(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 435 943**

(51) Int. Cl.:
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11194770 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2468361**

(54) Título: **Formulaciones de vildagliptina**

(30) Prioridad:

21.12.2010 TR 201010683

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2013

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAÇ SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI (100.0%)
Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
SAYDAM, MEHTAP y
ERGENEKON, ERCAN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 435 943 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

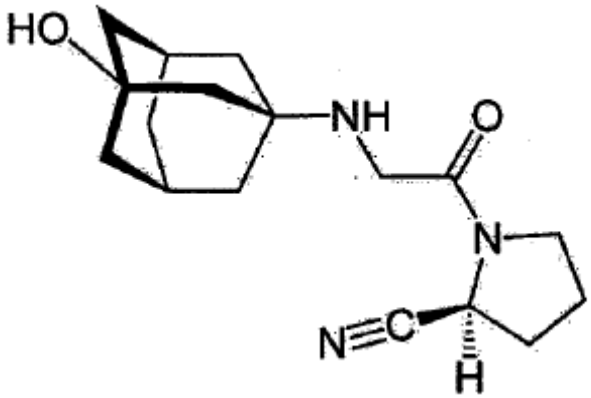
Formulaciones de vildagliptina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de vildagliptina. La presente invención se refiere particularmente a formulaciones estables de comprimido o cápsula de vildagliptina con los niveles deseados de solubilidad y velocidad de disolución.

Antecedentes de la invención

La vildagliptina es un inhibidor de dipeptidil dipeptidasa IV (DPP-IV) desarrollado para uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2 (diabetes no insulinodependiente). La vildagliptina inhibe la degradación de la enzima dipeptidil dipeptidasa IV, inhibiendo así los efectos de hormonas de incretina, péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) y péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). La denominación química de la vildagliptina es (*S*)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo, con la estructura química ilustrada a continuación en la Fórmula 1.



Fórmula 1

La vildagliptina es soluble en agua y disolventes orgánicos polares.

La vildagliptina se comercializa con la marca comercial Galvus® en formas de dosificación de 50 mg. Se usa contra diabetes mellitus, pero particularmente para tratar diabetes de tipo 2.

Existen diversas patentes disponibles en la bibliografía de patentes con relación a la vildagliptina.

La solicitud de patente WO00/34241 da a conocer vildagliptina o una sal de adición de ácido de la misma, así como su uso en diabetes mellitus y obesidad.

La solicitud de patente WO2006/078593 reivindica una formulación de compresión directa de un compuesto inhibidor de DPP-IV, y preferiblemente de vildagliptina o una sal de adición de ácido de la misma.

La solicitud de patente WO2006/135723 da a conocer una formulación que comprende vildagliptina como agente activo, así como hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Aparecen problemas relacionados con la estabilidad en muchos agentes activos, incluyendo vildagliptina, bajo la influencia de las condiciones ambientales y físicas. La vildagliptina es un agente activo que es altamente sensible al aire y la humedad. Cuando se expone vildagliptina a aire y humedad, se degrada estructuralmente y desarrolla cambios de comportamiento. La estabilidad de los productos de vildagliptina desarrollados no es del nivel deseado y la vida útil de los mismos está acortada. Además, la vildagliptina es reactiva frente a los excipientes empleados en las formulaciones en desarrollo que contienen la misma. Este hecho causa que aparezcan impurezas en la formulación y conduce a la incorporación de componentes indeseados a la formulación.

Basándose en los inconvenientes mencionados anteriormente, se necesita una novedad en la técnica de formulaciones de vildagliptina usadas en el tratamiento de diabetes mellitus.

Objetos y breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una formulación de vildagliptina que elimina todos los problemas anteriormente citados y proporciona ventajas adicionales a la técnica anterior relevante.

Por consiguiente, el objeto principal de la presente invención es obtener una formulación de vildagliptina que sea estable y tenga los niveles deseados de solubilidad y velocidad de disolución.

Es otro objeto de la presente invención desarrollar un recubrimiento que proporcione estabilidad a formulaciones que contienen vildagliptina y que no afecte a la solubilidad y velocidades de disolución de las mismas.

