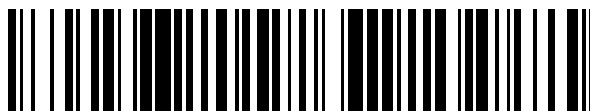


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 768**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 12193696 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **04.10.2017 EP 2586782**

54 Título: **Sales cristalinas de sitagliptina**

30 Prioridad:

03.07.2008 IN CH16312008

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

08.02.2018

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**GIDWANI, MATIORAM RAMESH y
HIREMATH, CHANNAVEERAYYA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 527 768 T5

DESCRIPCIÓN

Sales cristalinas de sitagliptina

- 5 La presente invención se refiere a una sal cristalina del inhibidor de la peptidasa de dipeptidilo IV sitagliptina con ácido málico.

Antecedentes de la invención

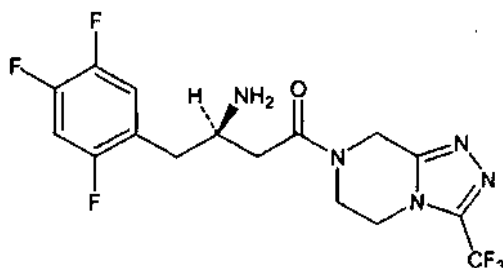
- 10 La enzima peptidasa de dipeptidilo IV (DPP-IV) es responsable de la degradación de incretinas tales como el péptido glucagonoide I (GLP-I) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), también conocido como péptido insulínico dependiente de glucosa.

- 15 La inhibición de la enzima DPP-IV es una nueva metodología en la terapia de la diabetes de tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM).

- La nueva metodología terapéutica ha sido descrita previamente en la bibliografía científica: C. F. Deacon y J. J. Holst, "Dipeptidyl peptidase IV inhibition as an approach to the treatment and prevention of Type 2 diabetes: a historical perspective", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 294 (2000), 1 - 4; K. Augustyns, et al., "Dipeptidyl peptidase IV inhibitors as new therapeutic agents for the treatment of Type 2 diabetes", *Expert Opin. Ther. Patents*, 13 (2003), 499 - 510; D. J. Drucker, "Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of Type 2 diabetes", *Expert Opin. Investig. Drugs*, 12 (2003), 87 - 100, y M. A. Nauck et al., "Incretins and Their Analogues as New Antidiabetic Drugs", *Drug News Perspect.*, 16 (2003), 413 - 422.

- 25 El documento EP 0 896 538 describe el uso de un inhibidor de la DPP-IV para disminuir el nivel de glucosa en sangre en mamíferos.

- El documento WO 2003/004498 enseña la β -amino-tetrahidroimidazo-(1,2a)-piracina y la β -amino-tetrahidroimidazolo-(4,3a)-piracina como inhibidores de la peptidasa de dipeptidilo para la terapia y la prevención de la diabetes. Una de estas piracinas es la sitagliptina (7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina) con la siguiente fórmula estructural:



- 35 En el documento WO 03/004498A se incluye de forma general una lista de las sales farmacéuticas aceptables. Las sales cristalinas de la presente invención no están divulgadas en el mismo.

- El documento WO 2005/072530 divulga sales cristalinas específicas de sitagliptina y ácido clorhídrico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido D y L-tartárico y ácido (1S)-(+)- y (1R)-(-)-10-canforsulfónico.

- 40 D. Kim et al. mencionan en *J. Med. Chem.* 48 (2005) 141 - 151 que se usó el fumarato de sitagliptina, con una estequiometría de 2:1, en estudios *in vivo*.

- El documento WO 2005/003135 divulga dihidrogenofosfato de sitagliptina y su cristalino monohidratado. En el documento WO 2005/020920 y el documento WO 2005/030127 se divulgan cuatro polimorfos cristalinos de dihidrogenofosfato de sitagliptina anhidrato. El dihidrogenofosfato de sitagliptina amorfo se reivindica en el documento WO 2006/ 033848.

- Una vez formuladas en formas de dosificación sólidas, las sales de sitagliptina de la técnica anterior tienen una estabilidad limitada, por lo que puede observarse un cierto grado de descomposición. Adicionalmente, muchas sales muestran una indeseada higroscopicidad.

- En la industria farmacéutica hay una necesidad de sales estables de sitagliptina, que muestren una buena estabilidad y que puedan ser formuladas incluso después de unos tiempos de almacenamiento prolongados. En las formas de dosificación sólidas las sales deben ser estables, preferiblemente deben mostrar una estabilidad mayor que las sales de la técnica anterior, y una menor higroscopicidad.

Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proporcionar sitagliptina en una forma que tenga una buena estabilidad química y/o física, una baja higroscopicidad, una buena solubilidad, una buena biodisponibilidad y/o que tenga una buena procesabilidad, tanto durante su preparación como en la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen la sitagliptina.

5 Ahora se ha averiguado que uno o más de los problemas anteriores pueden ser resueltos proporcionando la sitagliptina en forma de una sal cristalina con ácido málico. Por lo tanto, la presente invención se refiere a una sal cristalina de sitagliptina con ácido málico que tiene en el patrón de XRPD (determinado mediante el uso de radiación K del Cu) unos picos característicos en los ángulos 2 theta de $15,9 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 2^\circ$ y de $23,2 \pm 0,2^\circ$.

10 En el presente documento se describen otras sales cristalinas de sitagliptina con ácidos monobásicos, dibásicos o tribásicos.

15 La sal cristalina de la presente invención puede estar exenta de disolventes o puede contener moléculas de disolvente en su estructura cristalina. Por lo tanto, la presente invención también cubre cualquier forma de hidrato o de anhidrato o de solvato de la sal cristalina de sitagliptina.

20 El ácido de las sales cristalinas descritas en el presente documento puede elegirse, por ejemplo, de entre HCl, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácidos sulfónicos, tales como el ácido metansulfónico, así como ácidos mono, di y tricarbónicos. En una forma de realización, el ácido no es el H_3PO_4 .

25 Si el ácido es un ácido carboxílico, puede tener la fórmula estructural general R^1-COOH en la que R^1 es hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4} , en los que el alquilo C_{1-4} y el alquenilo C_{2-4} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 - 2 carboxilo, 1 - 3 hidroxilo, 1 - 3 amino, 1 - 3 fenilo y/o 1 - 3 alquilo C_{1-5} .

Cualquiera de los anteriores grupos alquilo y alquenilo puede ser lineal o ramificado, o si contiene al menos tres átomos de carbono, puede formar un anillo. Los grupos alquilo pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, terc-butilo y pentilo.

30 Los ácidos preferidos con la anterior fórmula estructural general R^1-COOH son aquellos en los que R^1 es alquilo C_2 o alquenilo C_2 cada uno de los cuales está sustituido con 1 carboxilo y opcionalmente con 1 hidroxilo o amino. Preferiblemente no se emplea el ácido tartárico.

35 Algunos ejemplos de los anteriormente descritos ácidos carboxílicos son el ácido fumárico, el ácido malónico, el ácido málico, el ácido succínico, el ácido láctico, el ácido glicólico, el ácido maleico, el ácido cítrico, el ácido aspártico y el ácido mandélico.

40 Algunos ejemplos de ácidos dicarboxílicos son el ácido succínico, el ácido malónico y el fumárico, el ácido D y L-tartárico ácido, el ácido D y L-málico y el ácido L-aspártico. Un ejemplo de un ácido tribásico es el ácido cítrico. Algunos ejemplos de ácidos monocarboxílicos son el ácido glicólico y el ácido láctico.

45 Otra forma de realización más de la presente invención concierne a malato de sitagliptina en el que la sitagliptina y el ácido están sustancialmente en una estequiometría de 1:1 entre el ácido y la base, en la que el ácido málico solo está monodesprotonado.

50 En el presente documento se describe una nueva forma de clorhidrato de sitagliptina. El nuevo polimorfo del clorhidrato de sitagliptina es caracterizado mediante DSC y XRD. La DSC muestra la aparición de un punto de fusión de transición a $195,8 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, y un pico del punto de fusión a $202,3 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ medido mediante DSC. Además, la sal de clorhidrato de sitagliptina descrita en el presente documento muestra un pH de $5,8 \pm 0,1$ en una solución acuosa al 2 %. Además, la nueva forma de la sal de clorhidrato de sitagliptina no es higroscópica ni siquiera tras un almacenamiento prolongado a una humedad relativa del 93 %. Además, la sal de clorhidrato de sitagliptina descrita en el presente documento muestra una estabilidad excelente cuando se almacena a $60 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 semanas.

55 Adicionalmente se describe el hemisulfato de sitagliptina. La proporción entre la sitagliptina y el ácido sulfúrico es de 2:1. La forma II del hemisulfato de sitagliptina es caracterizada mediante DSC y XRD. La DSC muestra la aparición de una transición de fusión a $169,3 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, y un pico del punto de fusión a $175,9 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ medido mediante DSC. Además, la sal de hemisulfato de sitagliptina descrita en el presente documento muestra una estabilidad excelente cuando se almacena a $60 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 semanas. La sal de sulfato muestra una solubilidad en agua muy alta en comparación con otras sales conocidas de sitagliptina.

60 Algunos polimorfos o cristalinos específicos del malato de sitagliptina de la presente invención se describen en los ejemplos. También se describen sales cristalinas adicionales de sitagliptina en los ejemplos. Estos polimorfos están caracterizados por sus datos de DSC y/o por sus datos de XRPD. En una forma de realización, estos polimorfos están caracterizados por tres picos característicos en el patrón de XRPD a los ángulos 2 theta proporcionados en las reivindicaciones para cada uno de los polimorfos. En una forma de realización adicional, estos polimorfos están caracterizados por los ángulos 2 theta de los cinco picos del patrón de XRPD con las mayores intensidades. Más

preferiblemente, los polimorfos están caracterizados por los patrones de XRPD según se muestran en las figuras.

Otra forma de realización de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende una o más sales de la presente invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Otra forma de realización de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende una combinación de una o más sales de la presente invención y uno o más ingredientes farmacéuticos activos para su uso simultáneo, individual o secuencial en la terapia. Algunos ejemplos de ingredientes farmacéuticos activos son antidiabéticos, por ejemplo, metformina, pioglitazona o rosiglitazona.

10 Otra forma de realización más de la presente invención es malato de sitagliptina para su uso en el tratamiento o en la prevención de la diabetes mellitus no dependiente de insulina, de la obesidad, de la resistencia a la insulina, del síndrome X y de la diabetes de tipo 2.

15 Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la preparación de una sal de sitagliptina de la presente invención que comprende las etapas de

i) formación de una solución o de una dispersión que comprende sitagliptina y un disolvente, opcionalmente calentando la solución,

20 ii) adición de un ácido,

iii) inducción de la cristalización de la sal de sitagliptina, opcionalmente mediante la adición de cristales de siembra o de un antisolvente, o mediante el enfriamiento de la solución,

25 iv) recuperación de los cristales, y opcionalmente

v) secado de los cristales.

30 Las sales de sitagliptina de la presente invención, y sus formas de solvatos, de hidratos y polimorfos, muestran unas propiedades mejoradas en comparación con la base libre. Las sales de sitagliptina de la presente invención son más estables y tienen una calidad mejorada en comparación con la base libre, lo que es ventajoso para el almacenamiento del material de partida así como para la distribución del producto final.

35 Adicionalmente, las sales de la presente invención muestran una mayor solubilidad en solución acuosa, en particular en condiciones fisiológicas, en comparación con la base libre o con la sal de fosfato. Estas propiedades son ventajosas porque la disolución es más rápida y se necesita una cantidad de agua menor para la completa solvatación. Esto puede dar lugar a una mayor biodisponibilidad en comparación con la base libre, especialmente en el caso de las formas de dosificación sólidas.

40 En comparación con las sales de sitagliptina de la técnica anterior, las nuevas sales de sitagliptina muestran una menor higroscopicidad. Esto da lugar a una estabilidad mejorada debido a una reducción en la descomposición provocada por la hidrólisis. En el sector farmacéutico existe una necesidad constante de sales de sitagliptina con una estabilidad mejorada, que puedan ser adicionalmente procesadas hacia una formulación farmacéutica. En las formulaciones farmacéuticas sólidas, estas sales deben ser al menos tan estables como las sales de la técnica anterior y mostrar una baja higroscopicidad.

45 Adicionalmente, las sales de sitagliptina de la presente invención muestran una menor tendencia a la descomposición por hidrólisis. Normalmente, una solución acuosa de 0,020 kg de sitagliptina en 1 litro de agua muestra un pH de 4 - 7, preferiblemente de 4,5 - 6,0.

50 Las sales de sitagliptina de la presente invención tienen una solubilidad mejorada y son preferentemente adecuadas para su compresión directa. Debido a su superior cristalinidad, las sales de la presente invención son especialmente adecuadas para la preparación de comprimidos con una buena solubilidad.

55 Las sales de sitagliptina de la presente invención pueden tener una pureza quiral muy elevada, en las que la pureza quiral es normalmente de entre 99 % y el 100 %.

60 Las sales de sitagliptina de la presente invención pueden ser preparadas a partir de la base libre mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

65 Generalmente, las sales pueden ser preparadas mediante la reacción de la base libre con el respectivo ácido en agua o en disolventes orgánicos adecuados, o en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos adecuados.

Adicionalmente, las sales de sitagliptina de la presente invención pueden ser preparadas mediante la reacción de una sal de sitagliptina de un primer ácido con un segundo ácido, con la condición de que el segundo ácido sea más fuerte y libere el primer ácido, más débil.

5 Algunos ejemplos de disolventes no acuosos son éteres, preferiblemente éter dietílico, ésteres, preferiblemente acetato de etilo, alcoholes, preferiblemente etanol e isopropanol, y acetonitrilo. Los disolventes orgánicos preferidos son aquellos que son al menos parcialmente miscibles con el agua. Algunos ejemplos de dichos disolventes son alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, y butanol, cetonas, preferiblemente acetona o metil etil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO).

10 En el caso de mezclas de agua y disolventes orgánicos, la proporción de los disolventes orgánicos es de entre el 10 % y el 90 %, preferiblemente de entre el 20 % y el 70 %, lo más preferiblemente de entre el 30 % y el 50 %. En el caso de los alcoholes superiores, que son disolventes menos polares y solo parcialmente miscibles con el agua, el porcentaje del disolvente orgánico puede ser menor.

15 En una forma de realización preferida, la cristalización es inducida mediante la adición de al menos un cristal de siembra. Con objeto de conseguir una cristalización cuantitativa puede enfriarse la solución.

20 Otra forma de realización más de la invención comprende el uso de un antisolvente. Mediante la adición de un antisolvente se reduce la solubilidad de una sal en un cierto disolvente. Algunos ejemplos de antisolventes son alquilnitrilos C₃₋₇, en particular acetonitrilo, ésteres, ésteres de alquilo C₁₋₅ de ácido alquilcarbónico C₂₋₇, en particular etil éster del ácido acético o isopropil éster del ácido acético, di-(alquilo C_{1-C₅})-éter, por ejemplo metil tercbutil éter (MTBE) y tetrahidrofurano (THF), alcanos C_{5-C₈}, en particular pentano, hexano o heptano. El MTBE es especialmente preferido.

25 Las sales también pueden tener la ventaja de ser más eficaces, menos tóxicas, de acción más duradera, tener un espectro de actividad más amplio, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, absorberse más fácilmente, o tener otras propiedades farmacológicas útiles, con respecto a las sales de sitagliptina conocidas en la técnica anterior. Dichas ventajas también pueden aparecer particularmente durante la terapia de combinación con un principio activo adicional, por ejemplo un segundo agente antidiabético tal como metformina, pioglitazona o rosiglitazona, o con un agente antihipertensor tal como valsartan, o junto con una estatina.

Las sales de la presente invención pueden estar exentas de disolvente, preferiblemente exentas de agua.

35 En otra forma de realización más, las sales de sitagliptina de la presente invención están en forma de hidratos de solvatos, por ejemplo hemi, mono, di, tri, tetra, penta o hexasolvatos o hidratos, respectivamente. Los disolventes usados para el proceso de cristalización, en particular los alcoholes, preferiblemente metanol o etanol, cetonas, ésteres, preferiblemente acetato de etilo, pueden estar incluidos en la estructura cristalina. Preferiblemente el disolvente es farmacéuticamente aceptable.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona por tanto una composición farmacéutica que incluye una sal de sitagliptina de la presente invención, en una mezcla con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación sólidas para su administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo está normalmente mezclado con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, agentes de relleno o diluyentes, aglutinantes, humectantes, agentes disgregantes y lubricantes. Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden ser activos por vía oral, tener un inicio de actividad rápido y una baja toxicidad. Un compuesto de la invención está preferiblemente en forma de un comprimido, preferiblemente uno obtenible mediante compresión directa.

50 La Figura 1 muestra el patrón de XRPD de la forma I de la sitagliptina HCl.
 La Figura 2 muestra el patrón de XRPD de la forma II de la sitagliptina HCl.
 La Figura 3 muestra el patrón de XRPD de la forma I del fumarato de sitagliptina.
 La Figura 4 muestra el patrón de XRPD de la forma II del fumarato de sitagliptina.
 55 La Figura 5 muestra el patrón de XRPD del malato de sitagliptina.
 La Figura 6 muestra el patrón de XRPD de la forma I del sulfato de sitagliptina
 La Figura 7 muestra el patrón de XRPD de la forma II del sulfato de sitagliptina.
 La Figura 8 muestra el patrón de XRPD del fosfato de sitagliptina.
 La Figura 9 muestra el patrón de XRPD de la forma I del succinato de sitagliptina.
 60 La Figura 10 muestra el patrón de XRPD de la forma II del succinato de sitagliptina.
 La Figura 11 muestra el patrón de XRPD de la forma III del succinato de sitagliptina.
 La Figura 12 muestra el patrón de XRPD del lactato de sitagliptina.
 La Figura 13 muestra el patrón de XRPD del glicolato de sitagliptina.
 La Figura 14 muestra el patrón de XRPD de la forma I del maleato de sitagliptina.
 65 La Figura 15 muestra el patrón de XRPD de la forma II del maleato de sitagliptina.
 La Figura 16 muestra el patrón de XRPD del citrato de sitagliptina.

La Figura 17 muestra el patrón de XRPD de la forma I del mesilato de sitagliptina.
La Figura 18 muestra el patrón de XRPD de la forma II del mesilato de sitagliptina.

La invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

5

Ejemplos

Caracterización de las muestras

10 Las muestras fueron caracterizadas mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

15 Para la caracterización mediante XRD, si era necesario, las muestras se molieron en un mortero de ágata y se prepararon adecuadamente (superficie plana en z0) en un soporte de muestras hecho de PMMA. Entonces se analizaron las muestras en un difractorómetro de rayos X en polvo Bruker-AXS D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania). El soporte de muestras se hizo rotar en el plano z0 a 20 rpm durante la medición. Las condiciones de medición eran como sigue: Radiación: K α del Cu, fuente de 40 kV / 40 mA, ranura de divergencia de 0,6 mm, detector: Vântec-1 anti-dispersión, ranura de 5,59 mm, ranura del detector 10,28 mm, ángulo de partida 2 °, ángulo de finalización 55°, Etapa 0,016° 20. Los datos en bruto fueron evaluados mediante el uso del programa EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania).

