

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 866**

21 Número de solicitud: 201731394

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

07.12.2017

30 Prioridad:

08.12.2016 MX MX/a/2016/016260

43 Fecha de publicación de la solicitud:

22.11.2018

71 Solicitantes:

**ALPARIS, S.A. DE C.V. (100.0%)
Lope de Vega N° 117, Piso 10, Colonia
Chapultepec Morales
11570 CIUDAD DE MÉXICO MX**

72 Inventor/es:

**DOMÍNGUEZ CHÁVEZ, Jorge Guillermo;
MONDRAGÓN VÁSQUEZ, Karina y
SENOSIAIN PELÁEZ, Juan Pablo**

74 Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

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

57 Resumen:

Se proporcionan Nuevas Fases Sólidas amorfas de sitagliptina con coformadores derivados de ácidos hidroxibenzoicos, dihidroxibenzoicos y trihidroxibenzoicos; las nuevas fases sólidas obtenidas poseen propiedades farmacéuticas mejoradas como son mejor solubilidad y mayor velocidad de disolución que el fosfato de sitagliptina monohidratado y además son estables bajo condiciones ambientales.

ES 2 690 866 A1

DESCRIPCIÓN

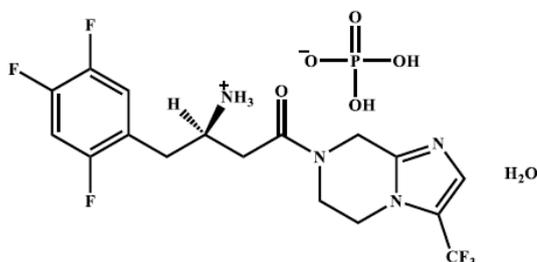
NUEVAS FORMAS SÓLIDAS DE SITAGLIPTINA

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a la obtención de Nuevas Fases Sólidas (NFS), en particular a fases sólidas amorfas de sitagliptina como parte de un sistema binario de sitagliptina-coformador estable que presenta mayor solubilidad y velocidad de disolución que la sal de sitagliptina; en donde los coformadores utilizados son derivados de ácidos n-hidroxibenzoicos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sitagliptina es comercializada como una sal de fosfato y es químicamente conocida como fosfato monohidratado de (R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina. Esta sal tiene la siguiente estructura:



La sitagliptina es un fármaco utilizado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 y pertenece al grupo de las gliptinas. La sitagliptina es un sólido cristalino blanco ligeramente higroscópico y de manipulación sencilla; su estructura tiene un centro quiral que consiste en un grupo amino primario.

Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la dipeptidilpetidasa (DPP-4), que permite el incremento de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP que controlan la liberación de insulina y glucagón en el páncreas.

Por otro lado, se ha descrito que la aplicación de la ingeniería de cristales proporciona una alternativa viable para mejorar las propiedades fisicoquímicas de fármacos sin modificar su estructura química. Las propiedades fisicoquímicas de ingredientes farmacéuticos activos y de los materiales a granel se pueden modificar, manteniendo la actividad terapéutica intrínseca de la molécula (Yadav A., *et. al. Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients*, 2009).

Lo anterior se basa en la capacidad que posee una molécula de existir en dos o más formas sólidas, las cuales difieren en la disposición espacial de los átomos o de las moléculas.

Como resultado de los arreglos espaciales de los átomos o de las moléculas, los sólidos tienen diferentes propiedades físicas y químicas, que modifican la estabilidad química, estabilidad térmica, densidad, dureza, tendencia higroscópica, velocidad de flujo, velocidad de absorción (biodisponibilidad) o comportamiento en suspensión del compuesto y por lo tanto, en el producto farmacéutico final.

En el arte previo, se han descrito diversas formas cristalinas de sales de sitagliptina, así como procesos para su obtención. Específicamente, el documento US 6,699,871 B2 proporciona un proceso para la preparación de sitagliptina base y su sal clorhídrica; mientras que US 7,326,708 divulga una forma cristalina de fosfato de sitagliptina monohidratado y un proceso para su elaboración.

El documento EP 2318411 A2, se dirige a sales cristalinas de sitagliptina con un ácido monobásico, dibásico o tribásico, mientras que WO 2005/072530 divulga sales de sitagliptina e hidratos de la misma, en donde la sal de adición ácida se selecciona del grupo que consiste de ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido 10-canforsulfónico.

WO 2009/085990 y WO 2010/092090 describen formas cristalinas de sitagliptina adicionadas con coformadores seleccionados de ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido D-glucorónico, ácido L-láctico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido crotónico, ácido ascórbico, entre otros.

WO 2013/054364 A2 se relaciona a formas sólidas de sitagliptina, particularmente a sales de adición ácida anti-oxidantes de sitagliptina, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen dichas sales.

5 El documento US 20140081026 A1 describe un proceso para la síntesis y producción industrial de sitagliptina. Por otro lado, US 20150051213 A1 proporciona sales de sitagliptina con ácidos orgánicos, formas polimorfas, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos.

10 Un sólido amorfo es aquel cuyas partículas carecen de un orden de largo alcance. Los sólidos amorfos constituyen una forma de incrementar la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad mediante la mejora de su velocidad de disolución y solubilidad (Guy Van Den Mooter, *The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate*, 2012).

15 En los sólidos amorfos la energía molecular es alta y presentan una movilidad molecular mayor que en el estado cristalino. Estas características le brindan a los sólidos amorfos propiedades fisicoquímicas únicas como son, una mayor solubilidad y una mayor velocidad de disolución en medios acuosos (Yihong Qiu, et. al. *Developing Solid Oral Dosage Forms*, 2009).

20 En cuanto a fases sólidas amorfas, el documento WO 2010/000469 divulga la obtención de un amorfo de sitagliptina con ácido cítrico. En el documento WO 2012/131005, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden amorfos de sitagliptina, en donde el amorfo de sitagliptina se prepara a partir de una solución que comprende sitagliptina y un inhibidor de
25 cristalización que se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, derivados de polivinilpirrolidona y/o mezclas de los mismos.

El documento US 20140350023 A1 divulga formas amorfas de sitagliptina obtenidas con ácido maleico, ácido fumárico, ácido bencensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido succínico. El
30 documento WO 2015/114657 A2 proporciona formas amorfas de sitagliptina en ausencia de coformadores.

Como se menciona anteriormente, existen reportes de obtención de sólidos amorfos de sitagliptina; sin embargo, los coformadores empleados en la presente invención, así como las ventajas asociadas a su uso, no han sido divulgados, aunado a que los métodos de obtención descritos en el estado de la técnica son complejos.

5 Si bien los sólidos amorfos poseen propiedades interesantes desde un punto de vista farmacéutico, como es una mayor solubilidad, normalmente no se comercializan debido a su inferior estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar.

10 Por lo anterior, existe la necesidad de contar con Nuevas Fases Sólidas (NFS) de sitagliptina con propiedades fisicoquímicas mejoradas que sean obtenidas por un método simple y que además son estables en condiciones ambientales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 La presente invención describe fases sólidas, obtenidas a partir de una sal de sitagliptina y un coformador derivado de ácidos n-hidroxibenzoicos. Los ácidos n-hidroxibenzoicos comprenden ácidos hidroxibenzoicos, dihidroxibenzoicos y trihidroxibenzoicos, específicamente, los coformadores se seleccionan de ácido 2-hidroxibenzoico (2-HBA), 3-hidroxibenzoico (3-HBA), 4-
20 hidroxibenzoico (4-HBA), 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHBA), 2,4-dihidroxibenzoico (2,4-DHBA), 2,5-dihidroxibenzoico (2,5-DHBA), 2,6-dihidroxibenzoico (2,6-DHBA), 3,4-dihidroxibenzoico (3,4-DHBA), 3,5-dihidroxibenzoico (3,5-DHBA) y 3,4,5-trihidroxibenzoico (3,4,5-THBA). Las fases solidas obtenidas, presentan propiedades fisicoquímicas diferentes y mejoradas, tales como solubilidad y velocidad de disolución en comparación con la sal de sitagliptina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

25 Las siguientes figuras se incluyen para ilustrar ciertos aspectos de la presente invención, y no deben verse como modalidades exclusivas.

30 La Figura 1 proporciona los espectros de difracción de rayos X de polvos para: a) monofosfato de sitagliptina monohidratada cristalino; b) monofosfato de sitagliptina monohidratada amorfo; c) NFS sitagliptina-3-HBA; d) NFS sitagliptina-4-HBA; e) NFS sitagliptina-2,3-DHBA; f) NFS

sitagliptina-2,4-DHBA; g) NFS sitagliptina-2,5-DHBA; h) NFS sitagliptina-2,6-DHBA; i) NFS sitagliptina-3,5-DHBA; y j) NFS sitagliptina-3,4,5-THBA.

5 En la Figura 2a se observan espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-3-HBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 3-HBA.

La Figura 2b muestra espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-4-HBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 4-HBA.

10 Figura 2c representa espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-2,3-DHBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 2,3-DHBA.

15 En la Figura 2d se visualizan espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-2,4-DHBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 2,4-DHBA.

La Figura 2e proporciona espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-2,5-DHBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 2,5-DHBA.

20 En la Figura 2f se observan espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-2,6-DHBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 2,6-DHBA.

La Figura 2g representa espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-3,4-DHBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 3,4-DHBA.

25 En la Figura 2h se visualizan espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-3,5-DHBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 3,5-DHBA.

