

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 582**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2005 E 10179007 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2298288**

54 Título: **Formulación de comprimido recubierto y método**

30 Prioridad:

**28.05.2004 US 575319**

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

**09.12.2016**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**DESAI, DIVYAKANT S. y  
LI, BING V.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 593 582 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**

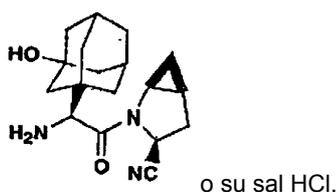
Formulación de comprimido recubierto y método

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación de un comprimido recubierto el cual incluye un núcleo del comprimido recubierto con un inhibidor de DPP4, que es saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un método para preparar tal formulación del comprimido recubierto.

Antecedentes de la invención

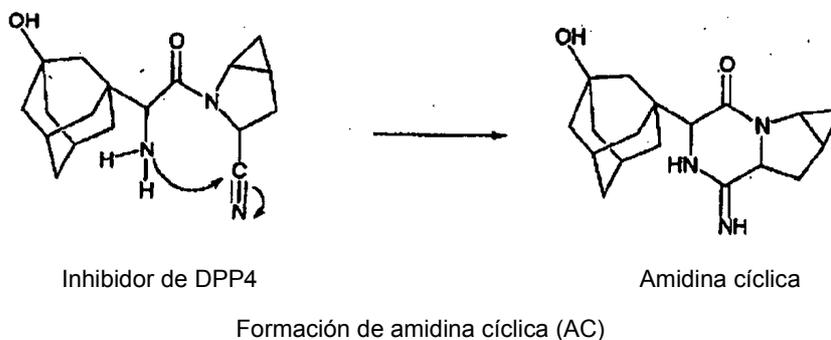
El compuesto de la estructura



10 (en lo sucesivo el inhibidor anterior de DPP4 o saxagliptina) es un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) reversible oralmente activo, el cual es un agente terapéutico para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, que se divulga en la patente estadounidense No. 6.395.767.

15 Después de una ingesta de alimento, se libera la hormona insulínica GLP-1 la cual a su vez, induce la liberación de insulina desde el páncreas. Alguna GLP-1 es inactivada por la DPP4 presente en el plasma y el endotelio capilar intestinal. Por lo tanto, si la DPP4 es inhibida, más GLP-1 estará disponible para activar la liberación de insulina desde el páncreas. La ventaja de este mecanismo de liberación de insulina es que la insulina es secretada únicamente en respuesta a un alimento. Por lo tanto, los problemas de hipoglicemia asociados con otros fármacos para la diabetes, probablemente serán menores con un inhibidor de DPP4.

20 El inhibidor de DPP4 anterior es un compuesto lábil que es propenso a una ciclización intramolecular como se muestra a continuación.



25 La amidina cíclica resultante de la degradación (principalmente amidina cis-cíclica (AC)), no es terapéuticamente activa y por lo tanto, su formación no es deseable. Esta reacción de ciclización puede ocurrir tanto en un estado sólido como en estado de solución. La velocidad de ciclización intramolecular se acelera cuando las formulaciones son sometidas a actividades de procesamiento comúnmente usadas, tales como granulación en húmedo, compactación por rodillo o tableado. Además, cuando se mezclan los excipientes más comúnmente usados con este compuesto, pueden acelerar la velocidad de ciclización. Sin embargo, el nivel de amidina cis-cíclica aumenta

30 cuando la relación de fármaco a excipiente aumenta, planteando más retos para las formas de dosificación de baja resistencia. Dadas estas propiedades de la molécula, la fabricación de una forma convencional de dosificación de comprimidos para el inhibidor de DPP-4, que es una forma de dosificación preferida, no es una opción viable.