25 En las tablas de los siguientes ejemplos se proporcionan los ángulos 2 theta con dos o más decimales. Sin embargo, la precisión real de la medición es menor, y por lo tanto, todos los ángulos 2 theta deberían ser redondeados matemáticamente a un decimal. Por ejemplo, un ángulo 2 theta de 6,562° debe ser redondeado a 6,6°. Además, en todos los casos debe asumirse un error de $\pm 0,2^\circ$. Esto mismo es cierto para el valor de d, que se proporciona en Angstrom y que debería ser redondeado a un decimal y con un error de $\pm 0,2$ Angstrom.

30 Se usó un instrumento Mettler Toledo 822e DSC para registrar las curvas de DSC. Se puso una cantidad de muestra de 1,5 y 2 de mg en la celda del calorímetro y se calentó a entre 30 °C y 300 °C a una velocidad de 10 °C/min y un flujo de nitrógeno de 50 ml/min. Los resultados de los experimentos de DSC se resumen en las tablas 25 - 27.

Ejemplo 1: forma I de clorhidrato de sitagliptina

35 En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 250 ml se disolvió sitagliptina en forma de base libre (8,0 g, 19,65 mmol) en 80 ml de isopropanol. La reacción se agitó en un agitador magnético para dar una solución clara. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 2,4 ml (30 %) gota a gota durante un periodo de 10 minutos y se dejó en agitación a la temperatura ambiente. En los siguientes 15 minutos se observó un precipitado espeso de color blanco. Se añadieron 40 ml adicionales de isopropanol para facilitar la agitación durante 20 minutos adicionales y se filtró y se secó a 60 °C durante 3 h a un vacío de 5 mbar para obtener 8,0 g (92,4 % de rendimiento) de polvo blanco de clorhidrato de sitagliptina. El contenido de disolvente residual era del 2,02 % de isopropanol, determinado mediante GC de espacio de cabeza.
DSC = 109,3 \pm 2 °C y 171,0 \pm 2 °C

Recristalización

45 Para la recristalización, se disolvió una porción del clorhidrato de sitagliptina (7,5 g, polvo blanco) en 50 ml de etanol calentando en un baño de agua a 60 °C durante un periodo de 15 - 20 minutos. La solución clara se mantuvo a la temperatura ambiente durante una noche para que cristalizara. Se observó un grueso agregado de precipitado blanco en el matraz y se filtró con un embudo de Büchner y se secó a 60 °C durante 4 h a un vacío de 5 mbar en un rotavapor para obtener 6,27 g de clorhidrato de sitagliptina.

50 DSC: 95,9 \pm 2 °C; 173,3 °C \pm 2 °C, pureza mediante HPLC = 99,99 %, Rotación óptica específica = -24,44°

55 Las aguas madres de la reacción anterior se mantuvieron durante una noche para producir más sal cristalina. Se filtraron y se secaron de forma similar y produjeron otros 0,574 g.

Tabla 1: datos de XRPD de la forma I del clorhidrato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
6,562	13,45816	89,0
7,542	11,71200	94,4
7,820	11,29617	65,0

ES 2 527 768 T5

7,968	11,08642	46,9
9,521	9,28189	11,0
10,339	8,54899	15,7
12,305	7,18724	24,3
12,639	6,99787	12,3
12,758	6,93313	12,7
13,218	6,69309	28,3
13,698	6,45950	61,1
15,953	5,55095	30,8
16,393	5,40312	36,6
16,624	5,32850	38,4
17,779	4,98491	19,7
18,041	4,91293	51,9
18,653	4,75327	71,0
19,288	4,59803	96,6
19,524	4,54299	50,8
19,857	4,46766	62,2
20,063	4,42211	30,7
20,250	4,38177	30,2
20,457	4,33782	18,8
20,749	4,27748	24,0
22,616	3,92852	37,0
23,414	3,79627	21,1
23,817	3,73300	28,8
24,162	3,68042	19,5
24,419	3,64226	24,7
24,787	3,58903	69,9
25,403	3,50339	100,0
25,579	3,47975	82,2
25,911	3,43582	20,4
26,615	3,34653	22,2
27,052	3,29353	65,6
27,675	3,22071	9,7
28,409	3,13917	27,3
28,977	3,07889	28,6
29,498	3,02567	34,5
29,833	2,99245	13,1
30,616	2,91771	22,0
31,102	2,87318	9,6
31,469	2,84055	17,2

31,635	2,82603	15,9
32,207	2,77712	13,0
32,537	2:74971	15,2
32,903	2,71993	14,3
33,356	2,68406	5,7
34,156	2,62300	8,7
34,849	2,57236	8,9
36,462	2,46220	6,5
37,631	2,38838	8,9

Ejemplo 2: forma II de clorhidrato de sitagliptina

5 Se disolvió clorhidrato de sitagliptina (2,0 g, la forma I del ejemplo 1) en 125 ml de acetato de etilo en un matraz de dos cuellos y se calentó en un baño de aceite que estaba precalentado a 125 °C durante aproximadamente 30 minutos. La solución se volvió clara y el matraz se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Un precipitado de color blanco cristalizó después de 10 minutos. Se añadieron 10 ml de acetato de etilo para ayudar a la filtración y el compuesto se retiró y se secó a 70 °C durante 6 h. Rendimiento = 1,66 g, DSC = 202,3 °C ± 2 °C

10 En el caso de que el producto obtenido sea una mezcla de las dos formas de clorhidrato de sitagliptina, debe ser recristalizado en acetato de etilo.

Tabla 2: datos de XRPD de la forma II del clorhidrato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
6,258	14,11189	12,1
8,923	9,90222	12,7
12,542	7,05174	15,9
13,553	6,52816	100,0
14,607	6,05932	7,5
15,378	5,75731	9,4
16,739	5,29222	8,1
16,942	5,22913	17,9
17,740	4,99577	54,9
17,770	4,98742	53,5
18,252	4,85658	23,1
18,789	4,71902	42,8
19,870	4,46472	7,7
20,777	4,27177	10,3
21,376	4,15352	8,7
21,995	4,03784	15,8
22,483	3,95144	18,2
22,655	3,92172	13,0
23,579	3,77015	29,0
24,409	3,64383	12,7

24,776	3,59058	46,4
24,893	3,57396	67,2
25,189	3,53274	41,0
25,472	3,49402	18,8
25,945	3,43141	16,7
26,031	3,42035	17,6
26,941	3,30681	39,8
27,685	3,21955	12,5
27,810	3,20539	13,0
28,540	3,12510	11,5
29,024	3,07398	14,8
30,276	2,94967	9,3
30,729	2,90724	5,9
31,202	2,86424	10,1
31,597	2,82936	21,5
32,087	2,78720	11,6
34,015	2,63353	6,0
35,284	2,54164	5,5
37,607	2,38985	5,1
38,331	2,34637	5,0
38,826	2,31756	6,9
39,859	2,25985	5,2

Ejemplo 3: procedimiento para la preparación de la forma I de fumarato de sitagliptina

5 Se disolvió sitagliptina en forma de base libre (8,0 g, 19,65 mmol) en 80 ml de acetato de etilo en un matraz de dos cuellos. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante aproximadamente 7 minutos en un baño de agua para obtener una solución clara y se agitó mediante el uso de una pala de teflón / un agitador mecánico a 200 rpm.

10 En otro matraz se disolvió ácido fumárico (2,286 g, 19,65 mmol) en una mezcla de 80,0 ml de acetato de etilo y 60,0 ml de isopropanol, y se calentó sobre el baño de agua a 50 °C durante 5 min para obtener una solución clara. La solución de ácido fumárico se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota a la solución de sitagliptina en forma de base libre durante un periodo de 6 min con una velocidad de agitación de 305 rpm. La temperatura de la reacción se aumentó en 1,2 °C (desde 25,5 hasta 26,7 °C). La solución clara se volvió turbia durante la adición, y durante los siguientes cinco minutos se separó un precipitado grueso. Esto se agitó durante un periodo de 30 minutos y se filtró y se secó a 70 °C / 3 h / vacío de 5 mbar para obtener 9,42 g (91 %) de fumarato de sitagliptina.

15 DSC = 177,0 °C ± 2 °C, pureza total = 99,98 %. Rotación óptica específica = -20,77

Tabla 3: datos de XRPD de la forma I de fumarato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
2,777	31,78772	0,4
3,255	27,12498	5,1
6,954	12,70151	2,5
7,962	11,09588	4,2
10,558	8,37241	11,3

11,459	7,71569	10,7
12,093	7,31258	3,1
13,270	6,66677	32,3
13,884	6,37337	28,6
15,645	5,65970	12,8
16,014	5,52987	18,5
16,917	5,23670	44,1
17,318	5,11643	100,0
17,860	4,96242	23,6
18,307	4,84223	16,7
19,907	4,45641	0,4
21,043	4,21831	23,5
22,467	3,95415	20,6
23,144	3,83994	11,6
24,253	3,66687	65,6
25,033	3,55432	24,9
26,502	3,36051	42,9
27,635	3,22527	16,8
28,194	3,16258	14,3
29,337	3,04192	14,4
30,904	2,89121	9,6
31,932	2,80038	8,6
32,329	2,76691	10,7
32,777	2,73009	6,6
34,209	2,61905	7,2
35,009	2,56099	4,0
35,524	2,52508	3,3
36,840	2,43783	8,1
37,247	2,41211	8,5
37,766	2,38014	5,3

Ejemplo 4: procedimiento para la preparación de la forma II de fumarato de sitagliptina

- 5 Se disolvió fumarato de sitagliptina (1,6 g, forma I derivada de acuerdo con el ejemplo 3) en 35,0 ml de etanol y se agitó sobre un agitador magnético. A los 10 min la solución clara obtenida se volvió turbia y comenzó a cristalizar. La mezcla se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente; se añadieron 20 ml de etanol y se filtró. La torta del filtro se secó a 70 °C durante 4 horas. Rendimiento = 1,547 g. DSC = 188,36 ± 2 °C.

Tabla 4: datos de XRPD de la forma II de fumarato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
6,217	14,20434	38,1
7,109	12,42491	36,4

12,541	7,05265	34,7
12,953	6,82892	23,7
14,355	6,16502	47,5
14,840	5,96468	40,7
15,878	5,57692	81,4
16,914	5,23779	40,7
17,812	4,97558	30,5
18,005	4,92268	27,1
19,103	4,64230	100,0
20,007	4,43442	46,6
20,189	4,39482	43,2
21,402	4,14838	42,4
21,679	4,09614	51,7
21,877	4,05940	55,9
24,000	3,70492	57,6
25,264	3,52236	91,5
26,037	3,41949	62,7
26,472	3,36426	43,2
27,398	3,25271	26,3
28,276	3,15362	17,8
28,699	3,10815	22,0
29,077	3,06857	26,3
29,560	3,01952	29,7
29,848	2,99100	32,2
31,732	2,81764	28,8
33,154	2,69996	16,9

Ejemplo 5: malato de sitagliptina

- 5 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (7,0 g, 17,199 mmol) en 70 ml de acetato de etilo y se calentó a 60 °C en un baño de agua para obtener una solución clara mientras se agitaba con un agitador magnético. En otro matraz se mezclaron ácido L-málico (2,306 g, 17,199 mmol) y 14,0 ml de etanol y se calentaron en el baño de agua a 60 °C durante 2 min para obtener una solución clara. La solución clara de ácido málico se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota a la solución de sitagliptina en forma de base libre durante un periodo de 5 min. La solución clara se pipeteó con una muestra de malato de sitagliptina cristalino derivada de un experimento anterior, y se almacenó para la cristalización. Después de dos días, la sal cristalizada se raspó, se filtró y se secó 70 °C / 3 h / vacío de 5 mbar para obtener 8,7 g de malato de sitagliptina. La DSC muestra los picos a 136,6 ± 2 °C (pico secundario) y a 153,5 ± 2 °C (pico principal).

Purificación

- 15 Se disolvieron 8,50 g de malato de sitagliptina (polvo blanco sólido) en 150 ml de acetato de etilo en un matraz de fondo redondo de dos cuellos. Este matraz se puso en agitación sobre un agitador mecánico y se puso en un baño de aceite que estaba precalentado a 80 °C y se agitó durante una hora con una velocidad de rotación de 313 rpm. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró en un embudo de Büchner y se secó a un vacío de 5 mbar a 60 °C / 3 h /, a 70 °C / 1 h y a 80 °C / 1 h, para obtener 8,25 g de malato de sitagliptina.
- 20 DSC = 154,4 ± 2 °C lo que indica una forma pura del malato de sitagliptina.
HPLC: % del área debida al ácido málico = 2,44 %; % del área debida a la sitagliptina = 97,55 %

Pureza total = 99,99 %

Tabla 5: datos de XRPD del malato de sitagliptina, molido

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
8,38	10,54	9,7
10,07	8,78	5,2
12,44	7,11	22,4
12,96	6,83	10,8
14,13	6,26	16,7
15,08	5,87	17,8
15,86	5,58	100,0
16,84	5,26	43,8
17,01	5,21	41,7
17,95	4,94	61,4
18,30	4,84	19,1
19,38	4,58	37,1
20,27	4,38	22,5
20,54	4,32	26,2
20,96	4,24	22,2
21,21	4,19	8,7
22,50	3,95	27,6
23,23	3,83	61,0
24,06	3,70	13,9
24,25	3,67	8,3
24,93	3,57	25,8
25,29	3,52	49,5
26,08	3,41	35,1
26,36	3,38	14,4
27,19	3,28	11,7
28,52	3,13	21,5
28,91	3,09	25,1
30,17	2,96	11,8
30,41	2,94	8,6
31,55	2,83	6,0
33,36	2,68	5,5
33,84	2,65	11,2

5 Ejemplo 6: forma I de sulfato de sitagliptina

En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (8,0 g, 19,65 mmol) en 50 ml de etanol. La masa de reacción se calentó a 50 °C en un baño de agua durante 5 min para obtener una solución clara y se puso sobre un agitador magnético. En otro matraz se mezcló ácido sulfúrico (98 %, 0,9639 g, 9,828 mmol) y 30,0 ml de etanol para elaborar una solución clara. La solución clara de H₂SO₄ se transfirió a un embudo de goteo y se añadió

ES 2 527 768 T5

gota a gota sobre a una solución de sitagliptina en forma de base libre durante un periodo de 6 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y comenzó a aparecer un precipitado de color blanco que después espesó. La mezcla se dejó en agitación durante otros 30 minutos, se filtró y se secó a 60 °C / 1 h / 5 mbar, a 70 °C / 2 h / 5 mbar y a 80 °C / 3 h a un vacío de 5 mbar, para obtener 8,50 g de sulfato de sitagliptina (94,8 % de rendimiento).

5 HPLC = 100 %; DSC = 148,2 °C ± 2 °C (pico principal) y 197,4 °C ± 2 °C (secundario). El análisis del disolvente residual mostró la presencia de un 3,26 % de etanol, lo que indica que esta forma I de sulfato de sitagliptina es un solvato de etanol.

10 Tabla 6: datos de XRPD de la forma I de sulfato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
4,51	19,58	9,1
5,26	16,80	20,9
5,92	14,92	9,7
7,77	11,37	5,6
11,79	7,50	10,5
12,45	7,10	15,7
13,11	6,75	14,8
13,50	6,55	14,0
14,68	6,03	12,8
15,78	5,61	48,8
16,73	5,30	53,5
17,35	5,11	35,1
18,02	4,92	7,0
18,84	4,71	51,7
19,35	4,58	25,1
20,20	4,39	32,9
21,22	4,18	73,8
21,66	4,10	100,0
22,96	3,87	27,4
24,33	3,66	13,4
25,11	3,54	18,8
25,76	3,46	14,8
26,34	3,38	11,0
27,05	3,29	26,3
27,63	3,23	9,2
29,56	3,02	5,0
30,26	2,95	10,1
30,98	2,88	11,6
31,56	2,83	5,1
34,89	2,57	6,3

Ejemplo 7: forma II de sulfato de sitagliptina

5 Se disolvió sulfato de sitagliptina (0,530 g, derivado del ejemplo 6) en 0,5 ml de agua y la solución se mantuvo en un congelador durante 2 h y después se mantuvo a la temperatura ambiente durante 2 días para su cristalización. El compuesto se secó 60 °C durante 2 h y a 40 °C durante una noche.

Rendimiento = 0,470 g, DSC = 101,1 °C ± 2 °C; 175,9 °C ± 2 °C (principal), 195,9 °C ± 2 °C (secundario). El análisis del disolvente residual mediante una HPLC mostró que este producto no era un solvato.

10

Tabla 7: datos de XRPD de la forma II de sulfato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
5,650	15,62911	97,9
7,315	12,07553	54,1
9,602	9,20380	43,3
12,455	7,10130	42,1
13,455	6,57567	59,5
14,154	6,25214	75,5
14,929	5,92941	55,2
15,070	5,87406	54,4
15,545	5,69583	60,7
15,923	5,56148	62,2
16,505	5,36661	60,0
17,383	5,09744	81,5
18,360	4,82831	82,9
19,167	4,62676	82,5
19,593	4,52724	92,6
20,251	4,38162	81,5
21,047	4,21761	86,4
22,189	4,00308	71,1
22,867	3,88592	100,0
24,319	3,65712	80,6
24,735	3,59654	92,8
28,309	3,15004	53,8
29,679	3,00764	57,9
30,398	2,93815	52,5
39,913	2,25694	31,0

Ejemplo 8: fosfato de sitagliptina

15 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (8,0 g, 19,65 mmol) en 20 ml de etanol y se calentó a 50 °C en un baño de agua durante 5 min para obtener una solución clara. La solución clara se agitó a la temperatura ambiente mediante el uso de un agitador magnético.

20 En otro matraz se mezcló ácido fosfórico (88 %, 1,920 g; 19,591 mmol) con 5,0 ml de etanol para elaborar una solución clara. La solución clara de H₃PO₄ se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota a una solución de sitagliptina en forma de base libre durante un periodo de 10 min. Durante la adición del H₃PO₄ se observó un precipitado espeso, y por lo tanto se añadieron 30 ml adicionales de etanol a la masa de reacción para asegurar una

ES 2 527 768 T5

agitación adecuada. La temperatura de la mezcla de reacción aumentó en 3,0 °C (desde 26,0 hasta 29,0 °C) durante la adición de la solución de H₃PO₄. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se filtró. Los cristales obtenidos se secaron a 60 °C durante 1 h y a 70 °C durante 3 h a un vacío de 5 mbar, para obtener 7,58 g de fosfato de sitagliptina (94,8 %).