La Figura 2i muestra espectros Raman de: a) NFS sitagliptina-3,4,5-THBA; b) fosfato de sitagliptina monohidratada; y c) 3,4,5-THBA.

30 La Figura 3a proporciona espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 3-HBA; y d) NFS sitagliptina-3-HBA.

La Figura 3b representa espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 4-HBA; y d) NFS sitagliptina-4-HBA.

5 En la Figura 3c se observan espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 2,3-DHBA; y d) NFS sitagliptina-2,3-DHBA.

La Figura 3d muestra espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 2,4-DHBA; y d) NFS sitagliptina-2,4-DHBA.

10 En la Figura 3e se visualizan espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 2,5-DHBA; y d) NFS sitagliptina-2,5-DHBA.

La Figura 3f proporciona espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 2,6-DHBA; y d) NFS sitagliptina-2,6-DHBA.

15 La Figura 3g representa espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 3,4-DHBA; y d) NFS sitagliptina-3,4-DHBA.

20 En la Figura 3h se observan espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 3,5-DHBA; y d) NFS sitagliptina-3,5-DHBA.

La Figura 3i muestra espectros IR de: a) fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina; b) fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; c) 3,4,5-THBA; y d) NFS sitagliptina-3,4,5-THBA.

25 La Figura 4 representa los resultados de los estudios de velocidad de disolución de: a) NFS sitagliptina-2,5-DHBA (▼); b) NFS sitagliptina-3,5-DHBA (◆); c) NFS sitagliptina-2,4-DHBA (▲); d) NFS sitagliptina-3,4-DHBA(●); e) NFS sitagliptina-2,3-DHBA (◇); f) Fosfato de sitagliptina monohidratada cristalina (●); g) NFS sitagliptina-4-HBA (■); y h) NFS sitagliptina-3,4,5-THBA (★).

30 En la Figura 5a se visualiza un espectro de difracción de rayos X de la NFS sitagliptina-3,4,5-THBA en diferentes condiciones: 50 °C/seco, 40 °C/seco y 40 °C/75% humedad relativa (HR) por un mes.

La Figura 5b proporciona un espectro de difracción de rayos X de la NFS sitagliptina-3,5-DHBA en diferentes condiciones: 50 °C/seco, 40 °C/seco y 40 °C/75% humedad relativa (HR) por un mes.

- 5 La Figura 5c representa un espectro de difracción de rayos X de la NFS sitagliptina-2,5-DHBA en diferentes condiciones: 50 °C/seco, 40 °C/seco y 40 °C/75% humedad relativa (HR) por un mes.

La Figura 5d muestra un espectro de difracción de rayos X de la NFS sitagliptina-2,3-DHBA en diferentes condiciones: 50 °C/seco, 40 °C/seco y 40 °C/75% humedad relativa (HR) por un mes.

- 10 En la Figura 6 se observan difractogramas de rayos X de polvos de las NFS: a) sitagliptina-2,3-DHBA; b) sitagliptina-2,5-DHBA; c) sitagliptina-3,5-DHBA; y d) sitagliptina-3,4,5-DHBA, después de un año de almacenamiento.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona NFS de sitagliptina con propiedades fisicoquímicas mejoradas, como son mayor solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad y facilidad de flujo.

- 20 Como se usa en la presente invención, el término “Nueva Fase Sólida” (NFS) se refiere a una fase sólida que consiste en una mezcla de sitagliptina y un coformador, el cual interacciona con la sitagliptina a través de enlaces débiles.

- 25 Las NFS de la presente invención, se forman a partir de una sal de sitagliptina y un coformador, dando como resultado un sistema binario sitagliptina-coformador. Las NFS obtenidas están constituidas por un agregado en donde los componentes del fármaco y la molécula del coformador no interaccionan covalentemente, es decir, tienen interacciones débiles, tales como puentes de hidrógeno, pares iónicos o interacciones de tipo Van der Waals.

- 30 Como se usa en la presente invención, el término “coformador” se refiere a un compuesto que en combinación con la sal de sitagliptina, permite crear una NFS. Como se describe en la presente invención, el coformador sólo presenta interacciones débiles con la sitagliptina.

En una modalidad, las NFS se forman a partir de la sal de fosfato de sitagliptina monohidrato forma cristalina.

5 Los coformadores empleados en la presente invención son derivados de ácidos n-hidroxibenzoicos. En una modalidad, los ácidos n-hidroxibenzoicos comprenden ácidos hidroxibenzoicos, dihidroxibenzoicos y trihidroxibenzoicos; preferiblemente se utilizan ácido 2-hidroxibenzoico (2-HBA), 3-hidroxibenzoico (3-HBA), 4-hidroxibenzoico (4-HBA), 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHBA), 2,4-dihidroxibenzoico (2,4-DHBA), 2,5-dihidroxibenzoico (2,5-DHBA), 2,6-dihidroxibenzoico (2,6-DHBA), 3,4-dihidroxibenzoico (3,4-DHBA), 3,5-
10 dihidroxibenzoico (3,5-DHBA) y 3,4,5-trihidroxibenzoico (3,4,5-THBA). Los coformadores brindan a las NFS estabilidad en condiciones ambientales.

Como se describe en la presente invención, las NFS poseen una velocidad de disolución mejorada, con respecto a la sal de sitagliptina.

15 En otro aspecto se proporciona un proceso para la elaboración de la NFS, el cual comprende los pasos de:

- 20 a) Proporcionar una mezcla que comprende sitagliptina y un derivado de ácido n-hidroxibenzoico
- b) Disolver la mezcla que comprende sitagliptina y un derivado de ácido n-hidroxibenzoico en metanol o etanol
- c) Colocar la mezcla en un rotavapor
- 25 d) Calentar en un baño a 70-85 °C a una presión reducida.

Como se describe en la presente invención la mezcla de sitagliptina y coformador corresponde a una mezcla estequiométrica con una relación 1:1 de sitagliptina:coformador.

30

EJEMPLOS

Los ejemplos que a continuación se presentan tienen como único objeto ilustrar y demostrar algunas modalidades de la invención. Las modalidades ejemplificadas no deben considerarse como limitativas de la presente invención. Como un técnico en la materia podrá reconocer, pueden realizarse modificaciones y variaciones a las modalidades aquí descritas sin alterar la esencia de la invención.

1. Caracterización de las NFS

Las NFS obtenidas se caracterizan por difracción de rayos X de polvos, espectroscopia Raman y espectroscopia Infrarrojo (IR).

a) Caracterización de las NFS por difracción de rayos X de polvos.

La difracción de rayos X de polvos determina el grado de orden molecular en un sólido, por lo tanto, permite distinguir la presencia de cristales o amorfos partiendo de muestras en polvo. En los difractogramas de polvos representados en la Figura 1, se observan halos difusos sin picos de difracción respecto a la sal de sitagliptina cristalina, lo que demuestra una pérdida de la cristalinidad y, por lo tanto, la presencia de NFS no cristalinas.

La Figura 1 proporciona los espectros de difracción de rayos X de polvos para: a) monofosfato de sitagliptina monohidratada cristalino; b) monofosfato de sitagliptina monohidratada amorfo; c) NFS sitagliptina-3-HBA; d) NFS sitagliptina-4-HBA; e) NFS sitagliptina-2,3-DHBA; f) NFS sitagliptina-2,4-DHBA; g) NFS sitagliptina-2,5-DHBA; h) NFS sitagliptina-2,6-DHBA; i) NFS sitagliptina-3,5-DHBA; y j) NFS sitagliptina-3,4,5-THBA.

b) Caracterización de las NFS por espectroscopia Raman

La espectroscopia Raman es sensible a la formación de fuerzas intermoleculares débiles. En las Figuras 2a-2i, se muestran comparaciones de los espectros de Raman de la sal de sitagliptina, los coformadores y las NFS. En estas figuras, se representa mediante el inciso a) al espectro de

la NFS; con el inciso b) se representa al espectro de fosfato de sitagliptina monohidratada; y el inciso c) corresponde al espectro del coformador.

5 A partir de estos espectros puede notarse que se observan desplazamientos de las bandas Raman de las NFS, lo que indica el establecimiento de interacciones intermoleculares entre el fármaco y el coformador.

c) Caracterización de las NFS por espectroscopia de Infrarrojo (IR)

10 Una de las principales aplicaciones de la Espectroscopia IR es la caracterización de sustancias mediante la identificación de grupos funcionales específicos, especialmente moléculas orgánicas. En las figuras 3a-3i, se visualizan comparaciones de los espectros de IR de la sal de sitagliptina cristalina, sal de sitagliptina amorfa, los coformadores y las NFS. En estas figuras, se representa mediante el inciso a) al espectro del fosfato de sitagliptina monohidratada; el inciso b) representa
15 al espectro del fosfato de sitagliptina monohidratada amorfa; el inciso c) corresponde al espectro del coformador; y el inciso d) corresponde al espectro de la NFS.

Específicamente, se observa una pérdida de definición de las bandas respecto a la sal de sitagliptina cristalina, tal como se presenta en las nuevas fases amorfas.

20

2. Estudios de solubilidad

Los estudios de solubilidad se realizan en medios fisiológicamente relevantes como ácido clorhídrico a pH 1.2, de acetato a pH 4.5, de fosfato a pH 6.8 y agua. Se realiza una solución sobresaturada de la fase y se deja en agitación a 37 °C por 72 h, transcurrido el tiempo se filtra
25 la mezcla y el líquido filtrado se analiza por espectroscopia de UV-Vis; finalmente se calcula la concentración de la solución para obtener la cantidad (mg) disuelta.

