

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 369**

21 Número de solicitud: 201730859

51 Int. Cl.:

C07C 215/64 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.06.2017

30 Prioridad:

29.06.2016 MX MX/a/2016/008646

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.01.2018

71 Solicitantes:

**ALPARIS, S.A. DE C.V. (100.0%)
Lope de Vega No. 117, Piso 10, Colonia
Chapultepec Morales
11570 CIUDAD DE MÉXICO MX**

72 Inventor/es:

**DOMÍNGUEZ CHÁVEZ, Jorge Guillermo;
MONDRAGÓN VÁSQUEZ, Karina;
MORALES ROJAS, Hugo;
HERRERA RUIZ, Dea;
HÖPFL, Herbert;
REYES MARTÍNEZ, Reyna;
HERNÁNDEZ ILLESCAS, Javier y
SENOSIAIN PELÁEZ, Juan Pablo**

74 Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

54 Título: **NUEVAS FORMAS SÓLIDAS DE DESVENLAFAXINA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas amorfas y cristalinas de desvenlafaxina, también llamado O-desmetilvenlafaxina o desmetilvenlafaxina, y a sus sales, solvatos, hidratos y polimorfos de las mismas, así como a su uso en la preparación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la depresión y/o inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina y la norepinefrina así como a los trastornos vasomotores asociados a la menopausia.

ES 2 648 369 A1

DESCRIPCIÓN

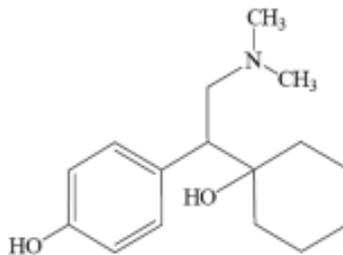
NUEVAS FORMAS SOLIDAS DE DESVENLAFAXINA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas amorfas y cristalinas de desvenlafaxina, también llamado O-desmetilvenlafaxina o desmetilvenlafaxina, y a sus sales, solvatos, hidratos y polimorfos de las mismas, así como a su uso en la preparación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la depresión y/o inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina y la norepinefrina así como a los trastornos vasomotores asociados a la menopausia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina, se denomina O-desmetilvenlafaxina o desmetilvenlafaxina, es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSN), representado por la siguiente fórmula estructural:



20 Desvenlafaxina (DSV), nombre químico (\pm)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, fueron descritas primeramente en la patente US4535186.

25 La Desvenlafaxina base libre también puede nombrarse como Desvenlafaxina base, pura o neutra. Desvenlafaxina se administra por vía oral, principalmente como sal de succinato, para el

tratamiento de la depresión y para los trastornos vasomotores asociados a la menopausia. Preferentemente se administra como preparaciones de liberación modificada.

La dosis usada va desde 50mg hasta 400mg al día, preferentemente una vez al día. Las dosis altas de 400mg al día podrían estar asociadas con efectos adversos.

5 Dosis entre 100mg a 200mg diarios no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Existen documentos de patente que describen el proceso de obtención de desvenlafaxina y sus sales, métodos de purificación de la misma y composiciones farmacéuticas, pero ninguno de ellos se refiere a las NFS de desvenlafaxina descritas en la presente invención.

10 El documento de patente WO2000032555 (US6197828) de Sepracor describe a desvenlafaxina como base también conocida como base libre, neutra o pura.

15 Los documentos WO2002064543 (US6673838) de Wyeth, y WO2000059851 (US8269040) de Sepracor se refieren al producto O-desmetilvenlafaxina succinato.

20 Los documentos US2011082213 de Lek Pharma; WO2010060390 y WO2011006455 de Zenti-Va, describen la obtención de desvenlafaxina y/o sales como D-glucuronato monohidrato, ácido orótico, entre otras.

Los documentos WO2009138234 de KRKA Tovarna y US8481596 de Lupin Ltd, describen procesos de obtención de desvenlafaxina usando ácido p-toluensulfónico y ácido benzoico.

25 El documento WO2009053840 (US2011046231) de Actavis Group PTC, describe sales de desvenlafaxina seleccionadas de sales de oxalato, benzoato y lactato con sales de adición de ácido clorhídrico, sulfúrico, toluensulfónico, entre otros.

30 El documento US20090246284 Actavis Group describe un cocrystal que comprende orto-desmetilvenlafaxina y ácido succínico.

El documento US20130028937 de Esteve Laboratories se refiere a un cocrystal de venlafaxina y celecoxib.

En el estado de la técnica no se localizaron documentos que se refieran a la obtención de nuevas formas sólidas de desvenlafaxina con ácido hidroxibenzoico; por ejemplo ácido 3-
5 hidroxibenzoico (3-HB), ácido 3,4-dihidroxibenzoico (3,4-DHB) ni ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (3,4,5-THB), entre otros.

Durante el proceso de obtención de nuevas formas sólidas se puede pensar en una gran cantidad de combinaciones con posibles coformadores, sin embargo solo algunas de esas
10 combinaciones generan una forma sólida estable, tal como se demuestra en la descripción de la presente solicitud.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas (NFS) de desvenlafaxina (DSV), que tienen una calidad constante y que pueden presentar propiedades fisicoquímicas mejoradas tal es el caso de la estabilidad física y química, mejores propiedades de flujo y una velocidad de disolución modificada.

20 En la presente invención, el término "nuevas formas sólidas" (NFS) se refiere a cualquier material sólido (fase) que presenta interacciones intermoleculares entre al menos dos entidades moleculares independientes, en cualquier relación estequiométrica, en donde al menos una de las entidades moleculares independientes es una entidad farmacéutica.

25 Estas nuevas formas sólidas contienen por lo menos una molécula terapéutica también denominado fármaco, en este caso desvenlafaxina, y un contra-ión o coformador farmacéuticamente aceptable.

30 En la presente invención las nuevas formas sólidas (NFS) de desvenlafaxina (DSV) se obtienen al combinar el fármaco química o físicamente con coformadores. Los coformadores utilizados en la presente invención poseen uno o más grupos hidroxilo y carboxilo, que pueden formar nuevas moléculas o complejos a través de interacciones iónicas, puentes de hidrógeno y/o

enlaces de Van der Waals con desvenlafaxina o con otros principios activos que tengan características estructurales similares, como venlafaxina u otra cicloalcano etilamina.

En la presente invención los coformadores utilizados son:

5 Ácido 2-hidroxibenzoico o 2-HB u *o*-HB;

Ácido 3-hidroxibenzoico o 3-HB o *m*-HB;

Ácido 4-hidroxibenzoico o 4-HB o *p*-HB, también llamado ácido salicílico.

10

Ácido 2,3-dihidroxibenzoico o 2,3-DHB o ácido hipogálico

Ácido 2,4-dihidroxibenzoico o 2,4-DHB o ácido β -resorcílico

15 Ácido 2,5-dihidroxibenzoico o 2,5-DHB o ácido gentísico

Ácido 2,6-dihidroxibenzoico o 2,6-DHB o ácido γ -resorcílico

Ácido 3,4-dihidroxibenzoico o 3,4-DHB o ácido protocatecuico

20

Ácido 3,5-dihidroxibenzoico o 3,5-DHB o ácido α -resorcílico

Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico o 3,4,5-THB o ácido gálico.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las siguientes figuras ilustran la caracterización de las NFS de desvenlafaxina por espectroscopia IR, difracción de rayos X de polvos (DRXP) y análisis calorimétrico DSC-TGA.

30

Figura 1A. Espectro de IR de: a) Desvenlafaxina neutra, b) Nueva fase solida amorfa Desvenlafaxina-ácido 3-hidroxibenzoico, y c) ácido 3-hidroxibenzoico.

Figura 1B. Espectro de IR de: a) Desvenlafaxina neutra, b) Ácido 3,4-dihidroxibenzoico, y c) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina- ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 1C. Espectro de IR de: a) Desvenlafaxina neutra, b) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y c) Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

5

Figura 2A. Difractogramas de Rayos X de: a) Desvenlafaxina neutra, b) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-Hidroxibenzoico y c) Ácido 3-hidroxibenzoico.

Figura 2B. Difractogramas de Rayos X de: a) Desvenlafaxina neutra, b) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico y c) Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

10

Figura 2C. Difractogramas de Rayos X de: a) Desvenlafaxina neutra, b) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y c) Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

Figura 3A. Análisis calorimétrico DSC-TGA de la Nueva fase sólida amorfa de Desvenafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico.

15

Figura 3B. Análisis calorimétrico DSC-TGA de la Nueva fase sólida amorfa de Desvenafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

20

Figura 3C. Análisis calorimétrico DSC-TGA de la Nueva fase sólida amorfa de Desvenafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

Figura 4A. Comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de Acetatos (pH=4.8) y c) Solución de HCl pH 1.2, de Desvenlafaxina neutra (línea con cuadros (■)), nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con círculos (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina con Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con triángulos (▲)).

25

Figura 4B. Comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de Acetatos (pH=4.8) y c) Solución de HCl pH 1.2, de Desvenlafaxina neutra (línea con cuadros (■)), la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-

30

trihidroxibenzoico (línea con círculos (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina con Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (línea con triángulos (▲)).

Figura 4C. Comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de Acetatos (pH=4.8) y c) Solución de HCl pH 1.2, de la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico (línea con círculos (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina con Ácido 3-hidroxibenzoico (línea con triángulos (▲)).

Figura 5A. Difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) Desvenlafaxina neutra, b) coformador Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, c) la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico inicial, d) fase amorfa sometida a 45°C en seco y e) fase amorfa sometida a 50°C en seco.

Figura 5B. Difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) Desvenlafaxina neutra, b) coformador Ácido 3-hidroxibenzoico, c) la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico inicial, d) fase amorfa sometida a 45°C en seco y e) fase amorfa sometida a 50°C en seco.

Figura 5C. Difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) Desvenlafaxina neutra, b) coformador Ácido 3,4-dihidroxibenzoico, c) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-Dihidroxibenzoico inicial, d) fase amorfa sometida a 45°C en seco, e) fase amorfa sometida a 50°C en seco y f) fase amorfa sometida a 40°C con 75% de humedad relativa.

Figura 6A. Difractograma de rayos X de polvos de la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico obtenida en Metanol.

Figura 6B. Difractograma de rayos X de polvos de la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico obtenida en Etanol.

Figura 7. Difractograma de Rayos X en polvos de nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 8. Análisis termogravimétrico de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

5 Figura 9. Estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal para la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 10. Difractograma de Rayos X de nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

10 Figura 11. Análisis termogravimétrico de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

Figura 12. Estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal para la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

15 Figura 13. Gráfica de Disolución de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico a pH de 1.2, 4.5 y 6.8.

20 Figura 14. Perfil de disolución en solución de HCl (pH 1.2, 37°C, 50 rpm, n=3, \pm DE) de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Acido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB cristalina), y comparación con la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB amorfa), la nueva fase sólida cristalina Desvenlafaxina-Acido 2,4-dihidroxibenzoico (DSV:2,4-DHB cristalina), Desvenlafaxina (DSV) y Desvenlafaxina succinato (DSV Succinato).

