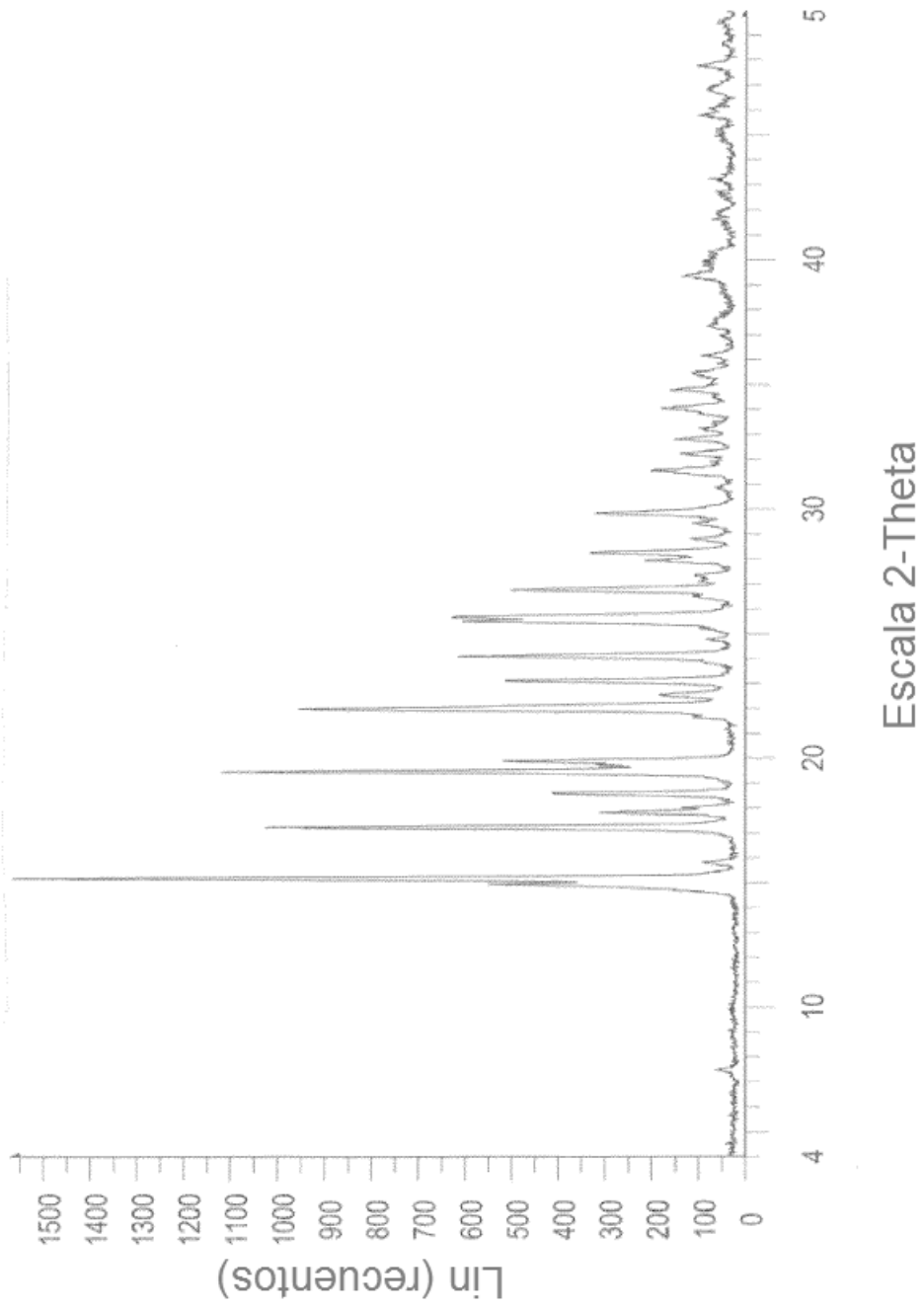


FIG. 2

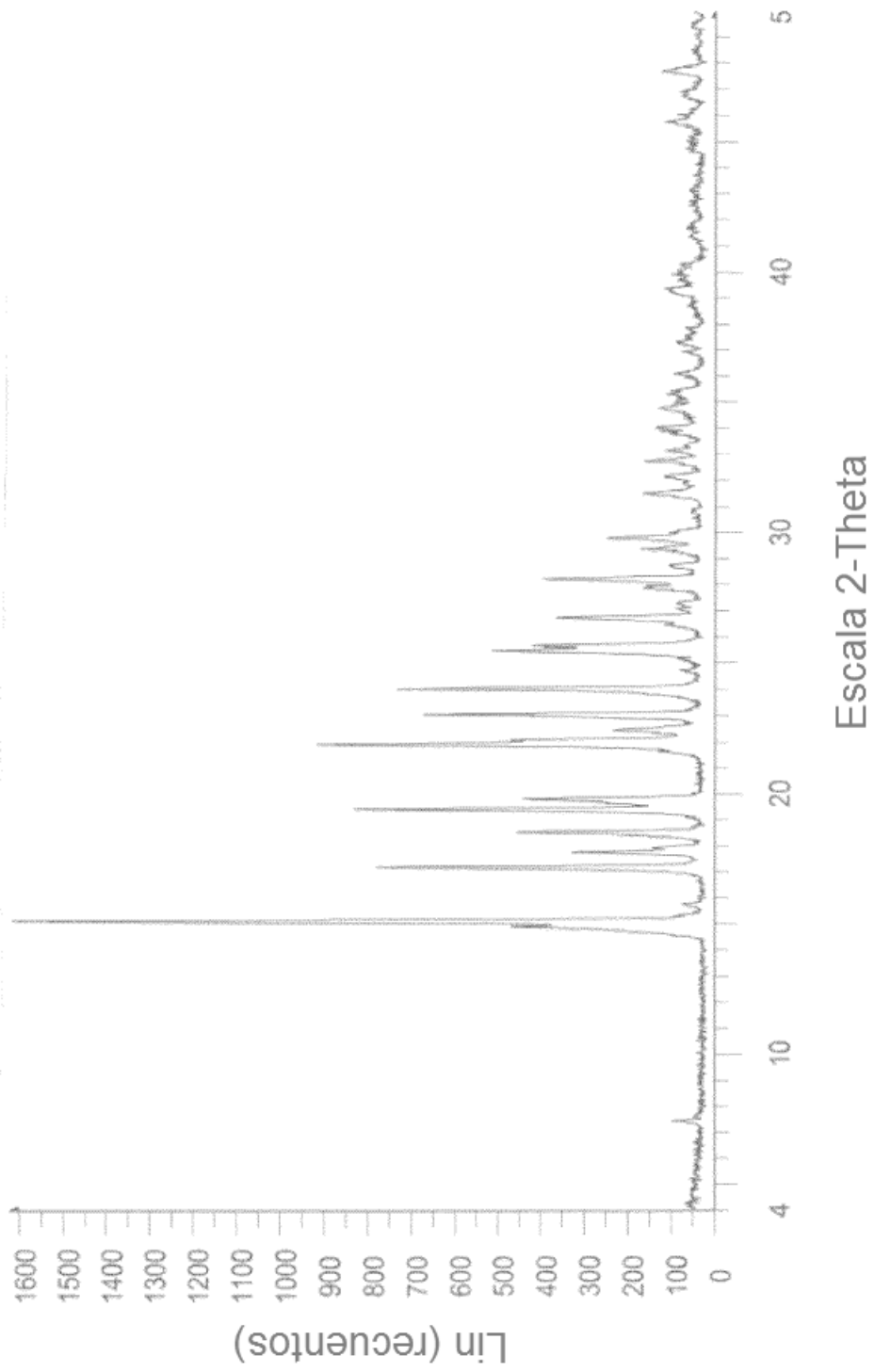


FIG. 3