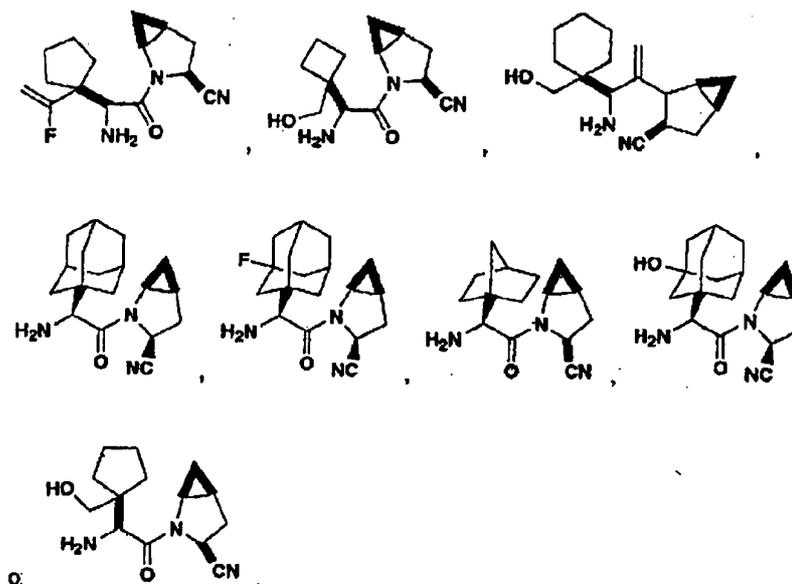
35 Actualmente, las formulaciones en cápsula que contienen una mezcla seca del inhibidor de DPP-4 y excipientes comúnmente usados se fabrican a pequeña escala y son usadas para estudios clínicos. El escalado de las formulaciones en cápsula que contienen el inhibidor de DPP4 también será problemática, puesto que involucrará molienda para controlar el tamaño de partícula del inhibidor de DPP4, de manera que se fabrican cápsulas de menor resistencia sin problemas de uniformidad del contenido.

40 Adicionalmente, la mayoría de agentes terapéuticos como una entidad individual o como un producto de combinación para el tratamiento de la diabetes, se encuentran disponibles en una forma de dosificación de comprimidos. Puesto que una forma de dosificación de comprimidos que utiliza procesos de fabricación tradicionales

no es factible para el inhibidor de DPP4, su fabricación con otros agentes terapéuticos, como un comprimido de combinación, será aún más problemática.

5 Por lo tanto, se aprecia que existe claramente una necesidad por formulaciones farmacéuticas estables que contienen medicamentos que son sometidos a ciclización intramolecular, lo que conduce a la formación de degradantes tales como amidinas cíclicas las cuales no son terapéuticamente activas.

La patente estadounidense No. 6.395.767 de Robl y colaboradores, (en lo sucesivo Robl y colaboradores), describe inhibidores de dipeptidil peptidasa IV basados en pirrolidina fusionada con ciclopropilo (inhibidores de DPP4), que incluyen compuestos que tienen la estructura



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde la sal farmacéuticamente aceptable puede ser la sal clorhidrato o la sal del ácido trifluoroacético.

Robl y colaboradores, describe que los inhibidores de DPP4 que incluyen aquellos expuestos anteriormente, pueden ser formulados como comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos.

15 La WO 03/059330 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un núcleo recubierto con una capa de inhibidores de ACE

Breve descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un comprimido recubierto que puede incluir un medicamento que es sometido a ciclización intramolecular, pero es sorprendentemente estable bajo condiciones normales de almacenamiento, esto es a 30°C y 60% de humedad relativa.

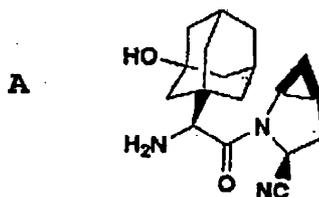
20 El comprimido recubierto de la invención incluye un núcleo del comprimido (también denominado como un "núcleo", "núcleo del comprimido", "placebo", "comprimido con núcleo de placebo", "composición del núcleo del comprimido" o "composición del núcleo") y

a) una capa de recubrimiento colocada sobre el núcleo, dicha capa de recubrimiento es una cubierta de sellamiento interior;

25 b) una segunda capa de recubrimiento, dispuesta sobre la cubierta de sellamiento interior, en donde la segunda capa de recubrimiento comprende un medicamento que es saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en donde la segunda capa de recubrimiento consiste de 0,1 a 70% en peso de medicamento y de 30 a 99,5% en peso de un polímero de recubrimiento, con base en el peso de la segunda capa de recubrimiento; y

c) una capa de recubrimiento protectora exterior, dispuesta sobre la segunda capa de recubrimiento.