25 Figura 15. Perfil de disolución en buffer de acetatos (pH 4.5, 37°C, 50 rpm, n=3, \pm DE) de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Acido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB cristalina), y comparación con la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB amorfa), la nueva fase sólida cristalina Desvenlafaxina-Acido 30 2,4-dihidroxibenzoico (DSV:2,4-DHB cristalina), Desvenlafaxina (DSV) y Desvenlafaxina succinato (DSV Succinato).

Figura 16. Perfil de disolución en buffer de fosfatos (pH 6.8, 37°C, 50 rpm, n=3, \pm DE) de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxi benzoico (DSV:3,4-DHB cristalina), y comparación con la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxi benzoico (DSV:3,4-DHB amorfa), la nueva fase sólida cristalina Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxi benzoico (DSV:2,4-DHB cristalina), Desvenlafaxina (DSV) y Desvenlafaxina succinato (DSV Succinato).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención describe detalladamente la obtención de nuevas formas sólidas de DSV, amorfas y cristalinas, partiendo de DSV neutra y la interacción con los coformadores seleccionados. Los coformadores propuestos de ácidos hidroxibenzoicos presentan un pKa que va desde 1.2 a 4.5.

15 **Nuevas Formas Sólidas Amorfas**

En la presente invención se muestra la formación de nuevas fases sólidas (NFS) amorfas estables como son Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxi benzoico (DSV:3,4,5-THB), Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxi benzoico (DSV:3,4-DHB) y Desvenlafaxina-Ácido 3-
20 hidroxibenzoico (DSV:3-HB).

En la presente invención se exhiben las NFS amorfas formadas a partir de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina (desvenlafaxina o DSV) y un co-formador X: en donde X posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo, y puede formar una nueva entidad
25 química a través de interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno y/o enlaces de van der Waals; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de DSV:X. El coformador X se selecciona de: Ácido 2-hidroxi benzoico (2-HB), Ácido 3-hidroxi benzoico (3-HB), Ácido 4-hidroxi benzoico (4-HB), Ácido 2,3-dihidroxi benzoico (2,3-DHB), Ácido 2,4-dihidroxi benzoico (2,4-DHB), Ácido 2,5-dihidroxi benzoico (2,5-DHB), Ácido 2,6-
30 dihidroxibenzoico (2,6-DHB), Ácido 3,4-dihidroxi benzoico (3,4-DHB), Ácido 3,5-dihidroxi benzoico (3,5-DHB) y ácido 3,4,5-trihidroxi benzoico (3,4,5-THB).

Cada nueva fase sólida se caracteriza por difracción de rayos X de polvos, espectroscopia Infrarroja, Raman y análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico.

5 El siguiente ejemplo no es limitativo del proceso de obtención de nuevas formas sólidas amorfas.

a) Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar seleccionado por ejemplo de metanol, etanol, etanol 96°, acetona y mezclas de los mismos.

10

b) La mezcla se coloca en un rotavapor en baño a 70-80°C para su evaporación asistida con bomba de vacío, hasta la completa evaporación del disolvente.

15

c) El calentamiento se mantiene a presión reducida para asegurar la completa evaporación del disolvente.

d) El sólido resultante se extrae del recipiente y se guarda en viales cerrados para su completa caracterización.

20 **Resultados y caracterización**

Se realizó un análisis visual de las NFS obtenidas a partir de desvenlafaxina con los diversos cofomadores. En algunos casos se obtienen sólidos espumosos secos y manejables, y en otros casos se producen semisólidos de aspecto untuoso y poco manejable, como se detalla en la Tabla 1.

25

Tabla 1. NFS y su apariencia después de su síntesis

Nueva forma Sólida	Apariencia de amorfos	Nueva forma Sólida	Apariencia de amorfos
DSV:2-HB	Semisólido	DSV:2,5-DHB	Semisólido
DSV:3-HB	Sólido espumoso	DSV:2,6-DHB	Semisólido

DSV:4-HB	Semisólido	DSV:3,4-DHB	Sólido espumoso
DSV:2,3-DHB	Sólido espumoso	DSV:3,5-DHB	Semisólido
DSV:2,4-DHB	Semisólido	DSV:3,4,5-THB	Sólido espumoso

Caracterización NFS amorfas por Espectroscopia de Infrarrojo

5 La espectroscopia de infrarrojo es sensible a la formación de fuerzas intermoleculares como el puente de hidrógeno y la formación de pares iónicos, siendo una herramienta importante en la determinación de NFS.

Se obtuvieron espectros de IR para: a) DSV neutra, b) Nueva fase solida (DSV:coformador) y c) 10 coformador utilizado. Las Figuras 1A, 1B y 1C muestran los espectros IR de las NFS (materias primas y producto) con ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y 3,4,5-trihidroxibenzoico, respectivamente. Para cada uno de estos espectros, el inciso a) corresponde al espectro de desvenlafaxina neutra, el inciso b) corresponde al espectro de la NFS, y el inciso c) corresponde al espectro del coformador.

15 Como se puede observar en las Figuras 1A, 1B y 1C, el espectro de infrarrojo de las NFS es diferente de la superposición de los espectros de los materiales de partida, pero contiene bandas similares a las de DSV base y del coformador. Además, el espectro correspondiente a las NFS contiene bandas IR notablemente más anchas que las respectivas materias primas 20 cristalinas, lo que sugiere la formación de sólidos amorfos. En los espectros IR también se observan desplazamientos de las bandas, por ejemplo las del grupo carbonilo (ν C=O) del coformador que aparecen en la región de 1621-1705 cm^{-1} se observa un corrimiento a longitudes de onda de 1548-1614 cm^{-1} , que son desplazamientos característicos de carboxilatos, lo que sugiere la formación de sales amorfas.

25 Caracterización de NFS amorfas por Difracción de Rayos X de polvos (DRXP)

Para los análisis por DRXP las especificaciones fueron: radiación de cobre $K\alpha$ ($\lambda=1.541 \text{ \AA}$) con voltaje de operación 300KV y 10 mA.

30

De los análisis realizados, es evidente la pérdida de cristalinidad en los sólidos obtenidos, lo que confirma la formación de NFS amorfas. Las Figuras 2A, 2B y 2C muestran los difractogramas de Rayos X de las NFS (materias primas y producto) obtenidas con ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y 3,4,5-trihidroxibenzoico, respectivamente. Para cada una de estas figuras, el difractograma identificado con el inciso a) (parte inferior de la gráfica) corresponde a desvenlafaxina neutra; el difractograma del inciso b) (parte media de la gráfica) corresponde a la nueva fase sólida; y el difractograma del inciso c) (parte superior de la gráfica) corresponde al coformador.

10 Como se puede observar en las Figuras 2A-2C, el difractograma de las NFS es diferente de la superposición de los espectros de los materiales de partida, DSV y el coformador.

Caracterización de NFS amorfa por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

15 Las Figuras 3A, 3B y 3C muestran los resultados del análisis calorimétrico DSC-TGA de las NFS con ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y 3,4,5-trihidroxibenzoico, respectivamente. Como se puede observar, el análisis por DSC muestra ausencia de puntos de fusión tal como se reporta para sólidos amorfos. En éstos se observan transiciones vítreas alrededor de 50°C. No se observa el proceso de cristalización ni puntos de fusión. En el análisis por TGA se observa una pérdida de masa a aproximadamente 150°C que corresponde a la pérdida del fármaco y del coformador.

Pruebas de solubilidad y velocidad de disolución de la nueva forma Solida amorfa

25 Las pruebas de solubilidad no se pudieron determinar puesto que las NFS amorfas obtenidas son muy solubles y se requiere una cantidad muy grande para saturar la solución. Por ejemplo para la NFS de DSV:3,4,5-THB se adicionaron 200 mg a 200 µl y no se satura la disolución, lo que se observa es la formación de un gel denso pero no se forma un precipitado.

30 Las pruebas de velocidad de disolución se realizaron en medios acuosos, en equipo Wood con pastillas de 150 mg a 37°C a 50 rpm en diferentes medios de disolución como se exhibe en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resultado de disolución de las NFS

Medio de disolución	pH	Rango, Velocidad de disolución NFS respecto de DSV
Buffer de fosfato	pH 6.8	11 a 18 veces mayor
Buffer de acetato	pH 4.5	4 a 5 veces mayor
Buffer de HCl	pH 1.2	1.2 a 1.5 veces menor

Tabla 3. Constantes de velocidad de disolución (mg/cm²·min)

pH	DSV:3-HB	DSV:3,4-DHB NFS amorfa/MF*	DSV:3,4,5-THB NFS amorfa/MF*	DSV
1.2	5.8	4.4/3.9	5.4/3.8	6.9
4.5	6.1	5.0 /2.8	6.1/4.3	1.2
6.8	5.4	5.7/5.0	9.0/4.9	0.5
agua	3.8	2.3	1.6	0.0

5 * MF. Mezcla física

Las figuras 4A, 4B y 4C exhiben perfiles de velocidad de disolución a diferentes pH.

10 La figura 4A exhibe la comparación de los perfiles de velocidad de disolución en a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de acetatos (pH=4.8) y c) Solución saturada de HCl (pH=1.2) para la desvenlafaxina base (línea con cuadro (■)), la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con círculo (●)) y la mezcla física Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con triángulo (▲)).

15 La figura 4B exhibe la comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de acetatos (pH=4.8) y c) Solución saturada de HCl (pH=1.2) para Desvenlafaxina base (línea con cuadro (■)), la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (línea con círculo (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-Trihidroxibenzoico (línea con triángulo (▲)).

20

La figura 4C muestra los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de acetatos (pH=4.8) y c) Solución saturada de HCl (pH=1.2) para la NFS amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico (línea con círculo (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico (línea con triángulo (▲)).

5 A partir de las figuras 4A, 4B y 4C puede notarse que las NFS amorfas con Ácido 2-hidroxibenzoico, 3,4-dihidroxibenzoico y Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico muestran una mayor velocidad de disolución con respecto a DSV neutra.

10 Durante la pruebas de velocidad de disolución se observó que DSV tiene una fuerte dependencia del pH del medio de disolución; DSV mostró una diferencia de velocidad 14 veces mayor en pH 1.2 que en pH de 6.8, sin embargo la NFS de DSV:3,4-DHB presenta una menor o casi nula diferencia en las velocidades de disolución en diferentes medios de disolución (Figura 4a).