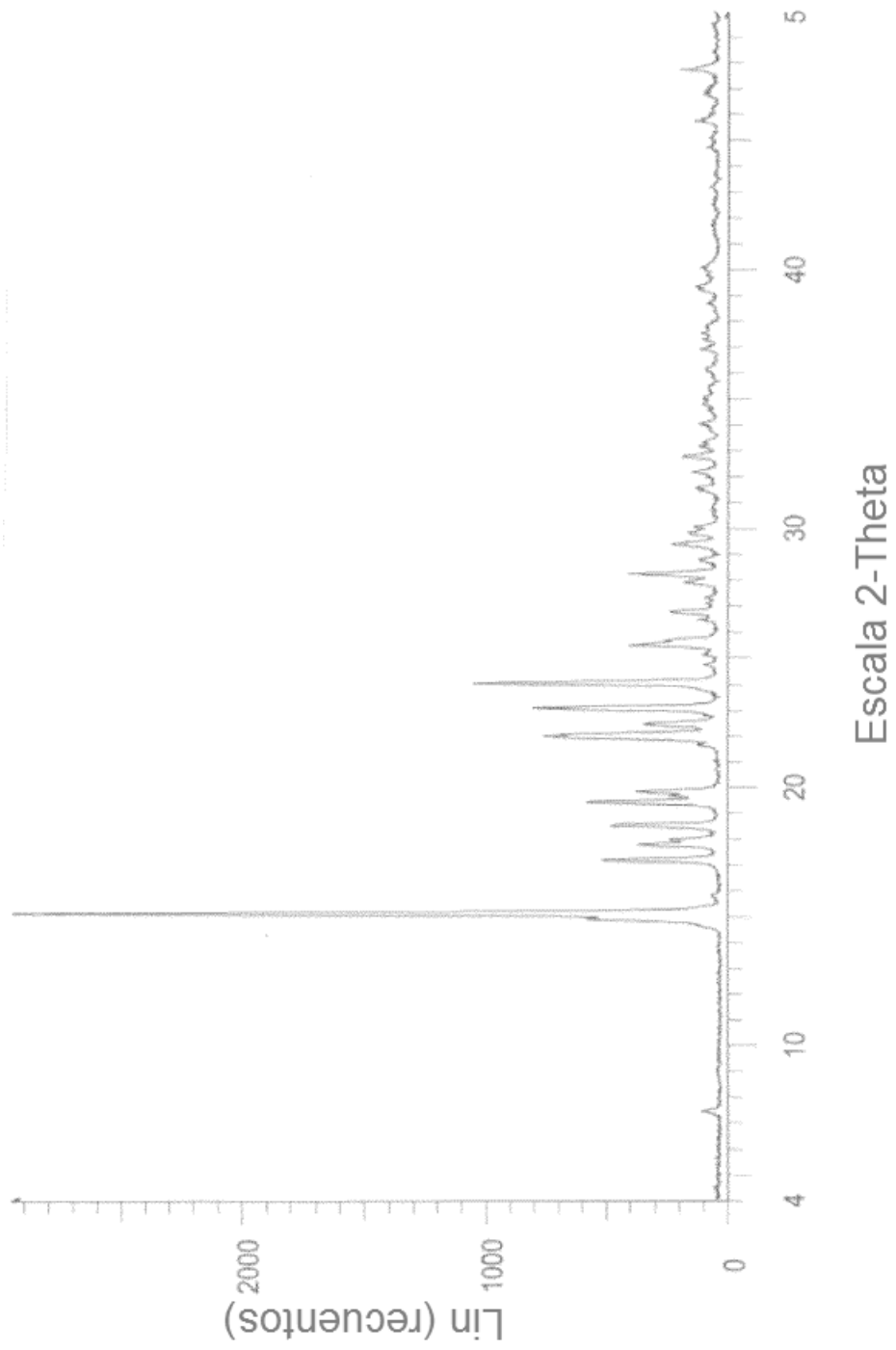


FIG. 4

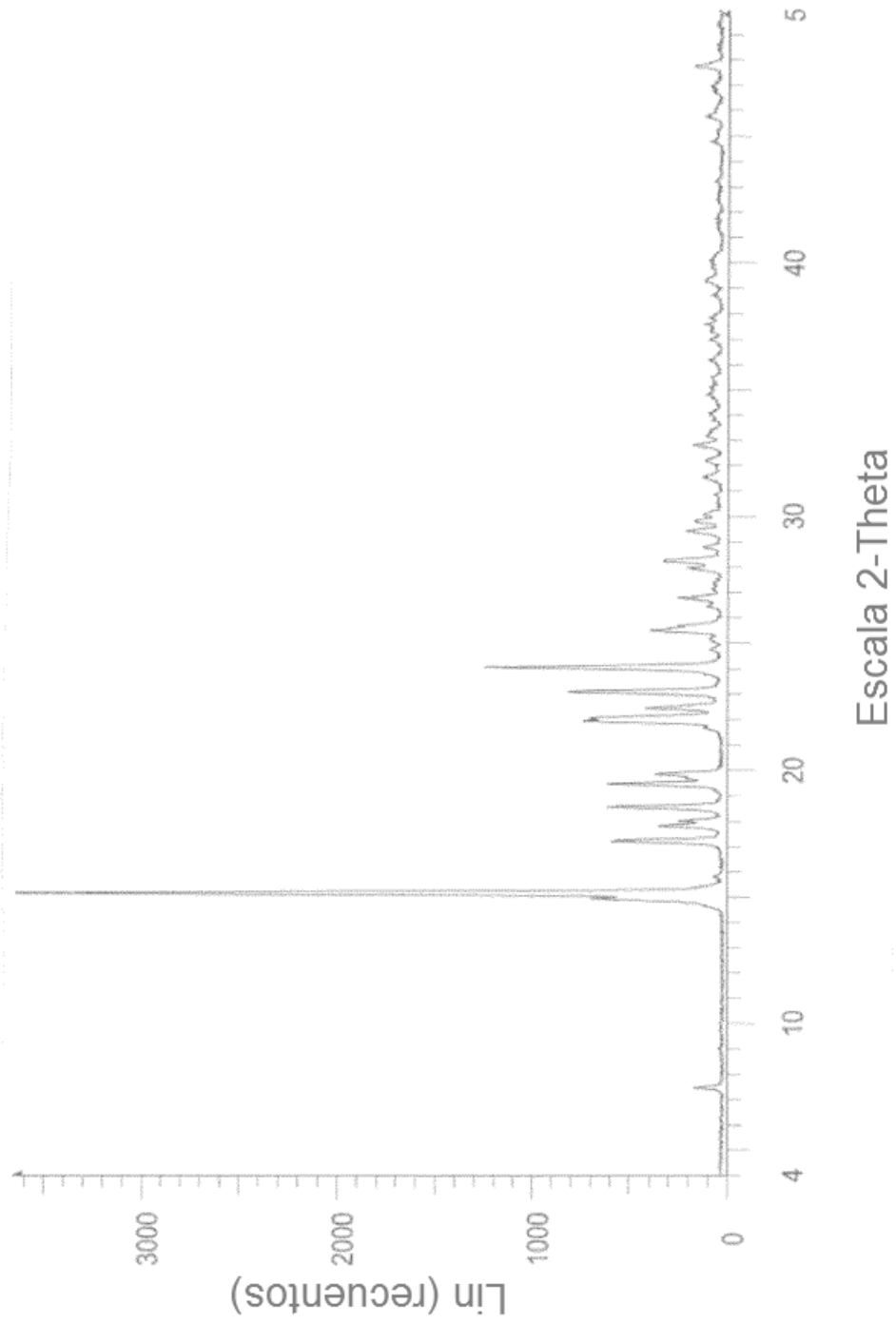


FIG. 5

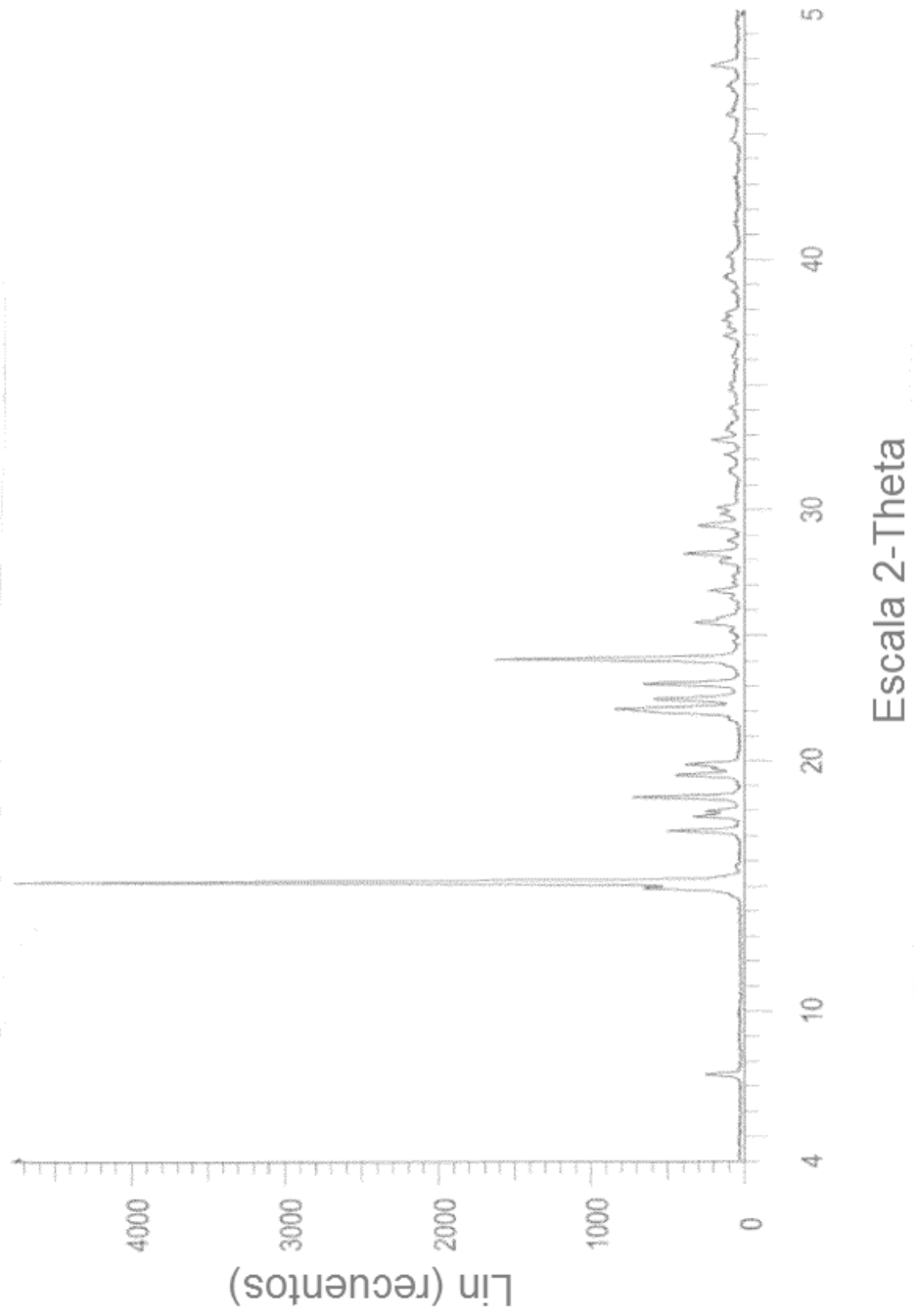


