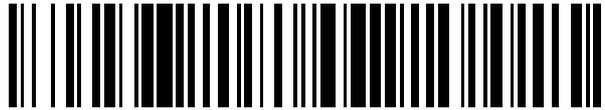


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 818**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007 E 10175188 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2277509**

54 Título: **Formulaciones de inhibidores de DPP IV**

30 Prioridad:

04.05.2006 EP 06009201

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

24.06.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim , DE**

72 Inventor/es:

**KOHLRAUSCH, ANJA;
ROMER, PATRICK y
SEIFFERT, GERD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 538 818 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 inhibidores de DPP IV

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de inhibidores de DPP IV seleccionados, a su preparación y a su uso para tratar condiciones médicas seleccionadas.

10 La enzima DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), conocida también como CD26, es una serina proteasa que se sabe que dirige la escisión de un dipéptido del extremo N-terminal de una serie de proteínas que tienen en su extremo N-terminal un resto de prolina o de alanina. Debido a esta propiedad, los inhibidores de DPP-IV interfieren con el nivel plasmático de los péptidos bioactivos que incluyen el péptido GLP-1, y se considera que son fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

15 En un intento de preparar composiciones farmacéuticas de inhibidores de DPP-IV seleccionados, se ha observado que los inhibidores de DPP-IV con un grupo amino primario o secundario muestran incompatibilidades, problemas de degradación o problemas de extracción con numerosos excipientes habituales tales como celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, ácido tartárico, ácido cítrico, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa o maltodextrinas. Aunque los propios compuestos son muy estables, reaccionan con muchos excipientes utilizados en las formas de dosificación sólidas y con las impurezas de los excipientes, especialmente en el estrecho contacto proporcionado en los comprimidos y en las proporciones elevadas excipiente/fármaco. El grupo amino parece reaccionar con los azúcares reductores y con otros grupos carbonilo reactivos y con los grupos funcionales de ácido carboxílico formados, por ejemplo, en la superficie de la celulosa microcristalina por oxidación. Estas dificultades imprevistas se observan principalmente en los intervalos de dosis bajas que se requieren debido a la sorprendente potencia de los inhibidores seleccionados. Por lo tanto, se requieren composiciones farmacéuticas para resolver estos problemas técnicos asociados con la potencia inesperada de los compuestos inhibidores de DPP-IV seleccionados.

30 Una composición farmacéutica según la presente invención está destinada al tratamiento para conseguir el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 y comprende un inhibidor de DPP-IV con un grupo amino, especialmente un grupo amino libre o primario, como ingrediente activo, un primer y segundo diluyente, un aglutinante, un disgregante y un lubricante. Una opción adicional es un disgregante adicional y un deslizante adicional. Adicionalmente, las composiciones se pueden utilizar para tratar la artritis reumatoide, la obesidad y la osteoporosis, así como para fortalecer el trasplante de aloinjerto.

35 Diluyentes adecuados para una composición farmacéutica según la invención son polvo de celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, eritritol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol. Entre estos diluyentes se prefieren manitol y almidón pregelatinizado.

40 Diluyentes preferidos como segundo diluyente son los diluyentes mencionados anteriormente almidón pregelatinizado e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) que muestran propiedades aglutinantes adicionales.

45 Lubricantes adecuados para una composición farmacéutica según la invención son talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio. El lubricante preferido es estearato de magnesio.

50 Aglutinantes adecuados para una composición farmacéutica según la invención son copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), prefiriéndose copovidona y almidón pregelatinizado.

Los aglutinantes mencionados anteriormente, almidón pregelatinizado y L-HPC muestran propiedades adicionales de diluyente y disgregante y se pueden usar también como el segundo diluyente o como el disgregante.

55 Disgregantes adecuados para una composición farmacéutica según la presente invención son almidón de maíz, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) o almidón pregelatinizado, prefiriéndose almidón de maíz.

Como un deslizante opcional puede usarse dióxido de silicio coloidal.