15 **Pruebas de estabilidad física indicativa**

Las NFS amorfas obtenidas de DSV:3-HB, DSV:3,4-DHB y DSV:3,4,5-THB se sometieron a pruebas de estabilidad física, en donde las NFS se sometieron a temperaturas de 45 y 50 °C en seco (sin humedad) y a 40°C, 75% de humedad por 30 días. Las NFS se caracterizaron por difracción de rayos X de polvos y los difractogramas se muestran en las Figuras 5A-5C.

La Figura 5A muestra los difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) desvenlafaxina base; b) coformador 3,4,5-THB; c) NFS DSV:3,4,5-THB inicial; d) NFS 25 DSV:3,4,5-THB sometida a 45°C en seco; y e) NFS DSV:3,4,5-THB sometida a 50°C en seco.

La Figura 5B muestra los difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) desvenlafaxina base; b) coformador 3-HB; c) NFS DSV:3-HB inicial; d) NFS DSV:3-HB 30 sometida a 45°C en seco; y e) NFS DSV:3-HB sometida a 50°C en seco.

La Figura 5C muestra los difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) desvenlafaxina base; b) coformador 3,4-DHB; c) NFS DSV:3,4-DHB inicial; d) NFS DSV:3,4-DHB 35 sometida a 45°C en seco; e) NFS DSV:3,4-DHB sometida a 50°C en seco; y f) NFS

DSV:3,4-DHB sometida a 40°C con 75% de humedad relativa.

De las muestras sometidas a 40°C y 75% de humedad, solo fue posible la caracterización por difracción de rayos X de la NFS DSV:3,4-DHB (Figura 5C), ya que las otras formas sólidas se hidrataron. Por esta razón en las Figuras 5A y 5B no se observan los espectros correspondientes.

Se verificó que utilizando etanol como medio de disolución, como alternativa a metanol, se obtuviera la misma fase. En las Figuras 6A y 6B se pueden observar Difractogramas de rayos X de polvos de la nueva forma sólida amorfa DSV-3,4,5-THB obtenida en metanol y etanol, respectivamente. En estos gráficos se puede confirmar la reproducibilidad de los procesos de obtención de las NFS DSV-3,4,5-THB.

Nuevas fases Sólidas Cristalinas

En la presente invención se exhiben NFS cristalinas formadas a partir de DSV y un coformador X, en donde X posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo y puede formar la nueva entidad a través de interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno y/o enlaces de van der Waals; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de DSV:X. El coformador X se selecciona de: 2-HB, 3-HB, 4-HB, 2,3-DHB, 2,4-DHB, 2,5-DHB, 2,6-DHB, 3,4-DHB, 3,5-DHB, y 3,4,5-THB.

El siguiente es un ejemplo no limitativo del proceso de obtención de nuevas formas sólidas cristalinas.

- a) Disolver en una relación estequiométrica 1:1 DSV con el coformador, por ejemplo 3,4-DHB, en un disolvente polar seleccionado de etanol, etanol 96°C, acetona y mezclas de los mismos.
- b) La mezcla se coloca en un matraz con medios de agitación, por ejemplo, propelas, aspas o lo similar, se calienta en baño María a 60°C por 20 – 30 minutos hasta alcanzar una solución homogénea.

c) Transcurrido el tiempo de mezclado, el disolvente se evapora a vacío manteniendo la agitación constante (140 rpm) y un calentamiento entre 65 y 70°C. El tiempo de secado es de entre 4 y 6 horas.

5 El proceso mencionado fue usado para producir diferentes cantidades de la NFS de 3,4-DHB, 2.5 g, 5 g, 10 g y 100 g entre otras cantidades.

Síntesis de la NFS cristalina de DSV por el método de slurry

10 Se hicieron variaciones al método de síntesis de la nueva forma sólida cristalina con 3,4-DHB empleando el método de slurry. Para ello, se partió de una mezcla de DSV y 3,4-DHB (proporción estequiométrica 1:1) con pequeñas cantidades de disolvente polar (por ejemplo 5 mL de etanol al 96%) bajo agitación (por ejemplo 150 rpm) a temperatura ambiente.

15 El sistema de reacción se realizó con un matraz de 3 bocas (sistema cerrado). Después de 6 horas de agitación bajo las condiciones anteriores, el disolvente remanente fue eliminado al vacío por un periodo de 4 horas, manteniendo un baño a temperatura de 50°C. Durante el tiempo de reacción se tomaron muestras de la mezcla sólida en los siguientes tiempos: 30 min, 1 h, 2 h, 6 h. Se detectó que la NFS estaba completa desde los 30 minutos de iniciada la
20 reacción. Por lo anterior se estableció como tiempo de reacción 2 horas.

Los procesos de obtención desarrollados fueron reproducidos para la obtención de 2.5 g, 5 g 10 g y cantidades mayores. El sólido obtenido en las reacciones de escalamiento corresponde a la fase cristalina como la sal de 3,4-dihidroxibenzoato de desvenlafaxina anhidra.

25 **Resultados y caracterización de las nuevas formas sólidas cristalinas DSV:3,4-DHB y DSV:2,4-DHB**

30 La NFS cristalina de DSV:3,4-DHB se sometió a recristalización en etanol al 96% obteniendo monocristales que fueron útiles para su estudio por difracción de rayos X. A partir de este análisis fue posible elucidar la estructura molecular del sólido (Figura 7).

Un análisis termogravimétrico (TGA/DSC) de la NFS cristalina de DSV:3,4-DHB se muestra en la Figura 8. Se observó que el compuesto es estable hasta los 190°C, temperatura a la cual comienza a apreciarse la descomposición.

- 5 En la Figura 9 se exhibe la estructura molecular de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina:Ácido 3,4- dihidroxibenzoico obtenida por difracción de rayos X de polvos. Las especificaciones del difractómetro empleado son: $\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1.5406 \text{ \AA}$, monocromador de germanio, operado a 40 kV y 40 mA.
- 10 La Tabla 4 muestra los parámetros de la estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal de la NFS cristalina Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Tabla 4. Datos de la estructura cristalina para la NFS Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Formula empírica	C ₂₃ H ₃₁ NO ₆
Peso molecular	417.49
Temperatura/K	100.02(11)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/c
a/Å	18.9712(6)
b/Å	9.4590(2)
c/Å	12.5758(4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	98.687(3)
$\gamma/^\circ$	90
Volumen/Å ³	2230.82(11)
Z	4
ρ calc, g/cm	1.243
μ/mm^{-1}	0.732
F(000)	896.0
Tamaño del cristal /mm ³	1.0 × 0.8 × 0.15
Radiación	CuK $_{\alpha}$ ($\lambda = 1.54184$)

rango de 2θ para la colección/ $^{\circ}$	9.432 a 145.63
Índices de intervalos	$23 \leq h \leq 23, -11 \leq k \leq 11, -12 \leq l \leq 15$
Reflexiones colectadas	15105
Reflexiones independientes	4391 [Rint = 0.0672, Rsigma = 0.0404]
Datos/restricciones /parámetros	4391/0/293
Bondad de ajuste sobre F2	1.067
Índices R Finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0982, wR2 = 0.2337
Índices R Finales [todos los datos]	R1 = 0.1023, wR2 = 0.2360
Mayor dif. de pico/orificio/ e Å^{-3}	0.79/0.48

La NFS cristalina de DSV:2,4-DHB también se caracterizó por difracción de rayos X de polvos (ver Figura 10), así como análisis termogravimétrico (TGA/DSC) (ver Figura 11). En el análisis termogravimétrico (TGA/DSC) se observó que el compuesto es estable hasta los 150°C aproximadamente, temperatura a la cual comienza a apreciarse la descomposición.

En la Figura 12 se exhibe la estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal para la Nueva Fase Sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

La Tabla 5 muestra los parámetros de la estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal de la NFS cristalina Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

Tabla 5. Datos de la estructura para la NFS cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico

Formula empírica	C ₂₃ H ₃₁ NO ₆
Peso molecular	417.49
Temperatura/K	99.99(10)
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pna21
a/Å	18.0299(3)
b/Å	8.69253(13)
c/Å	13.86218(17)

$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volumen/ \AA^3	2172.56(5)
Z	4
ρ calc, g/cm	3 1.276
μ/mm^{-1}	0.752
F(000)	896.0
Tamaño del cristal / mm^3	0.5 × 0.3 × 0.
Radiación	CuK $_{\alpha}$ ($\lambda = 1.54184$)
rango de 2Θ para la colección/ $^\circ$	9.812 a 145.118
Índice de intervalos	-22 ≤ h ≤ 21, -9 ≤ k ≤ 10, -9 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	7437
Reflexiones independientes	2936 [Rint = 0.0195, Rsigma = 0.0191]
Datos/restricciones /parámetros	2936/1/290
Bondad de ajuste sobre F2	1.050
Índices R finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0879
Índices R finales [todos los datos]	R1 = 0.0342, wR2 = 0.0882
Mayor dif. de pico / orificio / e \AA^{-3}	0.36/-0.18

Disolución de la NFS cristalina DSV:3,4-DHB

Se evaluaron los perfiles de disolución de la NFS cristalina de DSV:3,4-DHB. El experimento de disolución se realizó a tres valores de pH (1.2, 4.5 y 6.8) y los perfiles se presentan en la Figura 13. Los valores de las constantes de velocidad se agrupan en la Tabla 6.

Tabla 6. Constantes de velocidad de disolución intrínseca para la NFS cristalina DSV:3,4-DHB evaluada a pH 1.2, 4.5 y 6.8

	k(mg/cm 2 ·min)	D.E.	R2
pH 1.2	2.48	0.042	0.9988
pH 4.5	2.19	0.059	0.9988
pH 6.8	1.43	0.046	0.9987

Se realizó un ensayo comparativo de los perfiles de disolución a pH de 1,2, 4.5 y 6.8 de la nueva fase cristalina DSV:3,4-DHB con respecto a la NFS amorfa con el mismo coformador, la NFS cristalina con 2,4-dihidroxibenzoico, así como desvenlafaxina base y la sal comercial (succinato de desvenlafaxina). Estos perfiles se muestran en las Figuras 14, 15 y 16. La Figura 14 muestra los perfiles de disolución en solución de HCl (pH 1.2). La Figura 15 muestra los perfiles de disolución en buffer de acetatos (pH 4.5) y la Figura 16 muestra los perfiles de disolución en buffer de fosfatos (pH 6.8).

En las Figuras 14 y 15 se aprecia que la nueva fase cristalina DSV:3,4-DHB a pH 1.2 y 4.5 presenta una velocidad de disolución intrínseca parecida a la de la forma comercial que se encuentra como sal de succinato. La fase sólida que presenta la mayor velocidad de disolución es la NFS amorfa de DSV:3,4-DHB.

En los pH evaluados (1.2, 4.5 y 6.8) la NFS cristalina con ácido 2,4-dihidroxibenzoico tiene una velocidad de disolución menor a la de la sal comercial (succinato) y a cualquiera de las otras fases mostradas.

Los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca para las cinco muestras, se presentan en la Tabla 7.