FIG. 6

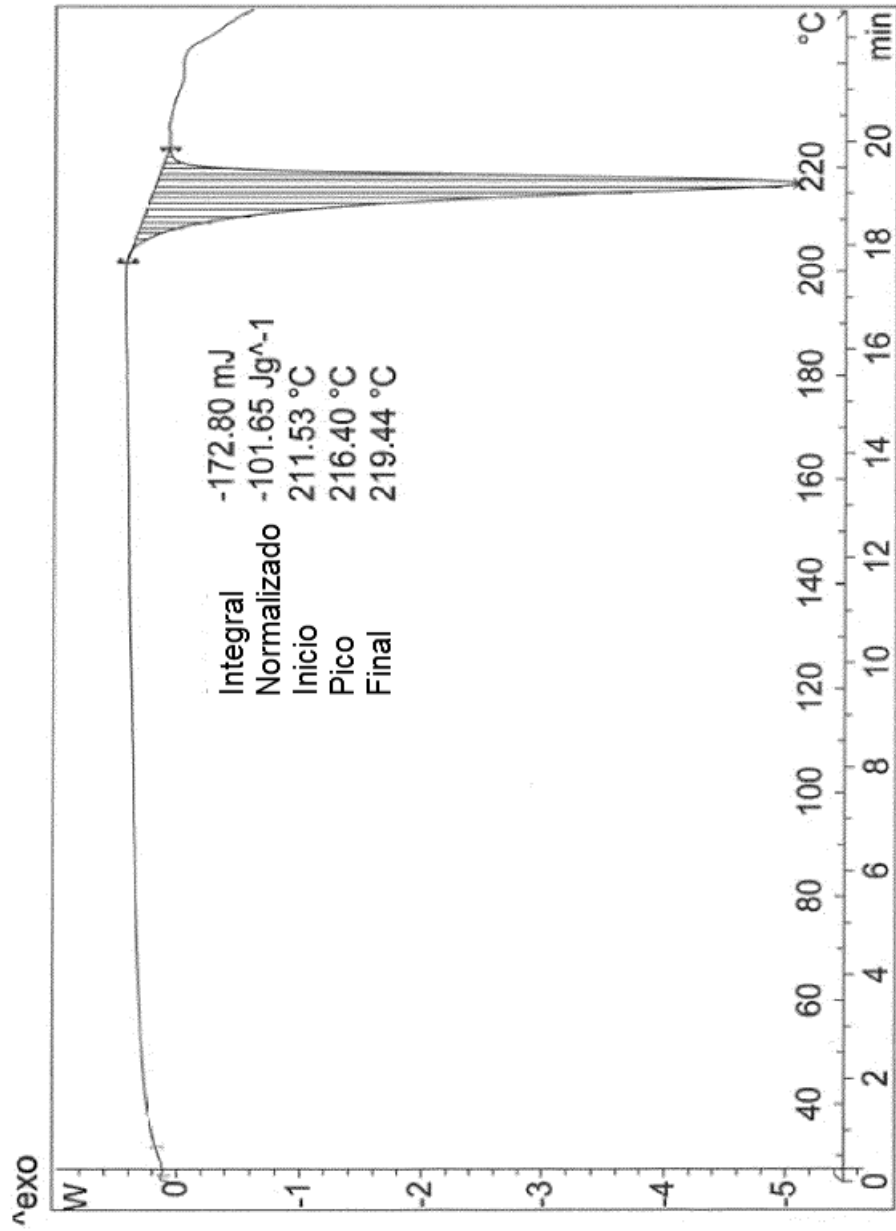


FIG. 7

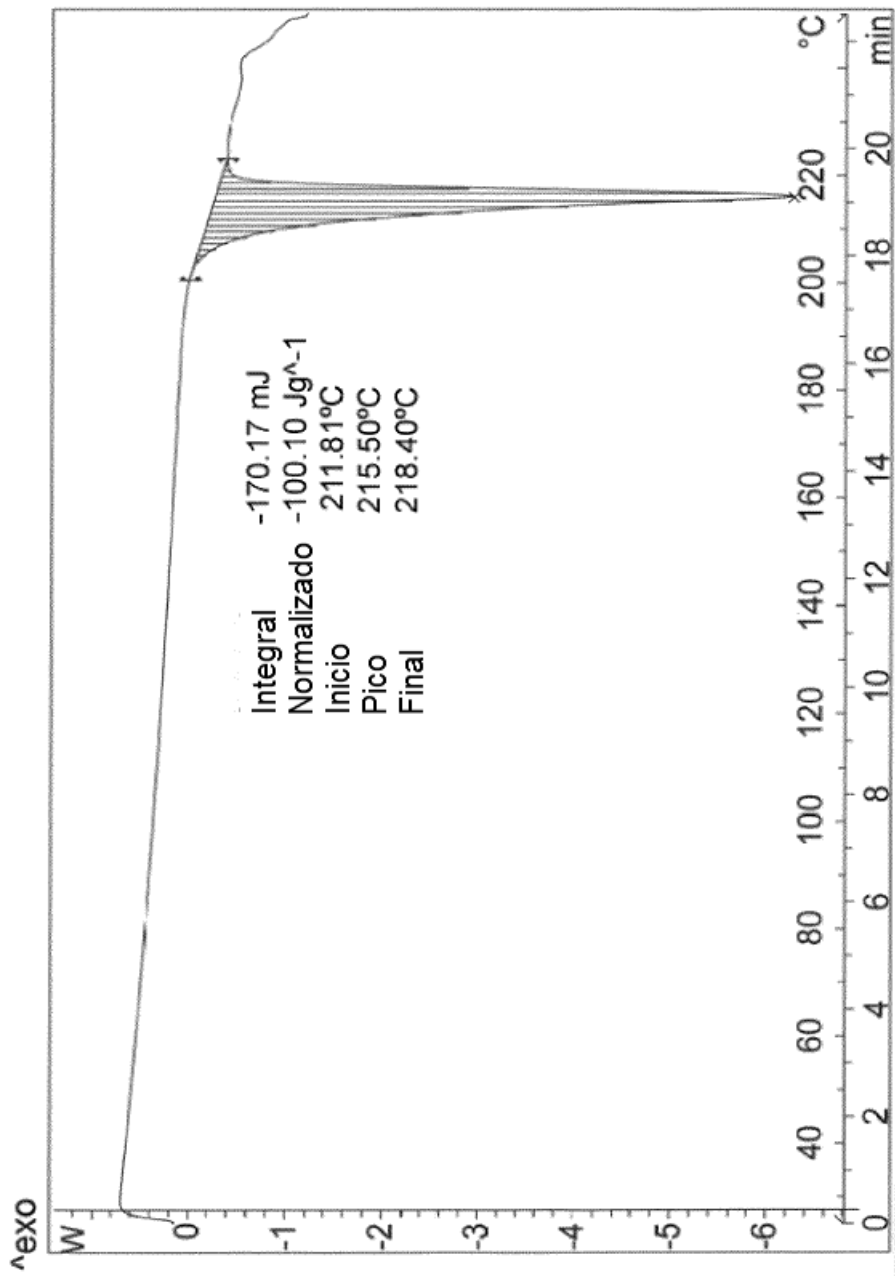