Es un objeto adicional de la presente invención obtener una formulación estable de vildagliptina con alta biodisponibilidad

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una alta velocidad de disolución para dichas formulaciones estables de vildagliptina que tienen una alta biodisponibilidad.

Se produce una formulación farmacéutica para llevar a cabo todos los objetos a los que se hace referencia anteriormente y que surgen de la siguiente descripción detallada.

Según una realización preferida de la presente invención, dicha novedad se plasma con gránulos de vildagliptina que tengan al menos una capa de recubrimiento con uno o más excipientes.

Según una realización preferida de la presente invención, la relación en peso de vildagliptina a las capas de recubrimiento está en el intervalo de 3 a 100, preferiblemente en el intervalo de 5 a 50, y más preferiblemente en el intervalo de 8 a 20.

Según una realización preferida de la presente invención, la capa de recubrimiento comprende pululano o poli(alcohol vinílico) o una mezcla apropiadamente proporcionada de los mismos.

Según una realización preferida de la presente invención, dicha formulación está en forma de una cápsula, comprimido, polvo, gránulos o sobre.

Según una realización preferida de la presente invención, dicho excipiente contiene al menos uno o una mezcla apropiadamente proporcionada de rellenos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y deslizantes.

Según una realización preferida de la presente invención, dicho relleno comprende al menos uno o una mezcla de celulosa microcristalina, pululano, dextrina, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de dicalcio o fosfato de calcio dibásico anhidro, siendo el relleno preferido celulosa microcristalina o pululano, o una mezcla apropiadamente proporcionada de los mismos.

Según una realización preferida de la presente invención, dicho aglutinante comprende al menos uno o una mezcla de polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, quitosano, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y otros derivados de celulosa, siendo el aglutinante preferido polivinilpirrolidona.

Según una realización preferida de la presente invención, dicho deslizante comprende al menos uno o una mezcla de dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio, fosfato de calcio tribásico o silicato de magnesio, siendo el deslizante preferido dióxido de silicio coloidal.

Según una realización preferida de la presente invención, dicho disgregante comprende al menos uno o una mezcla apropiadamente proporcionada de glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, alginato de sodio, gomas, almidón y silicato de magnesio y aluminio, siendo el disgregante preferido croscarmelosa de sodio.

Según una realización preferida de la presente invención, el lubricante adecuado comprende al menos uno o una mezcla apropiadamente proporcionada de estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, ácido bórico, cloruro benzoato y acetato de sodio, laurilsulfato de sodio o magnesio, siendo el lubricante preferido estearato de magnesio.

Una realización preferida adicional según la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica sólida, comprendiendo este procedimiento las etapas de

a. recubrir gránulos de vildagliptina con pululano o poli(alcohol vinílico) o con una mezcla apropiadamente proporcionada de los mismos,

b. mezclar los gránulos recubiertos obtenidos con agentes de relleno, aglutinación y disgregación,

c. añadir estearato de magnesio a la mezcla obtenida, y seguir mezclándola,

d. comprimir la mezcla en comprimidos o rellenar en cápsulas,

e. recubrir con película los comprimidos por compresión.

En una realización preferida adicional según la presente invención, dicha formulación farmacéutica consistente en:

a. núcleo

a. vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo a 3,5 a 90% en peso,

b. pululano a 0,2 a 10,0% en peso,

c. celulosa microcristalina a 2,0 a 90,0% en peso,

d. polivinilpirrolidona a 0,25 a 10,0% en peso,

e. croscarmelosa de sodio a 0,2 a 20,0% en peso,

f. dióxido de silicio coloidal a 0,1 a 5,0% en peso,

g. estearato de magnesio a 0,1-5,0% en peso,

b. recubrimiento de gránulo

a. poli(alcohol vinílico) a 0,5 a 50% en peso, o

b. pululano o una mezcla apropiadamente proporcionada de los mismos a 0,5 a 5,0% en peso.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo 1:

Fórmula unitaria	Cantidad en el comprimido (%)
Núcleo de comprimido	
Vildagliptina	30,0
Pululano	2,0
Celulosa microcristalina	52,5
Polivinilpirrolidona	2,0
Croscarmelosa de sodio	8,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	
Opadry AMB -OY- B 28920 blanco	4,0

Ejemplo 2:

Fórmula unitaria	Cantidad en el comprimido (%)
Núcleo de comprimido	
Vildagliptina	89,0
Poli(alcohol vinílico)	5,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	
Opadry AMB -OY- B 28920 blanco	5,0

Ejemplo 3:

Fórmula unitaria	Cantidad en el comprimido (%)
Núcleo de comprimido	
Vildagliptina	89,0
Pululano	5,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	
Opadry AMB -OY- B 28920 blanco	5,0

Ejemplo 4:

Fórmula unitaria	Cantidad en el comprimido (%)
Núcleo de comprimido	
Vildagliptina	89,0
Poli(alcohol vinílico)	3,0
Pululano	2,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	
Opadry AMB -OY- B 28920 blanco	5,0

La formulación según la presente invención se prepara como sigue. En la realización según el ejemplo 1, se recubre vildagliptina en un lecho fluidificado con pululano y se tamiza después de ello. Se mezclan los gránulos recubiertos con agentes de relleno, aglutinación y disgregación. Se añade a la mezcla obtenida estearato de magnesio. Se comprime la mezcla final en comprimidos y se recubre, o se rellena en cápsulas.

En las realizaciones según los ejemplos 2 y 3, se somete la vildagliptina a un proceso de granulación en húmedo con poli(alcohol vinílico) o pululano y se seca entonces en un lecho fluidificado, o se somete a un proceso de granulación en seco. Se seca entonces. Se añaden otros excipientes. Se comprime entonces en comprimidos y se recubren. De forma similar a los ejemplos 2 y 3, se recubre la vildagliptina con poli(alcohol vinílico) o pululano en un lecho fluidificado o se somete a granulación en húmedo con alcohol y se seca en un lecho fluidificado. Se seca entonces. Se rellena en cápsulas de HPMC. En una realización diferente según los ejemplos 2 y 3, se somete la vildagliptina a granulación en seco con poli(alcohol vinílico) o pululano. Se seca entonces. Se rellena en cápsulas de HPMC. En el ejemplo 4, se realizan ahora todos los procesos efectuados para los ejemplos 2 y 3 usando una mezcla de pululano + PVA (poli(alcohol vinílico)). Se envasan los comprimidos o cápsulas en un blíster ALU-ALU.

Con la invención realizada, pueden obtenerse formulaciones estables de vildagliptina que tienen sorprendentemente buena solubilidad y velocidades de disolución, y por tanto alta biodisponibilidad. Particularmente, los ingredientes pululano y/o poli(alcohol vinílico) usados en el recubrimiento del agente activo tienen sorprendentemente aumentada la estabilidad de producto y prolongada su vida útil.

Adicionalmente, aplicar un recubrimiento que comprende hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa contribuye a mejorar la estabilidad de la formulación.

El ingrediente activo vildagliptina usado en dicha formulación puede preferirse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo o enantiómero de la misma.

La formulación obtenida se usa en la prevención y tratamiento de diabetes mellitus. La formulación obtenida se usa particularmente en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2.

El término gránulo, como se usa y define en la presente memoria, significa formas en polvo, partícula, gránulo o aglomerado de vildagliptina o de una sal farmacéuticamente aceptable de vildagliptina.

Es adicionalmente posible usar los siguientes excipientes adicionales en la formulación.

Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVPA), polímeros de tipo pululano y todas las clases de Opadry, así como pigmentos, tintes, dióxido de titanio y óxido de hierro y talco.