Debido a la alta solubilidad de las NFS no se alcanza sobresaturación de la solución. En una
30 modalidad de la invención se agregaron 250 mg de las NFS a 200 µL del disolvente, sin embargo, sólo hay formación de un gel el cual se solidifica.

3. Estudios de velocidad de disolución en medio acuoso.

En la Figura 4 se muestra el perfil de disolución de la sal de sitagliptina comparado con las NFS. Las pruebas de velocidad de disolución se realizaron en agua, utilizando el equipo de Wood con pastillas de 150 miligramos, el estudio se hizo a 37°C a 50 rpm.

Las NFS presentan una solubilidad incrementada respecto a la sal de sitagliptina. En una modalidad de la presente invención, se obtiene una NFS con un incremento de la solubilidad de hasta 400% respecto a la sal de sitagliptina y con un porcentaje de disolución de 92.51% cuando el coformador es 2,5-DHBA.

4. Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo manteniendo las NFS a temperatura ambiente durante un tiempo determinado. Una vez transcurrido el tiempo, se realiza una evaluación visual de las muestras, y un análisis por difracción de rayos X con el fin de comparar los espectros obtenidos al inicio de la prueba y detectar un posible cambio en las NFS.

a) Evaluación visual

En una modalidad de la invención, después de un mes expuestas a las condiciones anteriormente descritas, las NFS tienen un aspecto de espuma seca cuando el coformador se selecciona de 3-HBA, 4-HBA, 2,3-DHBA, 2,4-DHBA, 2,5-DHBA, 3,5-DHBA y 3,4,5-THBA.

b) Difracción de rayos X

En la Figura 5b se aprecia que la NFS obtenida con el coformador 3,5-DHBA presenta ligeros picos de difracción correspondientes a la cristalización del fármaco a condiciones de 40°C y 75% HR. Cuando el coformador es 2,3-DHBA, 2,5-DHBA, y 3,4,5-THBA (Figuras 5a, 5c, 5d), las NFS son estables en condiciones de 50 °C seco, 40 °C seco y 40 °C en 75% de HR por un mes.

En los difractogramas de rayos X de polvos de NFS con un año en almacenamiento a temperatura ambiente (Figura 6), no hay presencia de picos de difracción que indiquen la presencia de algún

componente cristalizado. En este sentido, las NFS son estables durante un año cuando el coformador es 2,3-DHBA, 2,5-DHBA, 3,5-DHBA y 3,4,5-THBA.

REIVINDICACIONES

1. Una fase sólida amorfa de sitagliptina y un coformador, caracterizada porque el coformador es un derivado de ácido n-hidroxibenzoico.
2. La fase sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el coformador es un derivado de ácidos hidroxibenzoicos, dihidroxibenzoicos y trihidroxibenzoicos.
3. La fase sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el coformador se selecciona del grupo de ácido 2-hidroxibenzoico, 3-hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoico, 2,3-dihidroxibenzoico, 2,4-dihidroxibenzoico, 2,5-dihidroxibenzoico, 2,6-dihidroxibenzoico, 3,4-dihidroxibenzoico, 3,5-dihidroxibenzoico y 3,4,5-trihidroxibenzoico.
4. La fase sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es estable en condiciones ambientales.
5. La fase sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque presenta solubilidad y velocidad de disolución mayor que el fosfato de sitagliptina monohidratado.
6. Un proceso para la obtención de fases sólidas de sitagliptina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque comprende los pasos de:
- se parte de una combinación que comprende sitagliptina y un derivado de ácido n-hidroxibenzoico
 - disolver la mezcla que comprende sitagliptina y un derivado de ácido hidroxibenzoico en metanol o etanol
 - colocar la mezcla en un rotavapor
 - calentar en un baño a 70-85 °C a una presión reducida.