30 El medicamento es el inhibidor de DPP4 de la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal HCl, también denominada como el Compuesto A.

El comprimido recubierto de la invención incluye un núcleo del comprimido,

5 a) una capa de recubrimiento de sellamiento interior la cual comprende una formulación polimérica de recubrimiento que comprende un polímero a base de alcohol polivinílico (PVA) y un plastificante;

b) una segunda capa de recubrimiento dispuesta sobre la capa de recubrimiento de sellamiento a) que incluye un medicamento que es saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una formulación polimérica de recubrimiento, que comprende un polímero a base de PVA, y preferiblemente lo mismo que el polímero de recubrimiento de la capa de recubrimiento de sellamiento interior y un plastificante; y

10 c) una capa de recubrimiento protector exterior colocada sobre la segunda capa de recubrimiento del núcleo del comprimido, comprendiendo la capa de recubrimiento protector exterior una formulación de una capa de recubrimiento que comprende un polímero a base de PVA y un plastificante.

Las capas de recubrimiento anteriores se aplican al núcleo del comprimido, preferiblemente por medio de un recubrimiento rociado sobre el núcleo del comprimido.

15 La capa protectora exterior o tercera capa de recubrimiento, se colocará sobre la segunda capa de recubrimiento (que contiene el medicamento) y funcionará como una capa protectora. La tercera capa o capa de recubrimiento protector puede incluir preferiblemente componentes similares como en la segunda capa de recubrimiento, excepto que no incluirá un medicamento, pero puede opcionalmente incluir uno o más colorantes, y puede no incluir necesariamente las mismas cantidades de tales componentes. Opcionalmente, se puede aplicar también una cuarta  
20 capa (que incluye componentes similares a los de la tercera capa) que contiene colorantes y un polímero de recubrimiento, para diferenciar los comprimidos de diferente fuerza. La primera, segunda, tercera y cuarta capas de recubrimiento, pueden formarse con los mismos polímeros de recubrimiento.

25 Se ha encontrado que los comprimidos recubiertos de la invención exhiben estabilidad química superior comparados con comprimidos tradicionales fabricados usando técnicas convencionales de granulación en seco o granulación en húmedo.

30 El procedimiento de recubrimiento también facilitará la preparación de una formulación de combinación de un medicamento problemático con otro fármaco usando el otro comprimido de fármaco como un comprimido de partida (en lugar del núcleo o placebo del comprimido mencionado anteriormente) y aplicar el recubrimiento de sellamiento interior y el segundo recubrimiento que contiene el medicamento problemático y el polímero de recubrimiento, y el recubrimiento protector exterior sobre el otro comprimido del fármaco.

Los comprimidos recubiertos de la invención pueden ser preparados preferiblemente usando recubridores de batea perforada. También se pueden usar recubrimientos de rociado y de lecho fluidizado.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para preparar el comprimido recubierto de la invención, cuyo método incluye las etapas de

35 a) proporcionar un núcleo de comprimido;

b) recubrir el comprimido con una formulación de una capa de recubrimiento de sellamiento interior, la cual incluye al menos un polímero a base de PVA y un plastificante;

c) secar el comprimido recubierto para formar luego un recubrimiento de sellamiento interior;

40 d) revestir el comprimido así recubierto con una segunda formulación de la capa de recubrimiento la cual incluye medicamento que es saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un polímero de recubrimiento a base de PVA y un plastificante;

e) secar el comprimido así recubierto para formar luego una segunda capa de recubrimiento sobre él;

f) recubrir el comprimido así recubierto con una tercera formulación de la capa de recubrimiento protector exterior, la cual incluye al menos un polímero de recubrimiento a base de PVA y un plastificante; y

g) opcionalmente, recubrir el comprimido así recubierto con una cuarta capa de recubrimiento protector exterior, la cual incluye al menos un polímero de recubrimiento y colorante, y

h) secar el comprimido así recubierto para formar el comprimido recubierto de la invención.