20

Tabla 7. Constantes de velocidad de disolución (k)

	pH 1.2		pH 4.5		pH 6.8	
	k (mg acum/cm ²)	Cociente (k _{NFS} /k _{DSV})	k (mg acum/cm ²)	Cociente (k _{NFS} /k _{DSV})	k (mg acum/cm ²)	Cociente (k _{NFS} /k _{DSV})
DSV	1.35	-	0.37	-	0.32	-
DSV- Succinato	2.86	2.1	2.57	6.9	3.19	10.0
DSV:3,4-DHB Cristalina	2.47	1.8	2.19	5.9	1.54	4.8
DSV:3,4-DHB	6.69	5.0	6.81	18.4	5.45	17.0

Amorfa						
DSV:2,4-DHB	1.07	0.79	0.35	0.94	0.23	0.71
Cristalina						

De manera opcional, las nuevas formas sólidas obtenidas por los procesos arriba mencionados, pueden someterse a un proceso adicional de purificación para disminuir drásticamente o eliminar los solventes residuales, el cual consiste en:

- 5
- Mezclar en un recipiente la NFS y un disolvente alcohólico
 - Calentar hasta disolución y mantener a temperatura entre 70°C y 90°C por aproximadamente 10-80 minutos
- 10
- Concentrar hasta llegar a la cuarta parte del volumen del disolvente y enfriar a 10°C a 15°C
 - Filtrar, lavar con disolvente alcohólico y secar.

15 El disolvente alcohólico puede ser seleccionado de etanol, hexano, alcohol isopropílico y metanol.

La Tabla 8 muestra los resultados de dos muestras de la NFS con ácido 3,4-DHB, sometidas a un proceso de purificación.

20

Tabla 8. Resultados de valoración de dos muestras purificadas de NFS con ácido 3,4-DHB

	Muestra 1 NFS	Muestra 2 NFS	Especificación
Valoración DSV	99%	99%	Mínimo 90%
Valoración 3,4 DHB	99%	98%	Mínimo 90%
Solvente residual Acetona	0 ppm	0 ppm	Máximo 5,000 ppm
Solvente residual Hexano	0 ppm	0 ppm	Máximo 390 ppm
Sol. residual Etanol	1965 ppm	3885 ppm	Máximo

			5,000 ppm
--	--	--	-----------

Con los resultados obtenidos se puede confirmar que el método de purificación propuesto en la presente invención es innovador para obtener un producto que cumple con las especificaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto sólido amorfo o cristalino formado por el inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina desvenlafaxina (o DSV) y un co-formador X, en donde X posee uno o varios grupos hidroxilo y un grupo carboxilo, que forman la nueva entidad a través de interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares no covalentes, como puentes de hidrógeno y/o enlaces de van der Waals; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de DSV:X.
2. Un compuesto sólido amorfo o cristalino formado por desvenlafaxina y un coformador X, en donde X se selecciona del grupo que consiste de ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 2,6-dihidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,5-dihidroxibenzoico, ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de dicha nueva forma sólida.
3. Un compuesto amorfo formado por desvenlafaxina y un coformador X, donde X se selecciona de: ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 2,6-dihidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,5-dihidroxibenzoico, ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de dicho compuesto amorfo.
4. El compuesto amorfo de conformidad con la reivindicación 2, donde el coformador X se selecciona del grupo que consiste de: ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.
5. Un compuesto cristalino formado por desvenlafaxina y un coformador X, donde X se selecciona del grupo que consiste de: ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 2,6-dihidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,5-dihidroxibenzoico y ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de dicho compuesto cristalino.

6. El compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 5, en donde el coformador X se selecciona de: ácido 2,4-dihidroxibenzoico y ácido 3,4-dihidroxibenzoico.
7. El compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 5, en donde el coformador X es ácido 3,4-dihidroxibenzoico, así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos del mismo.
8. El uso del compuesto sólido amorfo o cristalino formado por desvenlafaxina o DSV y un coformador X: en donde X posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo de la reivindicación 1 para la elaboración de una composición farmacéutica útil para la inhibición selectiva de la recaptura de serotonina y noradrenalina.
9. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto según la reivindicación 1 en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. Un proceso de obtención de compuesto sólido amorfo o cristalino formado por el inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina desvenlafaxina o DSV y un co-formador X: en donde "X" posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo, que forman la nueva entidad a través de interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares.
11. Un proceso de obtención del compuesto sólido amorfo de la reivindicación 3 caracterizado por que consta de las siguientes etapas:
- Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar;
 - Colocar la mezcla en un rotavapor en baño a 70-80°C a presión reducida, hasta la completa evaporación del disolvente.
12. Un proceso de obtención del compuesto cristalino de la reivindicación 5, caracterizado porque consta de las siguientes etapas:
- Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar polar seleccionado de etanol, etanol 96°C, acetona y mezclas de los mismos.

b) Colocar la mezcla en un matraz con agitación en un baño María a 60-70°C a presión reducida, hasta alcanzar una solución homogénea, posteriormente se evapora.

5 13. Un proceso de purificación de nuevas formas sólidas caracterizado porque consta de las siguientes etapas:

a) Calentar hasta disolución una mezcla de NFS y solvente polar

10 b) Concentrar hasta llegar a la cuarta parte del volumen del disolvente y enfriar a 10°C a 15°C

c) Filtrar, lavar con disolvente polar y secar, el disolvente polar puede ser seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, hexano, acetona.