60 Una composición ejemplar según la presente invención comprende el diluyente manitol, almidón pregelatinizado como diluyente con propiedades aglutinantes adicionales, el aglutinante copovidona, el disgregante almidón de maíz, y estearato de magnesio como lubricante.

65 Las formas de dosificación preparadas con una composición farmacéutica según la presente invención contienen ingredientes activos en los intervalos de dosificación de 0,1-100 mg. Las dosificaciones preferidas son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

Composiciones farmacéuticas típicas comprenden (% en peso)

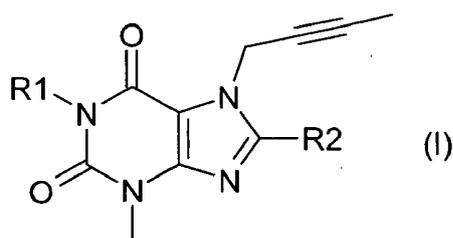
0,5-20 %	ingrediente activo
40-88 %	diluyente 1,
3-40 %	diluyente 2,
1-5 %	aglutinante,
5-15 %	disgregante, y
0,1-4 %	lubricante.

Composiciones farmacéuticas preferidas comprenden (% en peso)

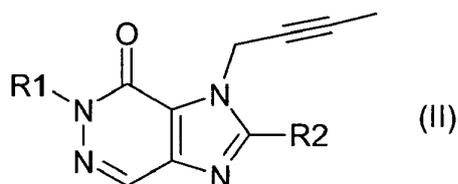
0,5-7 %	ingrediente activo
50-75 %	diluyente 1,
5-15 %	diluyente 2,
2-4 %	aglutinante,
8-12 %	disgregante, y
0,5-2 %	Lubricante

5 Las composiciones farmacéuticas según la invención se pretenden para uso oral y pueden usarse en la forma de dosificación de una cápsula, un comprimido o un comprimido recubierto de una película. Típicamente el recubrimiento pelicular representa el 2-4%, preferiblemente el 3% de la composición y comprende un agente formador de película, un plastificante, un deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos. Una composición de recubrimiento ejemplar puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilén glicol (PEG), talco, dióxido de titanio y opcionalmente óxido de hierro.

10 Ingredientes activos preferidos en el contexto de la presente invención son inhibidores de DPP-IV con un grupo amino primario y sales de estos tales como cualquier inhibidor de DPP-IV y sal de éste definidos por la fórmula (I)



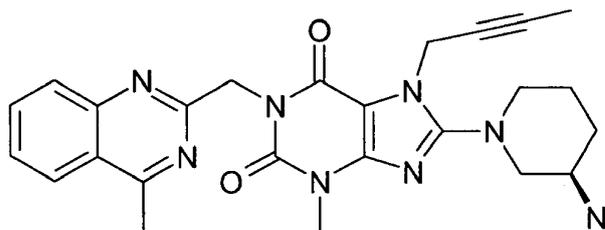
15 o fórmula (II)



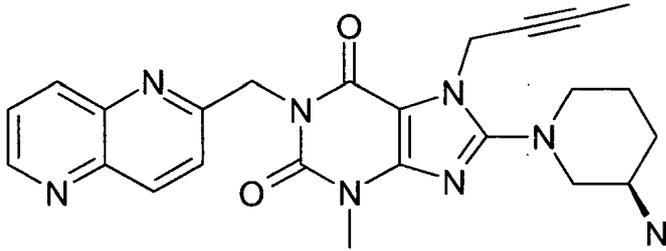
20 en las que **R1** es ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo], (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo, y **R2** es 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino.