5 En una modalidad preferida del método de la invención, la formulación de la capa de recubrimiento de sellamiento interior, la segunda formulación de la capa de recubrimiento y la(s) formulación(es) de la(s) capa(s) de recubrimiento protectora(s) exterior(es), cada una será aplicada como una suspensión del polímero de recubrimiento en un disolvente de recubrimiento.

10 La tercera y cuarta capas de recubrimiento protectoras exteriores, no necesitan incluir un medicamento (aunque pueden, si se desea), y pueden estar formadas por otros componentes de la primera capa de recubrimiento y/o segunda capa de recubrimiento. La segunda capa de recubrimiento puede estar formada por los componentes de la primera capa de recubrimiento y/o tercera y/o cuarta capa de recubrimiento, pero no necesariamente las mismas cantidades de tales componentes.

15 En la preparación del comprimido recubierto de la invención, se preparan las suspensiones de recubrimiento las cuales incluyen polímero de recubrimiento en agua. Otros disolventes de recubrimiento que se pueden emplear incluyen etanol, metanol y alcohol isopropílico, siendo preferida el agua. Los comprimidos que son placebos (no contienen medicamento) y forman los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento de sellamiento interior y se secan. Se aplica la segunda suspensión de la capa de recubrimiento que contiene medicamento y polímero de recubrimiento sobre los comprimidos así recubiertos, que luego se secan.

20 El comprimido recubierto de la invención incluye una capa protectora exterior, para lo cual se prepara una suspensión de recubrimiento como en el caso de la suspensión de recubrimiento de sellamiento interior, pero sin medicamento. La suspensión de recubrimiento será entonces recubierta sobre los comprimidos previamente recubiertos como se describe para el recubrimiento de sellamiento interior y el segundo recubrimiento para formar luego una capa de recubrimiento protector.

25 Se usan comprimidos recubiertos de la invención en el tratamiento de mamíferos, tales como humanos, perros y gatos para diabetes de tipo II.

#### Descripción detallada de la invención

30 El núcleo o placebo del comprimido empleado en el comprimido recubierto de la invención, incluirá excipientes farmacéuticos convencionales para permitir la formación de un núcleo sólido del comprimido farmacéuticamente aceptable. El núcleo del comprimido puede estar en la forma de un comprimido, glóbulo, perla, o píldora, siendo todos los anteriores denominados colectivamente como el núcleo del comprimido.

El comprimido recubierto de la invención contendrá medicamento, que es la saxagliptina inhibidora de DPP4, en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 70% en peso y preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50% en peso del núcleo del comprimido.

El núcleo del comprimido empleado en el comprimido recubierto de la invención preferiblemente contendrá

- 35 a) al menos un agente de carga o relleno;  
 b) opcionalmente al menos un aglutinante;  
 c) opcionalmente al menos un desintegrante; y  
 d) preferiblemente pero opcionalmente, al menos un lubricante.

en donde

- 40 a) el agente de carga o relleno está presente en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 95% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 85% en peso;  
 b) el aglutinante está presente en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 20% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso;  
 45 c) el desintegrante está presente en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 20% en peso, y preferiblemente desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 10% en peso; y  
 d) el lubricante está presente en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 5% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 2% en peso,

todos los anteriores en porcentaje en peso con base en el peso del núcleo del comprimido.

Se prefiere que los agentes de carga sean celulosa microcristalina y lactosa monohidratada;  
el desintegrante es croscarmelosa de sodio; y  
el lubricante es estearato de magnesio.