5 DSC: 213,7 °C ± 2 °C, HPLC: 99,67 %

Tabla 8: datos de XRPD del fosfato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
3,643	24,23111	3,6
3,966	22,25976	5,2
4,656	18,96408	100,0
11,844	7,46619	4,8
12,339	7,16758	29,2
12,676	6,97766	7,5
13,534	6,53703	16,3
13,934	6,35049	32,2
15,137	5,84832	17,8
17,811	4,97589	7,0
18,313	4,84073	43,3
18,624	4,76060	13,7
19,468	4,55604	7,1
20,053	4,42442	15,6
20,534	4,32185	14,5
21,572	4,11612	6,1
22,042	4,02938	8,4
22,665	3,92014	4,1
23,724	3,74738	31,7
24,347	3,65294	26,4
25,506	3,48946	22,8
26,789	3,32522	27,7
27,122	3,28509	12,9
27,568	3,23300	5,9
28,113	3,17150	4,0
28,654	3,11293	3,4
30,163	2,96046	9,1
30,646	2,91490	4,2
32,729	2,73405	4,9
33,026	2,71009	7,5
33,293	2,68896	5,6

Ejemplo 9: forma I y forma II de succinato de sitagliptina

5 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (10,0 g, 24,570 mmol) en 30 ml de acetato de etilo y se calentó a 70 °C en un baño de agua para obtener una solución clara y se agitó mediante el uso de un agitador magnético. En otro matraz se disolvió ácido succínico (2,9 g, 24,557 mmol) en 16 ml de etanol y se calentó sobre el baño de agua a 50 °C durante 5 min para obtener una solución clara. Esta solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota durante un periodo de 5 min a la solución de sitagliptina en forma de base libre. A la solución clara se añadieron 22,0 ml de n-hexano y la mezcla se almacenó para su cristalización.

10 La primera cosecha fue de 1,95 g; con un pico de la DSC a 126,1 °C ± 2 °C que es característico de la forma I del succinato de sitagliptina.

15 La segunda cosecha produjo 2,46 g. La DSC mostró picos a 122,9 ± 2 °C (principal) y a 135,1 ± 2 °C, lo que indica que la forma I está contaminada con restos de la forma II.

La tercera cosecha produjo 4,90 g con unos picos de DSC a 124,2 ± 2 °C y a 136,3 ± 2 °C en una proporción de 75:25 entre la forma I y la forma II, respectivamente.

20 La cuarta cosecha fue de 0,2 g con un pico de la DSC a 137,0 °C ± 2 °C (forma II de succinato de sitagliptina).

Tabla 9 datos de XRPD de la forma I del succinato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
10,5	8,44	7,7
11,5	7,67	9,4
13,1	6,76	19,2
13,5	6,54	26,4
14,1	6,27	15,7
15,7	5,63	21,7
17,1	5,18	36,8
17,4	5,08	100
17,6	5,04	65,4
18,1	4,90	5,4
18,6	4,78	3,3
20,2	4,40	23,7
20,6	4,30	6,6
21,1	41,98	8
21,8	4,07	9,7
23,0	3,86	9,1
23,8	3,73	18,2
24,4	36,52	41
25,2	3,54	20,4
25,8	3,45	34,3
26,4	3,38	21,6
27,1	3,29	8,7
28,0	3,18	10,8
28,7	3,11	4,7
29,2	3,06	5,4

29,6	3,01	3
30,5	2,93	5,3
31,2	2,87	3,5
31,7	2,82	6,6
33,2	2,70	2,6
34,5	2,60	5,6
35,6	2,52	2,2
36,5	2,46	2,5
37,7	2,38	5,3
38,9	2,32	3,2
39,3	2,29	2,9

Tabla 10 datos de XRPD de la forma II del succinato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
6,173	14,30681	52,2
7,063	12,50599	50,7
9,394	9,40687	32,4
10,832	8,16091	31,2
12,449	7,10466	37,0
12,662	6,98551	42,4
12,872	6,87219	38,7
13,706	6,45584	38,6
14,245	6,21272	48,7
14,506	6,10153	44,7
14,860	5,95664	44,9
15,952	5,55127	77,9
16,318	5,42777	50,9
17,113	5,17725	60,9
17,721	5,00093	55,4
18,164	4,87995	51,4
19,007	4,66553	100,0
20,316	4,36775	62,1
20,590	4,31021	59,1
21,337	4,16095	64,4
21,899	4,05545	78,1
23,271	3,81931	57,5
23,661	3,75723	65,3
24,076	3,69348	80,3
24,571	3,62010	65,4

25,055	3,55133	76,1
25,904	3,43682	59,4
26,172	3,40212	70,9
26,504	3,36026	62,0
26,955	3,30517	51,7
27,580	3,23163	48,7
28,239	3,15768	46,4
28,575	3,12125	45,2
29,316	3,04407	47,7
29,812	2,99452	52,6
30,112	2,96536	47,0
30,701	2,90980	39,0
31,490	2,83874	46,0
32,292	2,76997	38,5
33,126	2,70213	39,4
36,517	2,45861	33,1

Ejemplo 10: forma III del succinato de sitagliptina

- 5 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (4,0 g, 9,828 mmol) en 12,0 ml de acetato de etilo y se calentó a 60 °C en un baño de agua para obtener una solución clara y se agitó mediante el uso de un agitador magnético. En otro matraz se disolvió ácido succínico (1,16 g, 10,0 mmol) en 6 ml de etanol y se calentó sobre el baño de agua a 50 °C durante 5 min para obtener una solución clara. Esta solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota durante un periodo de 5 min a la solución de sitagliptina en forma de base libre. A la solución clara se añadieron 8,8 ml de n-hexano y la mezcla se pipeteó con una sal cristalina de succinato de sitagliptina (derivado del ejemplo 9) y se almacenó para su cristalización. Este precipitado se filtró y se secó a 10 60 °C durante 3 h. Esto produjo 4,9 g de succinato de sitagliptina.

Purificación

- 15 La sal de succinato de sitagliptina de este ejemplo puede ser adicionalmente purificada, si se desea, para eliminar los restos de una impureza de otra forma polimorfa con un pico de la DSC a 133,3 °C ± 2 °C.

- 20 A 4,5 g de la sal de succinato de sitagliptina de este ejemplo se añadieron 50 ml de acetato de etilo y se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h y se filtró y se secó a 60 °C durante 3 h. El rendimiento fue de 4.2 g de succinato de sitagliptina con un pico de la DSC a 167,8 °C ± 2 °C.

Tabla 11 datos de XRPD de la forma III de succinato de sitagliptina todos

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
3,681	23,98247	10,6
4,140	21,32625	11,3
5,953	14,83359	14,8
8,375	10,54906	46,0
8,812	10,02709	8,0
9,431	9,37044	9,3
11,942	7,40512	23,2
13,453	6,57621	18,6

ES 2 527 768 T5

15,216	5,81810	20,9
16,806	5,27119	31,8
17,340	5,10990	63,3
17,814	4,97509	17,0
18,863	4,70068	31,8
19,287	4,59838	22,2
20,484	4,33232	9,0
21,173	4,19271	100,0
21,529	4,12423	24,8
22,749	3,90581	45,7
23,002	3,86332	18,0
24,066	3,69490	13,8
24,704	3,60091	13,2
24,917	3,57065	13,8
25,342	3,51174	22,8
26,089	3,41276	10,0
27,176	3,27873	28,0
27,650	3,22361	7,7
28,406	3,13947	9,0
30,095	2,96704	8,7
30,896	2,89193	15,4
31,209	2,86366	7,7
32,233	2,77495	11,6
32,374	2,76318	11,9
33,272	2,69060	7,7
33,456	2,67625	8,7
34,026	2,63270	9,6
34,488	2,59848	12,5
34,902	2,56859	10,0
35,310	2,53984	8,7
35,617	2,51868	7,7
36,476	2,46127	7,4
36,902	2,43384	8,7
38,244	2,35151	7,1
39,256	2,29316	8,4
39,670	2,27019	6,4
40,412	2,23018	6,4
40,891	2,20515	7,7
41,146	2,19211	7,1

42,112	2,14400	5,8
42,372	2,13146	6,1
44,212	2,04692	6,8
44,468	2,03571	6,1
45,546	1,99002	6,1
46,321	1,95852	5,8
46,424	1,95439	5,8
47,014	1,93126	5,5
47,862	1,89899	5,5
49,030	1,85646	5,1
49,308	1,84662	6,1
51,394	1,77648	4,5

Ejemplo 11: lactato de sitagliptina

- 5 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (10,0 g, 24,57 mmol) en 40 ml de acetato de etilo y se calentó a 50 °C en un baño de agua para obtener una solución clara y se agitó mediante el uso de un agitador magnético. En otro matraz se disolvió ácido L-láctico (88 %, 2,5 g, 24,20 mmol) en 10,0 ml de acetato de etilo para obtener una solución clara. Esta solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota durante un periodo de 5 - 7 min. La solución clara comenzó a volverse turbia en los primeros 10 min y después se volvió un precipitado espeso con un aumento de la temperatura de la mezcla de reacción en 2 °C. Para filtrar este precipitado pueden añadirse 60,0 ml adicionales de acetato de etilo y filtrarse. El secado se realizó a 60 °C durante 1 h y a 80 °C durante 2 h a un vacío de 1 mbar.
- 10 Rendimiento 7,75 g. Pico de DSC a 150,3 °C ± 2 °C. Rotación óptica específica = -25,28°

Tabla 12 datos de XRPD del lactato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
5,985	14,75563	18,9
8,164	10,82121	39,2
9,877	8,94769	2,6
10,603	8,33674	87,1
11,981	7,38084	4,5
12,344	7,16493	2,4
14,880	5,94898	16,5
15,617	5,66955	2,7
16,350	5,41716	8,9
17,123	5,17429	26,2
17,757	4,99104	100,0
19,499	4,54876	12,6
20,225	4,38714	40,5
20,810	4,26501	58,6
21,189	4,18961	58,3
22,374	3,97035	7,3
23,336	3,80877	18,5

24,149	3,68247	16,3
24,926	3,56943	47,3
25,515	3,48833	17,9
26,294	3,38673	16,3
26,761	3,32863	27,0
27,043	3,29456	23,8
27,703	3,21758	15,3
29,956	2,98051	16,1
30,216	2,95546	14,4
32,371	2,76342	9,3
32,929	2,71786	12,4
33,344	2,68501	11,4
34,317	2,61103	7,1
35,052	2,55795	5,2
36,524	2,45820	8,4
41,041	2,19747	2,8
44,071	2,05314	2,7
45,732	1,98237	2,6
47,758	1,90287	3,7
48,273	1,88379	3,9
15,040	5,88579	7,2
16,829	5,26387	17,0
24,671	3,60566	36,6
28,040	3,17966	14,6
39,362	2,28724	10,2
37,964	2,36817	5,6

Ejemplo 12: glicolato de sitagliptina

5 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (7,0 g, 17,99 mmol) en 70 ml de isopropanol y se calentó a 50 °C en un baño de agua para obtener una solución clara y se agitó mediante el uso de un agitador magnético. En otro matraz se disolvió ácido glicólico (1,307 g, 17,99 mmol) en 21,0 ml de isopropanol y se calentó sobre el baño de agua a 50 °C durante 5 min para obtener una solución clara. Esta solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota durante un periodo de 5 - 7 min. La solución clara se volvió turbia en los primeros 10 min y precipitó una masa espesa. Para filtrar este precipitado puede añadirse una cantidad adicional

10 de 50,0 ml de isopropanol. La mezcla se filtró y se secó a 60 °C durante 1 h, a 50 °C durante 6 h y a la temperatura ambiente durante una noche a un vacío de 1 mbar. Rendimiento = 7,019 g. Se observaron unos picos de DSC a 89,1 °C ± 2 °C y a 101,6 °C ± 2 °C. El análisis del disolvente residual mostró la presencia de un 5,93 % de isopropanol, lo que indica que este glicolato de sitagliptina era un solvato de isopropanol.

15

Tabla 13 datos de XRPD del glicolato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
6,0	14,65	12,2
6,5	13,69	37,9

7,3	12,06	100,0
11,8	7,49	16,3
14,9	5,93	20,1
15,5	5,73	10,9
16,0	5,55	6,4
17,0	5,21	16,5
18,1	4,90	17,2
18,8	4,71	7,1
19,5	4,55	21,4
20,1	4,41	22,8
20,4	4,35	27,5
20,7	4,29	11,3
21,1	4,21	10,7
22,2	4,00	14,2
23,9	3,73	8,1
24,5	3,63	6,4
24,9	3,58	10,9
25,1	3,55	10,3
26,1	3,41	22,2

Ejemplo 13: forma I de maleato de sitagliptina

5 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (7,0 g, 17,19 mmol) en 16 ml de etanol y se calentó a 50 °C en un baño de agua para obtener una solución clara y se agitó mediante el uso de un agitador magnético. En otro matraz se disolvió ácido maleico (1,996 g, 17,19 mmol) en 4,0 ml de etanol y se calentó sobre el baño de agua a 50 °C durante 5 min para obtener una solución clara. Esta solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió a gota a gota a la solución de sitagliptina durante un periodo de 5 min con una velocidad de agitación de 305 rpm. La solución clara se mantuvo durante una noche para su cristalización. Opcionalmente, la solución puede sembrarse con cristales de sal de maleato de sitagliptina derivados de un experimento anterior. Al día siguiente el sólido se había separado y se filtró. Pueden usarse 50 ml de diisopropil éter para ayudar en la filtración. La torta del filtro se secó a 50 °C durante 1 h y a 60 °C durante 1 h a un vacío de 5 mbar para obtener 9,00 g de maleato de sitagliptina.

15 Purificación

Se añadieron 160 ml de diisopropil éter a 9 mg de maleato de sitagliptina y la suspensión se agitó vigorosamente durante 24 h a la temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de diisopropil éter y el sólido se filtró y se secó a 60 °C a vacío durante 10 horas.

20 DSC= 92,5 °C ± 2 °C.

El análisis del disolvente residual mostró un 5,76 % de etanol y un 1,07 % de diisopropil éter.

Tabla 14: datos de XRPD de la forma I de maleato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
4,062	21,73683	11,0
5,621	15,71097	100,0
6,841	12,91039	27,6
8,148	10,84267	7,6

ES 2 527 768 T5

8,917	9,90866	8,5
9,597	9,20809	7,1
9,840	8,98160	7,5
11,293	7,82933	34,2
13,810	6,40735	18,7
14,493	6,10664	18,7
16,074	5,50945	9,1
16,494	5,37026	24,0
17,110	5,17809	14,0
17,853	4,96437	52,0
18,406	4,81628	20,4
18,800	4,71630	12,0
19,356	4,58220	32,7
20,847	4,25771	21,5
21,253	4,17725	10,9
21,887	4,05761	10,6
22,775	3,90142	40,3
23,258	3,82150	20,0
23,687	3,75312	14,5
24,903	3,57259	55,3
26,203	3,39822	14,5
26,501	3,36068	10,7
27,130	3,28416	9,3
27,814	3,20496	13,7
28,589	3,11986	10,0
29,043	3,07208	8,9
29,544	3,02113	9,0
30,465	2,93188	10,5
30,955	2,88649	7,0
31,738	2,81705	7,2
32,476	2,75473	8,0
32,769	2,73080	7,1
33,428	2,67845	7,6
34,439	2,60211	8,9
36,100	2,48608	7,8
36,251	2,47603	8,2
37,134	2,41918	7,6
39,489	2,28019	6,3
39,934	2,25577	6,2

Ejemplo 14: preparación de la forma II de maleato de sitagliptina

5 En un matraz de dos cuellos se suspendió maleato de sitagliptina (2,6 g, del ejemplo 13) en 50 ml de acetato de etilo y se agitó sobre un agitador magnético durante 30 min y se dejó reposar durante 1 h. El maleato de sitagliptina precipitó y se filtró. Se añadieron 10 ml de acetato de etilo para ayudar en la filtración y la torta del filtro se secó a 60 °C durante 3 h.

El rendimiento fue de 2,54 g de maleato de sitagliptina con un pico de la DSC a 159,5 °C ± 2 °C.

10

Tabla 15: datos de XRPD de la forma II de maleato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
3,681	23,98380	100,0
6,369	13,86546	14,0
7,366	11,99130	15,8
9,755	9,05949	42,5
11,065	7,98995	8,0
12,788	6,91715	9,0
13,311	6,64645	6,4
14,777	5,99013	5,8
16,118	5,49458	37,6
16,966	5,22174	8,6
17,173	5,15942	7,4
17,960	4,93494	26,5
18,342	4,83298	34,4
18,490	4,79463	17,8
19,241	4,60919	24,2
19,447	4,56088	35,4
19,594	4,52688	18,4
20,184	4,39603	6,2
20,639	4,30013	21,2
21,152	4,19686	9,9
21,476	4,13439	10,0
22,280	3,98694	10,8
22,577	3,93510	20,2
23,182	3,83372	55,5
23,939	3,71425	44,1
24,362	3,65075	19,6
25,104	3,54448	8,9
25,692	3,46460	27,8
25,908	3,43630	39,1
26,777	3,32666	13,4
28,047	3,17889	11,8

28,224	3,15930	11,2
29,148	3,06123	5,8
29,595	3,01601	10,5
30,925	2,88928	8,7
31,122	2,87142	11,4
31,858	2,80676	7,1
32,930	2,71776	7,1
34,332	2,60996	9,4
35,049	2,55821	9,7
35,760	2,50894	8,7
36,247	2,47630	5,9
36,652	2,44989	7,8
36,862	2,43643	8,1
39,276	2,29206	6,9
39,721	2,26740	7,1

Ejemplo 15: citrato de sitagliptina cristalino

5 En un matraz de dos cuellos se disolvieron sitagliptina en forma de base libre (2,0 g, 4,91 mmol) y ácido cítrico (0,944 g 4,91 mmol) en 10 ml de etanol y se calentaron a 80 °C en un baño de agua durante 5 min para obtener una solución clara. La solución se pipeteó con un cristal de citrato de sitagliptina y se mantuvo apartada para su cristalización. Después de tres días se filtró la primera cosecha y las aguas madres se conservaron para una cristalización adicional. Dado que la cristalización era lenta se añadieron 10 ml de acetato de etilo como antisolvente, y se continuó la cristalización.

10 La primera cosecha produjo 1,0 g de citrato de sitagliptina con un pico de citrato en la DSC a 163,1 °C ± 2 °C.

La segunda cosecha produjo 1,6 g. Ambas cosechas tenían una curva de DSC similar.