Compuestos inhibidores de DPP IV preferidos son los compuestos siguientes y las sales de estos:

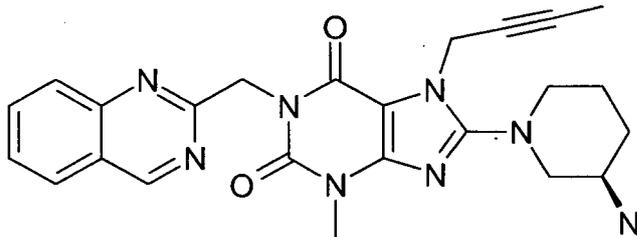
- 25
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):



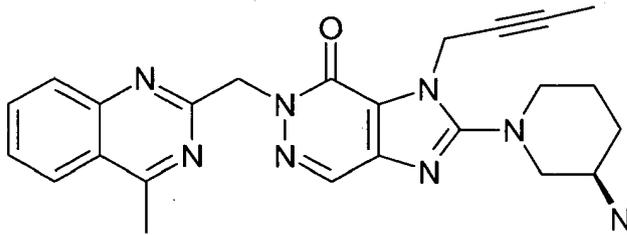
- 1-[(1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):



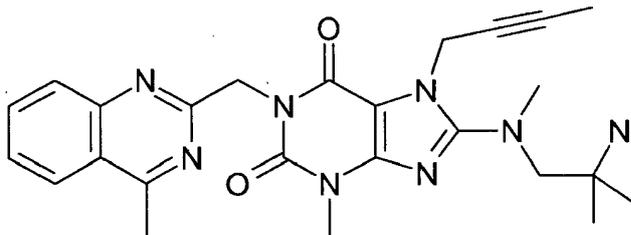
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):



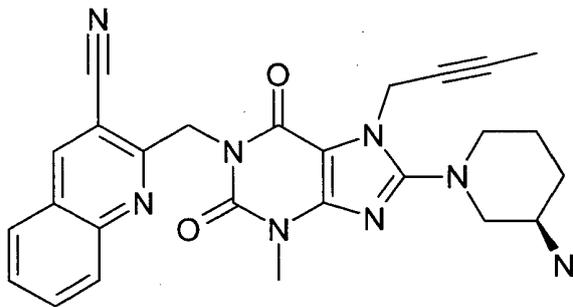
- 5 • 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese con WO 2004/050658, ejemplo 136):



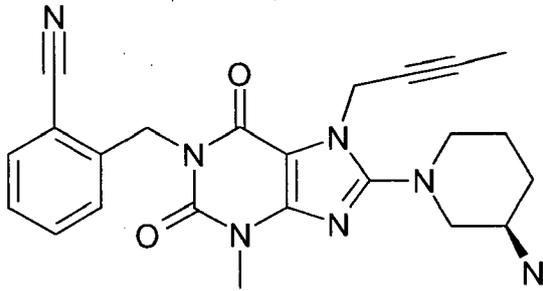
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (compárese con WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):



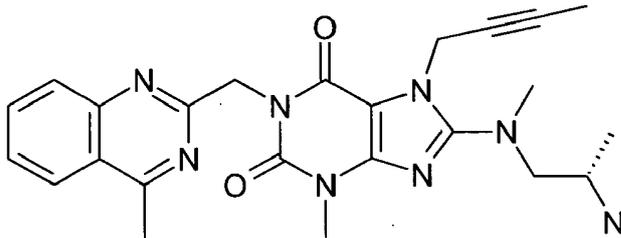
- 10 • 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):



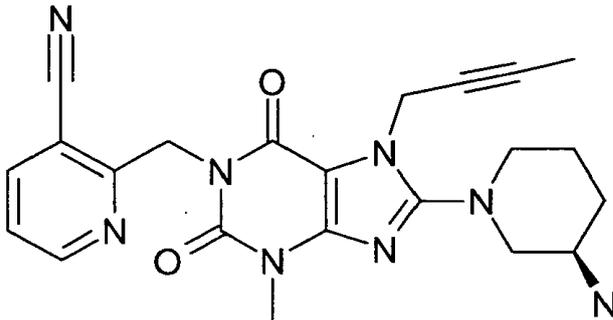
- 15 • 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