5 Los núcleos del comprimido presentes en los comprimidos recubiertos de esta invención, se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos y orden de adición de excipientes. La utilidad de estas formulaciones no se limita a una forma de dosificación específica o procedimiento de fabricación. Los núcleos de los comprimidos se pueden fabricar por granulación en húmedo, granulación en seco, mezcla directa o cualquier otro procedimiento farmacéuticamente aceptable.

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método preferido para la preparación de núcleos de comprimidos empleados en los comprimidos recubiertos de la invención, el cual incluye las etapas de mezclar uno o más excipientes tales como agentes de carga, opcionalmente aglutinantes, opcionalmente desintegrantes. Se agregará preferiblemente un lubricante a la mezcla para facilitar la formación del comprimido.

15 Los agentes de carga o rellenos estarán presentes en las composiciones de los núcleos de los comprimidos de la invención, en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 95% en peso y preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 85% en peso de la composición del núcleo. Ejemplos de agentes de carga o de relleno adecuados para uso en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina o celulosa de lana, lactosa, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol, fructuosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares comprimibles y otros agentes de carga conocidos o de relleno, y/o mezclas de dos o más de los mismos, preferiblemente celulosa microcristalina.

25 El aglutinante estará opcionalmente presente en las composiciones farmacéuticas de la invención, en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 20% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso de la composición del núcleo. Ejemplos de aglutinantes adecuados para uso en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil celulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, polivinil pirrolidona (PVP) (peso molecular en el intervalo desde aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 1.000.000, preferiblemente aproximadamente 40.000), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), lactosa, goma de acacia, etil celulosa, acetato de celulosa, así como también un aglutinante de cera tal como cera de carnauba, parafina, esperma de ballena, polietilenos o cera microcristalina, así como también otros agentes aglutinantes convencionales y/o mezclas de uno o más de los mismos, preferiblemente hidroxipropil celulosa.

35 El desintegrante estará opcionalmente presente en la composición farmacéutica de la invención, en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 20% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 10% en peso de la composición del núcleo. Ejemplos de desintegrantes adecuados para uso en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución u otros desintegrantes conocidos, preferiblemente croscarmelosa de sodio.

40 El lubricante estará opcionalmente presente en la composición farmacéutica de la invención, en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 2% en peso de la composición del núcleo. Ejemplos de lubricantes de tableteo adecuados para uso en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, talco, cera carnauba, ácido esteárico, ácido palmítico, fumarato de estearilo de sodio o aceites y grasas vegetales hidrogenados, u otros lubricantes de tableteo conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos, preferiblemente estearato de magnesio.

45 La formulación de la capa de recubrimiento de sellamiento interior (también denominada como la primera capa de recubrimiento), incluirá hasta 95% de polímero con base en el peso de la capa de recubrimiento de sellamiento interior, y puede ser preparada como se describe en esta memoria posteriormente. La formulación contendrá al menos un polímero de capa de recubrimiento y un disolvente de recubrimiento como se describió anteriormente, que es preferiblemente agua, la cual se usa para procesamiento y remoción por secado. La capa de recubrimiento comprende en polímero a base de alcohol polivinílico (PVA), preferiblemente PVA. La capa de recubrimiento también incluye un plastificante tal como triacetina, ftalato de dietilo, sebacato de tributilo o polietilenglicol (PEG), preferiblemente PEG; y opcionalmente un antiadherente o deslizante tal como talco, sílice pirogénica o estearato de magnesio, agentes opacificantes tales como dióxido de titanio. La capa de recubrimiento también puede incluir colorantes con base en óxido de hierro. El material de recubrimiento está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Opadry® HP u Opadry® II blanco.

55 La formulación de la segunda capa de recubrimiento preferiblemente será similar en composición a la primera formulación de la capa de recubrimiento aunque incluirá medicamento, preferiblemente, el inhibidor de DPP4 en una

cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 70%, preferiblemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 50% en peso, con base en el peso de la segunda capa de recubrimiento.

5 La tercera capa protectora exterior de recubrimiento preferiblemente será similar en composición a la primera capa de recubrimiento.