15

Tabla 16: datos de XRPD del citrato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad en %
2-Theta °	Angstrom	%
5,130	17,21167	8,8
7,304	12,09286	12,9
8,825	10,01219	7,0
9,062	9,75052	19,0
10,314	8,56970	38,5
12,818	6,90076	6,7
14,679	6,02996	8,0
15,145	5,84531	41,5
15,369	5,76065	47,9
16,756	5,28673	48,2
16,984	5,21618	96,6
17,758	4,99063	20,3
18,226	4,86359	100,0

18,526	4,78543	50,6
19,605	4,52453	65,8
20,013	4,43312	39,9
20,256	4,38058	47,4
21,123	4,20270	23,7
22,233	3,99521	49,9
22,990	3,86533	39,6
23,336	3,80882	19,6
23,824	3,73197	10,2
24,692	3,60265	25,2
25,618	3,47449	37,1
26,768	3,32773	39,0
27,298	3,26433	26,4
27,469	3,24439	31,8
29,654	3,01014	41,2
30,351	2,94260	24,7
32,157	2,78136	9,9
32,441	2,75763	13,2
33,029	2,70988	26,8
34,158	2,62283	9,9
36,917	2,43288	8,3
37,260	2,41131	9,2
37,792	2,37855	8,1
38,564	2:33268	9,1
38,744	2,32227	9,9

Ejemplo 16: citrato de sitagliptina amorfo

5 En un matraz de dos cuellos se disolvió sitagliptina en forma de base libre (5,0 g, 12,28 mmol) en 20 ml de acetato de etilo y se calentó a 60 °C para obtener una solución clara. Se añadieron una solución de ácido cítrico anhidro (2,36 g, 12,28 mmol) en 20 ml de acetato de etilo y 6 ml de etanol gota a gota durante un periodo de 5 min. Se observó un espeso precipitado blanco durante la adición. Se añadieron 10 ml de 2-propanol y la masa de reacción se evaporó a sequedad para dar 7,39 g de citrato de sitagliptina. Se confirmó mediante DSC y XRD que la sal es amorfa.

10

Ejemplo 17: forma I de mesilato de sitagliptina y forma II de mesilato de sitagliptina

15 Se disolvió sitagliptina en forma de base libre (6,0 g, 14,742 mmol) en 24 ml de acetato de etilo y se calentó a 65 °C en un baño de agua para obtener una solución clara. Se añadió gota a gota una solución de ácido metansulfónico (1,4167 g, 14,742 mmol) en 3,0 ml de etanol durante un periodo de 5 min. La solución clara se mantuvo durante una noche para su cristalización. Opcionalmente la solución puede sembrarse con sal cristalina de metansulfonato de sitagliptina con objeto de mejorar la cristalización.

20 La primera cosecha cristalizada después de 2 días produjo 2,94 g de la forma I de mesilato de sitagliptina con un pico de la DSC a 125,0 °C ± 2 °C. El contenido de etanol era del 2,97 %, lo que indicaba que la forma I del mesilato de sitagliptina es un solvato de etanol.

Una segunda cosecha produjo otros 0,8 g.

25

ES 2 527 768 T5

Una tercera cosecha produjo 3,16 g de la forma II de mesilato de sitagliptina con un pico de la DSC a 161,8 °C ± 2 °C. De acuerdo con el análisis de disolvente residual de la tercera cosecha, no había etanol presente.

Tabla 17: datos de XRPD de la forma I de mesilato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
5,29	16,68	86,4
6,42	13,76	68,7
6,61	13,36	100,0
6,92	12,76	9,2
7,64	11,56	25,1
9,49	9,31	8,9
11,09	7,97	5,5
11,43	7,74	39,5
12,89	6,86	8,1
14,66	6,04	5,5
15,34	5,77	5,6
15,64	5,66	15,7
16,01	5,53	25,0
16,44	5,39	13,4
17,05	5,20	30,6
17,97	4,93	33,6
18,28	4,85	21,2
19,21	4,62	49,4
19,78	4,49	9,0
20,07	4,42	5,5
21,44	4,14	23,0
21,78	4,08	34,9
22,44	3,96	16,3
22,64	3,92	13,1
23,93	3,72	34,5
24,39	3,65	13,1
25,92	3,43	9,8
26,61	3,35	8,8
26,90	3,31	6,1
28,69	3,11	9,8
29,37	3,04	9,3
29,61	3,01	5,8

Tabla 18: datos de XRPD de la forma II de mesilato de sitagliptina

Ángulo	Valor de d	Intensidad
2-Theta °	Angstrom	%
5,43	16,27	22,2
8,04	11,00	14,5
10,94	8,08	65,4
15,04	5,88	10,6
15,65	5,66	7,0
15,89	5,57	11,6
16,12	5,49	12,2
17,01	5,21	33,5
18,21	4,87	12,3
18,89	4,69	16,6
19,36	4,58	69,9
19,95	4,45	23,4
20,43	4,34	6,0
21,31	4,17	44,7
21,98	4,04	17,8
22,64	3,92	100,0
23,79	3,74	21,9
24,37	3,65	34,8
25,33	3,51	38,2
25,84	3,45	9,6
27,49	3,24	11,0
28,25	3,16	7,2
30,51	2,93	16,1
32,66	2,74	6,2
34,53	2,60	6,5

Caracterización adicional de las sales de sitagliptina**5 Estudios de higroscopicidad**

Las sales de la presente invención y la base libre se estudiaron en tres condiciones de humedad diferentes (humedad relativa del 43 %, humedad relativa del 75 % y humedad relativa del 93 %). Los resultados se resumen en las tablas 19 - 20. La base libre, el fosfato monohidratado, el fosfato, la forma I de fumarato, el malato y el maleato no mostraron demasiados cambios durante los estudios de higroscopicidad, lo que también fue confirmado mediante una DSC de las muestras mantenidas a una humedad relativa del 93 % durante 2 semanas.

El nuevo sulfato de sitagliptina (no solvatado; Tabla 21) mostró un aumento en el contenido de agua correspondiente a la conversión del hemihidrato al dihidrato. La DSC también mostró un aumento en el pico debido a la captación de agua.

Después de dos semanas de almacenamiento a una humedad relativa del 93 % el nuevo citrato de sitagliptina amorfo (cotéjense las tablas 20 y 26) mostró un pico de DSC a $160,7 \pm 2$ °C, que es debido a una inesperada conversión parcial en la respectiva forma cristalina. Este proceso de conversión puede usarse para cristalizar el citrato de sitagliptina amorfo o para aumentar la cristalinidad del citrato de sitagliptina.

Estudios de estabilidad

5 La estabilidad de las sales de sitagliptina de la presente invención y de la base libre se estudió mediante el almacenamiento de las muestras a 60 °C durante 2 y 4 semanas en frascos cerrados, y un almacenamiento a 40 °C y a una humedad relativa (HR) del 75 % en un frasco abierto durante 12 semanas. Las muestras se analizaron mediante una HPLC, y el contenido de sustancias relacionadas, que es debido a la degradación de la sitagliptina, se resume en las tablas 22 - 24.

10 Después del almacenamiento en un frasco cerrado durante dos semanas a 60 °C, se identificaron las siguientes sales como compuestos estables: sales de base libre, de fosfato, de fosfato monohidratado, de la forma I del HCl, de la forma I del fumarato, de sulfato (solvatada), de malato, de sulfato (no solvatada) y de maleato (no solvatada). En estas condiciones se observó degradación en el caso del lactato, del succinato, del glicolato, del citrato y del maleato (solvatado).

15 Después del almacenamiento en un frasco cerrado durante cuatro semanas a 60 °C, se identificaron las siguientes sales como compuestos estables: la base libre, el fosfato, la forma I del HCl, la forma I del fumarato, el sulfato (solvatado) y el malato. El lactato, la forma I del succinato, el glicolato, el citrato (amorfo) y el maleato mostraron una degradación.

20 Después del almacenamiento en un frasco abierto durante doce semanas a 40 °C y a un 75 % de HR se identificaron las siguientes sales como compuestos estables: la base libre, el fosfato, la forma I del HCl y la forma I del fumarato. Únicamente muestra degradación el lactato.

Ejemplo de composiciones farmacéuticas:

25 Las sales cristalinas de la presente invención pueden ser formuladas en un comprimido mediante un proceso de compresión directa. Un comprimido de 50 mg está formado por: 73,58 mg de citrato de sitagliptina, 176 mg de manitol, 5 mg de croscarmelosa de sodio y 6 mg de estearato de magnesio.

30 El principio activo, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa se mezclan en primer lugar, y después la mezcla se lubrica con el estearato de magnesio y se comprime en comprimidos.

Tabla 19: estudios de higroscopicidad

Sustancia	Base	A: fosfato	B: HCl	C: lactato	D: fumarato I	E: sulfato I	F: succinato I
Fórmula molecular	$C_{18}H_{15}F_6N_5O$	Base, H_3PO_4	Base, HCl	$B C_3H_6O_3$	$B, C_4H_4O_4$	$B, 0,5 H_2SO_4$	$B, C_4H_6O_4$
Peso molecular del anhidro	407,31	505,31	443,77	497,39	523,38	456,36	525,4
Peso molecular del hidrato			452,77				
DSC de la muestra inicial, °C	118,34	213,7	95,94, 173,32	150,3	177,0	148,2 (principal), 197,4 (secundario)	126,17
DSC de la muestra higroscópica (93 % de HR, 2 semanas), °C	118,63	212,65	113,58, 172,64	150,56 #	177,99	92,74 129,43 177,99 198,35	63,30 125,12 136,26 #
P. de F., °C	117,6 - 118,6	210 - 212	169 - 171	149 - 150	172 - 173	147,2 - 148,1	
Contenido inicial de agua %	0,19	0,46	1,4	0,51	0,89	0,69	0,90
Higroscopicidad							
2 semanas a un 43 % de HR	0,19	0,41	3,86	0,54	1,058	1,12	1,36
2 semanas a un 75 % de HR	0,22	0,48	4,36	0,5	1,078	1,0	1,78
2 semanas a un 93 % de HR *	0,3	0,82	4,49	28,77 *	1,168	2,81	19,58 **

* Polvo sólido modificado al estado líquido.

DSC de la muestra higroscópica mantenida a un 75 % de HR durante 2 semanas

Tabla 20: estudios de higroscopicidad

Sustancia	G: malato	H: glicolato	I: citrato amorfo	J: mesilato II	K: mesilato I	L: maleato I	M: fosfato
Fórmula molecular	B - C ₄ H ₆ O ₅	B - C ₃ H ₄ O ₃	B - C ₆ H ₈ O ₇	B, CH ₃ SO ₃ H	B, CH ₃ SO ₃ H	B - C ₄ H ₄ O ₄	Base, H ₃ PO ₄ , H ₂ O
Peso molecular del anhidro	541,4	483,36	599,43	503,42	503,42	523,38	505,31
Peso molecular del hidrato							523,31
DSC de la muestra inicial, °C	154,38	89,1 101,6	amorfo	161,8	125,0	92,51	129,9, 212,46
DSC de la muestra higroscópica (93 % de HR, 2 semanas), °C	154,44	68,92 95,72#	160,7	161,48	162,81	163,46	129,05, 212,89
P. de F., °C	151 - 152,3	90 - 92	< 90	156 - 157	121,8 - 124	153 - 154,8	
Contenido inicial de agua %	1,14	1,039	0,82	1,47	0,68	0,59	3,59
Higroscopicidad							
2 semanas a un 43 % de HR	1,44	2,24 ss	1,19	2,58	1,13	-2,34	3,69
2 semanas a un 75 % de HR	1,58	β 4,81	6,46 ss	2,94	0,49	β - 7,36	3,67
2 semanas a un 93 % de HR	1,68	24,85 **	β - 2,46	3,23	0,96	β - 3,70	3,73

* = los datos de higroscopicidad indican el % de contenido en humedad en equilibrio
ss = estado semisólido de muestra
β = muestra sólida modificada en primer lugar a un líquido y después solidificada de nuevo
DSC de la muestra higroscópica mantenida a un 75 % de HR durante 2 semanas

Tabla 21: estudios de higroscopicidad

Sustancia	N: mesilato II	O: sulfato II	P: maleato II	Q: HCl II	R: citrato cristalino	S: succinato III	fumarato II
Fórmula molecular	B, CH ₃ SO ₃ H	B, 0,5 H ₂ SO ₄	B, C ₄ H ₄ O ₄	Base, HCl	B - C ₆ H ₈ O ₇	B, C ₄ H ₆ O ₄	B, C ₄ H ₄ O ₄
Peso molecular del anhidro	503,42	456,36	523,38	443,77	599,43	525,4	523,38
Peso molecular del hidrato							
DSC de la muestra inicial, °C	159,51	101,14 175,9 (principal) 195,9 (secundario)	159,5	202,3	163,1	167,8	188,36
DSC de la muestra higroscópica (93 % de HR, 2 semanas), °C	159,85	91,4 175,1	161,12	82,5 170,6 204,37	164,74	168,60	190,84
P. de F., °C	156 - 157	170 - 173,8	153 - 154,8	203	163,2	167,8	189
Contenido inicial de agua %	2,08	1,88	0,13	0,27	0,47	0,18	0,28
Higroscopicidad							
2 semanas a un 43 % de HR	2,89	2,59	0,016	0,32	0,82	0,20	0,23
2 semanas a un 75 % de HR	3,37	7,1	- 0,044	0,44	0,29	0,24	0,30
2 semanas a un 93 % de HR	4,04	7,33	- 0,071	0,83	0,42	0,67	0,22

ES 2 527 768 T5

Tabla 22: estudios de estabilidad

Sustancia	Base	A: fosfato	B: HCl I	C: lactato	D: fumarato I	E: sulfato I	F: succinato I
Estabilidad							
Sustancias iniciales relacionadas %	0,36	0,39	0,04	0,16	0	0,08	0,14
2 semanas a 60 °C cerrado	0,37	0,50	0,01	0,43	0,01	0,08	0,30
2 semanas a 40 °C / 75 % de HR abierto	0,27	0,21	0,05	0,34	0,01	0,10	0,13
4 semanas a 40 °C / 75 % de HR cerrado	0,46	0,31	0,01	0,28	0,07	0,02	0,29
4 semanas a 40 °C / 75 % de HR abierto	0,39	0,16	0,01	0,33	0,06	0,06	0,25
4 semanas a 60 °C en frasco cerrado	0,46	0,38	0,01	0,49	0,03	0,02	0,58
12 semanas a 40 °C / 75 % RH en frasco abierto	0,39	0,37	0,15	0,59	0,11	0,08	0,16
12 semanas a 40 °C / 75 % de HR en frasco cerrado	0,52	0,57	0,14	0,56	0,13	0,03	0,23

Tabla 23: estudios de estabilidad

Sustancia	G: malato	H: glicolato	I: citrato amorfo	L: maleato I	M: fosfato H2O
Estabilidad					
Sustancias iniciales relacionadas %	0,01	0,05	0,66	0,22	0,08
2 semanas a 60 °C cerrado	0,05	1,81	4,09	1,36	0,12
2 semanas a 40 °C / 75 % de HR abierto	0,06	0,24	1,52	0,32	0,10
4 semanas a 40 °C / 75 % de HR cerrado	0,10	0,49	2,68	0,49	0,08
4 semanas a 40 °C / 75 % de HR abierto	0,08	0,61	2,38	0,79	0,09
4 semanas a 60 °C en frasco cerrado	0,09	4,06	17,71	1,21	0,06
12 semanas a 40 °C / 75 % RH en frasco abierto	0,09	0,99	3,86	2,05	0,12
12 semanas a 40 °C / 75 % de HR en frasco cerrado	0,08	1,09	5,92	1,65	0,09

Tabla 24: estudios de estabilidad

Sustancia	N: mesilato II	O: sulfato II	P: maleato II	Q: HCl II	R: citrato cristalino	S: Succinato III	Fumarato II
Estabilidad							
Sustancias iniciales relacionadas %	0,11	0,20	0,12	0,20	0,14	0,29	0,02
2 semanas a 60 °C cerrado	0,16	0,20	0,21	0,23	0,27	0,38	0,10
2 semanas a 40 °C / 75 % de HR abierto	0,16	0,23	0,20	0,36	0,18	0,31	0,08
4 semanas a 40 °C / 75 % de HR cerrado	0,08	0,24	0,15	0,30	0,20	0,32	0,15
4 semanas a 40 °C / 75 % de HR abierto	0,08	0,36	0,15	0,53	0,21	0,35	0,14
4 semanas a 60 °C en frasco cerrado	0,12	0,31	0,24	0,30	0,40	0,44	0,27
12 semanas a 40 °C / 75 % RH en frasco abierto	0,11	0,46	0,29	0,44	0,52	0,45	0,14
12 semanas a 40 °C / 75 % de HR en frasco cerrado	0,07	0,25	0,12	0,34	0,37	0,38	0,10

Tabla 25: caracterización mediante DSC

Sustancia	Base	A: fosfato	B: HCl I	C: lactato	D: fumarato I	E: sulfato I	F: succinato I
Código	006/014	006/054	006/056	006/058	006/076	006/122	006/166-1
Fórmula molecular	$C_{16}H_{15}F_5N_5O$	Base, H_3PO_4	Base, HCl	$B_3C_3H_6O_3$	$B_2C_4H_4O_4$	$B_2O,5H_2SO_4$	$B_2C_4H_6O_4$
Peso molecular del anhidro	407,31	505,31	443,77	497,39	523,38	456,36	525,4
Peso molecular del hidrato			452,77				
P. de F., °C	117,6 - 118,6	210 - 212	169 - 171	149 - 150	172 - 173	147,2 - 148,1	119 - 120,6
DSC de la muestra inicial							
Temperatura inicial °C	115,81	209,56	74,78	147,81	174,52	168	118,17
Temperatura final °C	120,80	215,81	100,92	153,13	178,76	173,8	131,73
Temperatura pico °C	118,34	213,69	95,94	150,34	177,03	171,4	126,17
Entalpia J/g	-89,60	-147,54	-20,31	-82,05	-78,52	-0,54	-57,58
DSC de las muestras mantenidas a un 93 % de HR durante 2 semanas			#	#			
Temperatura inicial °C	116,10	208,43	88,44	148,68	175,92	120,09	118,8
Temperatura final °C	120,88	215,20	117,30	152,04	180,04	134,34	129,4
Temperatura pico °C	118,63	212,65	113,58	150,56	177,99	129,4	125,1
Entalpia J/g	-94,78	-102,66	-63,70	-81,95	-84,18	-15,7	-64,9
						-37,86	-7,17
						72,62	196,7
						99,05	200,0
						92,7	198,4
						-65,9	-7,17