15

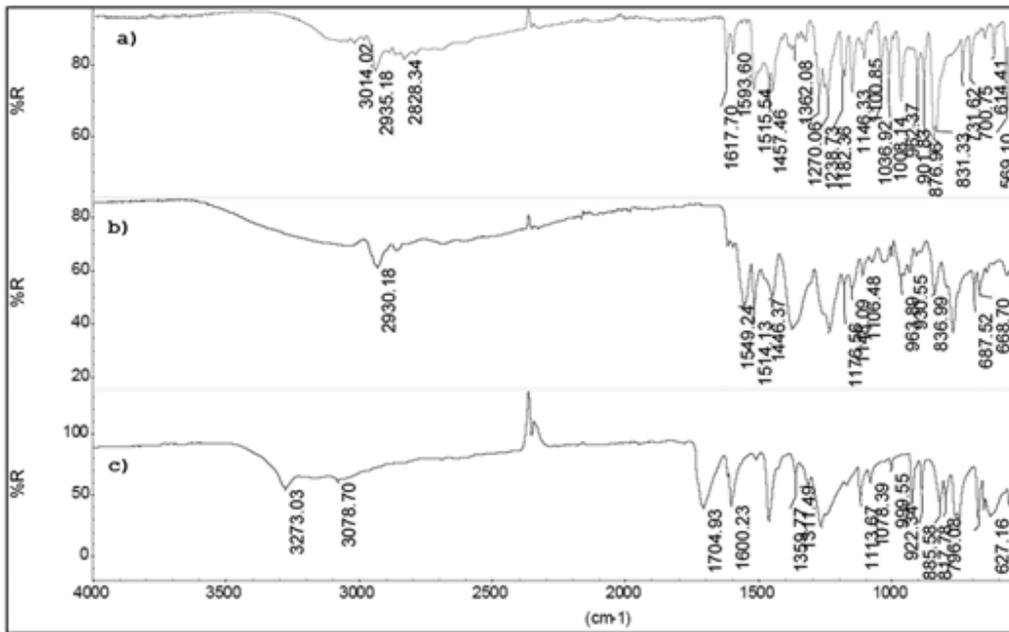


FIG. 1A

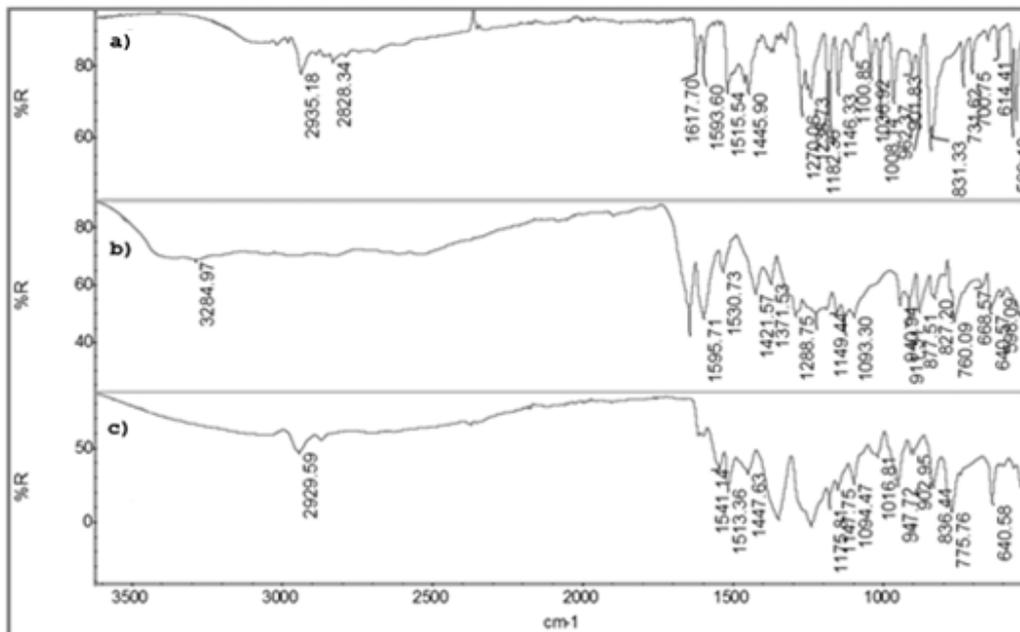


FIG. 1B

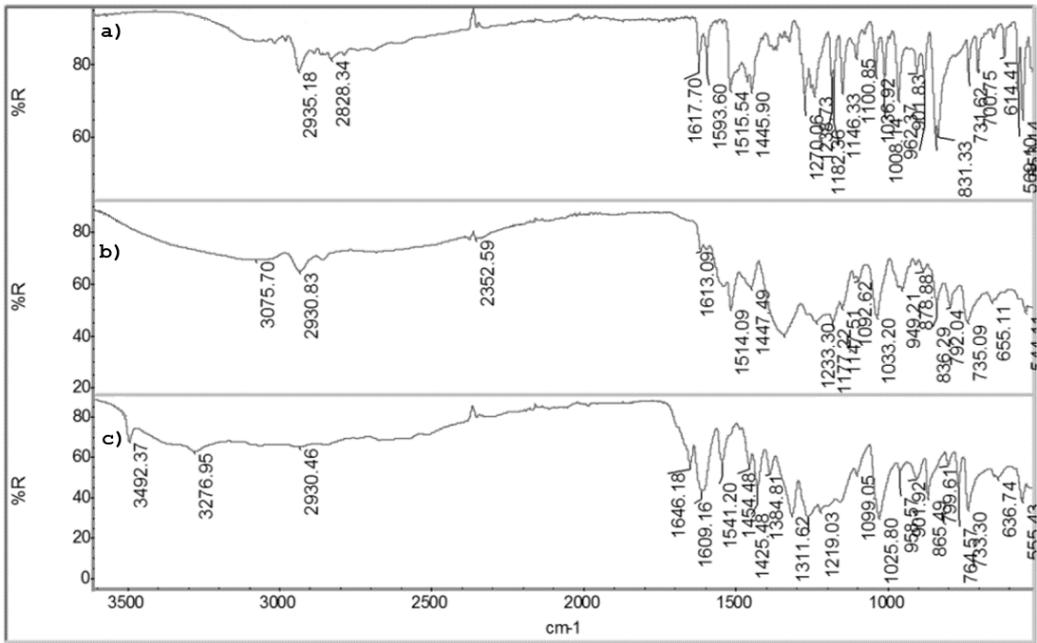


FIG. 1C

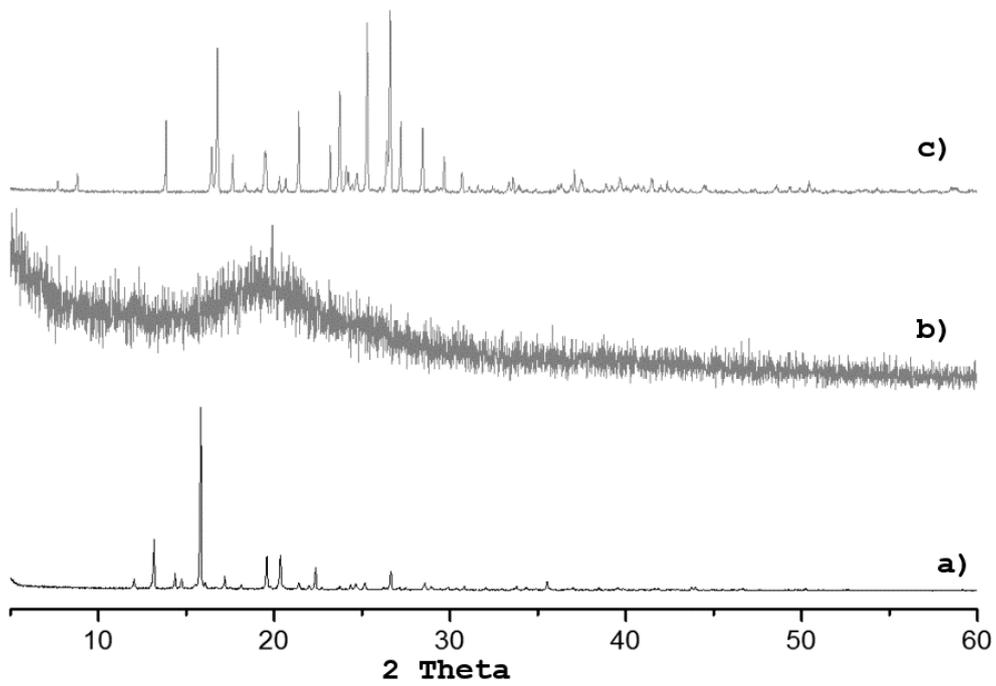


FIG. 2A

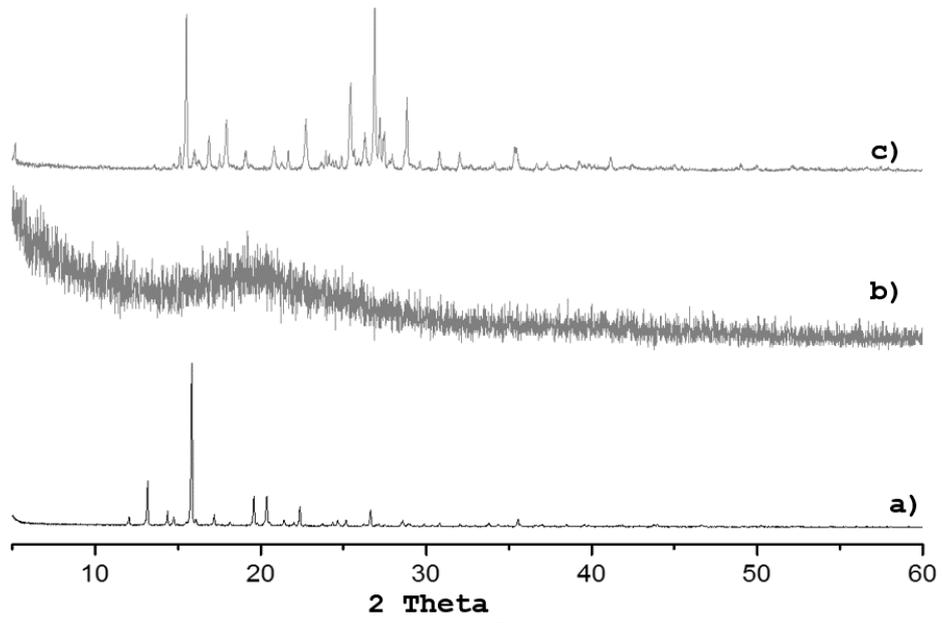


FIG. 2B

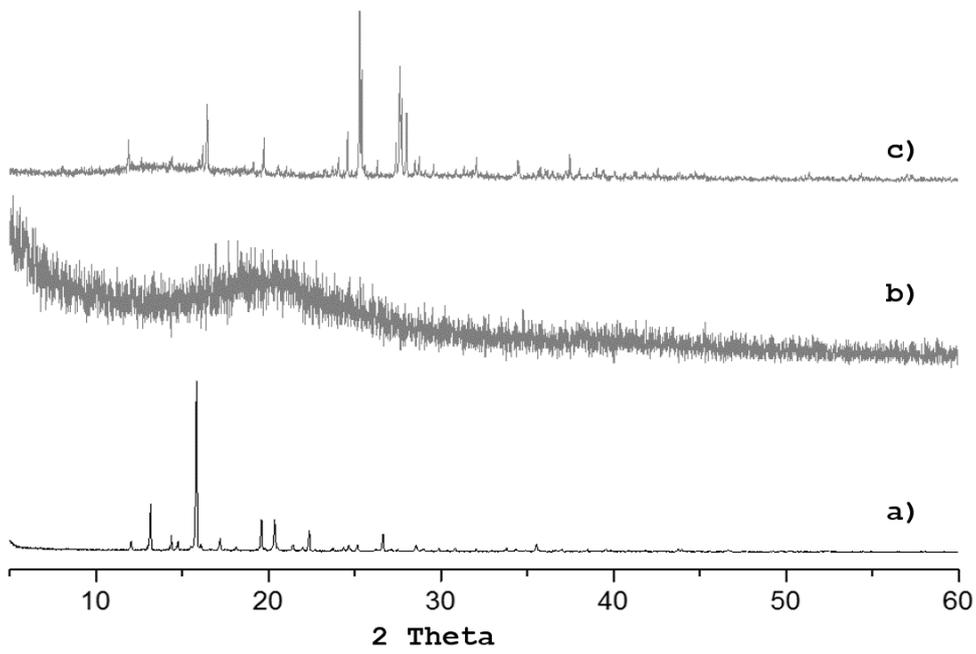


FIG. 2C

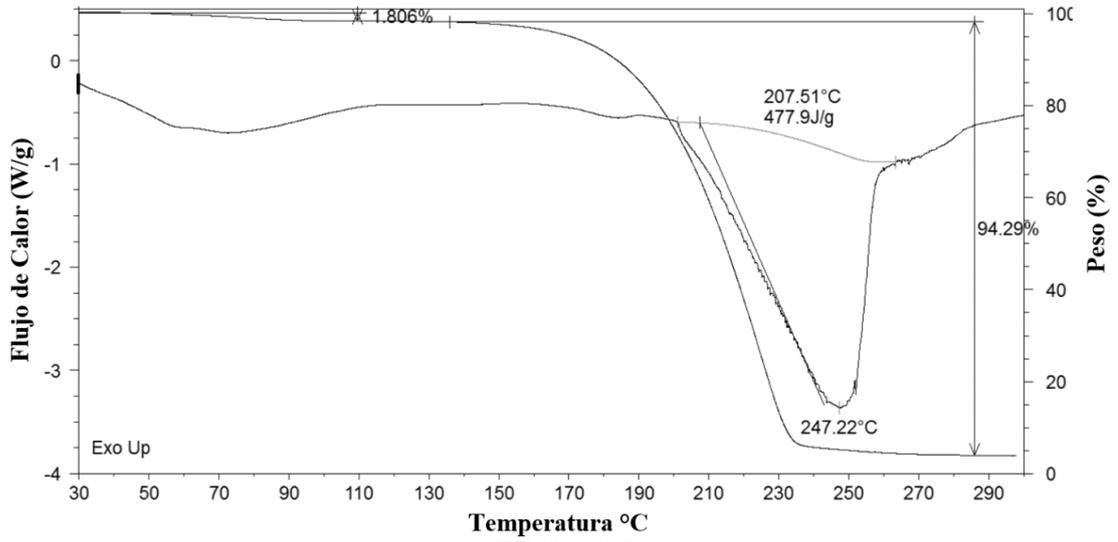


FIG. 3A

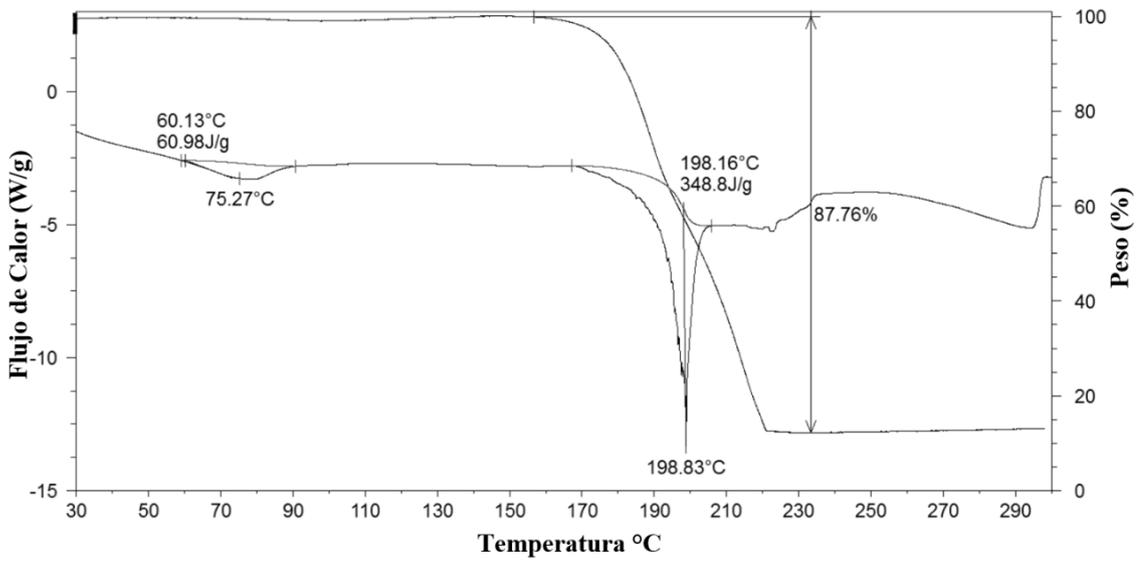