La cuarta capa de recubrimiento, cuando está presente, preferiblemente será similar en composición a la tercera capa protectora exterior de recubrimiento e incluirá colorante según se desee, tal como dentro del intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5,0% en peso, con base en el peso de la cuarta capa de recubrimiento.

10 La capa de recubrimiento que contiene el sellamiento interior preferiblemente estará formada por polímero de capa de recubrimiento, en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 95%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90% en peso de la capa de recubrimiento de sellamiento interior, plastificante en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30%, preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 20% en peso de la  
15 capa de recubrimiento, y opcionalmente antiadherente o deslizando en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 30%, preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 15% en peso de la capa de recubrimiento de sellamiento interior.

20 La segunda capa de recubrimiento preferiblemente estará formada por el polímero de la capa de recubrimiento, en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 99,5%, preferiblemente desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% en peso de la segunda capa de recubrimiento y medicamento en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 70%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 50% en peso de la segunda capa de recubrimiento.

25 El polímero de la capa de recubrimiento en la segunda capa de recubrimiento será al menos de aproximadamente 5 mg con un núcleo del comprimido de 200 mg, y el medicamento será al menos de aproximadamente 0,5 mg.

La tercera capa de recubrimiento protector exterior será preferiblemente similar a la composición de la primera capa de recubrimiento.

30 La capa de recubrimiento de sellamiento interior estará presente en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5%, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3% en peso del comprimido recubierto terminado; la segunda capa de recubrimiento (que contiene medicamento) estará presente en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 70%, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50% en peso del comprimido recubierto terminado; dependiendo de la potencia; y la tercera capa de recubrimiento protector exterior y  
35 la cuarta capa, cuando esté presente, cada una estará presente en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10%, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso del comprimido recubierto terminado.

Se exponen a continuación formulaciones preferidas de comprimidos recubiertos de acuerdo con la invención.

Material	Intervalo posible	Intervalo posible
Placebo del comprimido	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Agente de carga	2 a 95%/4 a 190 mg	10 a 85%/20 a 170 mg
Lactosa	0 a 95%/0 a 190 mg	20 a 75%/40 a 150 mg
Celulosa microcristalina	0 a 95%/0 a 190 mg	20 a 75%/40 a 150 mg
Desintegrante	0 a 20%/0 a 40 mg	0,25 a 10%/0,5 a 20 mg
Croscarmelosa de sodio	0 a 20%/0 a 40 mg	2 a 10%/4 a 20 mg
Lubricante	0,1 a 5%/0,2 a 10 mg	0,2 a 2%/0,4 a 4 mg

## ES 2 593 582 T3

Material	Intervalo posible	Intervalo posible
Placebo del comprimido	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Estearato de magnesio	0,1 a 5%/0,2 a 10 mg	0,2 a 2%/0,4 a 4 mg

Primera capa de recubrimiento de sellamiento interior	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Polímero de recubrimiento, y plastificantes y deslizantes opcionales	0,5 a 50%/1 a 100 mg	1 a 3%/2 a 6 mg

Segunda capa de recubrimiento	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Saxagliptina (base libre o sal HCl)	0,1 a 70%/0,2 a 140 mg	1 a 50%/2 a 100 mg
Polímero de recubrimiento, y plastificante opcional y deslizantes opcionales	1 a 70%/2 a 140 mg	1 a 50%/2 a 100 mg

Tercera capa de recubrimiento protector exterior	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Polímero de recubrimiento, y plastificante opcional, deslizantes y color opcionales	0,5 a 50%/1 a 100 mg	1 a 5%/2 a 10 mg

- 5 Los siguientes Ejemplos de trabajo representan una realización preferida de la invención.

### Ejemplo

Se preparó un lote de 500 g de comprimidos recubiertos con DPP4 de 2,5 mg que tienen la siguiente composición como se describe a continuación.