Tabla 26: caracterización mediante DSC

Sustancia	G: malato	H: glicolato	I: citrato amorfo	J: mesilato II	K: mesilato I	L: maleato I	M: fosfato
Código	007.024	007/22A	006/180	007/004-I	007/004-I 11	007/048	ST07122003-02
Fórmula molecular	B-C ₄ H ₆ O ₅	B, G ₂ H ₄ O ₃	B-C ₆ H ₈ O ₇	B, CH ₃ SO ₃ H	B, CH ₃ SO ₃ H	B, C ₄ H ₄ O ₄	Base, H ₃ PO ₄ , H ₂ O
Peso molecular del anhidro	541,4	483,36	599,43	503,42	503,42	523,38	505,31
Peso molecular del hidrato							523,31
P. de F., °C	151 - 152,3	90 - 92	< 90	157,8 - 158,9	121,8 - 124	90 - 91 (incompleto)	
DSC de la muestra inicial							
Temperatura inicial °C	151,32	93,99	amorfo	154,29	115,14	85,81	116,12
Temperatura final °C	157,05	105,79		165,73	134,14	96,77	136,19
Temperatura pico °C	154,38	101,62		161,84	125,04	92,51	129,87
Entalpia J/g	-82,61	-15,70		-54,19	-40,15	-69,71	-102,12
DSC de las muestras mantenidas a un 93 % de HR durante 2 semanas		#					
Temperatura inicial °C	151,67	48,5	152,60	153,93	153,91	157,68	116,31
Temperatura final °C	157,19	80,15	165,88	165,66	168,45	166,73	135,15
Temperatura pico °C	154,44	68,92	160,70	161,48	162,81	163,46	129,05
Entalpia J/g	-87,41	-37,8	-53,67	-51,74	-51,53	-36,98	-102,62
# DSC de la muestra mantenida a un 75 % de HR durante 2 semanas							-101,76

Tabla 27: caracterización mediante DSC

Sustancia	N: mesilato	O: sulfato	P: maleato	Q: HCl II	R: citrato cristalino	S: succinato III	Fumarato II
Código	010/040	007/106	010/046	010/060	010/050	007/070	006/092
Fórmula molecular	B, CH ₃ SO ₃ H	B, 0,5 H ₂ SO ₄	B, C ₄ H ₄ O ₄	Base, HCl	B - C ₆ H ₈ O ₇	B, C ₄ H ₆ O ₄	B, C ₄ H ₄ O ₄
Peso molecular del anhidro	503,42	456,36	523,38	443,77	599,43	525,4	523,38
Peso molecular del hidrato							
P. de F., °C	156 - 157	170 - 173,8	153 - 154,8	203	163,2	167,8	189
DSC de la muestra inicial	152,78	68,30	152,22	195,81	157,34	165,93	185,06
Temperatura inicial °C		194,61					
Temperatura final °C	162,52	115,57	163,02	205,28	165,81	169,74	190,73
Temperatura pico °C	159,51	101,14	159,45	202,30	163,12	167,77	188,36
Entalpía J/g	-49,49	-7,87	-70,10	-77,99	-54,38	-102,96	-58,91
DSC de las muestras mantenidas a un 93 % de HR durante 2 semanas							
Temperatura inicial °C	153,83	74,40	152,88	77,18	160,02	166,93	187,50
Temperatura final °C	163,16	96,20	164,17	89,48	167,10	170,43	192,90
Temperatura pico °C	159,85	91,39	161,12	82,48	164,74	168,60	190,84
Entalpía J/g	-49,15	-35,13	-76,55	-0,61	-67,15	-83,49	-91,17

ES 2 527 768 T5

Tabla 28: resultados de disolución de las sales (realizado en 1 cápsula cada vez)

	Fosfato H ₂ O Ref.	HCl II	Fumarato I	Fumarato II	Citrato	Malato
	ST07122003-02	010/60	006/76	006/82	010/050	007/24
Solución en cápsula en tampón a pH 6,8 a 50 rpm a los 10 min (% de liberación en forma de la base libre)	86,65	90,13	90,34	94,55	62,4	84,72
Solución en cápsula en tampón a pH 6,8 a 50 rpm a los 30 min (% de liberación en forma de la base libre)	91,12	91,21	91,76	97,79	89,47	90,94
Solución en cápsula en medio acuoso a 50 rpm a los 10 min (% de liberación en forma de la base libre)	46,63				75,89	90,22
Solución en cápsula en medio acuoso a 50 rpm a los 30 min (% de liberación en forma de la base libre)	96,30				94,23	98,89
Solución en cápsula en medio de tampón de fosfato a pH 7,4 a 50 rpm a los 10 min (% de liberación en forma de la base libre)	80,81	93,63		99,51		
Solución en cápsula en medio de tampón de fosfato a pH 7,4 a 50 rpm a los 30 min (% de liberación en forma de la base libre)	99,18	99,67		> 100		
Solución en cápsula en medio de tampón de acetato a pH 4,5 a 50 rpm a los 10 min (% de liberación en forma de la base libre)	48,08	93,89		98,99		
Solución en cápsula en medio de tampón de acetato a pH 4,5 a 50 rpm a los 30 min (% de liberación en forma de la base libre)	98,48	100		> 100		

Tabla 29: evaluación de las diferentes sales de sitagliptina para su procesabilidad

	D: fumarato I	P: maleato II	S: succinato III	G: malato	O: sulfato II	R: citrato cristalino	M: fosfato
Aspecto	Polvo de color blanco a blanquecino con partículas gruesas y duras en su interior, ide carácter electrostático!	Polvo de color blanco a blanquecino con partículas gruesas y duras en su interior, ide carácter electrostático!	Polvo de color blanco a blanquecino sin partículas gruesas. Se adhiere a un cilindro de vidrio.	Polvo de color blanco a blanquecino con muchas partículas gruesas que son fáciles de aplastar.	Polvo de color blanco a blanquecino con grandes partículas gruesas y duras.	Polvo de color blanco a blanquecino con pequeñas partículas heterogéneas que son fáciles de aplastar.	Polvo de color blanco a blanquecino, pocos polvo fino, pocos aglomerados.
Volumen aparente							
V_0 [ml]	64	70	60	52	40	30	190
V_{10} [ml]	62	70	58	50	40	30	185
V_{500} [ml]	58	62	50	46	38	26	175
V_{1250} [ml]	57	60	48	46	38	26	174
Densidad al verter, m/V₀ [g/ml]	0,363	0,200	0,370	0,400	0,483	0,253	0,52
Densidad al golpear, m/V₁₂₅₀ [g/ml]	0,407	0,233	0,463	0,452	0,508	0,292	0,57
Tendencia a adherirse	Baja, graso	Baja, graso	Alta	Baja	Muy baja	Muy baja	Ninguna
Fluidez	Buena	Ok	Buena	Ok	Buena	Buena	Buena

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sal cristalina de sitagliptina con ácido málico que tiene en el patrón de XRPD (determinado usando radiación K α del Cu) unos picos característicos en los ángulos 2 theta de $15,9 \pm 0,2^\circ$, de $18,0 \pm 2^\circ$ y de $23,2 \pm 0,2^\circ$.
2. La sal cristalina de sitagliptina de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de XRPD según se describe en la Figura 5.
- 10 3. Proceso para la preparación de una sal cristalina de sitagliptina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende las etapas de
- 15 a. disolver o suspender sitagliptina en un disolvente adecuado,
 - b. añadir ácido málico a la solución o la suspensión,
 - c. inducir la cristalización de la sal, y
 - d. recuperar la sal cristalina.
- 20 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente se elige de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, acetato de etilo y cualquier mezcla de los mismos.
5. Uso de una sal cristalina de sitagliptina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de una composición farmacéutica.
- 25 6. Composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de sitagliptina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende adicionalmente un segundo ingrediente farmacéutico activo.
- 30 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el segundo ingrediente farmacéutico activo es una biguanida o una metformina, preferiblemente clorhidrato de metformina.
- 35 9. Sal cristalina de sitagliptina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus no dependiente de insulina, de la obesidad, de la resistencia a la insulina, del síndrome X y de la diabetes de tipo 2.

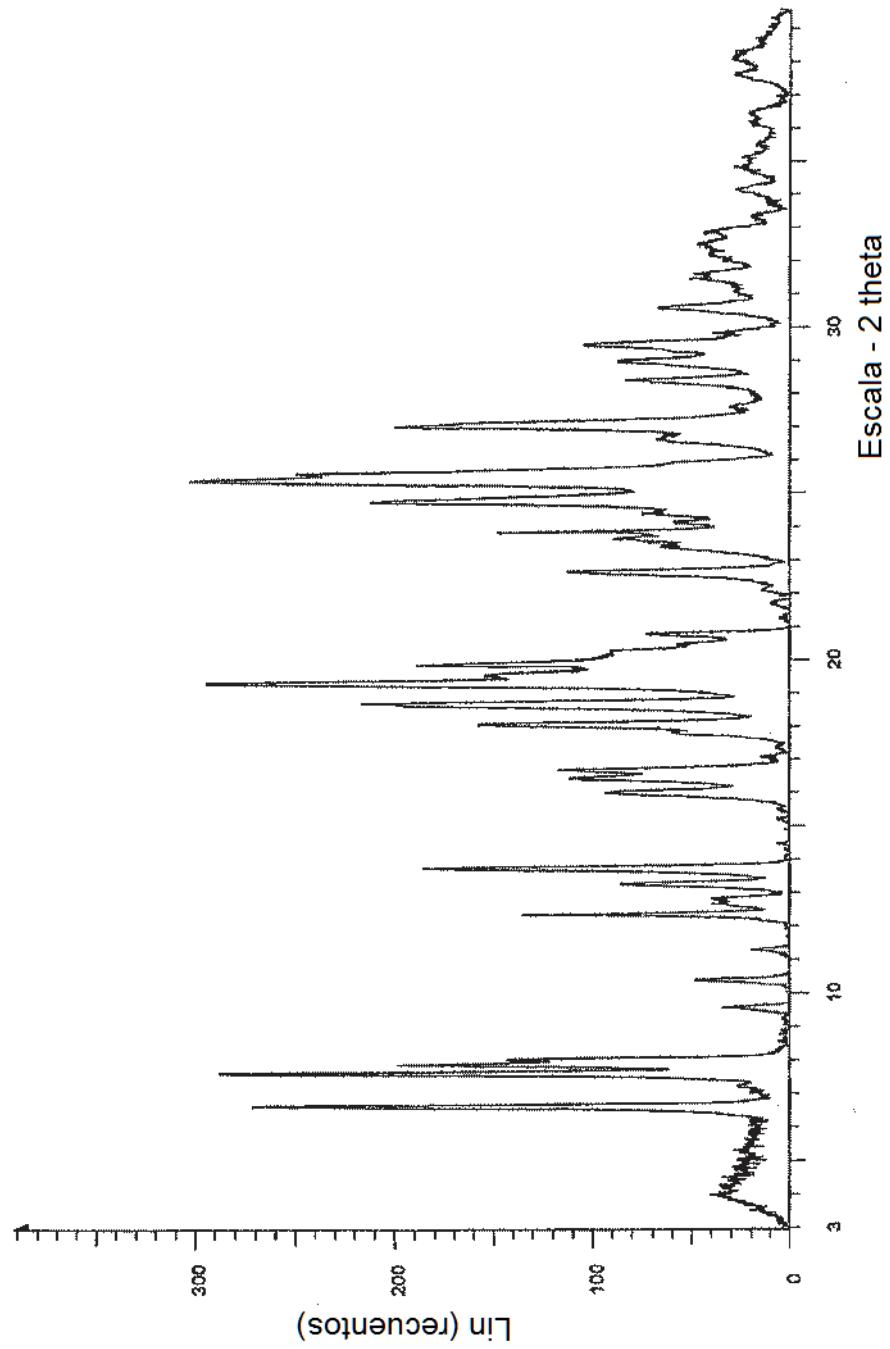


Fig. 1 Patrón de XRPD de la forma I de la sitagliptina HCl.

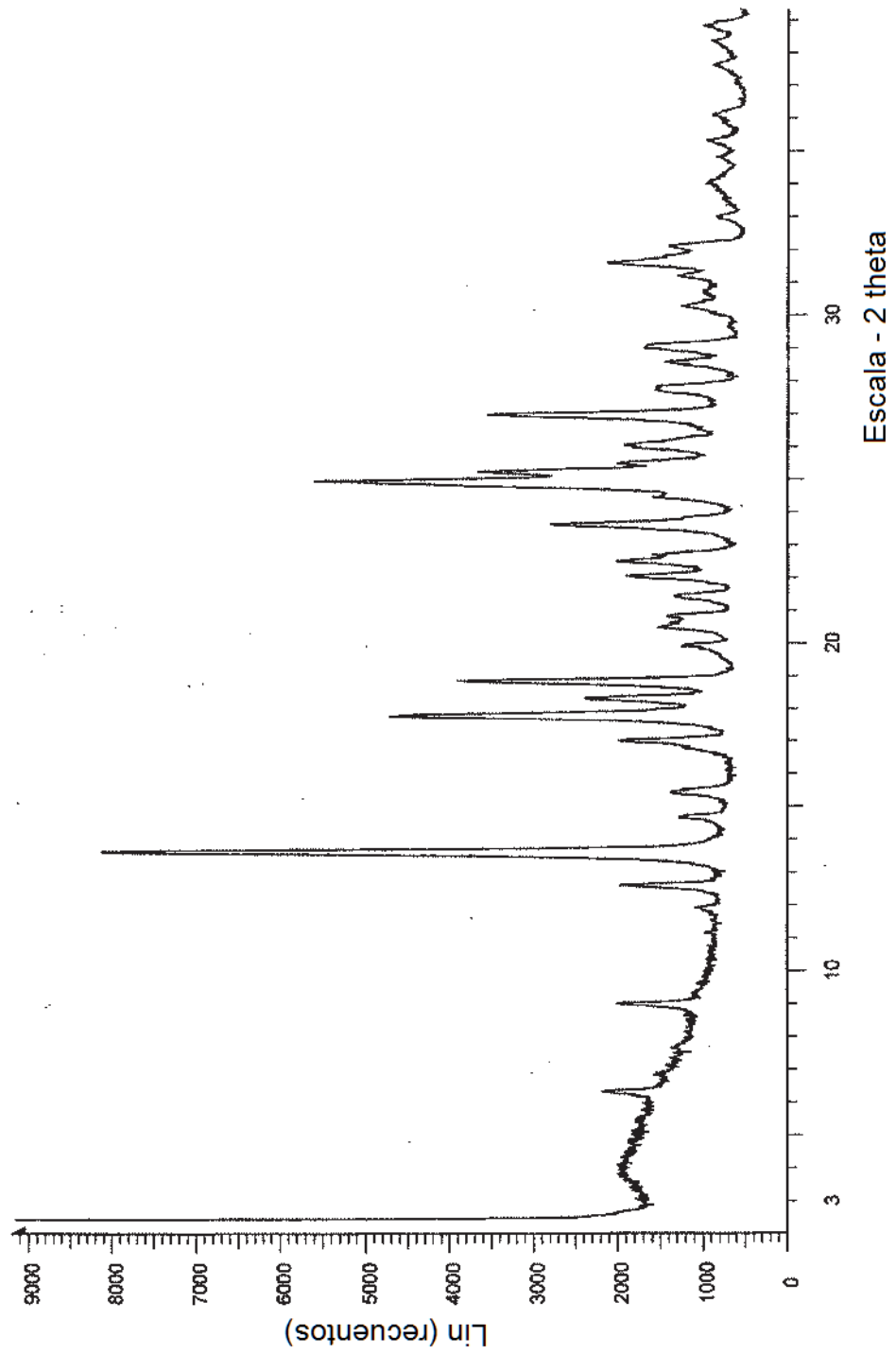


Fig. 2 Patrón de XRPD de la forma II de la sitagliptina HCl.

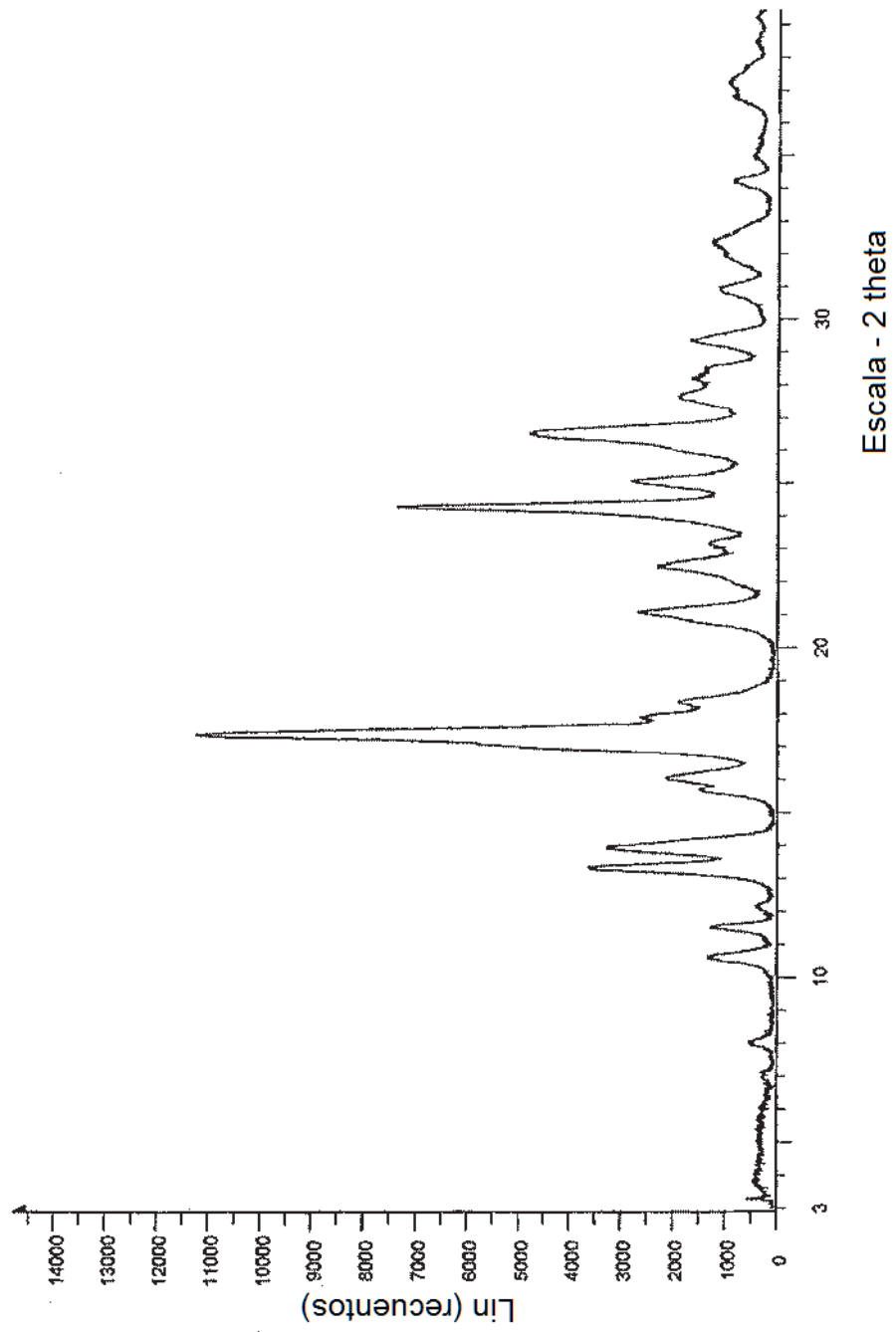


Fig. 3 Patrón de XRPD de la forma I del fumarato de sitagliptina.