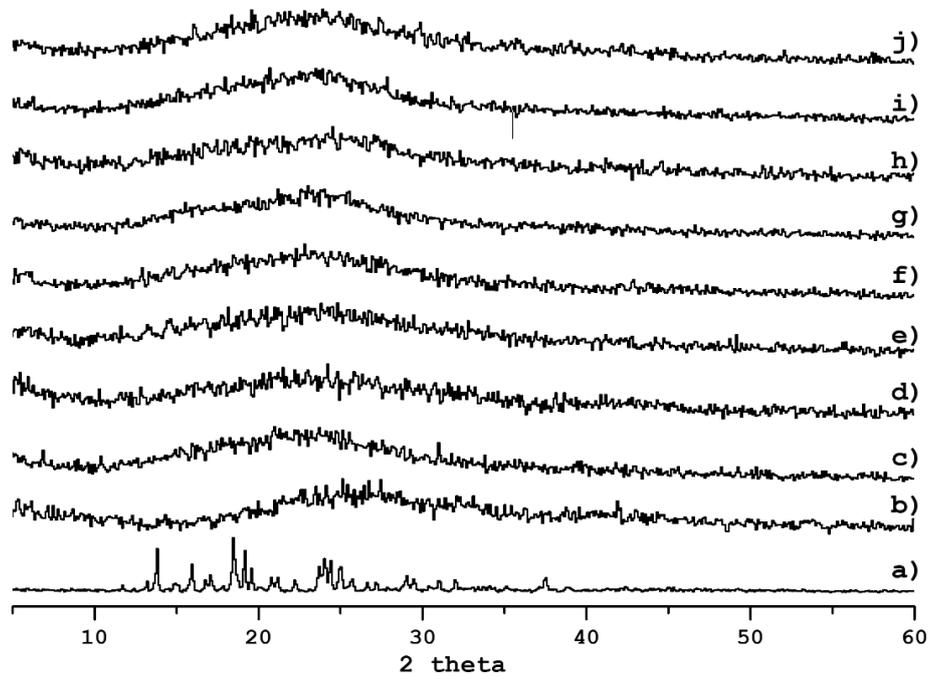


FIG. 1

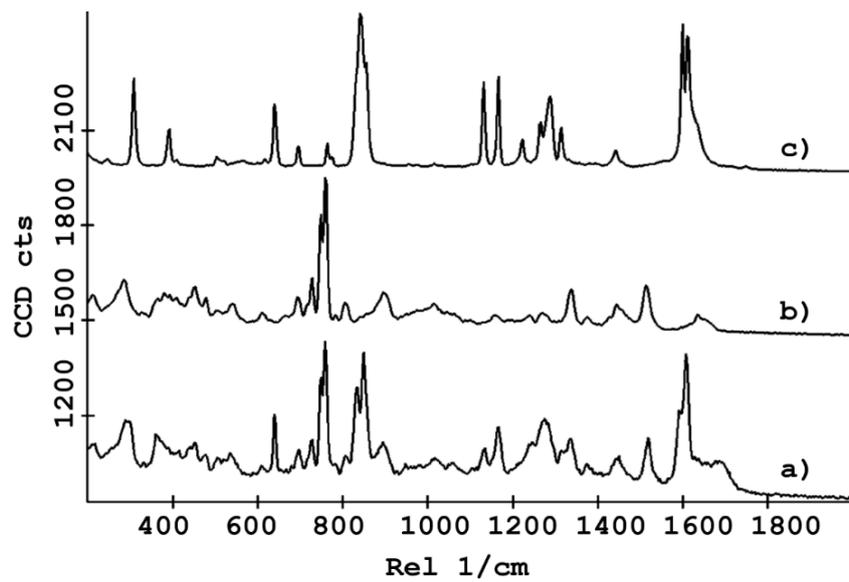


FIG. 2A

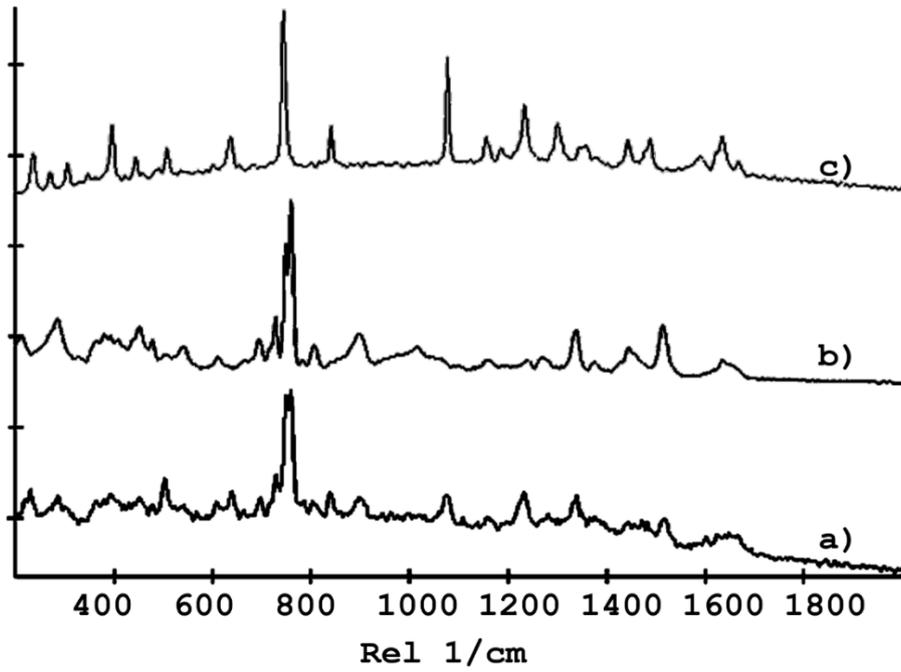


FIG. 2B

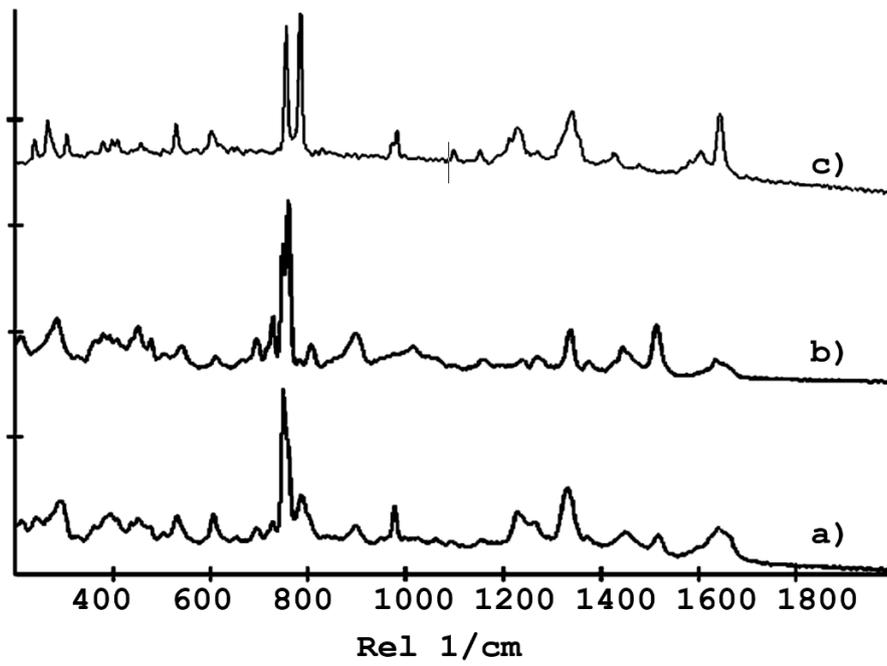


FIG. 2C

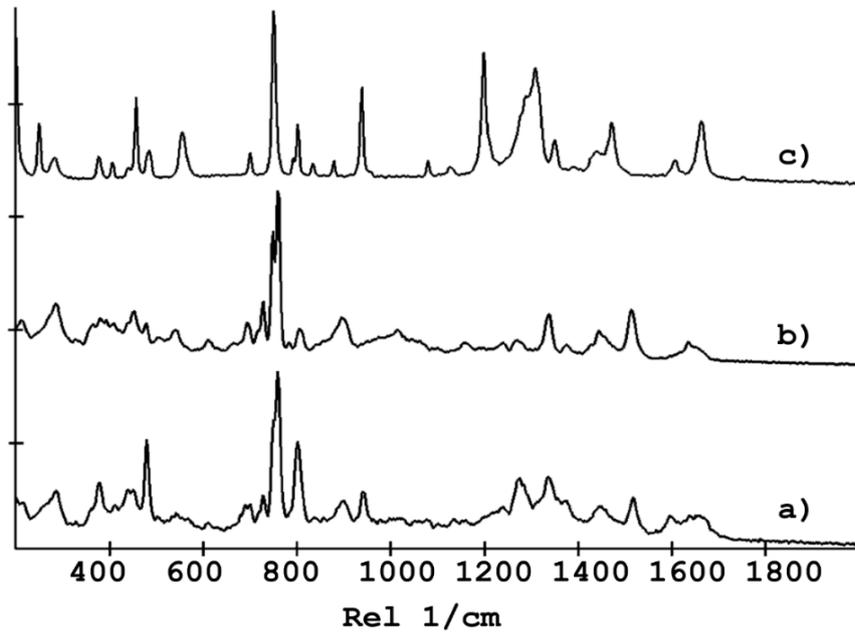


FIG. 2D

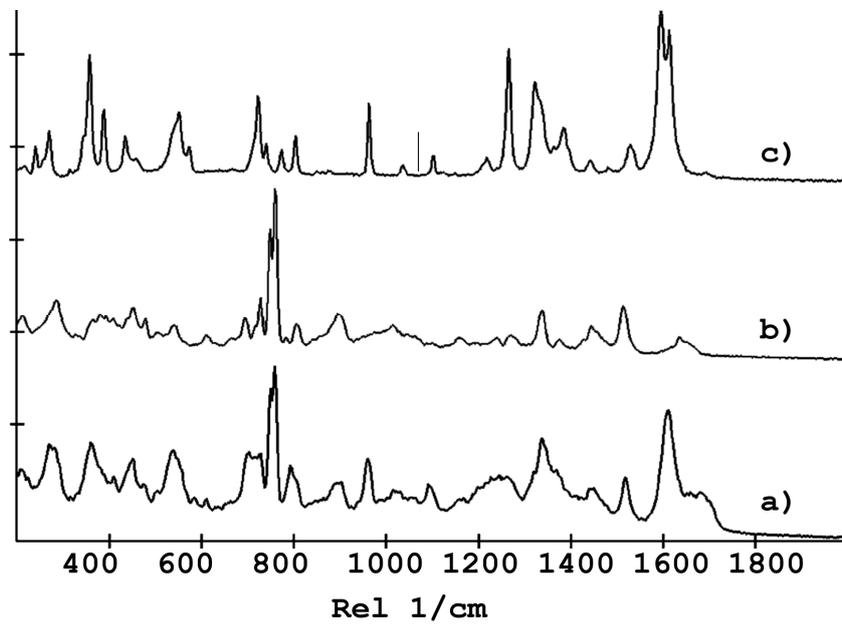


FIG. 2E

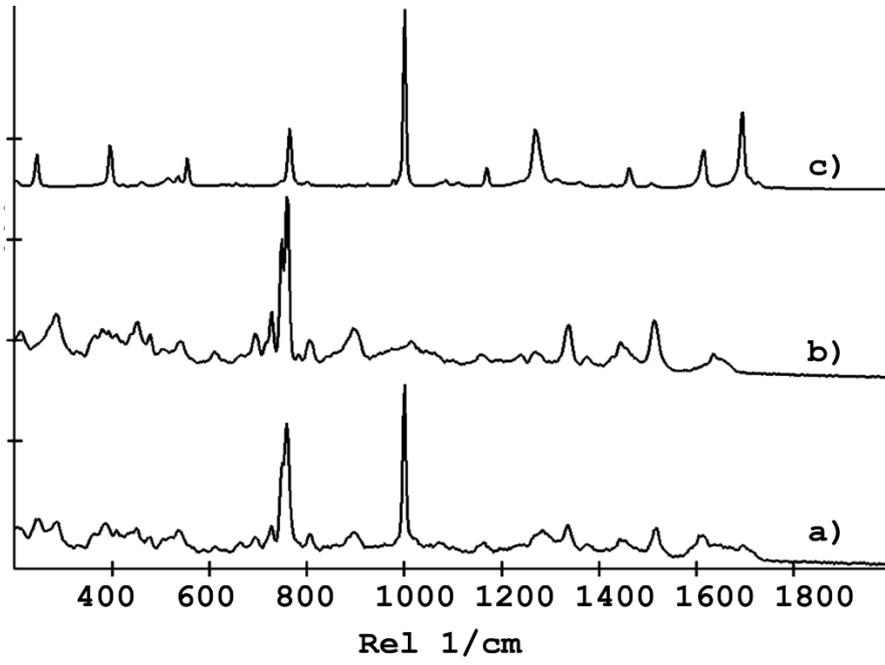


FIG. 2F

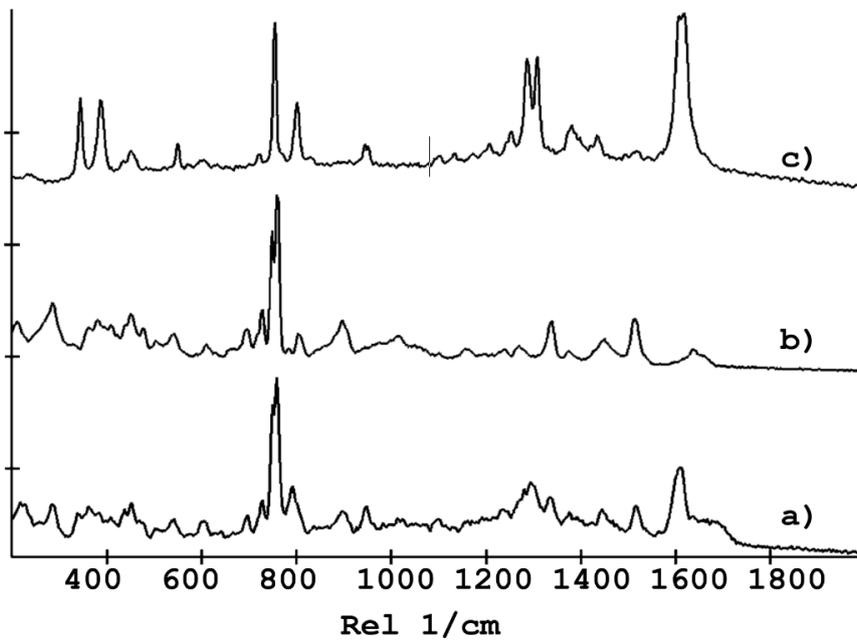


FIG. 2G

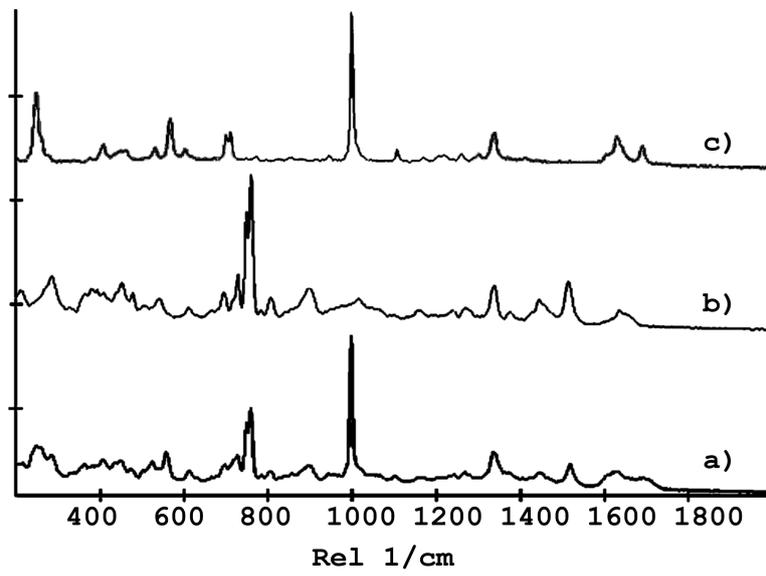


FIG. 2H