FIG. 3B

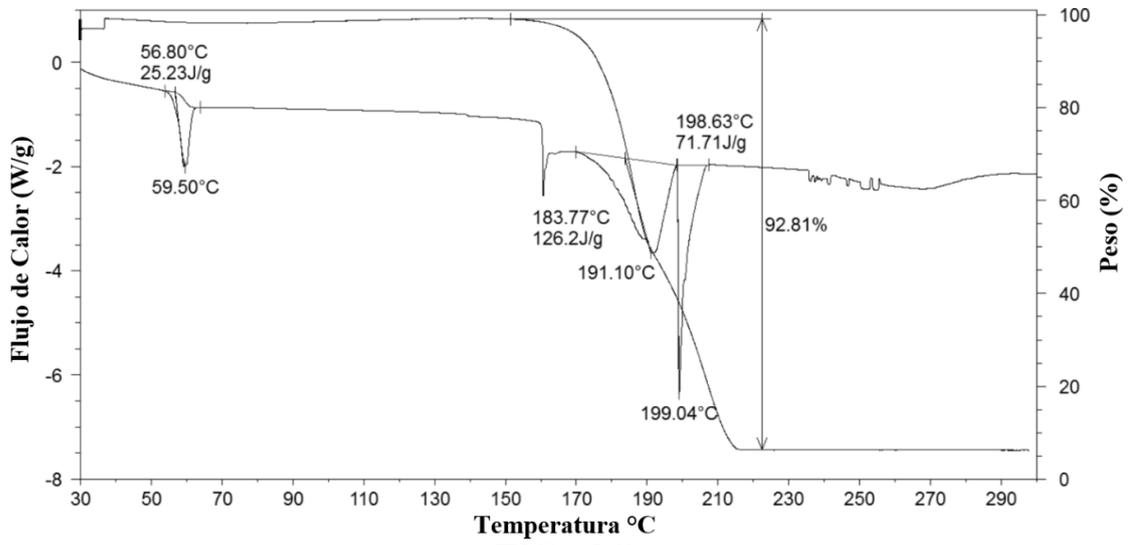


FIG. 3C

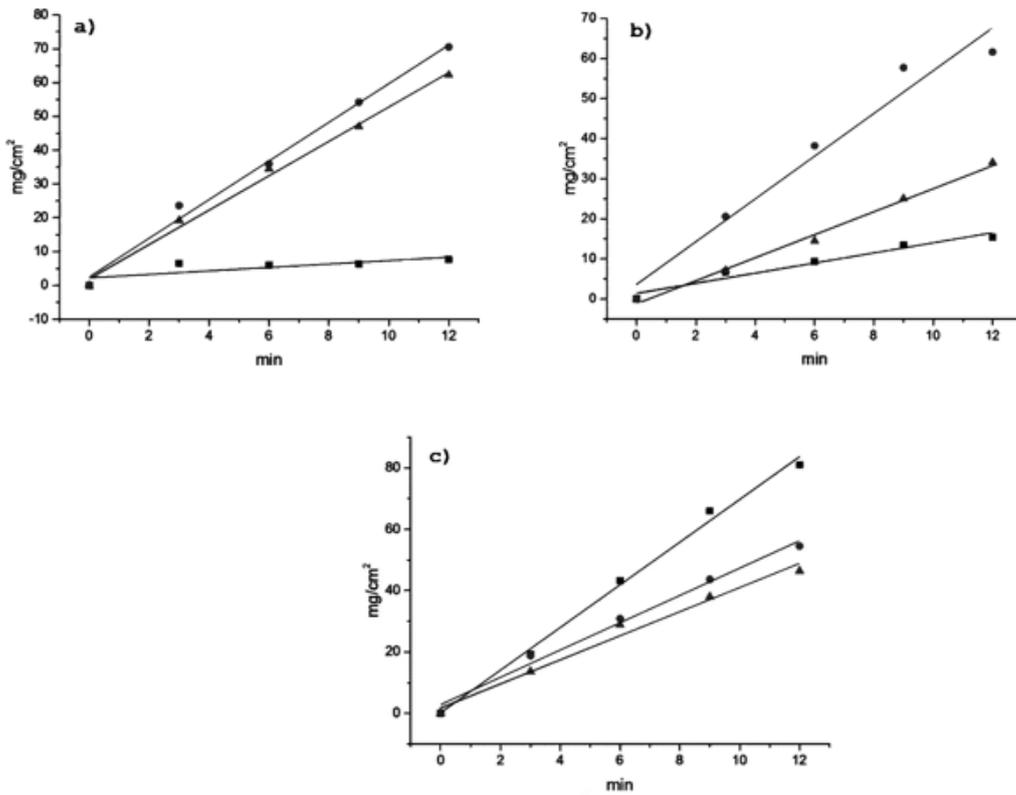


FIG. 4A

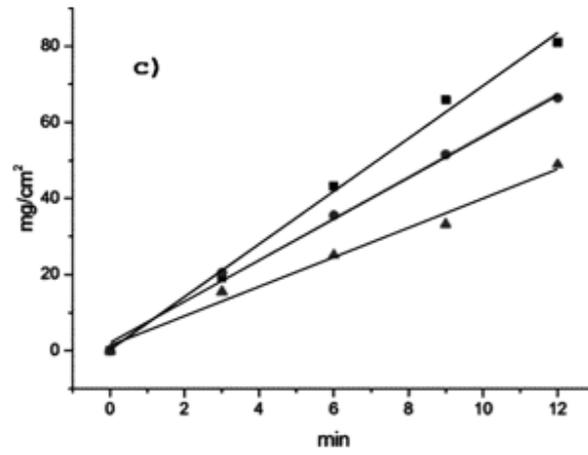
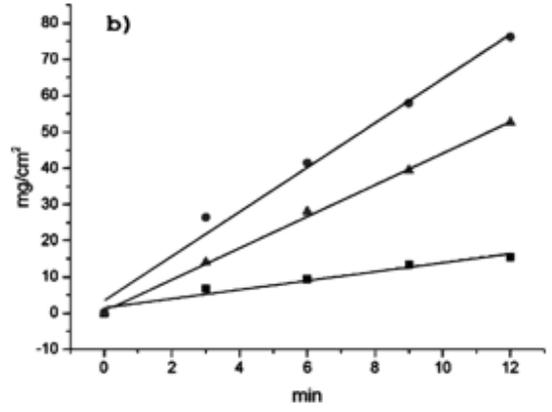
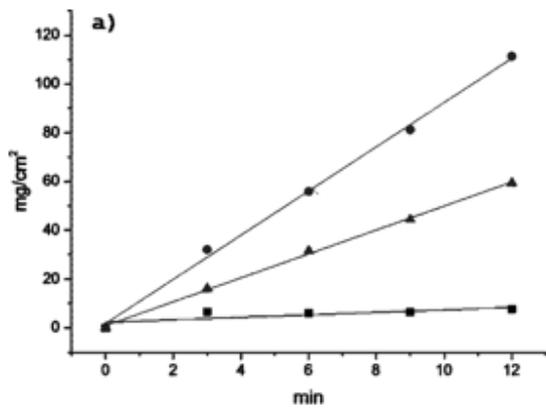


FIG. 4B

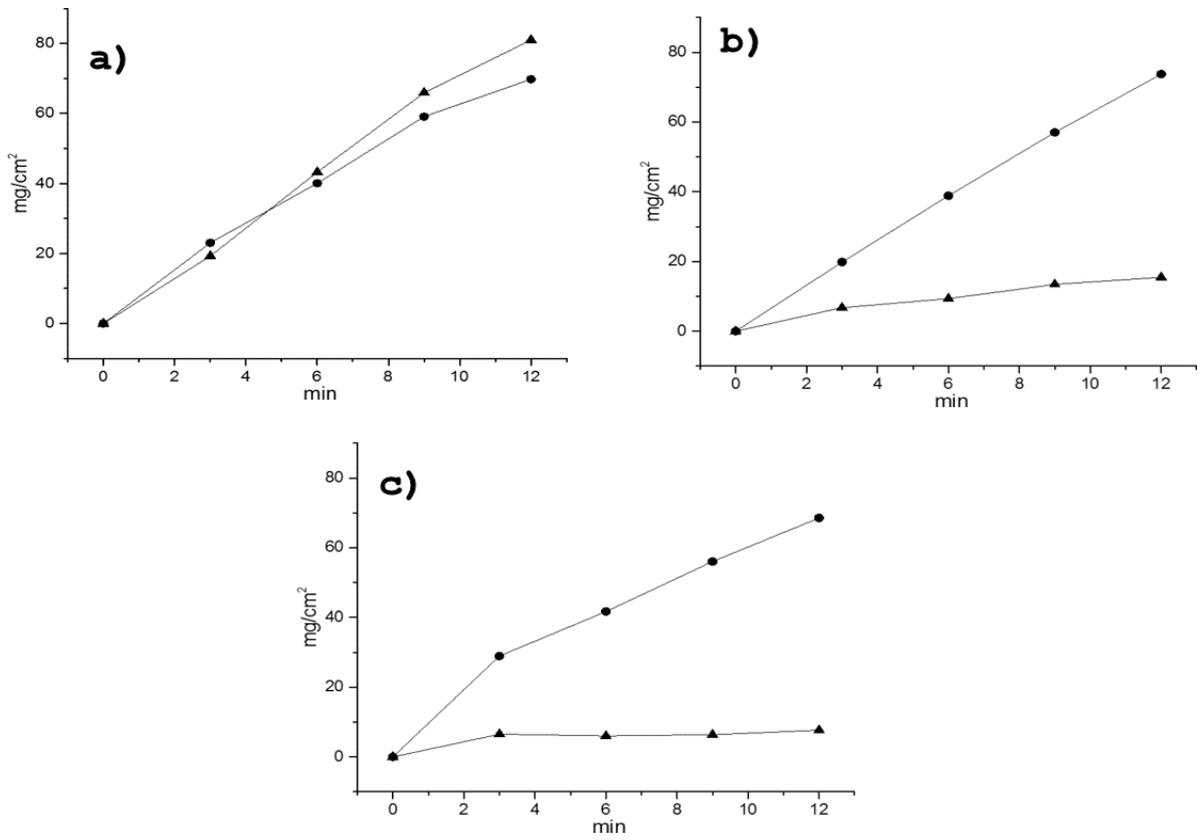
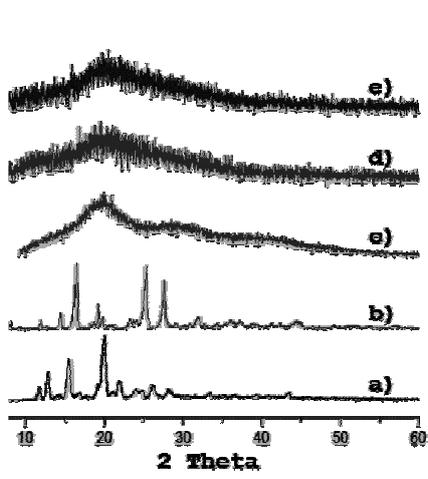
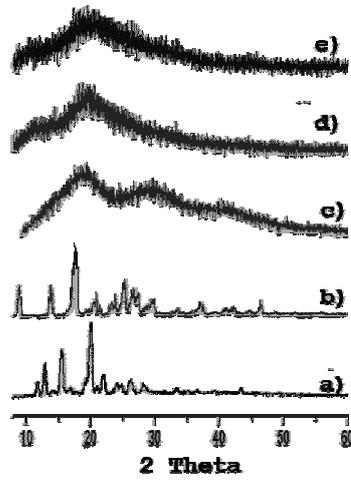