FIG. 8

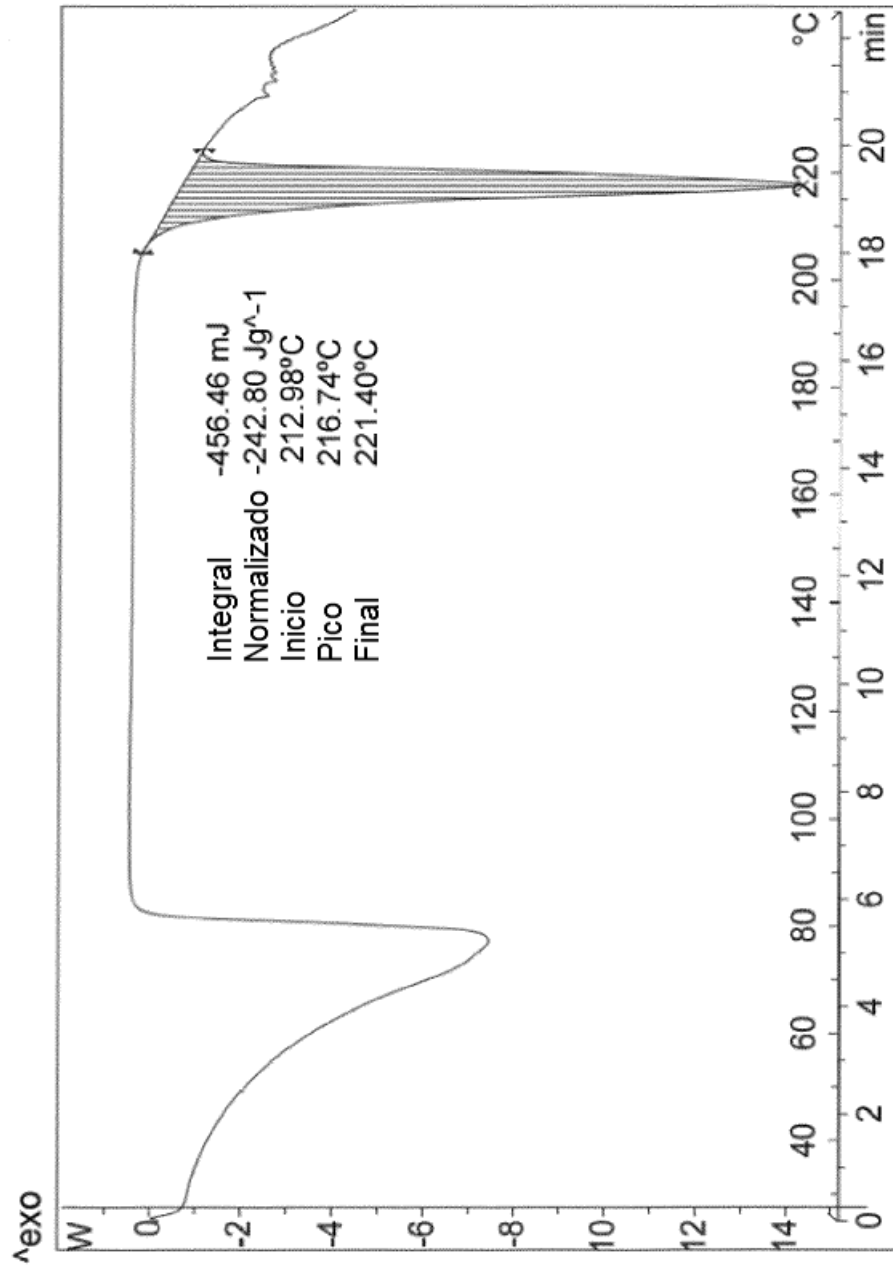


FIG. 9

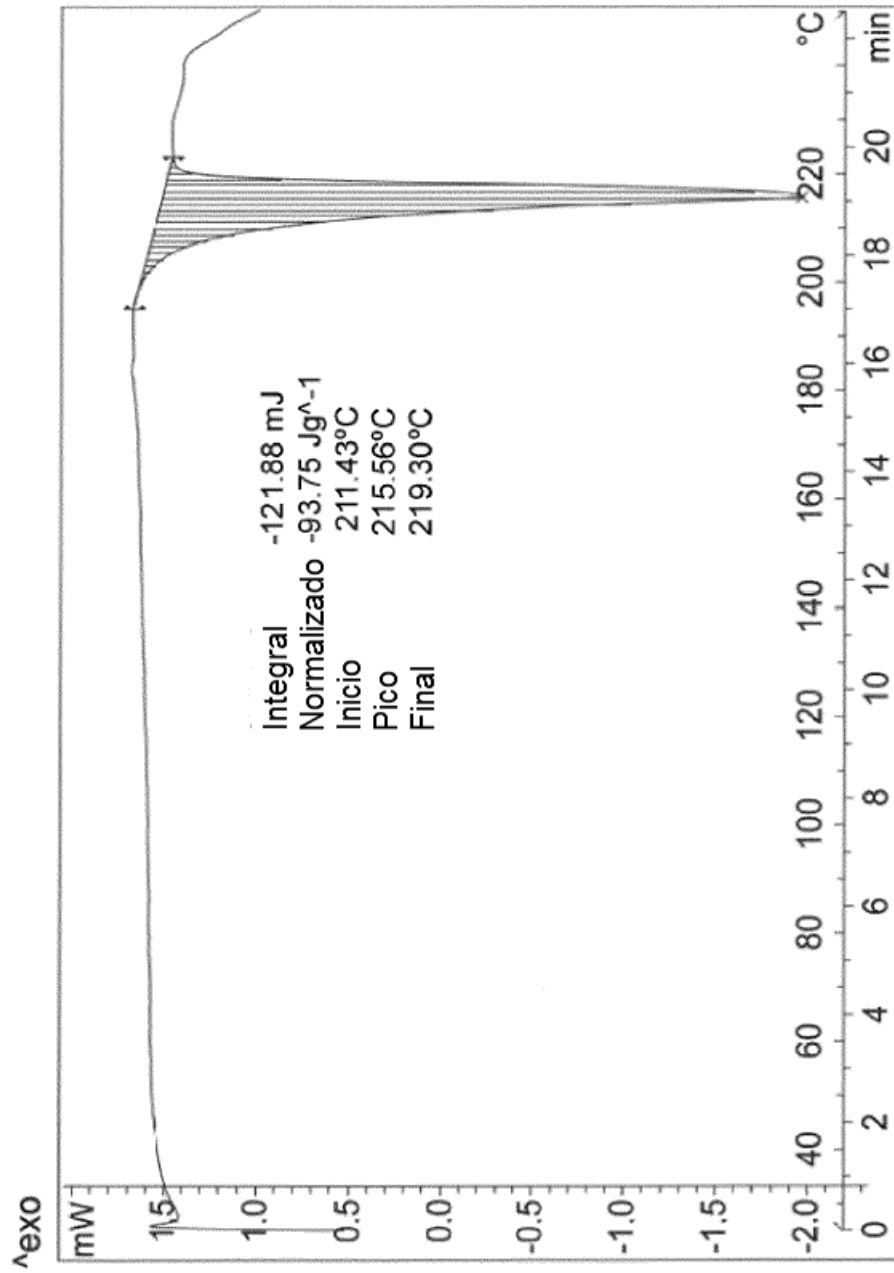


FIG. 10