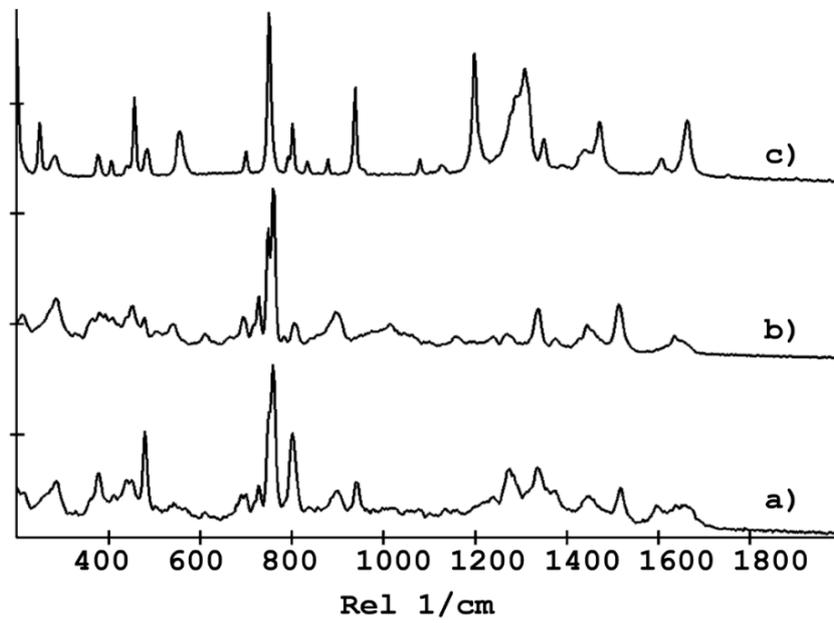


FIG. 2I

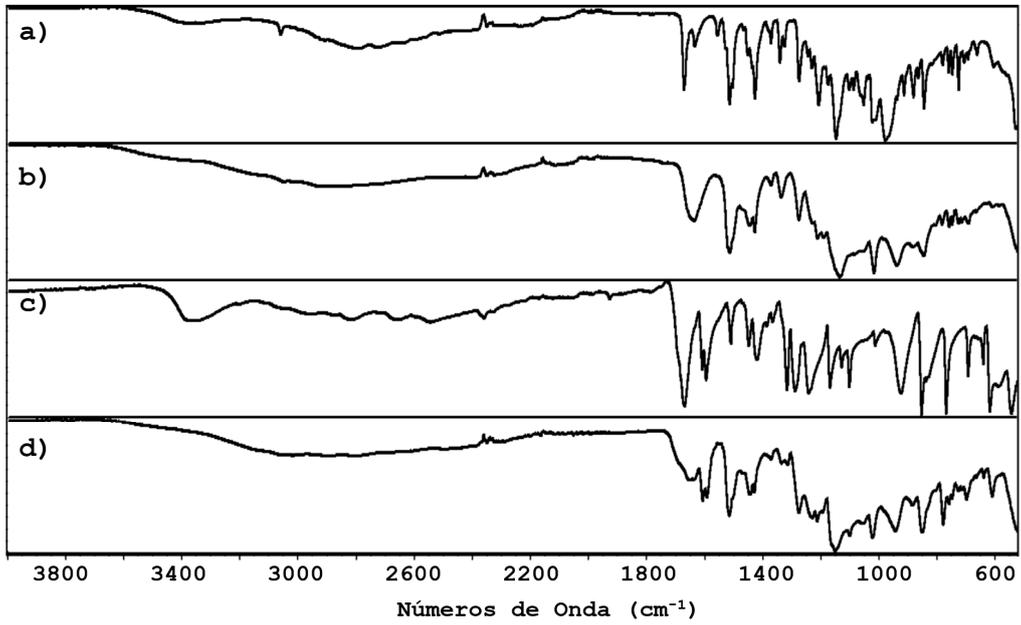


FIG. 3A

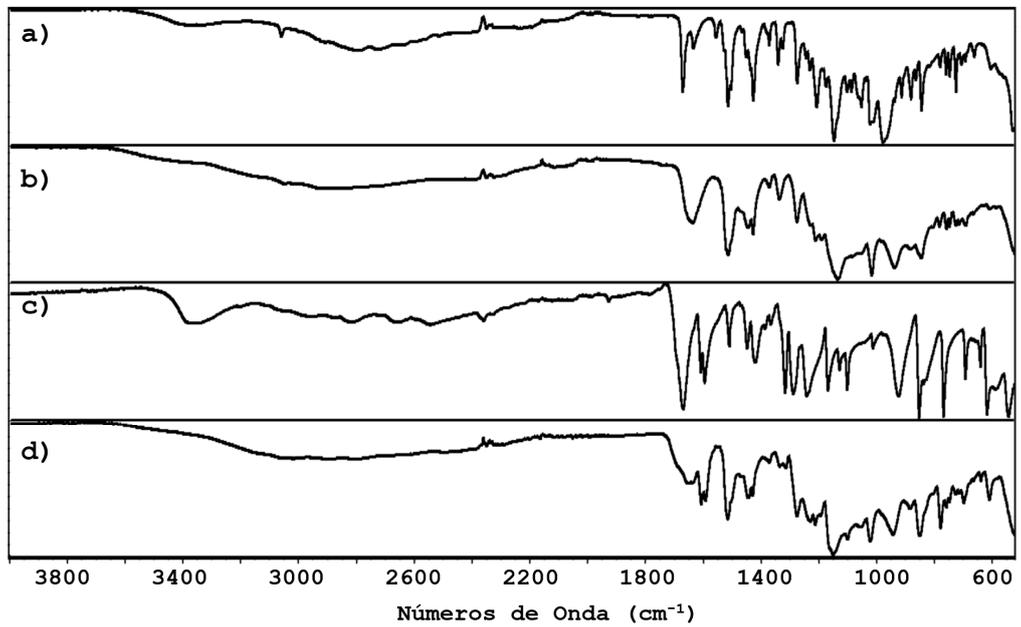


FIG. 3B

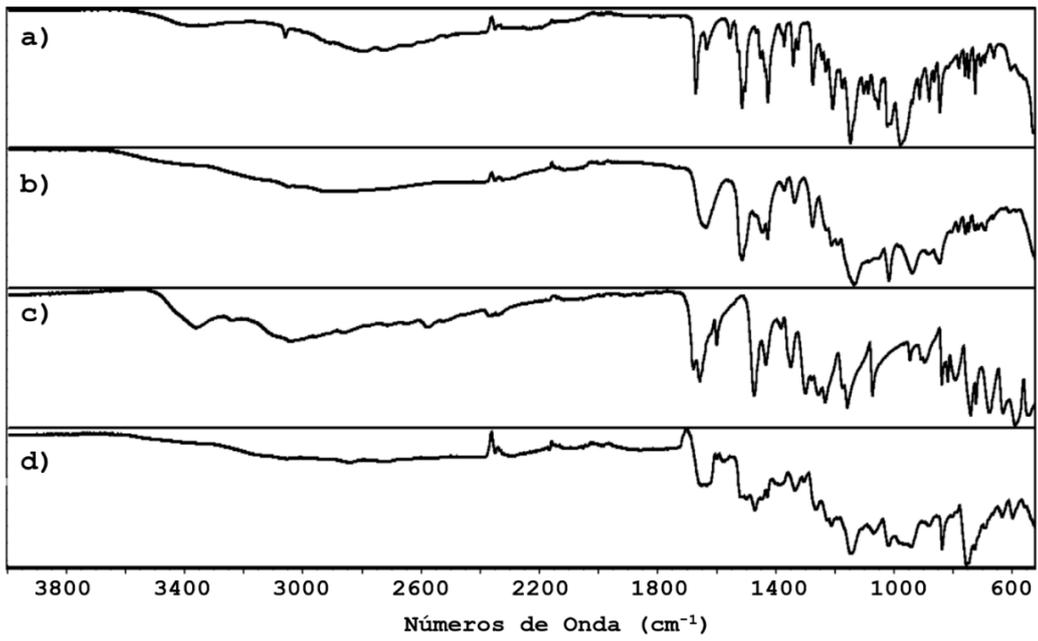


FIG. 3C

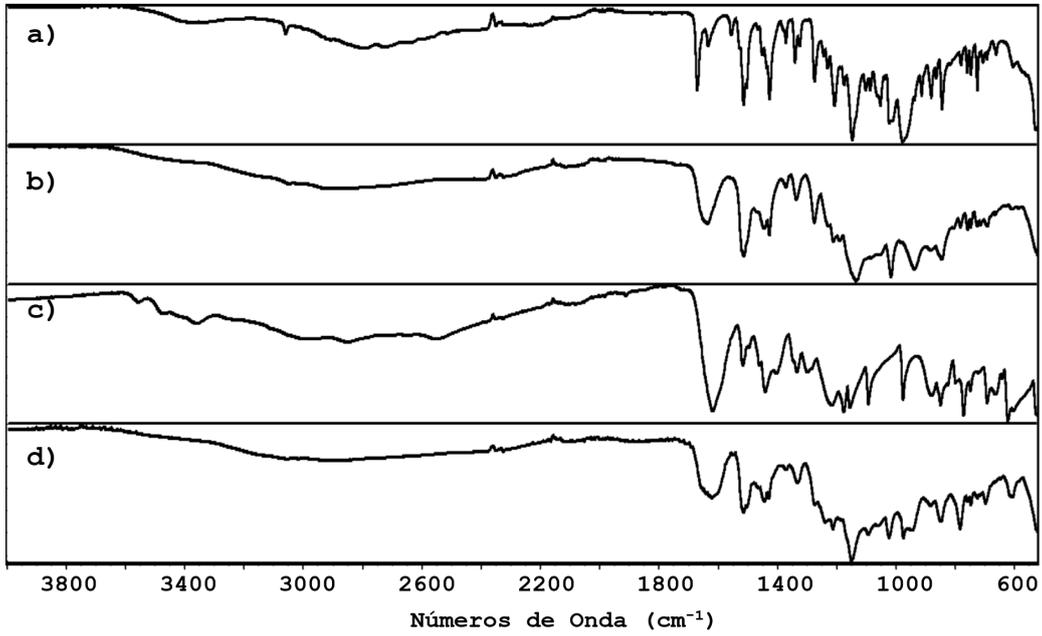


FIG. 3D

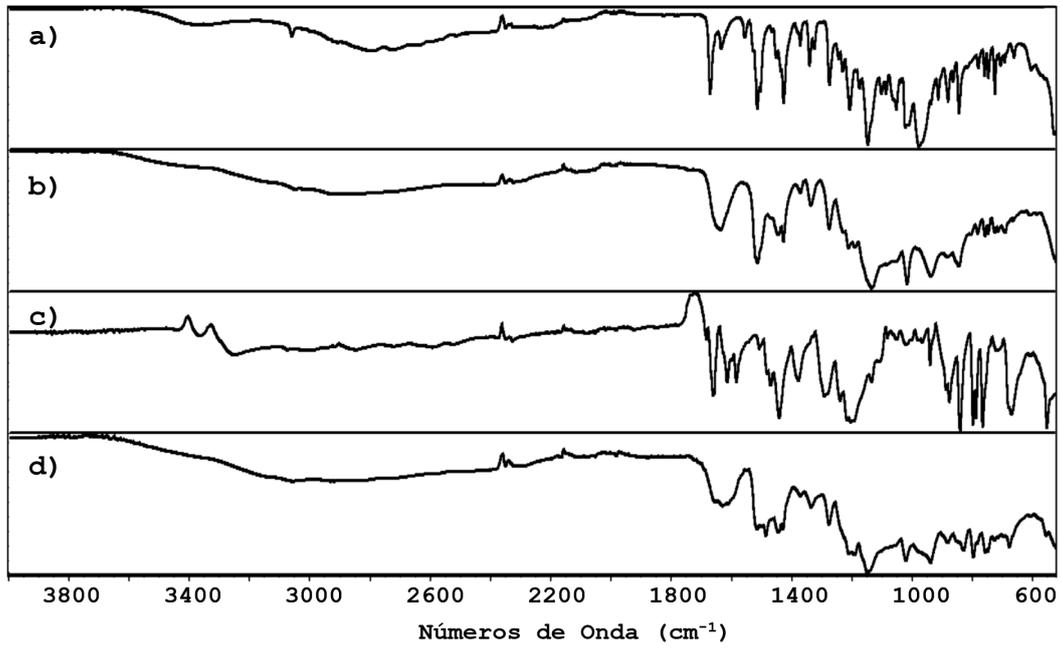


FIG. 3E

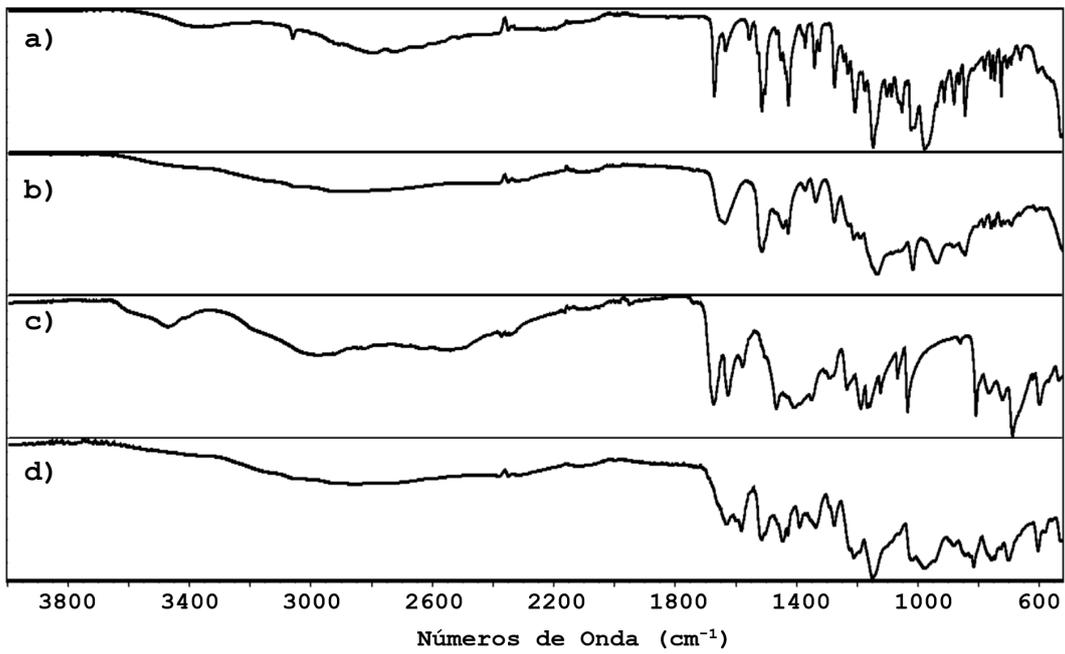


FIG. 3F

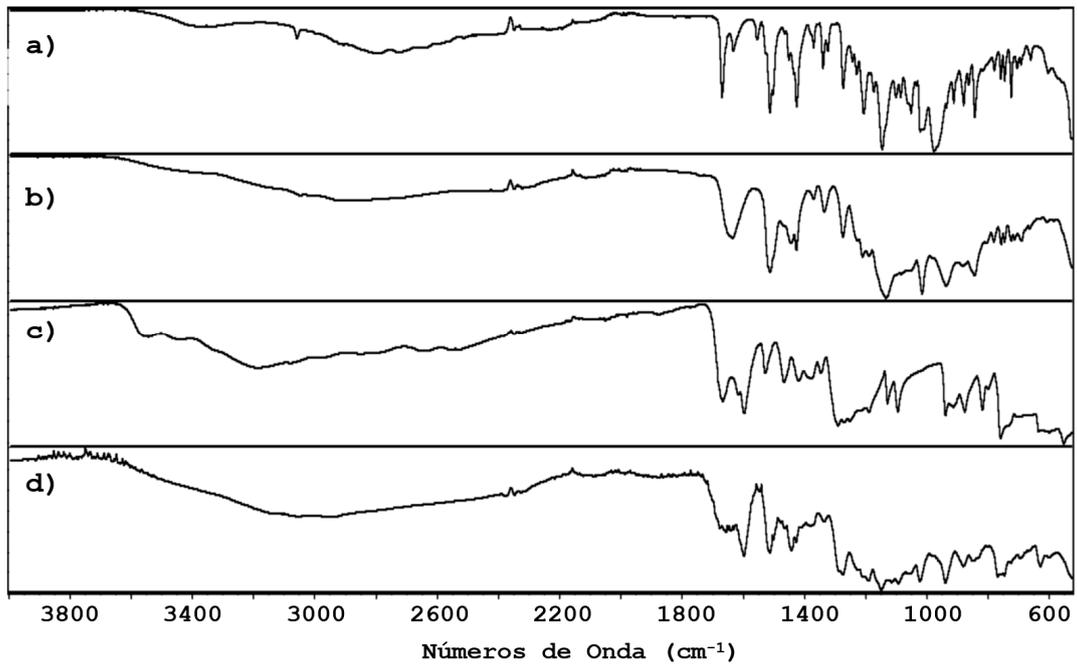


FIG. 3G

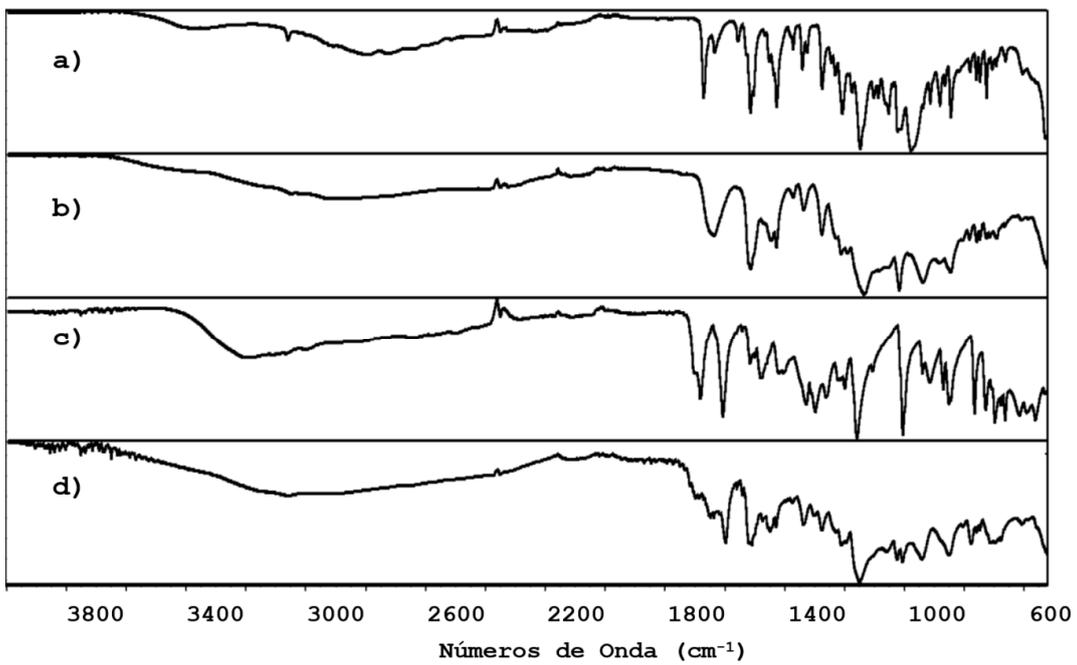


FIG. 3H