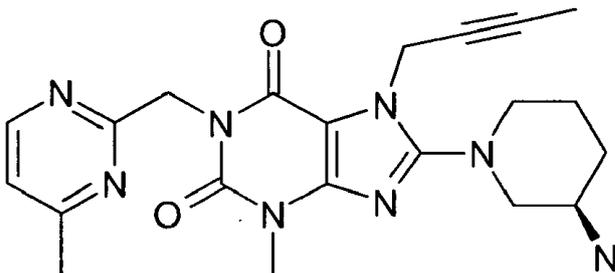
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-aminopropil)-metilamino]-xantina (compárese con WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



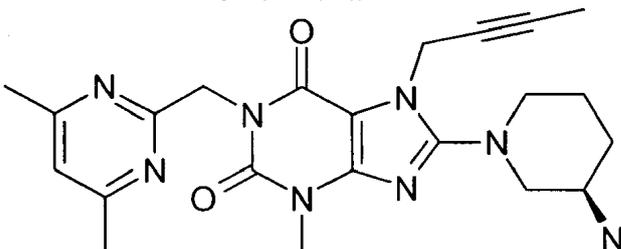
- 5 • 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



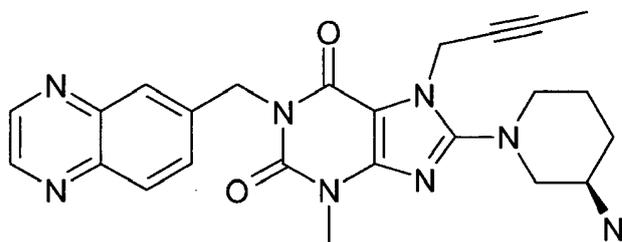
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



- 10 • 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con WO 2005/085246, ejemplo 1(83)).



5 Para preparar las composiciones según la invención puede prepararse un granulado por un proceso de granulación húmeda. Los métodos alternativos para la granulación del ingrediente activo y los excipientes con un líquido de granulación son granulación en lecho fluido o granulación en un recipiente.

10 En el proceso de granulación húmeda el líquido de granulación es un disolvente tal como agua, etanol, metanol, isopropanol, acetona, preferiblemente agua purificada, y contiene un aglutinante tal como copovidona. El disolvente es un componente volátil que no queda en el producto final. El ingrediente activo y los demás excipientes con excepción del lubricante se mezclan previamente y se granulan con el líquido de granulación acuoso usando un granulador de cizallamiento alto. La etapa de granulación húmeda es seguida de una etapa opcional de tamizado húmedo, secado y tamizado en seco de los gránulos. Por ejemplo se puede utilizar para el secado un secador de lecho fluido.

15 Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los demás excipientes con excepción del lubricante la mezcla se combina en un mezclador convencional adecuado tal como un mezclador de caída libre seguido de la adición del lubricante tal como estearato de magnesio y mezclado final en el mezclador.

20 Así, un proceso de granulación húmeda ejemplar para la preparación de una composición farmacéutica según la presente invención comprende

- 25 a. disolver un aglutinante tal como copovidona en un disolvente tal como agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;
- b. mezclar un inhibidor de DPP-IV, un diluyente y un disgregante en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla;
- c. humedecer la pre-mezcla con el líquido de granulación y seguidamente granular la pre-mezcla humedecida, por ejemplo en un mezclador de cizallamiento alto;
- 30 d. opcionalmente tamizar la pre-mezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm y preferiblemente de 3 mm;
- e. secar el granulado a aproximadamente 40-75⁰C y preferiblemente 55-65⁰C de temperatura del aire de entrada por ejemplo en un secador de lecho fluido hasta que se obtenga la pérdida deseada en el valor de secado en el intervalo de 1-5 %;
- 35 f. deshacer los terrones del granulado seco, por ejemplo tamizando a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente 1,0 mm; y
- g. añadir preferiblemente lubricante tamizado al granulado para el mezclado final por ejemplo en un mezclador cúbico.

40 En un proceso alternativo parte de los excipientes tal como parte de un disgregante (p.ej. almidón de maíz) o un diluyente (p.ej. almidón pregelatinizado) o un disgregante adicional (crospovidona) puede añadirse de manera extragranular antes del mezclado final de la etapa g.