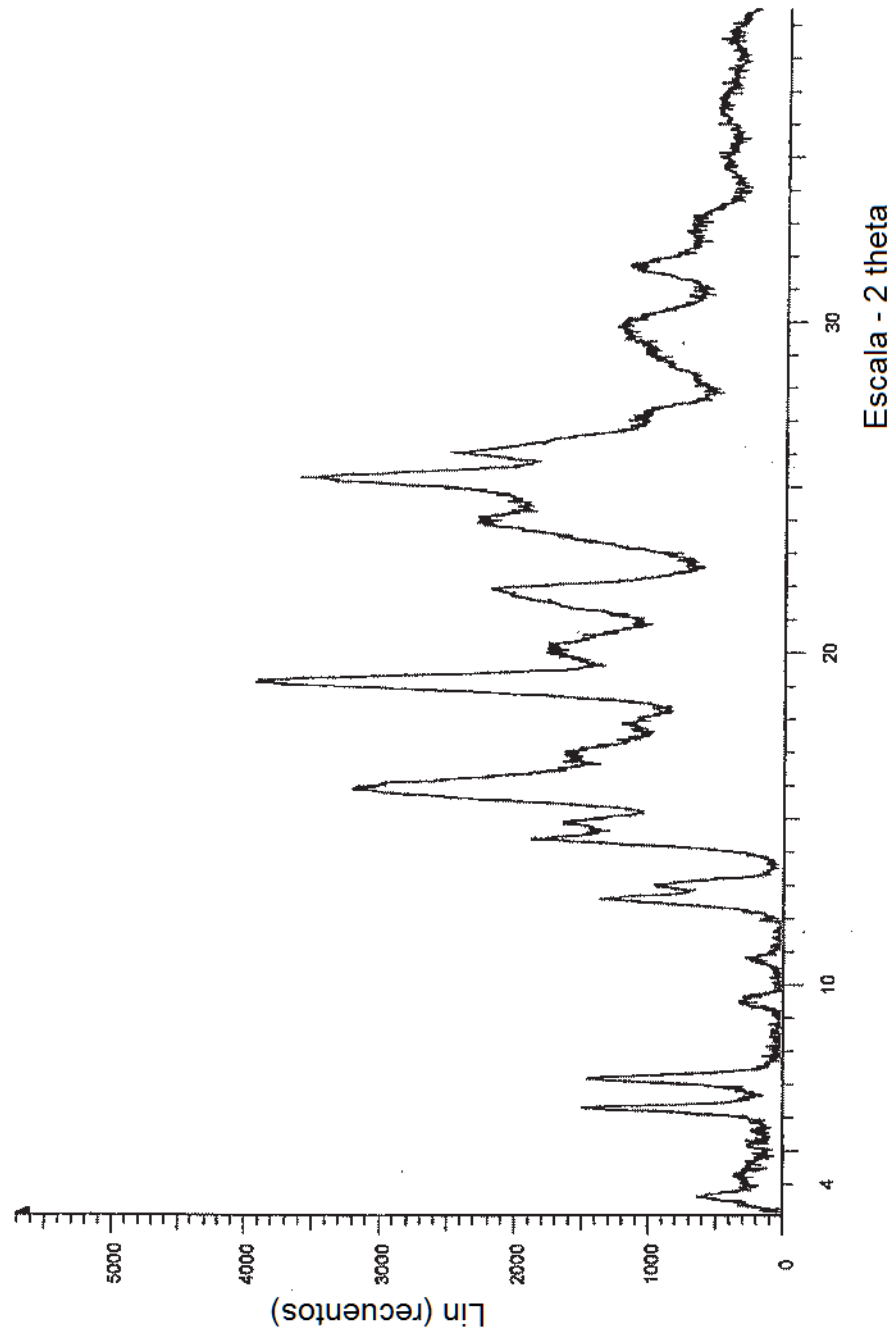


Fig. 4 Patrón de XRPD de la forma II del fumarato de sitagliptina.

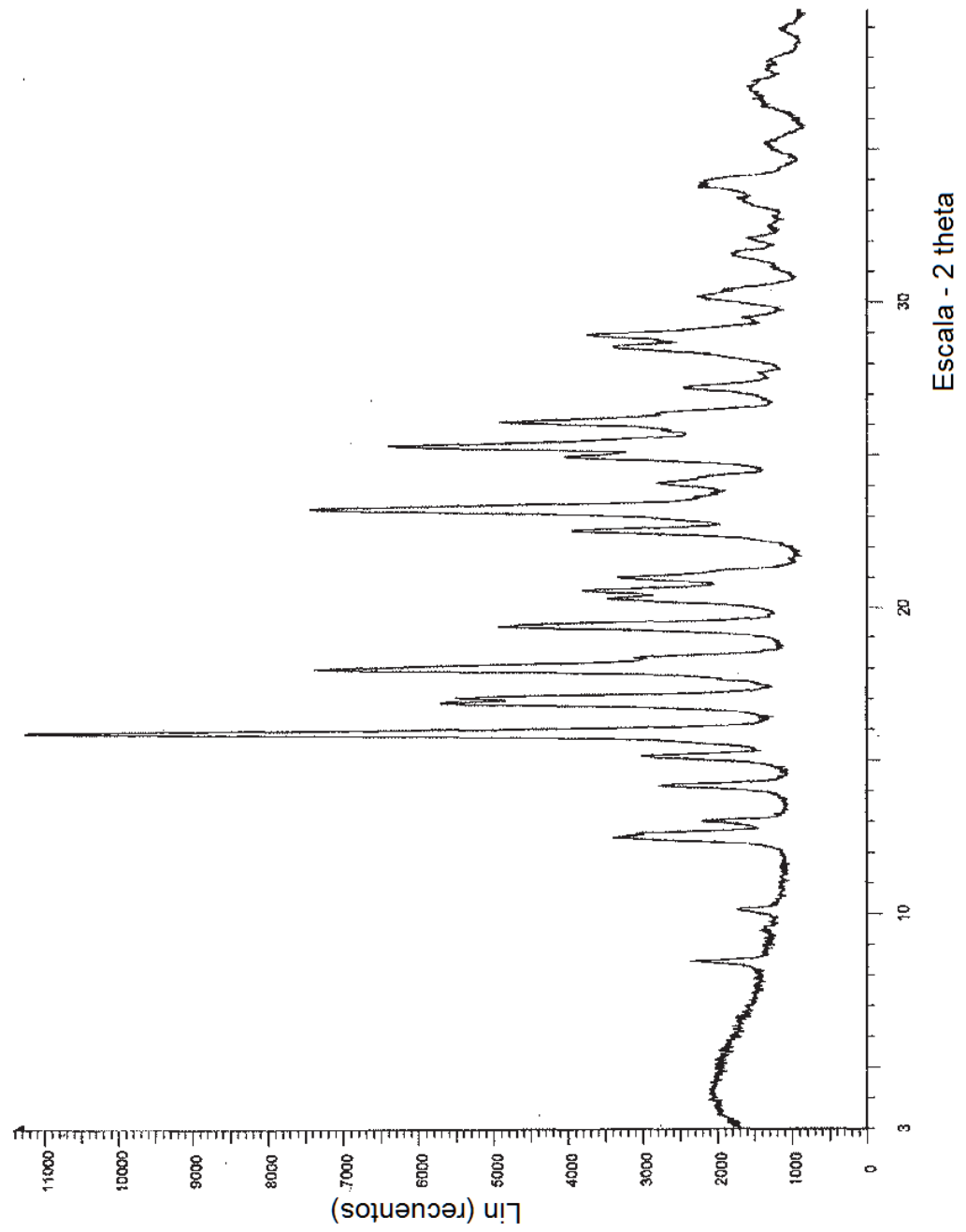


Fig. 5 Patrón de XRPD del malato de sitagliptina.

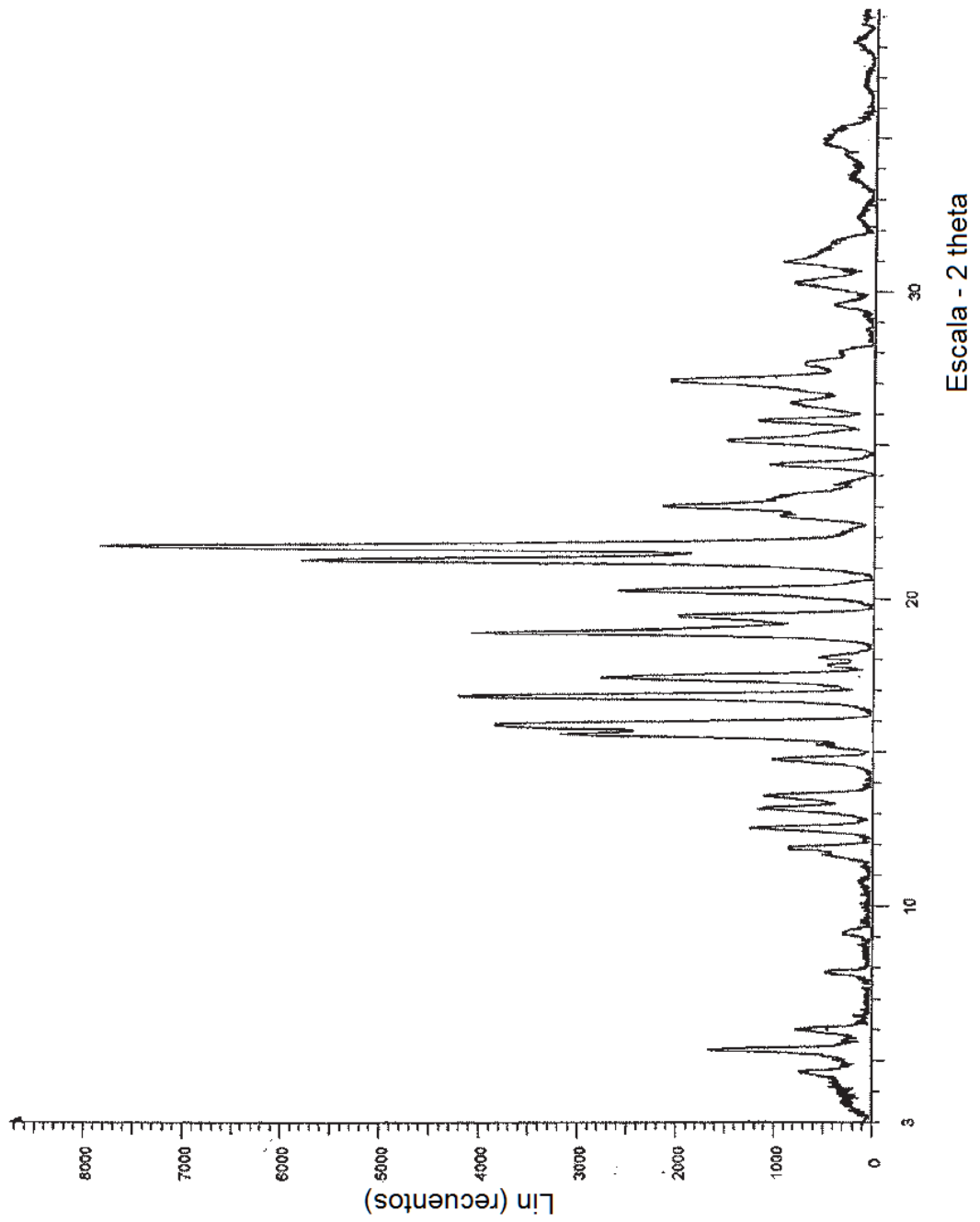


Fig. 6 Patrón de XRPD de la forma I del sulfato de sitagliptina.

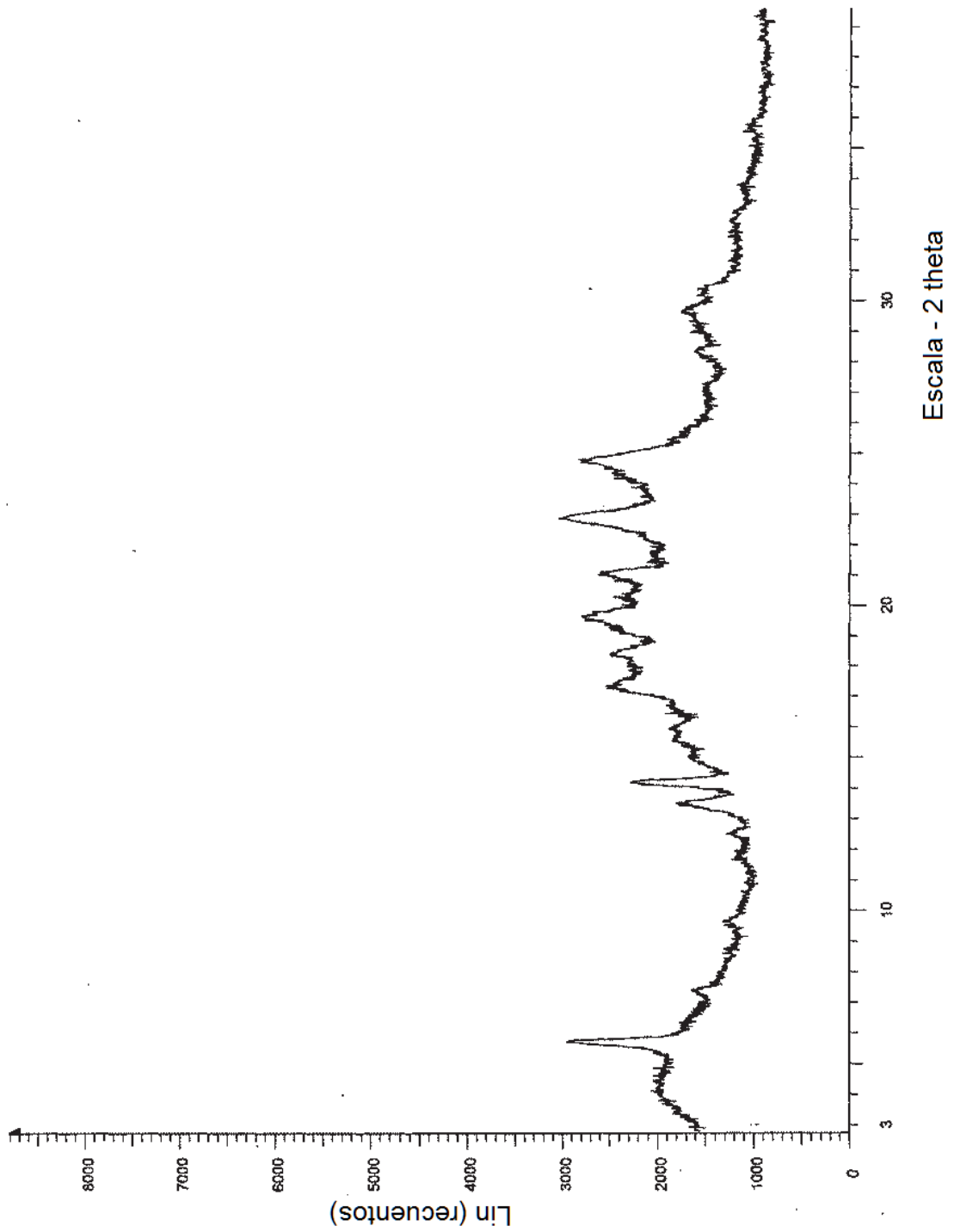


Fig. 7 Patrón de XRPD de la forma II del sulfato de sitagliptina.

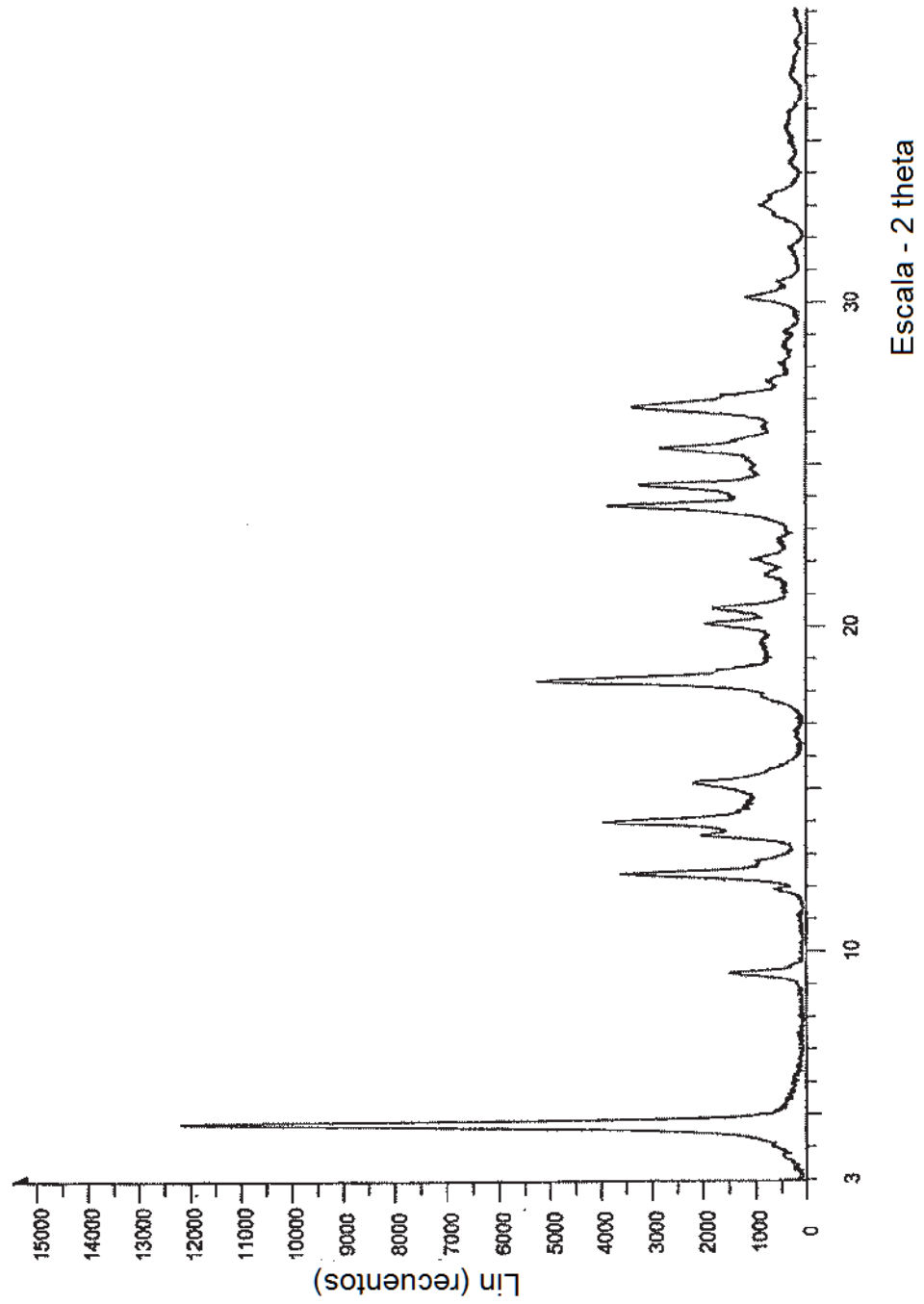


Fig. 8 Patrón de XRPD del fosfato de sitagliptina.