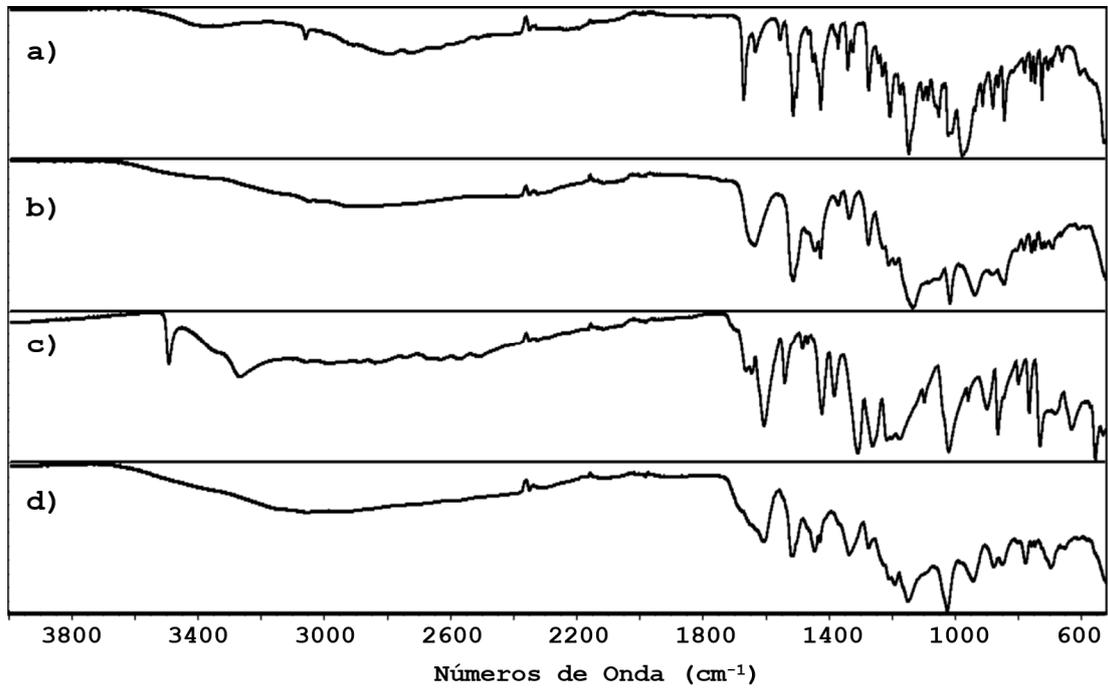


FIG. 3I

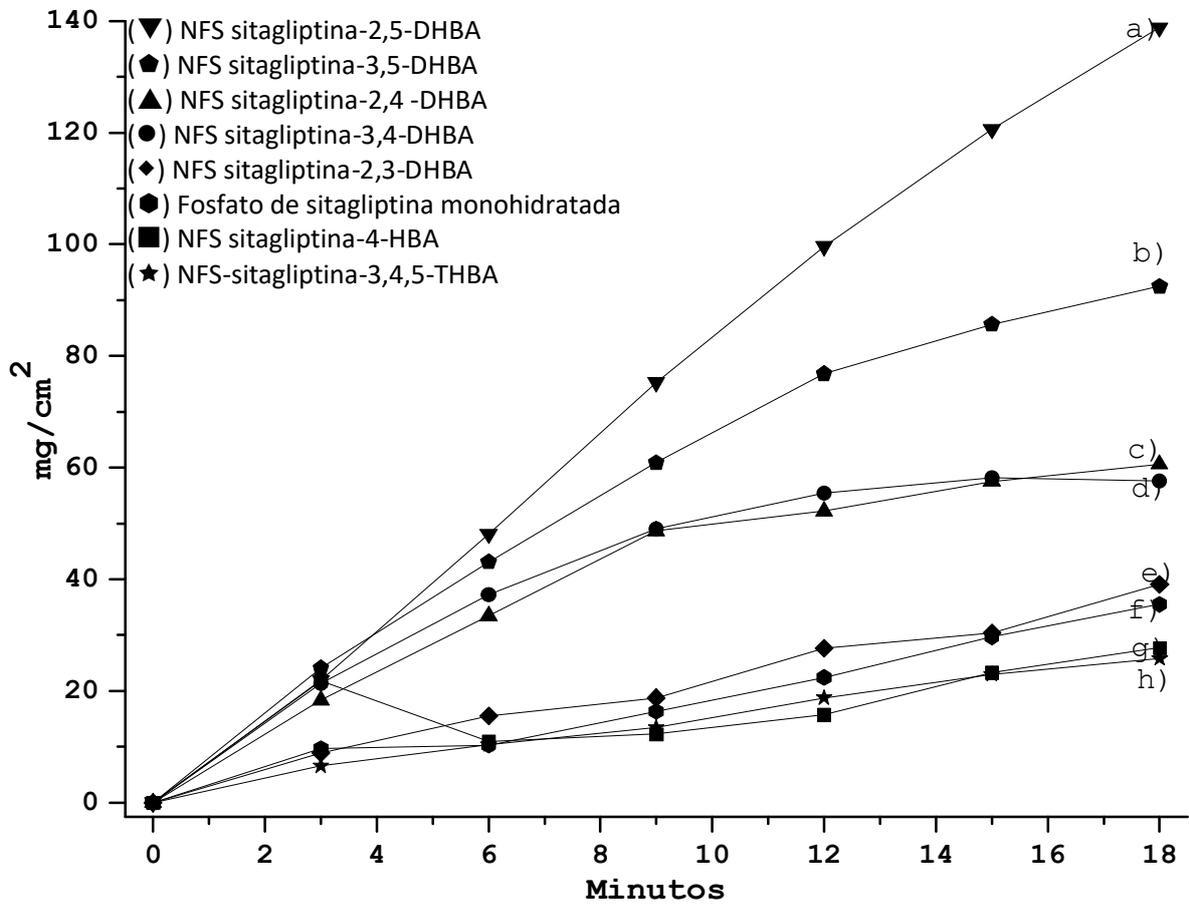


FIG. 4

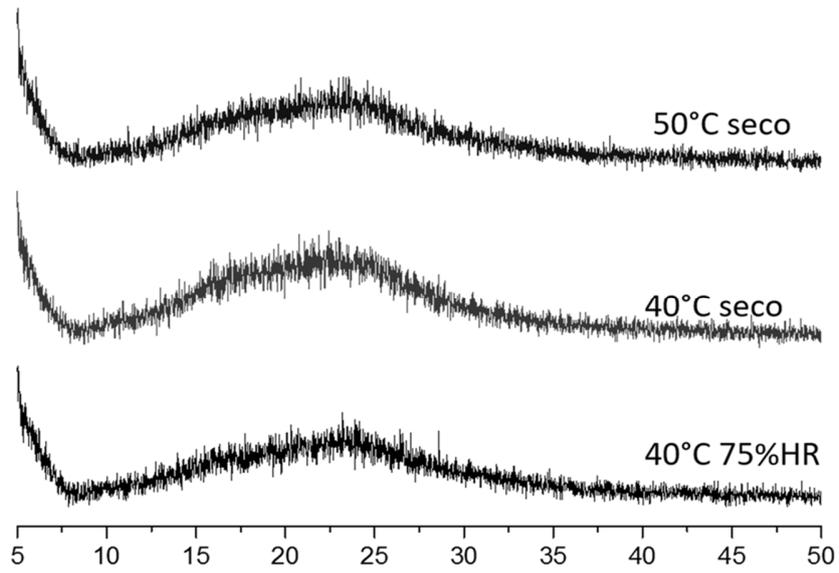


FIG. 5A

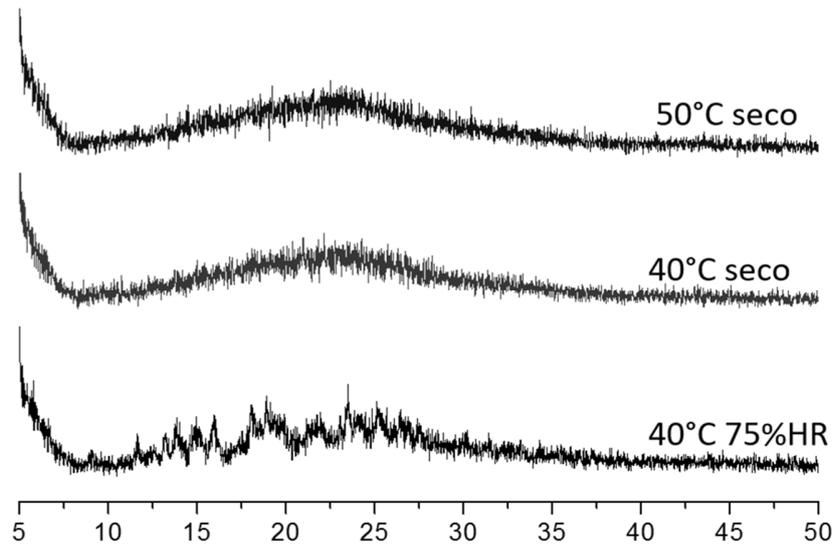


FIG. 5B

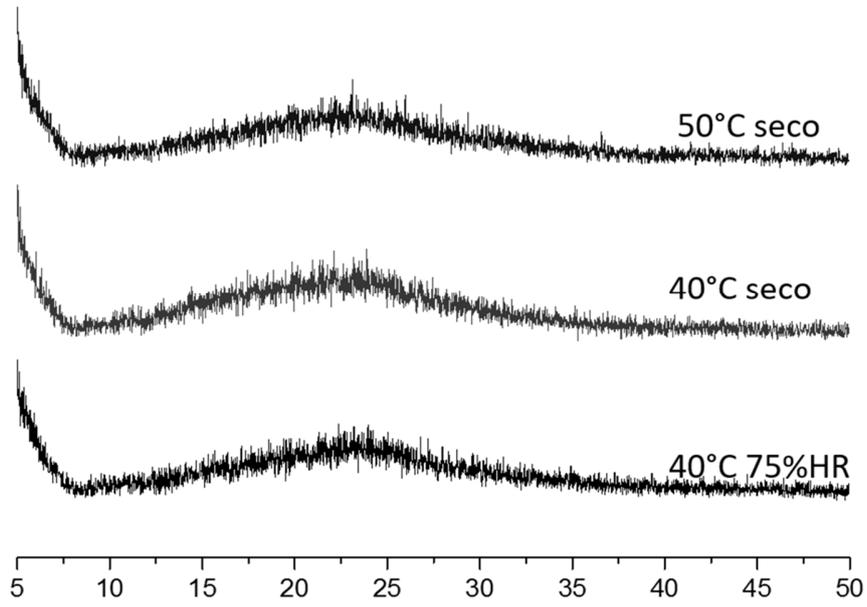


FIG. 5C

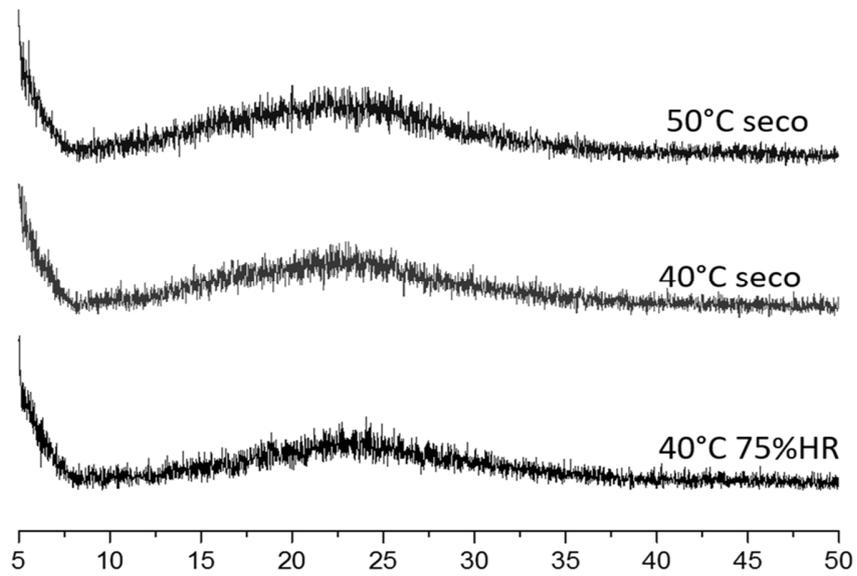


FIG. 5D

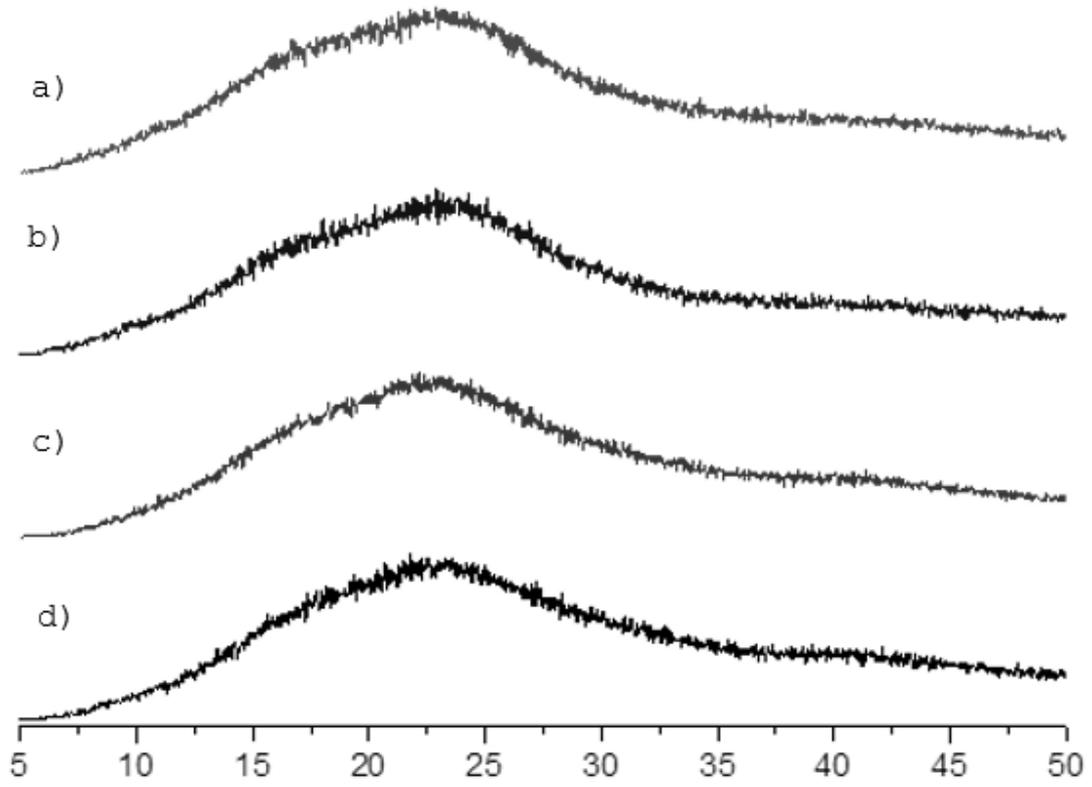


FIG. 6



②① N.º solicitud: 201731394

②② Fecha de presentación de la solicitud: 07.12.2017

③② Fecha de prioridad: **08-12-2016**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2012/147092 A2 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 01.11.2012, página 1, líneas 4-6; página 4, líneas 15-21; página 5, líneas 26-30; página 7, Líneas 4-15; página 7, línea 23-página 8, línea 11; página 24, ejemplo 3.	1-6
X	WO 2013/001457 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 03.01.2013, página 1, líneas 3-4; página 5, líneas 4-8, 14-15; página 6, líneas 1-7; Página 9, línea 22-página 10, línea 22; página 12, ejemplo 1.	1-6
X	WO 2016/046679 A1 (MOHAN, M.) 31.03.2016, Párrafos [0002], [0021], [0040], [00133]-[00134], [00138]-[00139]; página 65.	1-6

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
01.10.2018

Examinador
G. Esteban García

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P5/50 (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, PATENW, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, NPL,GOOGLE SCHOLAR, NCBI