45 En otra versión alternativa del proceso, el granulado producido en las etapas a hasta e se produce en un proceso de granulación de cizallamiento alto en un solo recipiente y posteriormente se seca en un granulador con un solo recipiente.

Para la preparación de las cápsulas, la mezcla final se usa para rellenar cápsulas.

50 Para la preparación de comprimidos o núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime además en comprimidos con el peso diana del núcleo del comprimido con un tamaño y resistencia a la compresión apropiados, usando una prensa de comprimidos apropiada.

55 Para la preparación de los comprimidos recubiertos con película, se prepara una suspensión de recubrimiento y los núcleos comprimidos de los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 2-4 %, preferiblemente aproximadamente 3 %, utilizando un equipo estándar de recubrimiento con película. El disolvente del recubrimiento con película es un componente volátil, que no permanece

en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos una opción es utilizar un sistema de lubricación externa.

Ejemplos

- 5 Ejemplo 1 - **Formulación para compresión directa**
 Un ingrediente activo de inhibidor de DPP IV con un grupo primario y todos los demás excipientes con excepción del estearato de magnesio se mezclan en un mezclador de cizallamiento alto. Esta pre-mezcla se tamiza a través de un tamiz de 1 mm. Después de la adición del estearato de magnesio, la pre-mezcla se mezcla en un mezclador de caída libre para producir la mezcla final. La mezcla final se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada. Pueden obtenerse las composiciones siguientes:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	1,000	2,000	2,500	2,000
Manitol	43,250	86,500	108,125	86,500
Almidón pregelatinizado	5,000	10,000	12,500	10,000
Estearato de magnesio	0,750	1,500	1,875	1,500
Total	50,000	100,000	125,000	100,000

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	5,000	2,000	10,000	2,000
Manitol	216,250	86,500	432,500	86,500
Almidón pregelatinizado	25,000	10,000	50,000	10,000
Estearato de magnesio	3,750	1,500	7,500	1,500
Total	250,000	100,000	500,000	100,000

- 15 Ejemplo 2 - **Formulación alternativa para compresión directa**
 Un ingrediente activo de inhibidor de DPP IV con un grupo primario y todos los demás excipientes con excepción del estearato de magnesio se mezclan en un mezclador de cizallamiento alto. Esta pre-mezcla se tamiza a través de un tamiz de 1 mm. Después de la adición del estearato de magnesio, la pre-mezcla se mezcla en un mezclador de caída libre para producir la mezcla final. La mezcla final se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada. Pueden obtenerse las composiciones siguientes:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	1,000	1,667	0,500	0,833
Fosfato de calcio dibásico, anhidro	46,400	77,333	46,900	78,177
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	12,000	20,000	12,000	20,000
Estearato de magnesio	0,600	1,000	0,600	1,000
Total.	60,000	100,000	60,000	100,000

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	10,000	1,667	10,000	2,222
Fosfato de calcio dibásico, anhidro	464,000	77,333	344,000	76,788
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	120,000	20,000	90,000	20,000
Estearato de magnesio	6,000	1,000	6,000	1,000
Total	600,000	100,000	450,000	100,000

Ejemplo 3 - Formulación en comprimidos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Un ingrediente activo de inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol y parte del almidón pregelatinizado se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la pre-mezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3.0 mm. El granulado se seca a 55°C en un secador adecuado hasta un contenido en humedad residual correspondiente a una pérdida de 2-5 % en secado. Se tamiza el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con parte del almidón pregelatinizado en un mezclador adecuado. Se añade estearato de magnesio a esta mezcla después de pasarla a través de un tamiz de 1,0 mm para deshacer los terrones. Posteriormente, se produce la mezcla final mezclando finalmente en un mezclador adecuado y comprimiendo en comprimidos. Puede obtenerse la composición en comprimidos siguiente:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	10,000	1,667
Almidón pregelatinizado	210,000	35,000
Manitol	236,000	39,333
Copovidona	18,000	3,000
Total (granulado)	474,000	79,000
Almidón pregelatinizado	120,000	20,000
Estearato de magnesio	6,000	1,000
Total	600,000	100,000