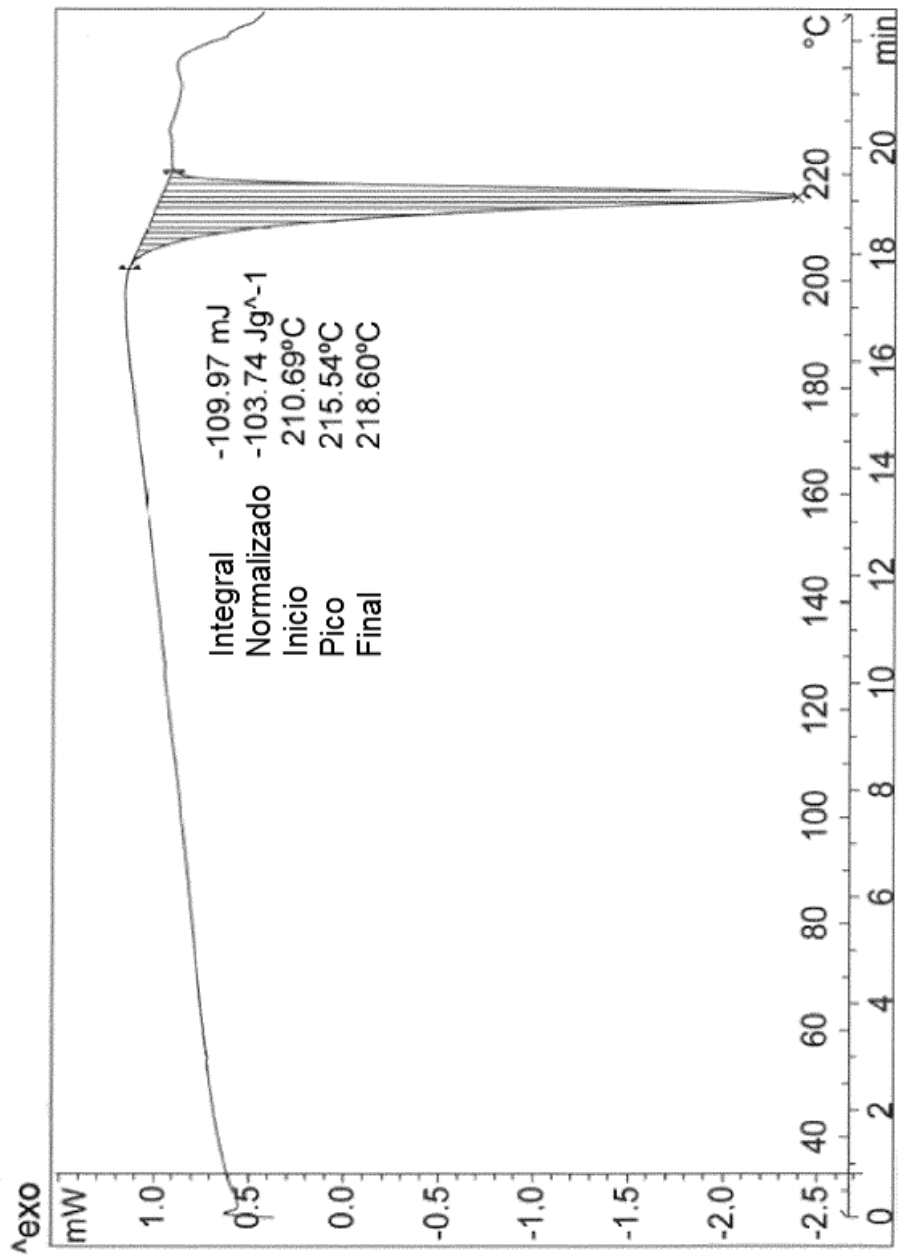


FIG. 11

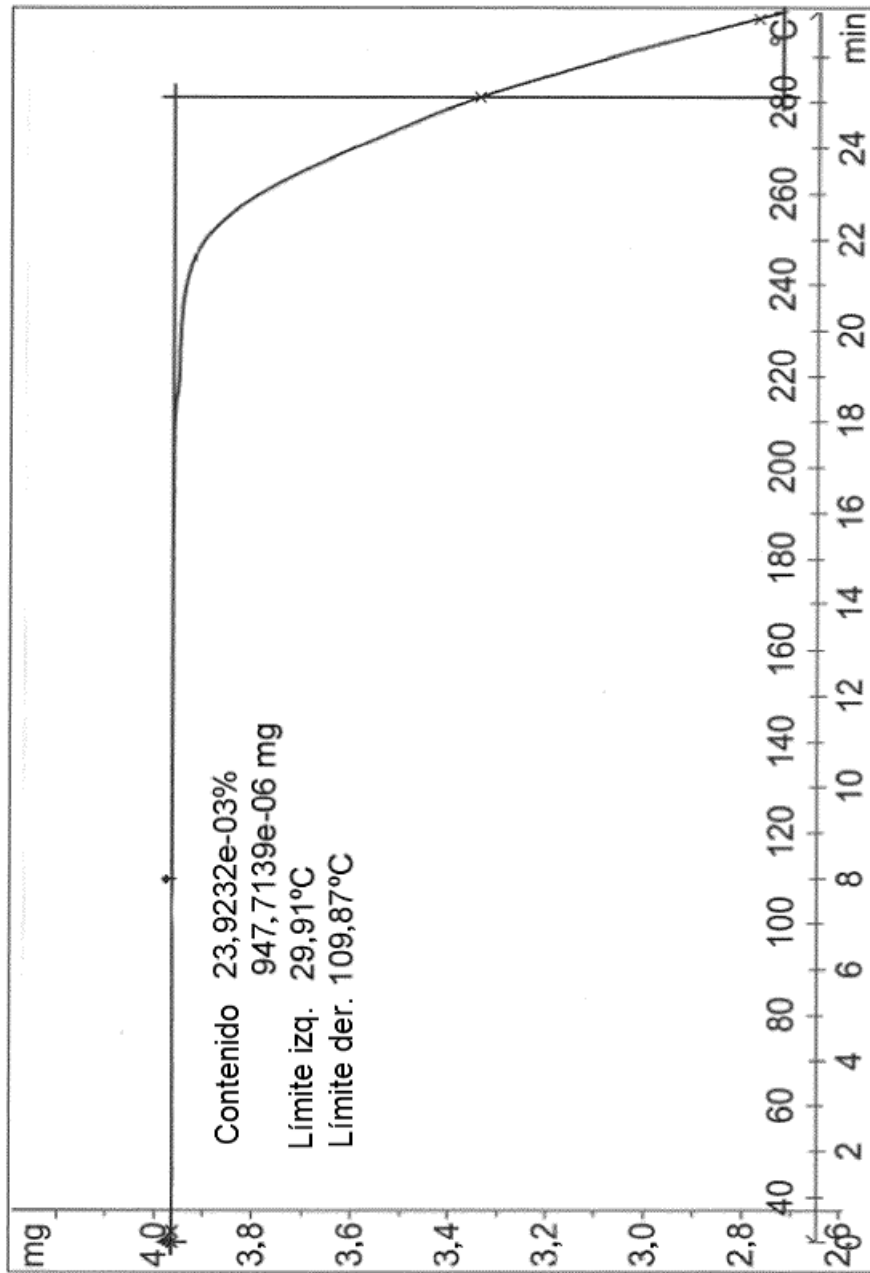


FIG. 12