Los colorantes adecuados incluyen, pero sin limitación, al menos uno o una mezcla de tintes alimentarios, farmacéuticos y cosméticos (FD&C) (por ejemplo, azul FD&C, verde FD&C, rojo FD&C, amarillo FD&C, laca FD&C), Ponceau, azul índigo de fármacos y cosméticos (D&C), azul de indigotina FD&C, carmoisina, indigotina (carmín de índigo); óxidos de hierro (por ejemplo, rojo, amarillo y negro de óxido de hierro), amarillo de quinolina, rojo llama, rojo brillante (carmín), carmoisina, amarillo crepúsculo.

Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, al menos uno o una mezcla de metilparabeno y propilparabeno y las sales de los mismos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, etc.

El alcance de protección de la presente invención se expone en las reivindicaciones adjuntas y no puede limitarse a las divulgaciones ilustrativas dadas anteriormente en la descripción detallada. Cualquier realización alternativa que produzcan especialistas en la materia según los principios básicos que están bajo el alcance de la protección como se expone en las reivindicaciones será una violación de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende

a. gránulos de vildagliptina que están recubiertos con al menos una capa de recubrimiento que comprende pululano o poli(alcohol vinílico), o una mezcla de los mismos, y

b. uno o más excipientes.

2. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la relación en peso de vildagliptina a la capa de recubrimiento está en el intervalo de 3 a 100, preferiblemente de 5 a 50, y más preferiblemente de 8 a 20.

3. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, estando esta formulación en forma de una cápsula, comprimido, polvo, gránulo o sobre.

4. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho excipiente comprende al menos uno o una mezcla de rellenos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y deslizantes.

5. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente, como agente de relleno, al menos uno o una mezcla de celulosa microcristalina, pululano, dextrina, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de dicalcio, fosfato de calcio dibásico anhidro, siendo el agente de relleno preferido celulosa microcristalina o pululano, o una mezcla apropiadamente proporcionada de los mismos.

6. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho agente aglutinante comprende al menos uno o una mezcla apropiadamente proporcionada de polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, quitosano, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y otros derivados de celulosa, siendo el agente aglutinante preferido polivinilpirrolidona.

7. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho deslizante comprende al menos uno o una mezcla apropiadamente proporcionada de dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio, fosfato de calcio tribásico, silicato de magnesio, siendo el deslizante preferido dióxido de silicio coloidal.

8. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho disgregante comprende al menos uno o una mezcla apropiadamente proporcionada de glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, alginato de sodio, gomas, almidón y silicato de magnesio y aluminio, siendo el disgregante preferido croscarmelosa de sodio.

9. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho lubricante comprende al menos uno o una mezcla apropiadamente proporcionada de estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, ácido bórico, cloruro benzoato y acetato de sodio, laurilsulfato de sodio o magnesio, siendo el lubricante preferido estearato de magnesio.

10. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de:

a. recubrir gránulos de vildagliptina con pululano o poli(alcohol vinílico) o con una mezcla apropiadamente proporcionada de los mismos,

b. mezclar los gránulos recubiertos obtenidos con agentes de relleno, aglutinación y disgregación,

c. añadir estearato de magnesio a la mezcla obtenida, y seguir mezclándola,

d. comprimir la mezcla en comprimidos o rellenar en cápsulas,

e. recubrir con película los comprimidos por compresión.

11. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, consistente en:

a. núcleo que comprende los siguientes ingredientes:

a. vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo a 3,5 a 90% en peso,

b. pululano a 0,2 a 10,0% en peso,

c. celulosa microcristalina a 2,0 a 90,0% en peso,

d. polivinilpirrolidona a 0,25 a 10,0% en peso,

e. croscarmelosa de sodio a 0,2 a 20,0% en peso,

f. dióxido de silicio coloidal a 0,1 a 5,0% en peso,

g. estearato de magnesio a 0,1-5,0% en peso,

b. recubrimiento de gránulo que comprende los siguientes ingredientes:

a. poli(alcohol vinílico) a 0,5 a 50% en peso, o

b. pululano o una mezcla apropiadamente proporcionada de los mismos a 0,5 a 5,0% en peso.

12. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para prevenir o tratar diabetes mellitus en mamíferos, y particularmente en seres humanos.