Ejemplo 4 - Formulación en comprimidos recubiertos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Un ingrediente activo de inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz se mezclan en un mezclador adecuado para producir la pre-mezcla. La pre-mezcla se humedece con el líquido de granulación y posteriormente se granula usando un mezclador de cizallamiento alto. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3.0 mm. El granulado se seca a aproximadamente 60°C en un secador de lecho fluido hasta que se obtiene una pérdida en el valor de secado de 2-4%. La Mezcla Final se comprime en núcleos de comprimidos.

Se suspenden en agua purificada en un mezclador adecuado, a temperatura ambiente, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro, para producir una suspensión de recubrimiento. Se recubren los núcleos de los comprimidos con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3% para producir comprimidos recubiertos de película. Pueden obtenerse las composiciones en comprimidos siguientes:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Masa Total (núcleo del comprimido)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000

HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa Total (comprimido recubierto)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Ejemplo 5 - Formulación en comprimidos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Un ingrediente activo de inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol y almidón pregelatinizado se mezclan en un mezclador adecuado para producir una pre-mezcla. Se humedece la pre-mezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz adecuado. El granulado se seca a aproximadamente 50°C en un secador adecuado hasta que se obtiene una pérdida en el valor de secado de 3-5%. Se tamiza el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la mezcla final por mezclado final en un mezclador adecuado y la mezcla final se comprime en comprimidos. Pueden obtenerse las composiciones en comprimidos siguientes:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	27,500	27,000	67,500	135,000	130,000
Almidón pregelatinizado	20,000	20,000	50,000	100,000	100,000
Copovidona	1,500	1,500	3,750	7,500	7,500
Estearato de magnesio	0,500	0,500	1,250	2,500	2,500
Masa total del comprimido	50,000	50,000	125,000	250,000	250,000

Ejemplo 6 - Variantes de la formulación en comprimidos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Un ingrediente activo de inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario y una parte de manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la pre-mezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo a través de un tamiz adecuado. El granulado se seca a aproximadamente 60°C de temperatura del aire de entrada en un secador de lecho fluido hasta que se obtiene una pérdida en el valor de secado de 1-4%. Se tamiza el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para deshacer los terrones y se añade al granulado. Adicionalmente, la parte restante de los excipientes se añade de manera extragranular en esta etapa del proceso. Posteriormente, se produce la mezcla final mezclando finalmente en un mezclador adecuado y comprimiendo en núcleos de comprimidos.

Se suspenden en agua purificada en un mezclador adecuado, a temperatura ambiente, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro, para producir una suspensión de recubrimiento. Se recubren los núcleos de los comprimidos con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3% para producir comprimidos recubiertos de película. Se pueden obtener las variantes de la formulación siguientes:

Ejemplo 6.1 - Variantes de formulación con excipientes extragranulares

Componente	Formulación E		Formulación F	
	mg/Comprimido	%/Comprimido	mg/Comprimido	%/Comprimido
Ingrediente activo	1,000	1,111	1,000	1,111
Manitol	23,300	25,889	66,950	74,389
Almidón pregelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Almidón de maíz	4,500	5,000	4,500	5,000
Copovidona	1,350	1,500	2,700	3,000
Total (granulado)	34,650	38,500	79,650	88,500
Almidón de maíz	4,500	5,000	4,500	5,000
Almidón pregelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Manitol	45,000	50,000		
Estearato de magnesio	1,350	1,500	1,350	1,500
Total (núcleo de comprimido)	90,000	100,000	90,000	100,000

Ejemplo 6.2 - Variantes de formulación con disgregante extragranular adicional

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Masa Total (granulado)	88,650	88,650	88,650	177,300	177,300
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Crospovidona	2,000	2,000	2,000	4,000	4,000
Masa Total (núcleo del comprimido)	92,000	92,000	92,000	184,000	184,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa Total (comprimido recubierto)	95,000	95,000	95,000	189,000	189,000