Núcleo de la tableta	Peso (mg) % en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Lactosa Monohidratada NF	99 mg (49.5%)
Celulosa microcristalina NF	90 mg (45%)
Croscarmelosa de sodio NF	10 mg (5%)
Estearato de magnesio NF	1 mg (0,5%)
Total	200 mg (100,0%)
Capa de recubrimiento de sellamiento interior	4 mg (2%)

Núcleo de la tableta	Peso (mg) % en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Opadry® HP que contiene los siguientes ingredientes	
Alcohol polivinílico 40%	
PEG 20%	
Talco 15%	
Dióxido de titanio 25%	
Capa intermedia	
DPP4-inhibitor, Saxagliptina	2,5 mg (1,25%)
Opadry® HP	20 mg (10%)
Capa protectora externa	
Opadry® HP	4 mg (2%)

Se prepararon 500 g de núcleos de comprimidos de la siguiente forma.

- 5 Se mezclaron lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio y celulosa microcristalina en una mezcladora planetaria. Se lubricó luego la mezcla mezclando con estearato de magnesio previamente tamizado usando una mezcladora Turbula. Se comprimió la mezcla lubricada usando una prensa de una sola estación o una prensa rotatoria en comprimidos de placebo de 200 mg.

Capa de revestimiento de sellamiento interior

Se preparó la suspensión de recubrimiento de sellamiento interior de la siguiente forma.

- 10 Se agitó continuamente HCl 0,1 N (aproximadamente 226,7 g) en un recipiente metálico con una mezcladora de aligeramiento. Se agregaron rápidamente 40 g de polvo de Opadry® HP en la mezcladora de vórtice. Después de completar la adición del polvo, se continuó la mezcla a una velocidad baja hasta que fue visualmente evidente una mezcla uniforme. Se midió el pH de la suspensión resultante y se ajustó el pH a 2 usando HCl o NaOH concentrado.

Se ajustó una máquina de recubrimiento Glatt de acuerdo con los siguientes parámetros.

Parámetro de la máquina de recubrimiento Glatt

Velocidad de la bomba	3,5-5 ml/min
Velocidad de la batea	20 rpm
Presión de aire	1,5 bar
Temperatura del aire de entrada	50°C
Temperatura del aire de escape	Aprox. 38°C

Flujo de aire	80 m <sup>3</sup> /hora
Distancia del inyector al lecho	6,5 pulgadas
Tamaño de la boquilla	0.8 mm

5 Se precalentaron los núcleos de los comprimidos en una batea de recubrimiento durante aproximadamente 10 a 15 minutos. Se pesaron 30 comprimidos calientes. Se continuó el secado de los comprimidos hasta eliminar la humedad de los comprimidos y el peso de los mismos se hizo constante. El peso final de 30 comprimidos se designó como A.

Se recubrieron los 30 comprimidos con la suspensión de recubrimiento de sellamiento interior como se preparó anteriormente empleando la máquina de recubrimiento Glatt.

10 Se pesaron los 30 comprimidos cada 10 minutos (y se registró el peso) hasta que el peso del comprimido alcanzó el peso objetivo (Ecuación 1). Los comprimidos recubiertos se secaron por calentamiento hasta que el peso del comprimido se hizo constante. El peso final de las comprimidos recubiertos se designó como B.

Ecuación 1:

$$\text{Peso objetivo: } A \times 1,02 = B$$

Capa de recubrimiento intermedia (Fármaco)

Se preparó la suspensión de la capa de recubrimiento que contiene en el medio el fármaco de la siguiente forma.

15 Se agregaron 12,5 g del inhibidor de DPP4 (base libre) a 1000 ml de HCl 0,1 N en un recipiente metálico. Se midió el pH y se ajustó a 2. Se agitó continuamente el HCl y se agregó rápidamente 100 g de Opadry® HP en el vórtice. Se agitó luego la mezcla a baja velocidad hasta que fue visualmente evidente una mezcla uniforme. Se mantuvo el pH de la suspensión en 2 usando ya sea HCl concentrado o HCl 1 N según sea necesario.