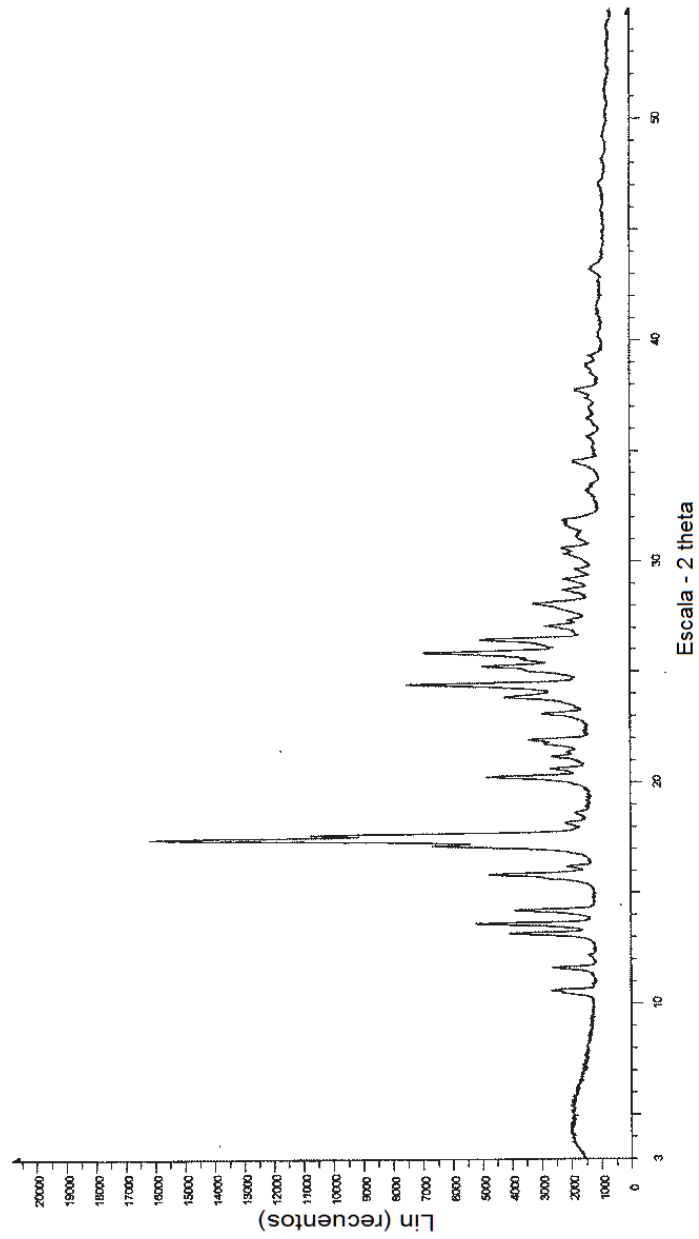


Fig. 9 Patrón de XRPD de la forma I del succinato de sitagliptina.

❏ Succinato de sitagliptin 006/152 molido - Archivo: 08010701_2.raw - Tipo: 2Th/Th lotted - Inicio 2.000 ° - Fin: 55.007° - Etapa: 0,016° - Tiempo de etapa: 74,8 s - Temp.: 25 °C (Amb.) - Tiempo iniciado: 13 s - 2-Theta: 2.000 ° - Operaciones: Importar

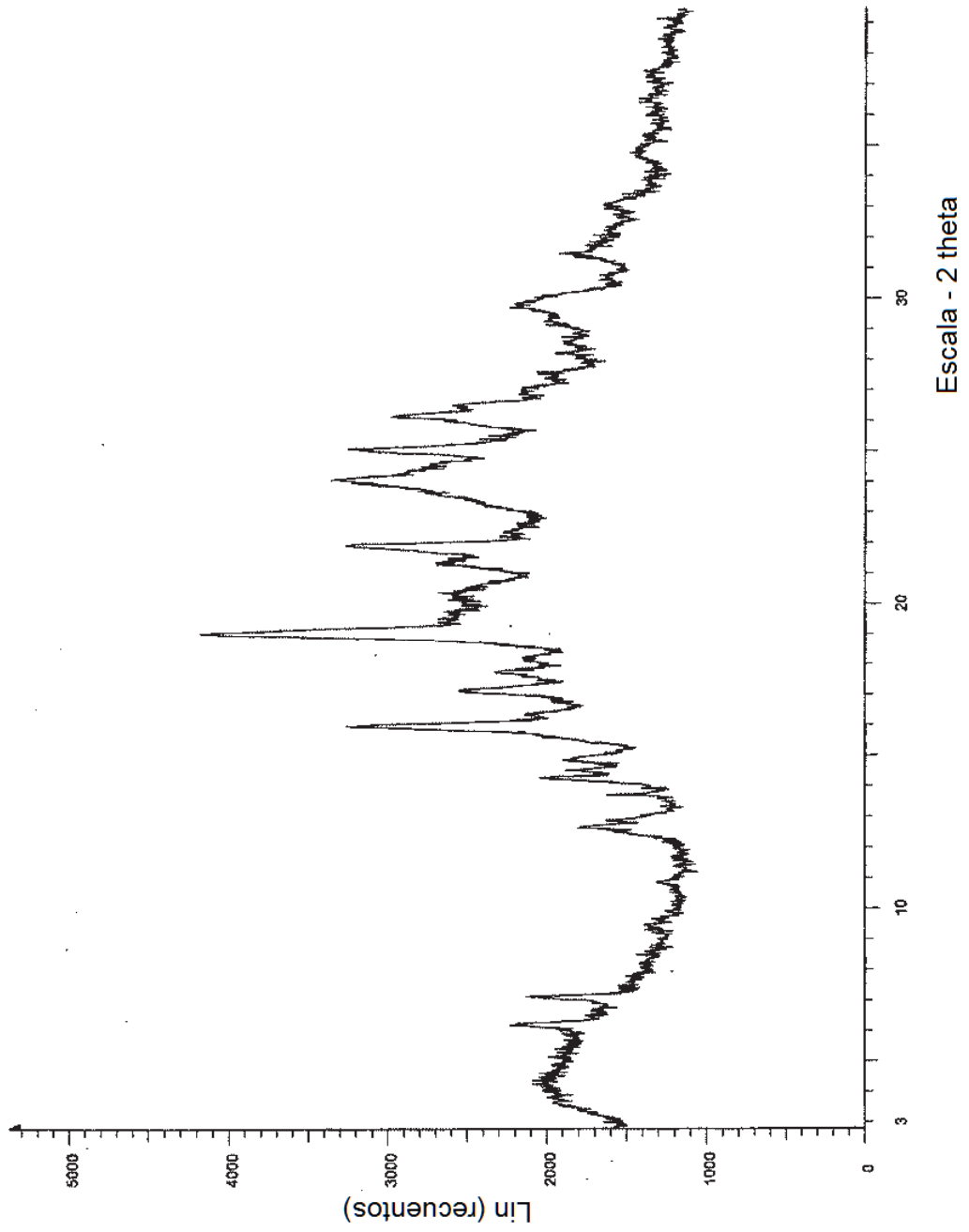


Fig. 10 Patrón de XRPD de la forma II del succinato de sitagliptina.

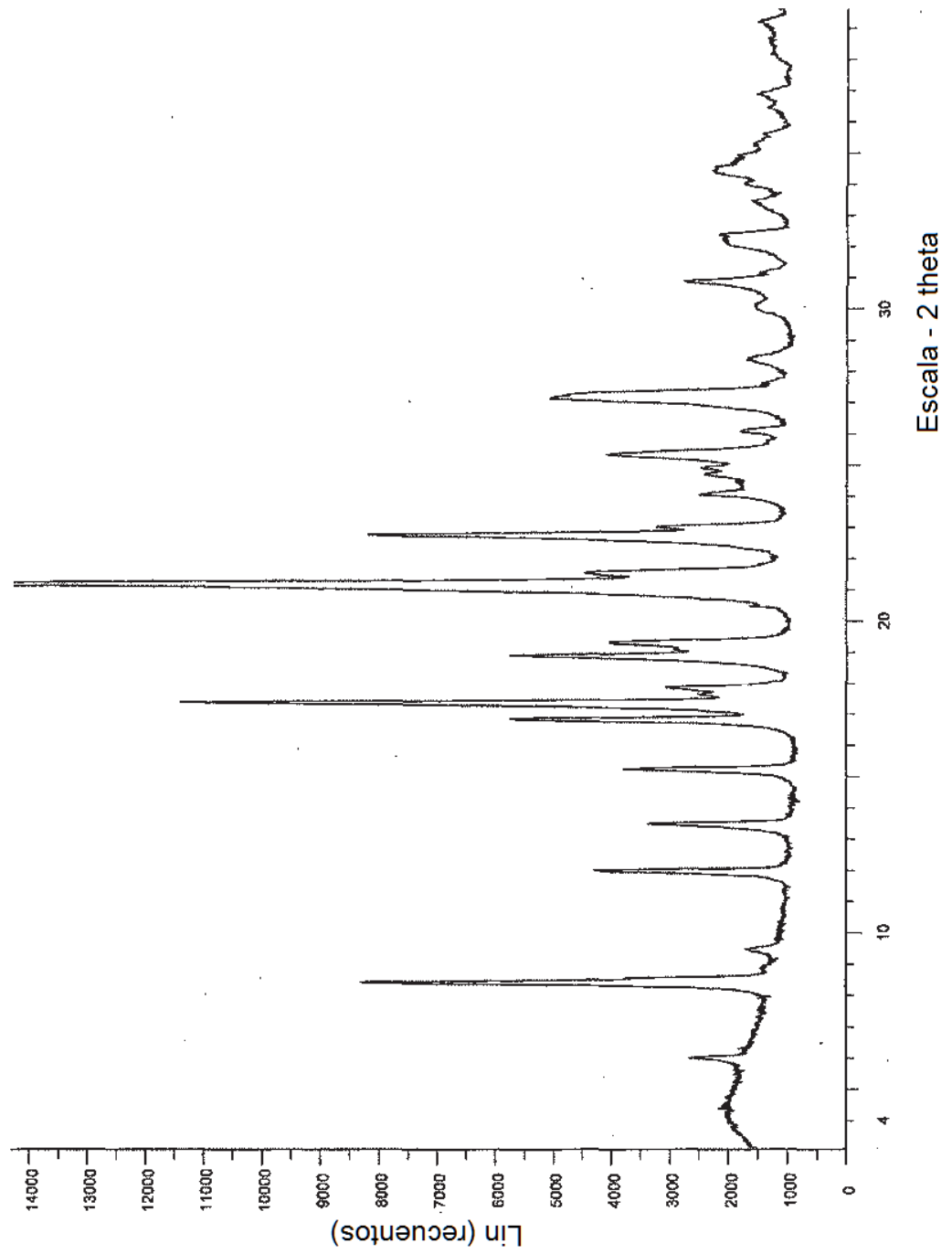


Fig. 11 Patrón de XRPD de la forma III del succinato de sitagliptina.

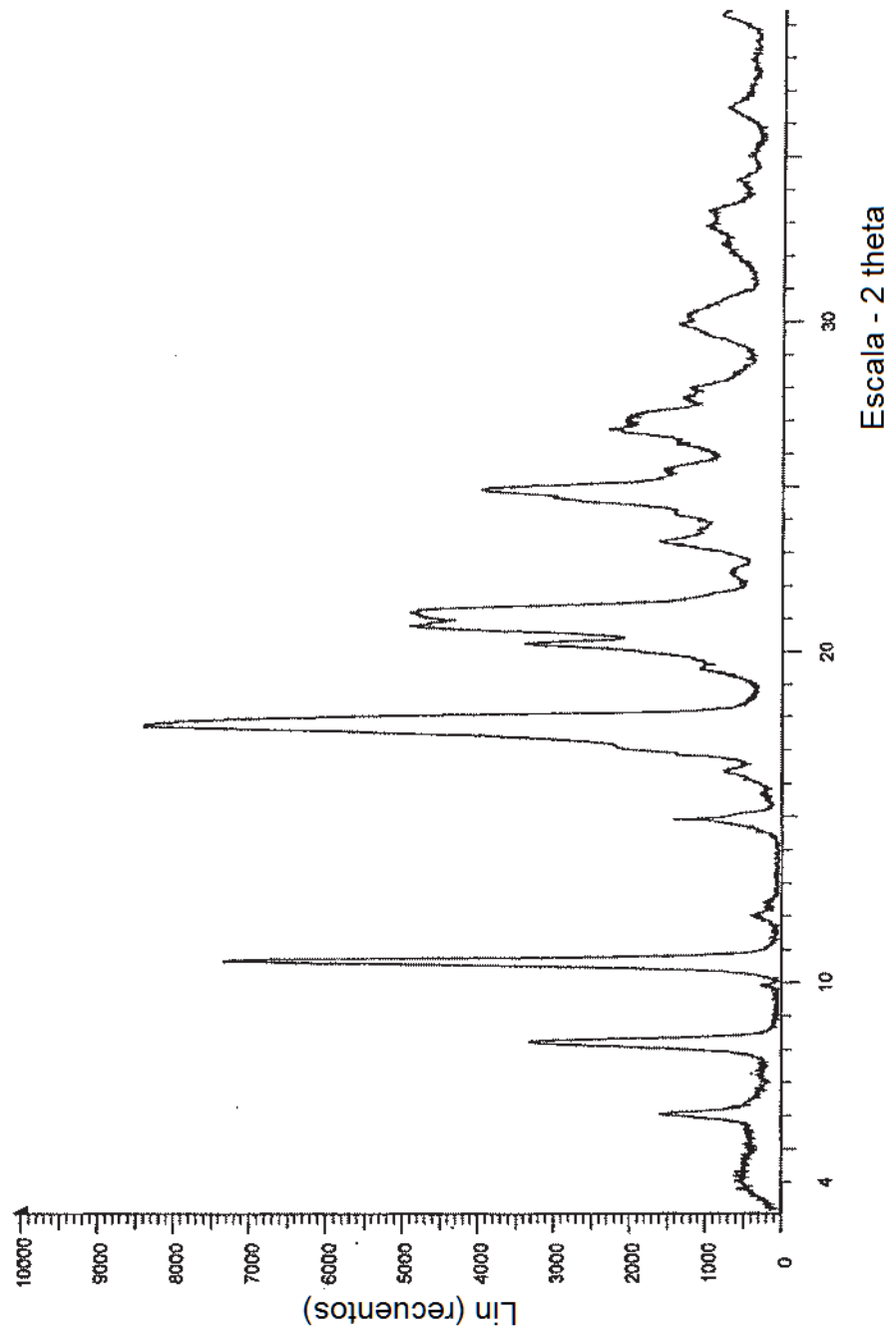


Fig. 12 Patrón de XRPD del lactato de sitagliptina.

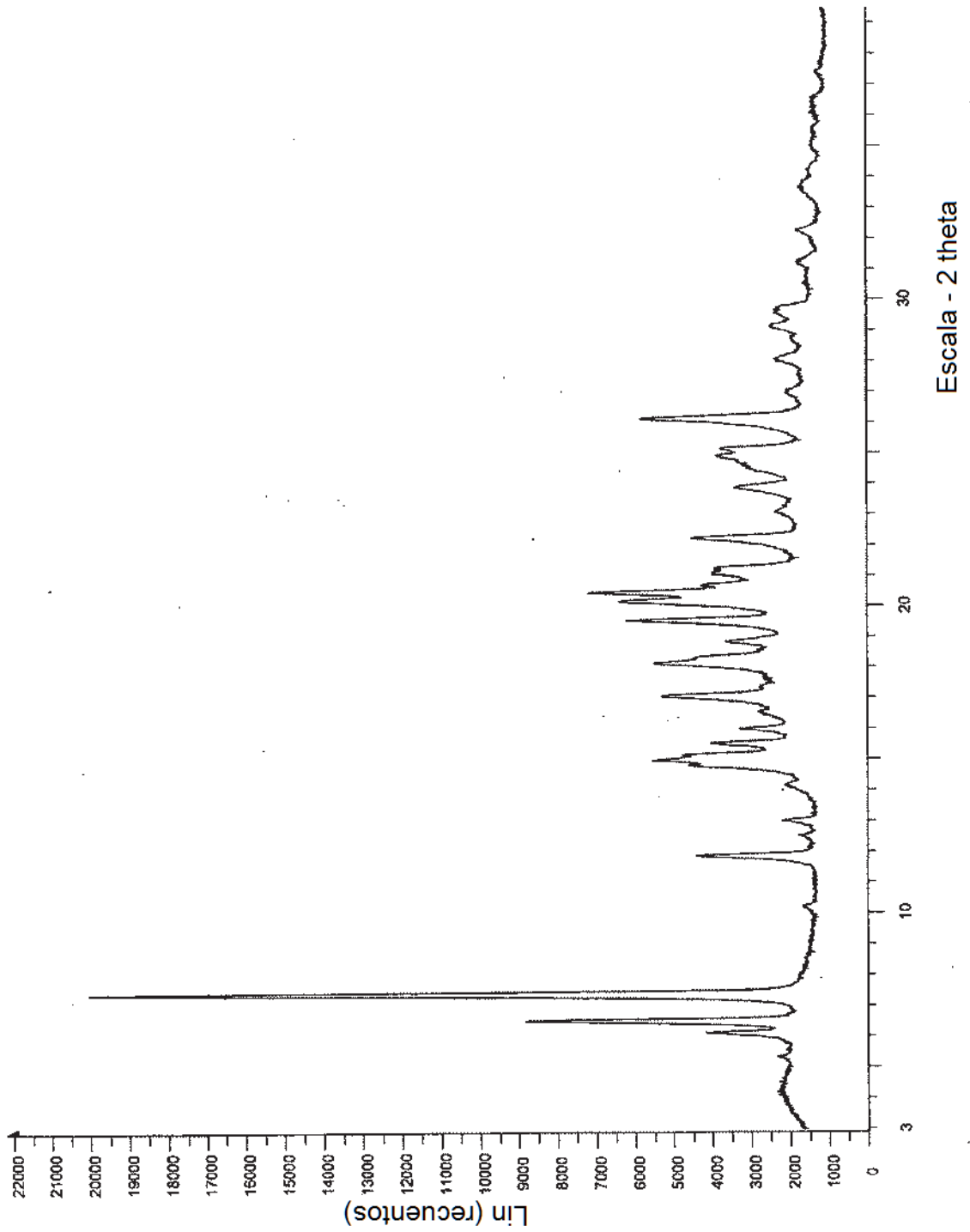


Fig. 13 Patrón de XRPD del glicolato de sitagliptina.