Ejemplo 6.3 - Formulaciones D con dosis altas

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	25,000	27,778	50,000	27,778
Manitol	40,700	45,222	81,400	45,222
Almidón pregelatinizado	9,000	10,000	18,000	10,000
Almidón de maíz	9,000	10,000	18,000	10,000
Copovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Total (granulado)	86,400	96,000	172,800	96,000
Crospovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Estearato de magnesio	0,900	1,000	1,800	1,000
Total (núcleo de comprimido)	90,000	100,000	180,000	100,000
Hidroxipropil metilcelulosa	1,500	1,667	2,500	1,389
Polietilenglicol	0,150	0,167	0,250	0,139
Dióxido de titanio	0,750	0,833	1,250	0,694
Talco	0,525	0,583	0,875	0,486
Óxido de hierro amarillo	0,075	0,083	0,125	0,069
Total (comprimido recubierto con película)	93,000	103,333	185,000	102,778

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de DPP IV con un grupo amino seleccionado de
- 5
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,
- 10
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina,
 - 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-aminopropil)-metilamino]-xantina,
 - 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 15
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- o una sal de estos,
un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un disgregante y un lubricante;
20 en donde el primer diluyente es manitol y el segundo diluyente es almidón pregelatinizado.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende un disgregante adicional.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende un deslizante adicional.
- 25
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el lubricante es talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el aglutinante es copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidona (povidona).
- 30
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el disgregante es almidón de maíz.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el disgregante adicional es crospovidona.
- 35
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde el deslizante opcional es dióxido de silicio coloidal.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, para uso oral.
- 40
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende
- | | |
|----------|---------------------|
| 0,5-20 % | ingrediente activo, |
| 40-88 % | diluyente 1, |
| 3-40 % | diluyente 2, |
| 1-5 % | aglutinante, |
| 5-15 % | disgregante, y |
| 0,1-4 % | lubricante. |
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende
- | | |
|---------|---------------------|
| 0,5-7 % | ingrediente activo, |
| 50-75 % | diluyente 1, |
| 5-15 % | diluyente 2, |
| 2-4 % | aglutinante, |
| 8-12 % | disgregante, y |
| 0,5-2 % | lubricante. |
- 45
12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la forma de dosificación de una cápsula, un comprimido o un comprimido recubierto con película.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende 2-4 % de recubrimiento de película.
- 50
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el recubrimiento de película comprende un agente formador de película, un plastificante, un deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el recubrimiento de película comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.
- 5 16. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende
- a. disolver un aglutinante en un disolvente para producir un líquido de granulación;
 - b. mezclar un inhibidor de DPP-IV, un diluyente y un disgregante para producir una pre-mezcla;
 - c. humedecer la pre-mezcla con el líquido de granulación y posteriormente granular la pre-mezcla humedecida;
 - d. opcionalmente tamizar la pre-mezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0
 - 10 mm;
 - e. secar el granulado a aproximadamente 40-75⁰C hasta que se obtenga la pérdida deseada en el valor de secado en el intervalo de 1-5%;
 - f. tamizar el granulado secado a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 0,6 mm;
 - 15 g. añadir el lubricante al granulado para el mezclado final.
17. El proceso según la reivindicación 16, que comprende, además
- h. comprimir la mezcla final en núcleos de comprimidos;
 - i. preparar una suspensión de recubrimiento;
 - 20 j. recubrir los núcleos de los comprimidos con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 2-4 % para producir comprimidos recubiertos con película.
18. El proceso según la reivindicación 16, en el que parte de los excipientes se añaden de manera extragranular antes del mezclado final de la etapa g.
- 25 19. El proceso según la reivindicación 16, en el que el granulado producido en las etapas a-e se produce en un proceso de granulación de cizallamiento alto en un solo recipiente y posteriormente se seca en un granulador con un solo recipiente.