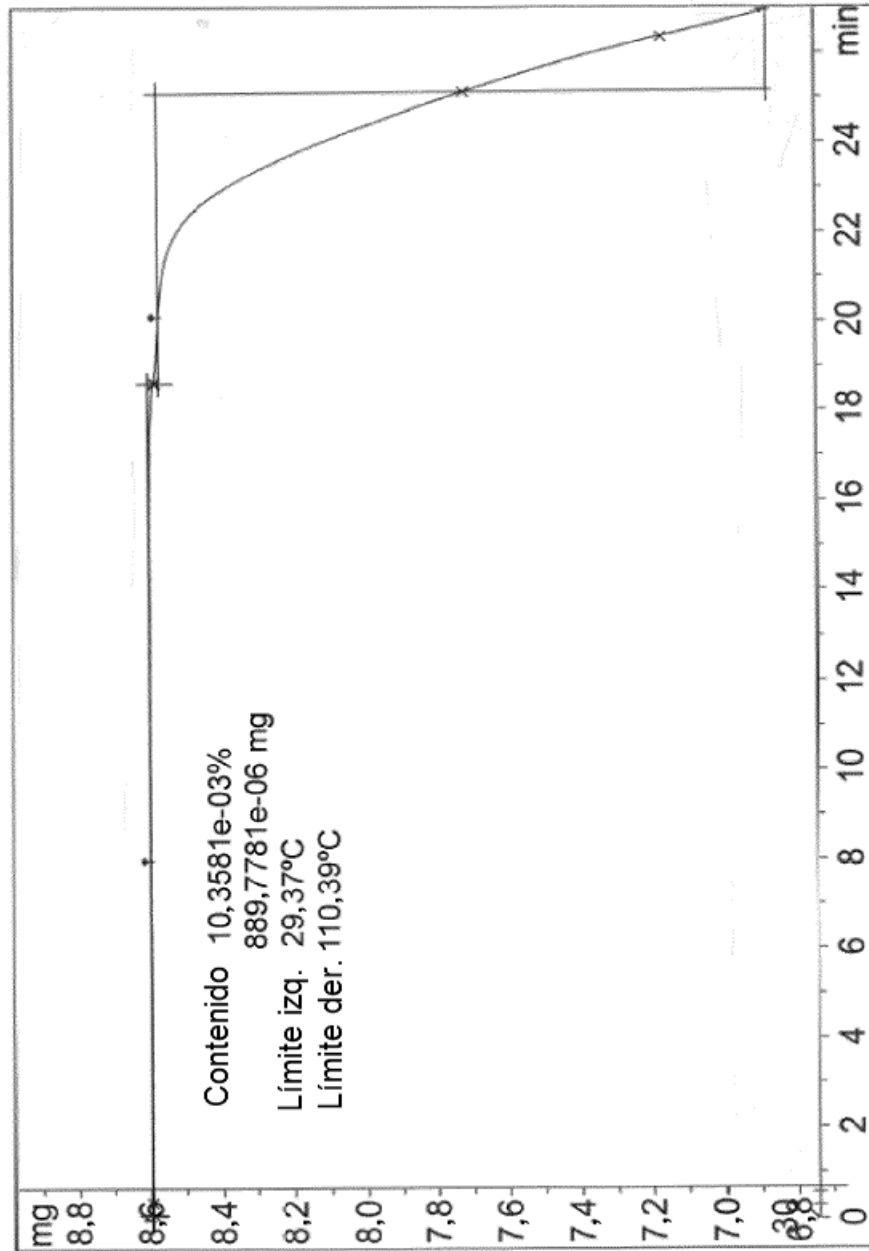


FIG. 13

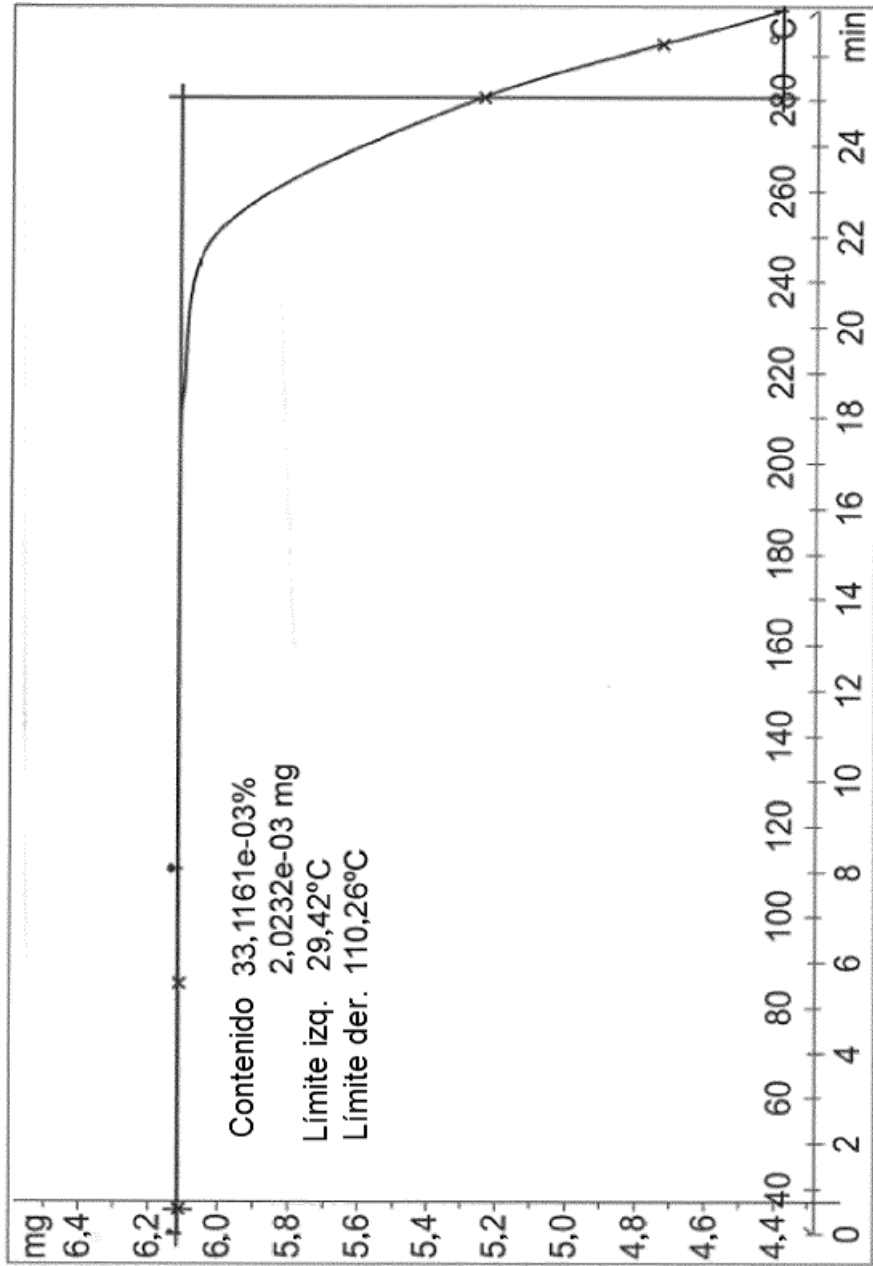


FIG. 14

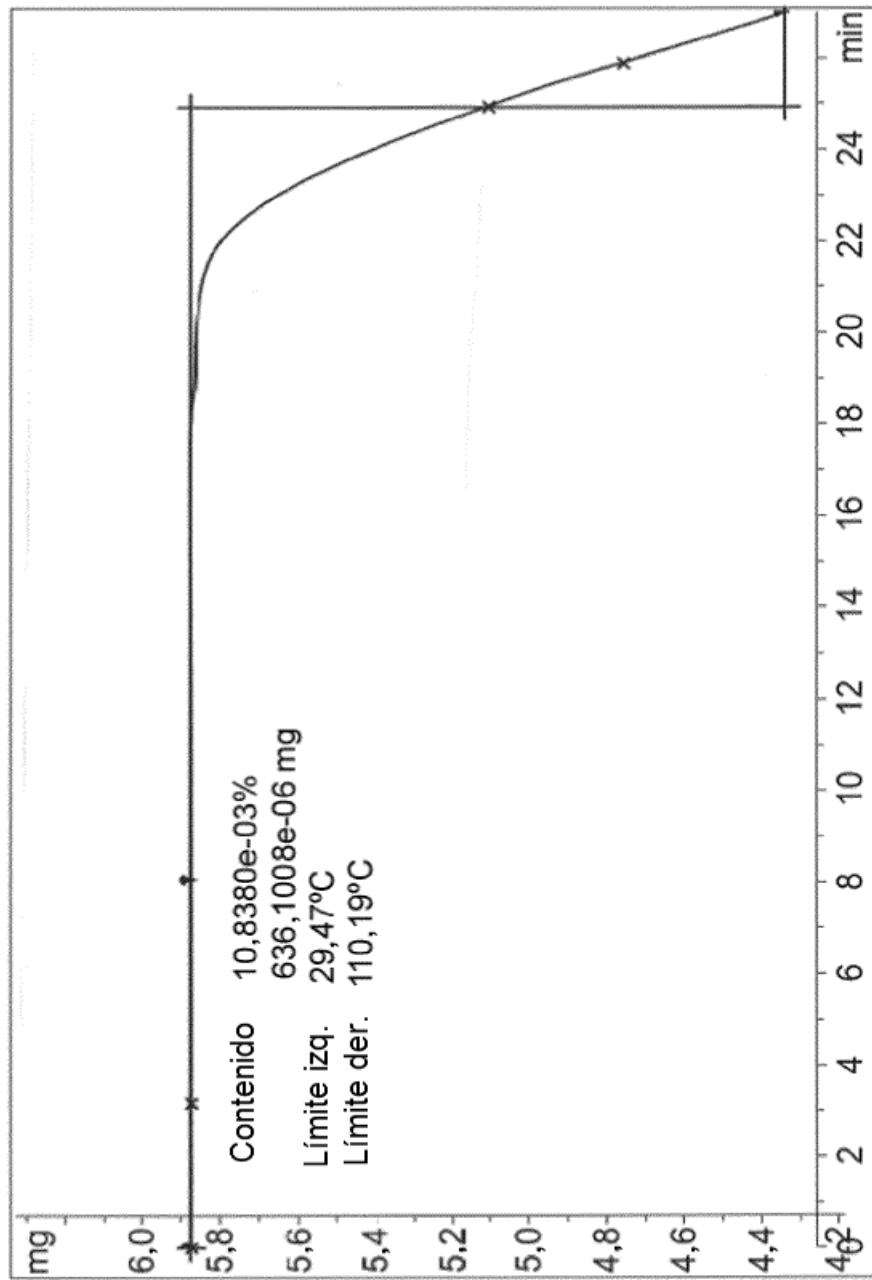