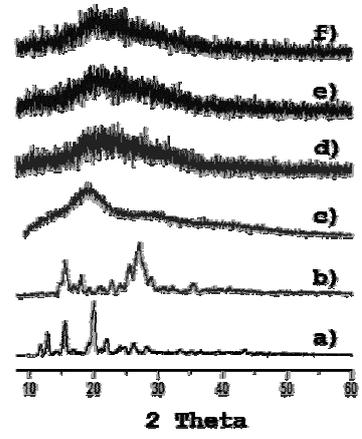
FIG. 4C



1
FIG. 5A



2
FIG. 5B



3
FIG. 5C

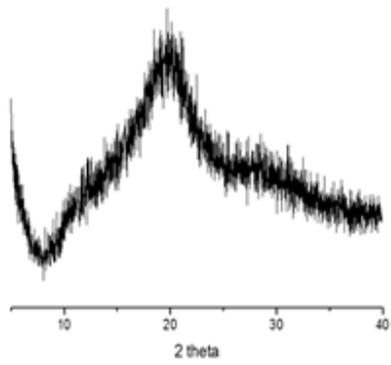


FIG. 6A

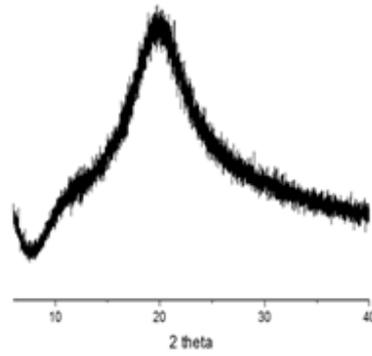


FIG. 6B

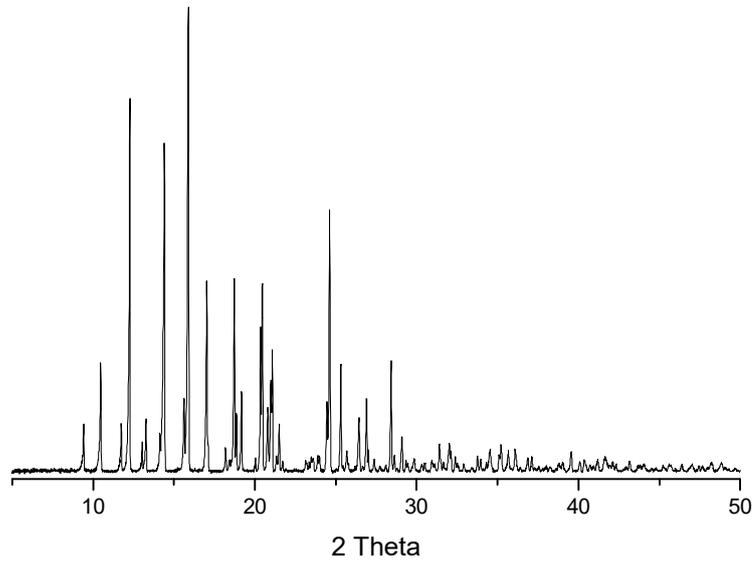


FIG. 7

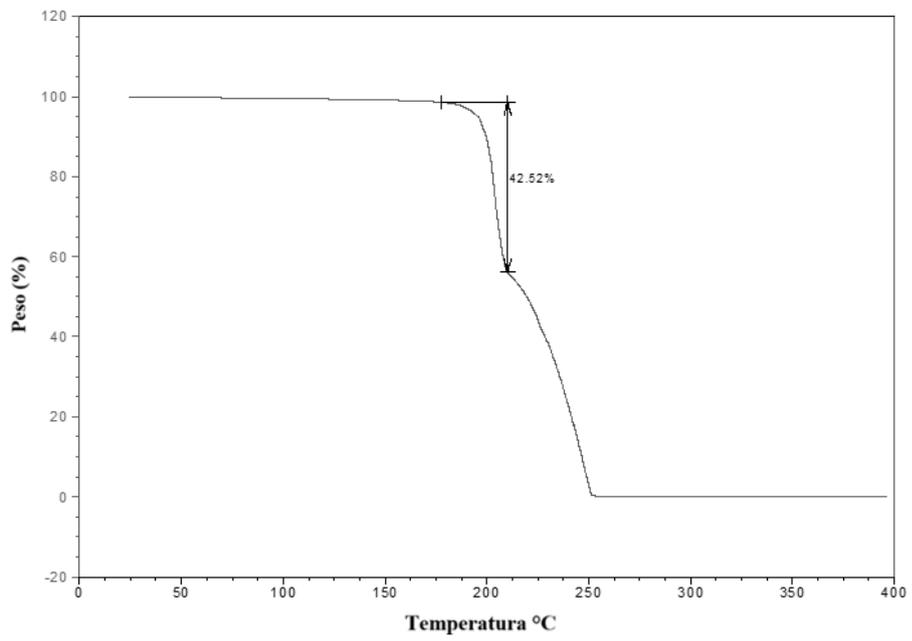


FIG. 8

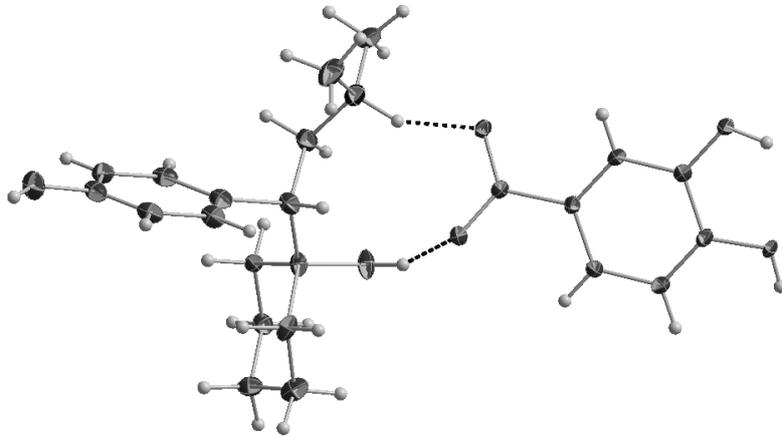


FIG. 9

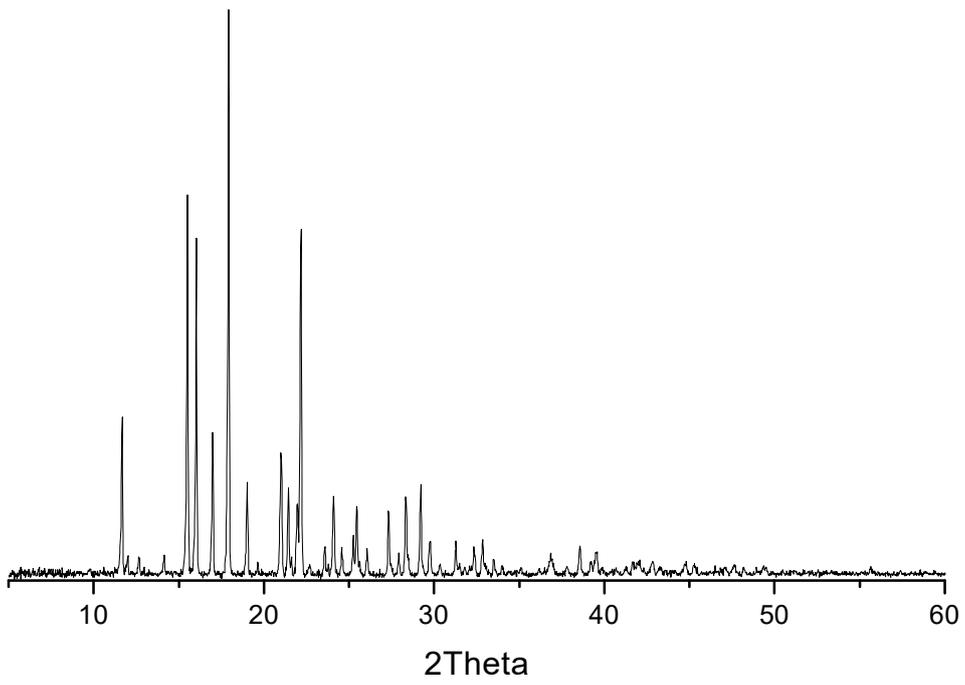


FIG. 10

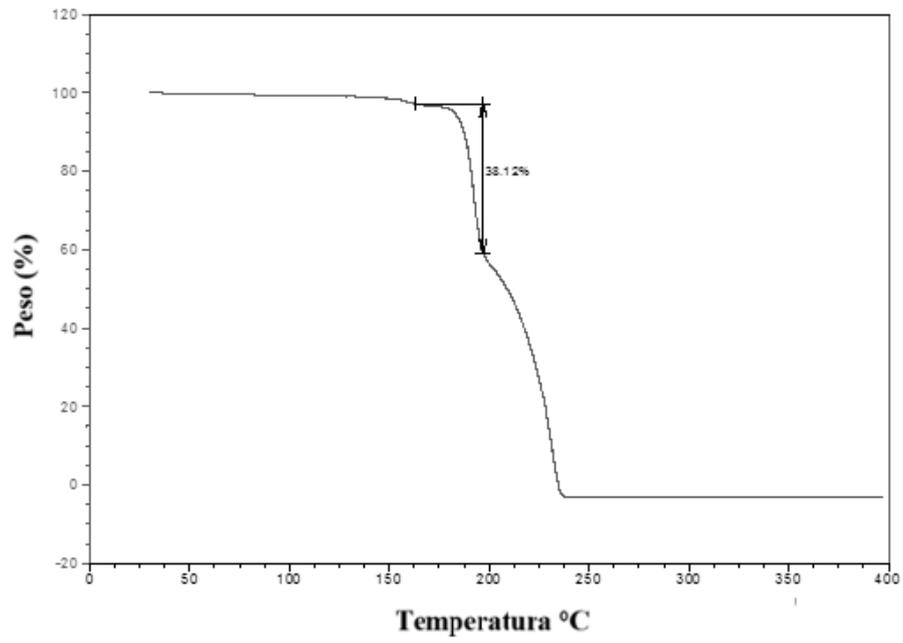


FIG. 11

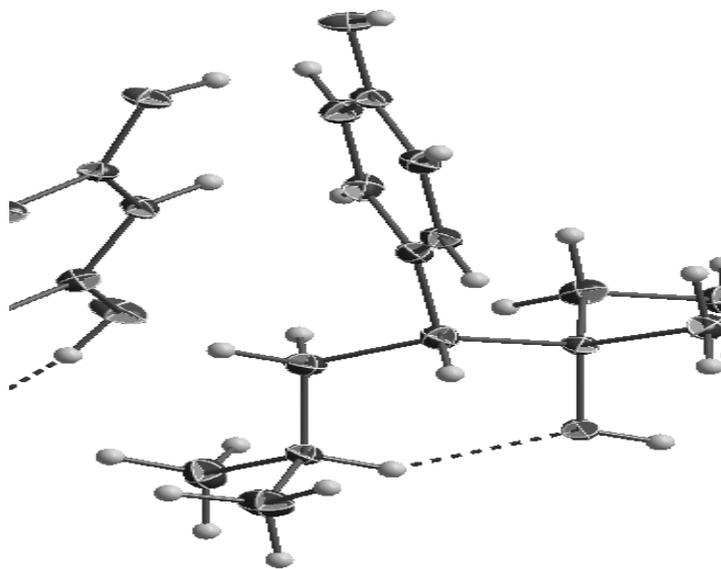


FIG. 12

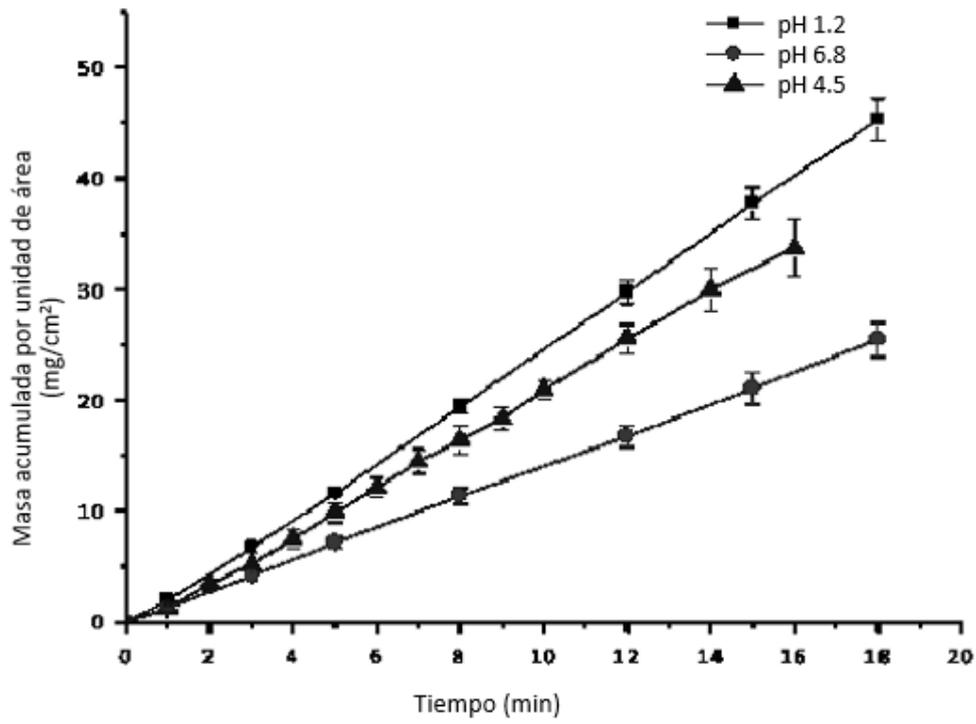


FIG. 13

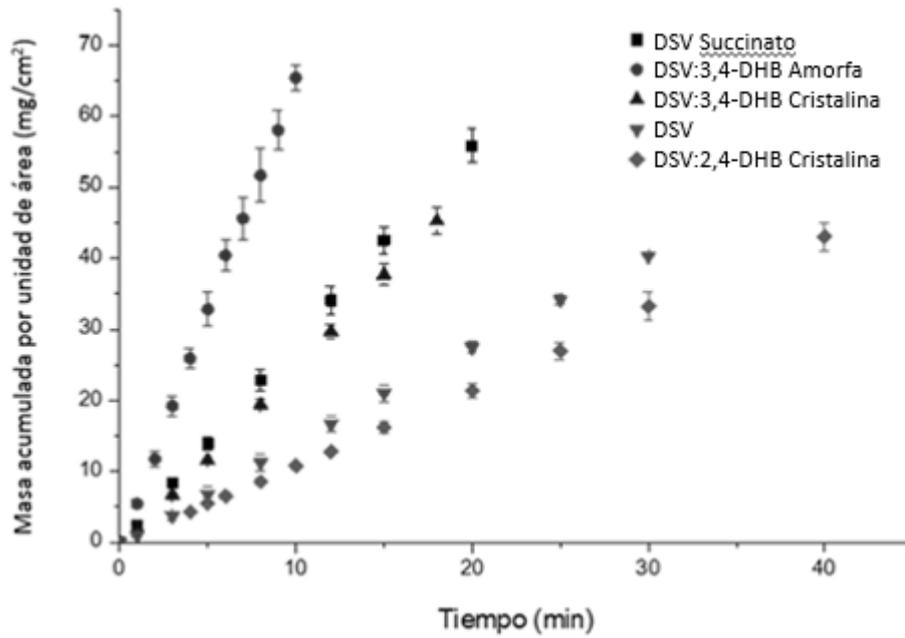


FIG. 14

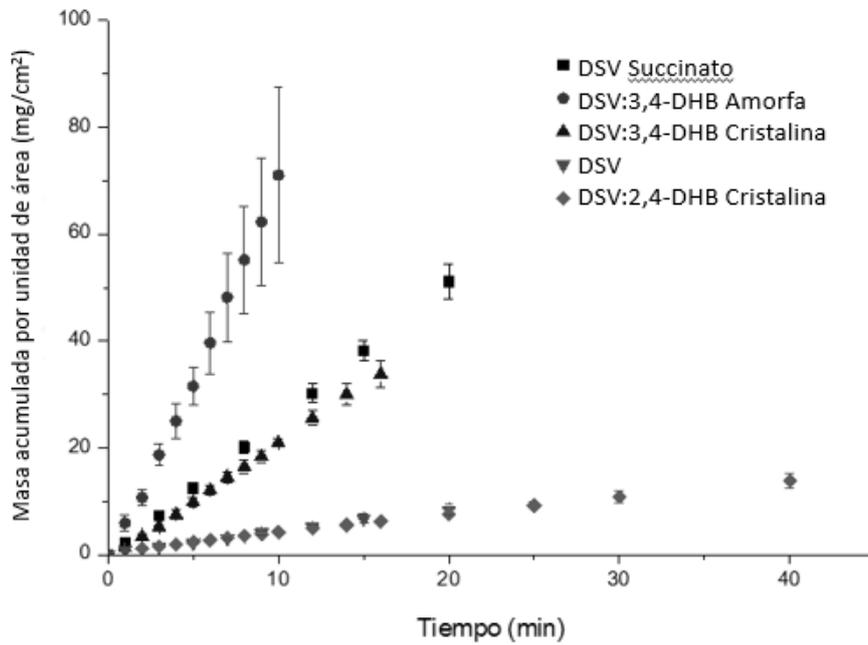


FIG. 15

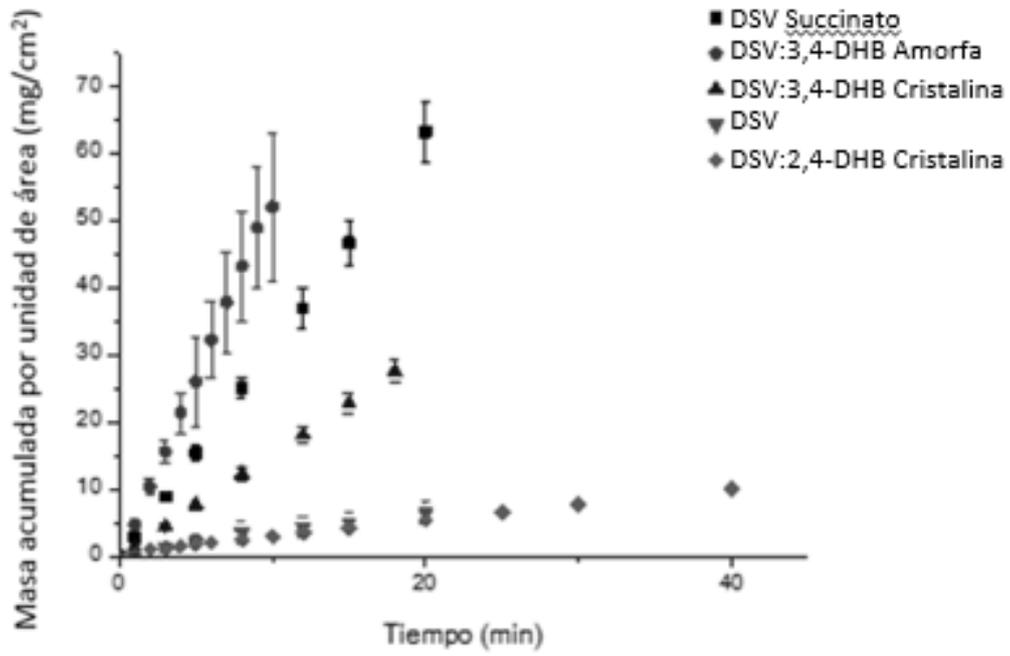


FIG. 16



- ②① N.º solicitud: 201730859
②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.06.2017
③② Fecha de prioridad: **29-06-2016**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C215/64** (2006.01)
A61K31/137 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2009/0246284 A1 (ACTAVIS GROUP) 01/10/2009, reivindicaciones	1,2,5-10,12,13
A	US 8481596 B2 (LUPIN LIMITED) 09/07/2013, reivindicaciones	1,2,5-10,12,13
A	WO 2009/101458 A2 (EGIS GYOGYSZERGYAR) 20/08/2009, resumen, reivindicaciones	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
06.11.2017

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/2

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

C07C, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, LATIPAT, CAS