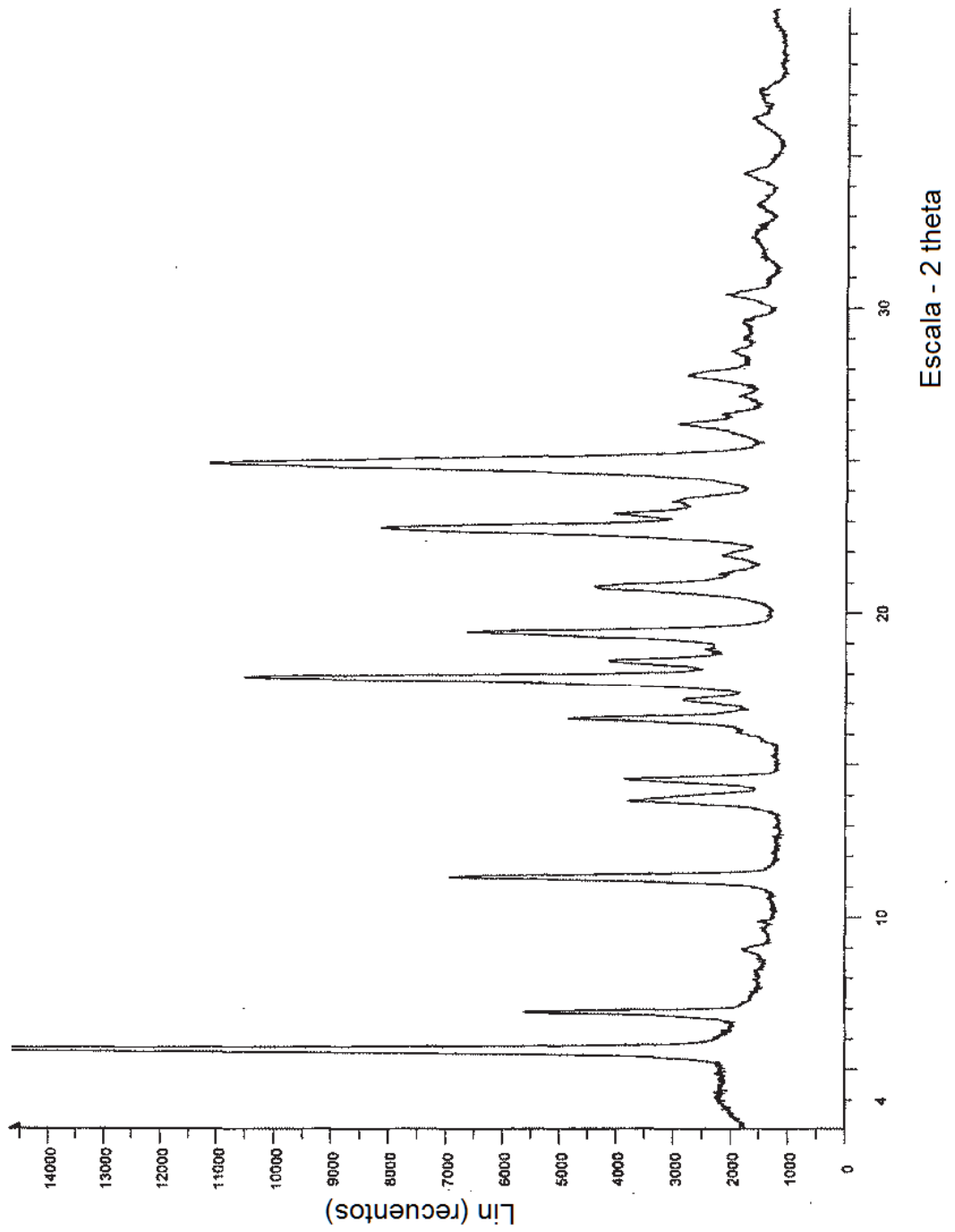


Fig. 14 Patrón de XRPD de la forma I del maleato de sitagliptina.

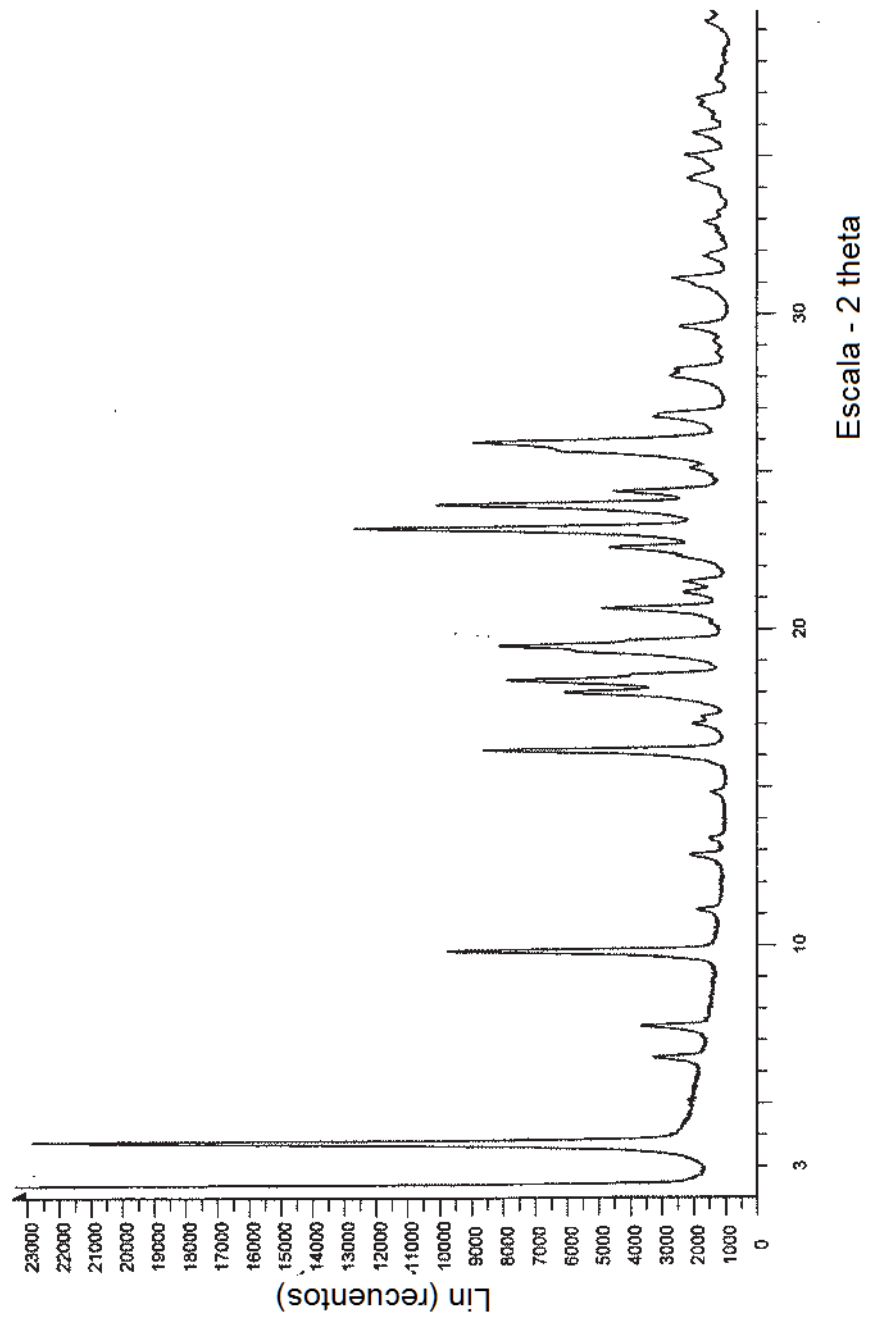


Fig. 15 Patrón de XRPD de la forma II del maleato de sitagliptina.

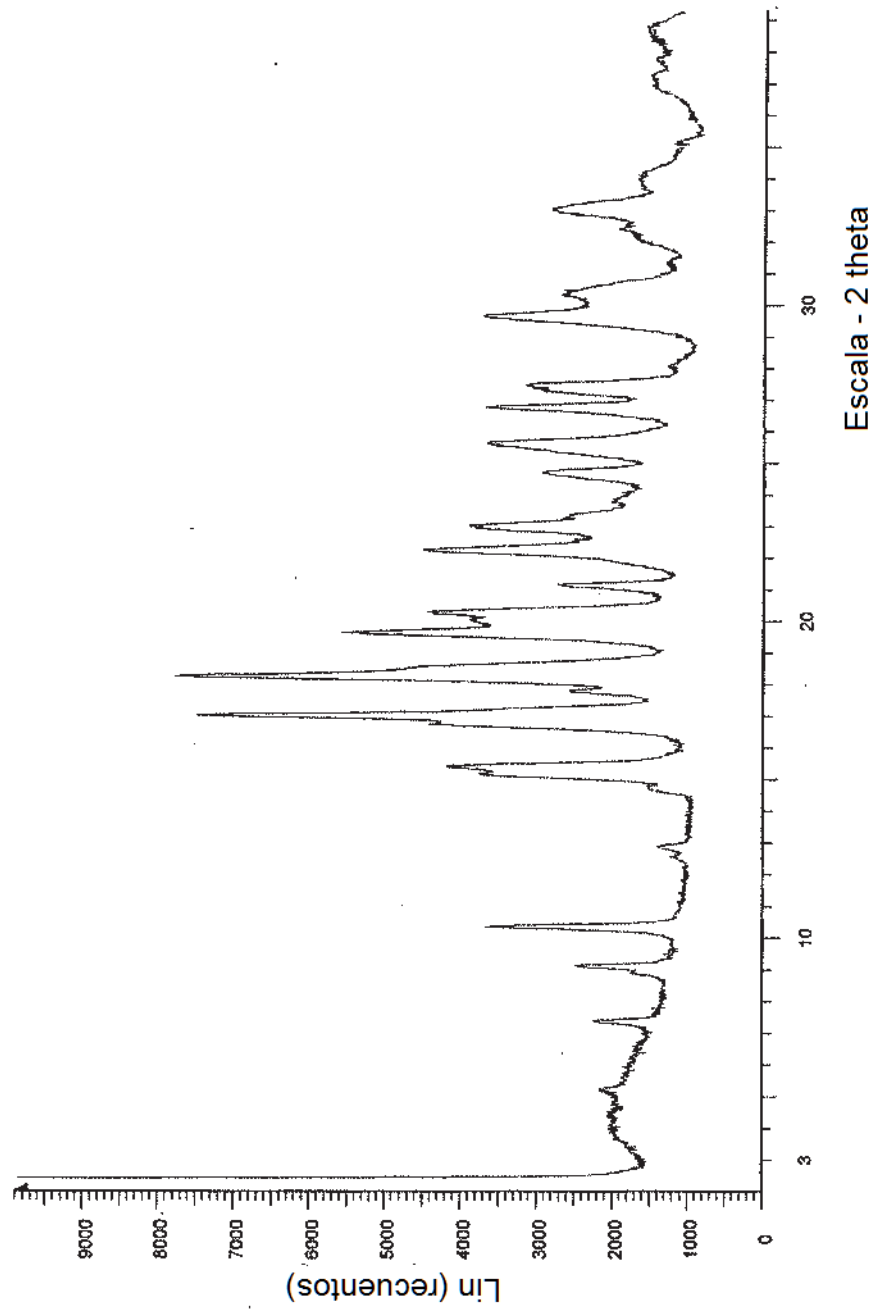


Fig. 16 Patrón de XRPD del citrato de sitagliptina.

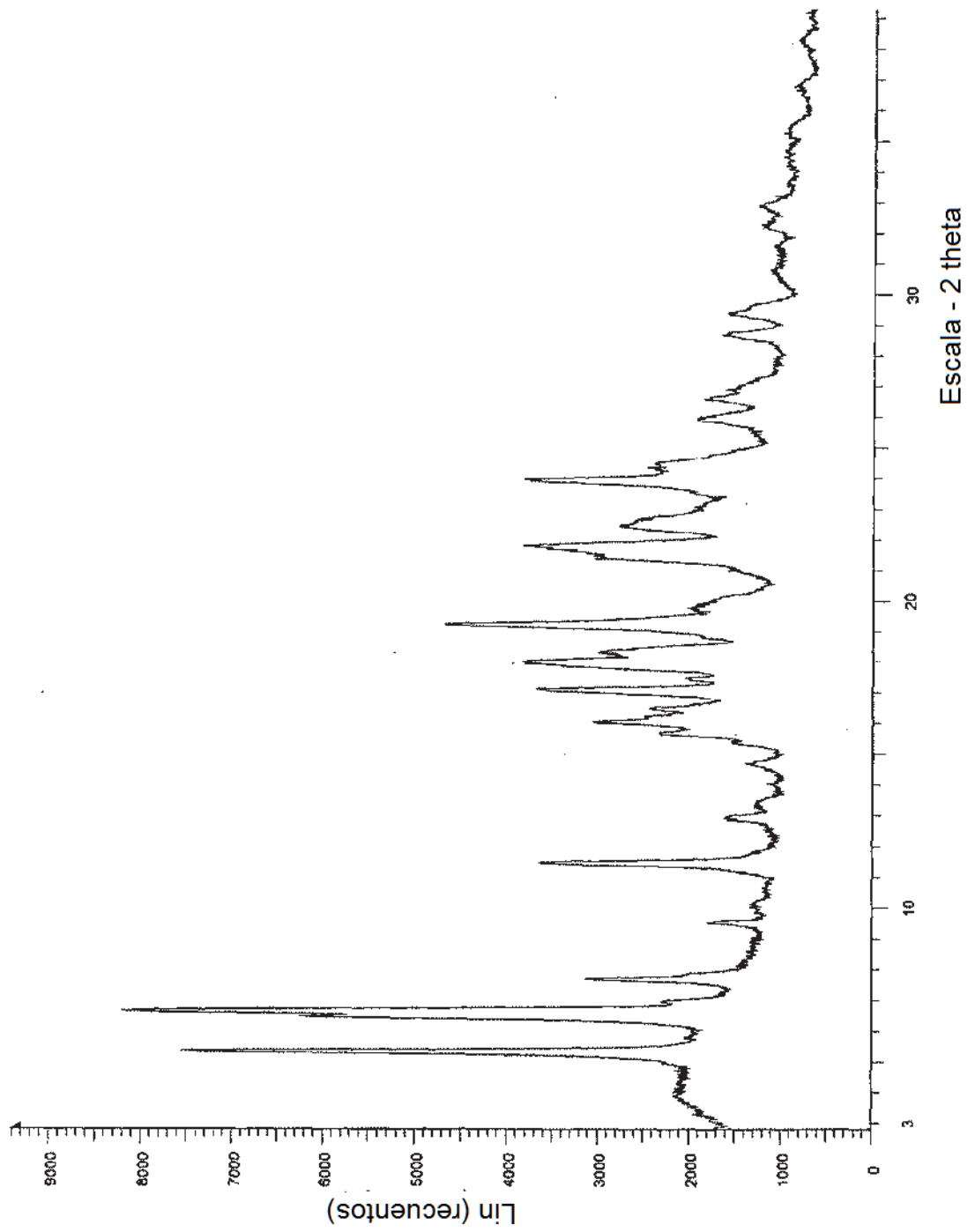


Fig. 17 Patrón de XRPD de la forma I del mesilato de sitagliptina.

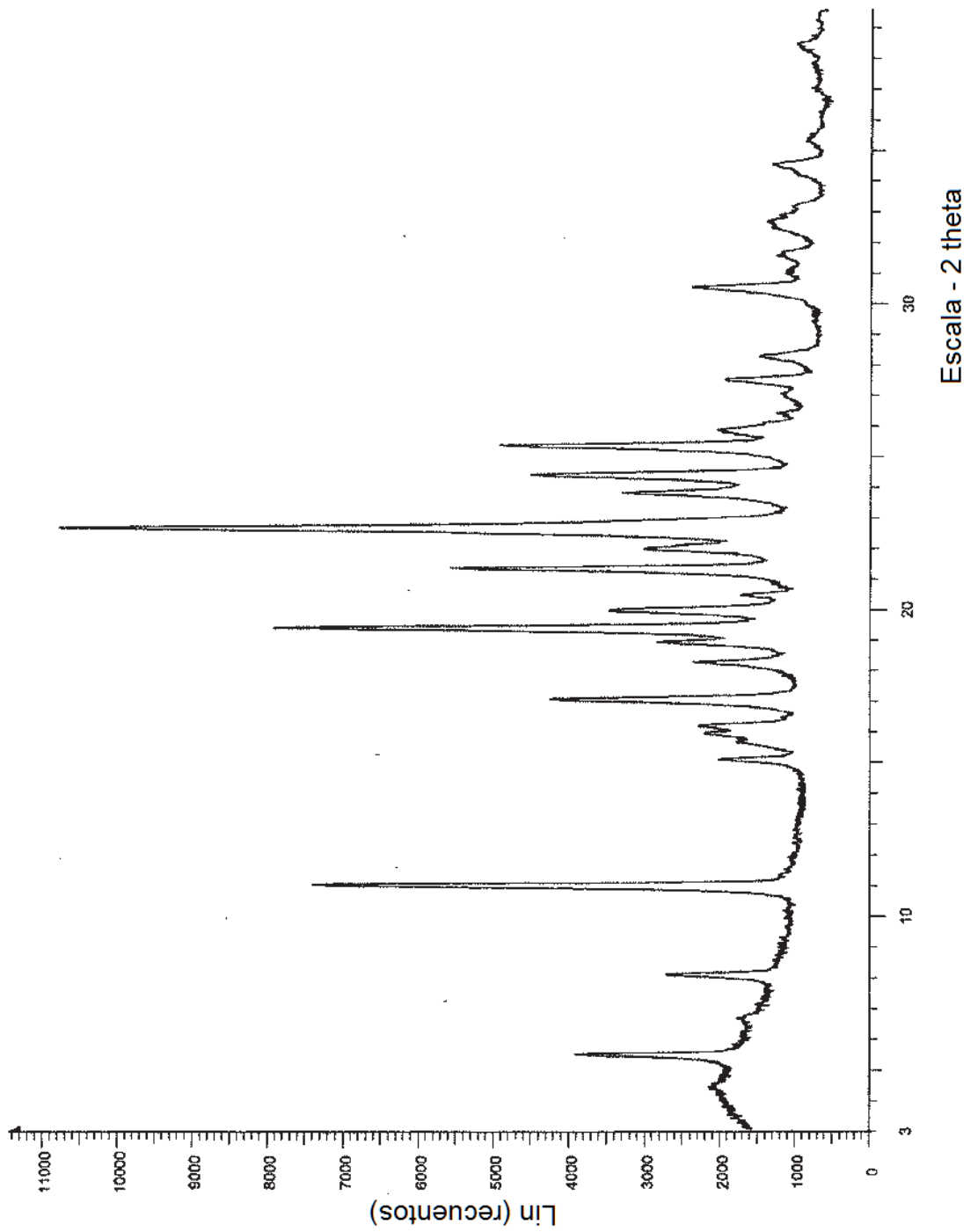


Fig. 18 Patrón de XRPD de la forma II del mesilato de sitagliptina