FIG. 15

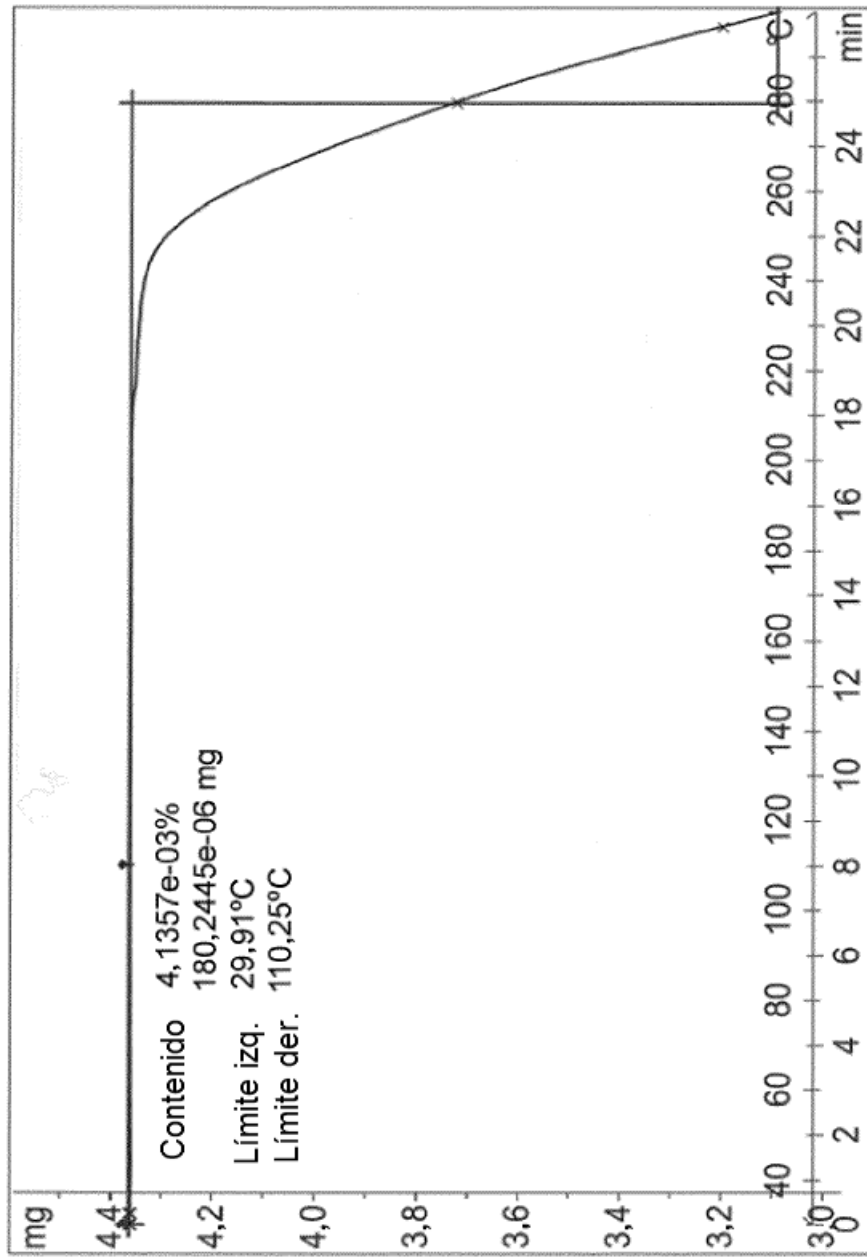


FIG. 16

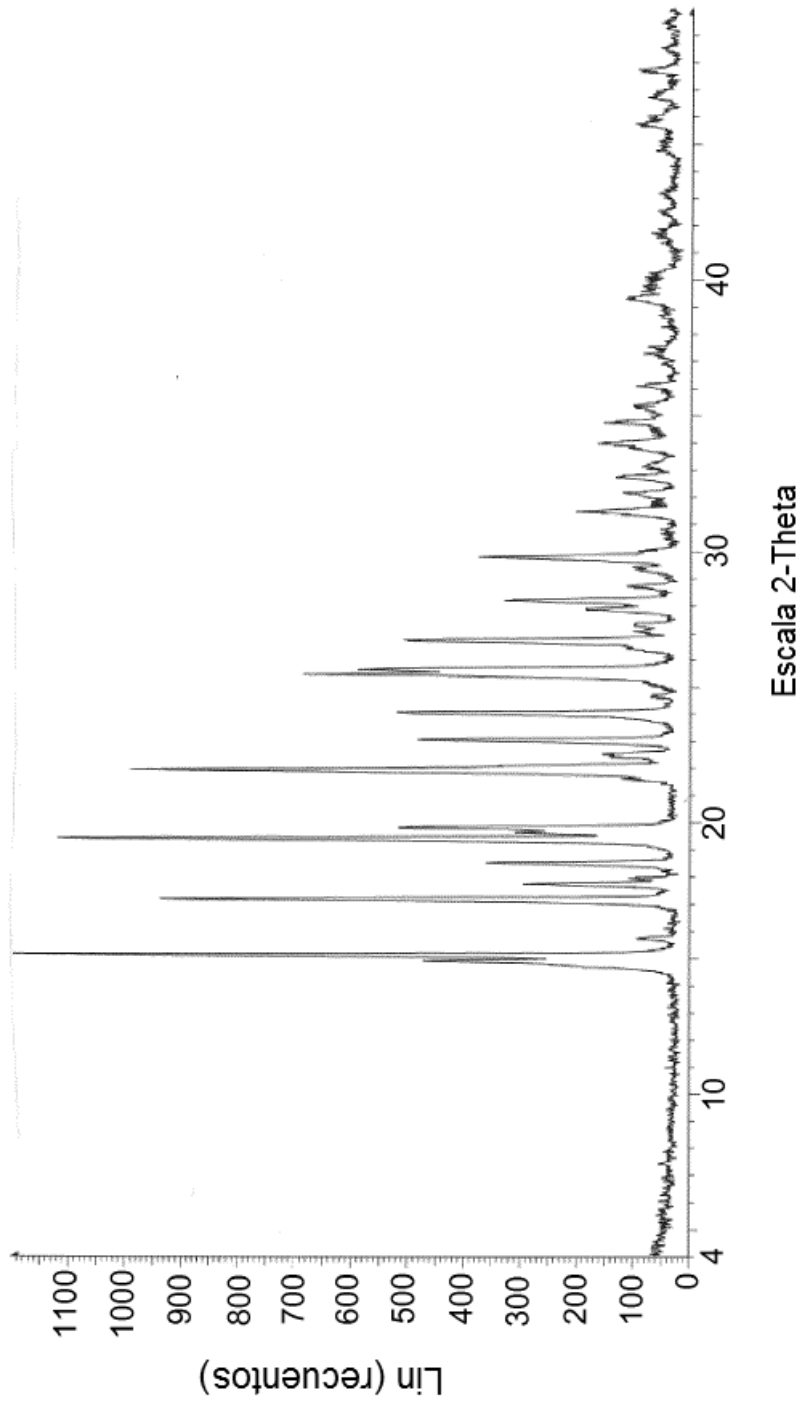


FIG. 17

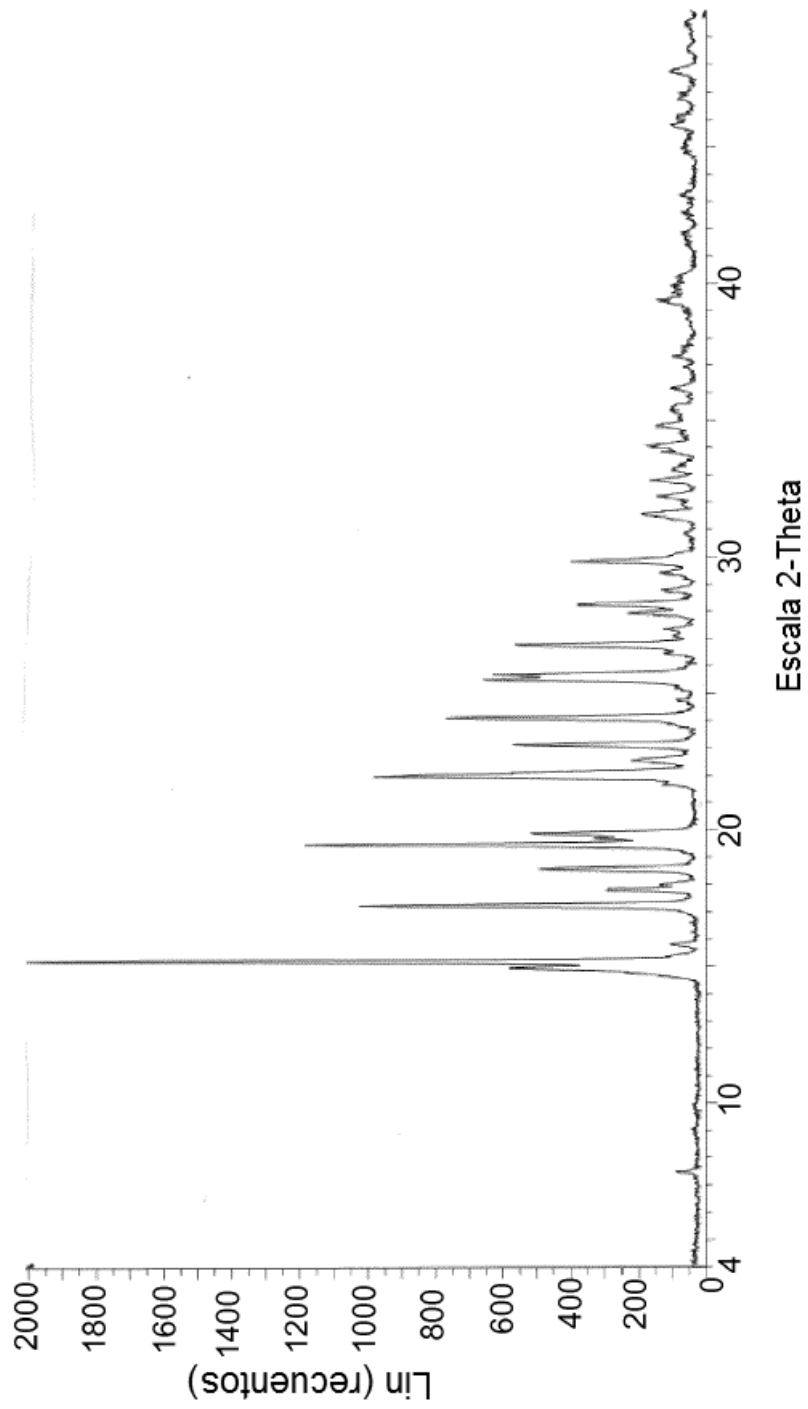


FIG. 18

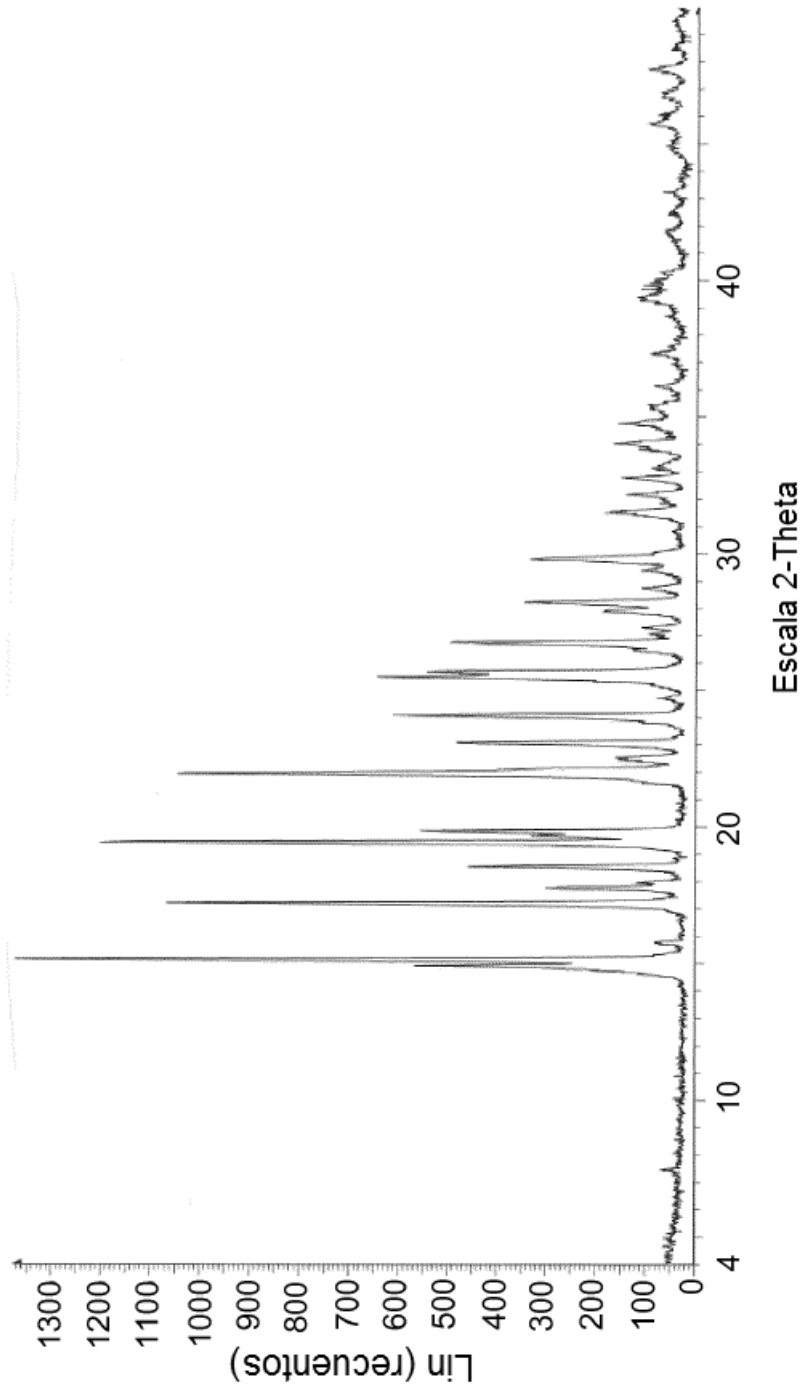


FIG. 19