20 Se recubrieron los núcleos de los comprimidos recubiertos y sellados preparados anteriormente con la suspensión de recubrimiento que contiene al inhibidor de DPP4 preparado anteriormente, empleando la máquina de recubrimiento Glatt. Se pesaron los 30 comprimidos recubiertos y sellados, inicialmente cada 30 minutos, después cada 15 minutos y se registró el peso hasta que se alcanzó el peso objetivo (Ecuación 2). Los comprimidos así recubiertos se secaron por calentamiento hasta que el peso del comprimido se hizo constante. El peso final de los 30 comprimidos se designó como C.

25 Ecuación 2:

$$\text{Peso objetivo: } B + 30 \times (2,925 \text{ (equivalente a } 2,5 \text{ mg de base libre)} + 20 \text{ mg}): B + 687,75 \text{ mg} = C$$

Se determinó la cantidad del fármaco recubierto sobre los comprimidos usando HPLC, sonda de fibra óptica o NIR u otros medios adecuados. Se detuvo el recubrimiento cuando se depositó la cantidad objetivo de fármaco.

Capa de recubrimiento protectora externa

30 Las comprimidos así recubiertos fueron luego recubiertos con una suspensión de Opadry® HP como se usó en la formación del recubrimiento de sellamiento interior. Se pesaron los 30 comprimidos cada 10 minutos y se registró el peso hasta que el peso de comprimido alcanzó el peso objetivo (Ecuación 3). Los comprimidos se secaron por calentamiento hasta que el peso del comprimido se hizo constante.

El peso final de 30 comprimidos se designó como D.

35 Ecuación 3:

$$\text{Peso objetivo} = C + 30 \times 4 \text{ mg} = C + 120 \text{ mg} = D$$

Los comprimidos así recubiertos se transfirieron a un recipiente adecuado.

Los comprimidos de la invención así preparados tenían una estabilidad superior para las formulaciones convencionales de comprimidos (en donde el fármaco estaba en el núcleo) y formulaciones en cápsula.

40 Los anteriores comprimidos recubiertos con potencia de 2,5 mg de la invención, se almacenaron bajo diversas condiciones de almacenamiento y que incluyen 41 semanas y se recolectaron los datos de estabilidad relacionados con la presencia de la amidina cíclica degradante (principalmente amidina cis-cíclica (Cis-CA)). Como se muestra en

la Tabla 1 a continuación, no se detectó cis-CA en condiciones de almacenamiento de 25°C/60% de humedad relativa. Los niveles de cis-CA fueron 0,22% y 0,32% a 30°C/60% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa en condiciones de almacenamiento, respectivamente. Estos niveles son significativamente menores que aquellos observados en las formulaciones de cápsulas de potencia de 5 mg y 20 mg mostradas en la Tabla 2.

Tabla 1

Datos de estabilidad para 26 semanas sobre comprimidos con una potencia de 2,5 mg recubiertos con Opadry® HP, base libre como material de partida, y tres capas de recubrimiento. Para la evaluación de la estabilidad, se empacaron los comprimidos en botellas de HDPE

Condición de almacenamiento	2 semanas para todas las condiciones cerradas			4 semanas para todas las condiciones cerradas			8 semanas para todas las condiciones cerradas			12 semanas para todas las condiciones cerradas			26 semanas para todas las condiciones cerradas			41 semanas para todas las condiciones cerradas		
	% amida	% cis-CA	% Trans-CA	% de amida	% cis-CA	% Trans-CA	% de amida	% cis-CA	% Trans-CA	% de amida	% cis-CA	% Trans-CA	% de amida	% cis-CA	% Trans-CA	% de amida	% cis-CA	% Trans-CA
5°C-cerrada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25°C/60% de HR-cerrada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03	0	0
30°C/60% de HR-cerrada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,22	0	0,03	0,17	0
40°C/75% de HR-cerrada	0	0	0	0	0,09	0	0	0,09	0	0,20	0,05	0	0,32	0	0,03	0,03	0,90	0
50°C-cerrada	0	0,17	0	0	0,33	0,15	0	0,52	0,12	0	0,75	0,15	0	1,00	0	0	1,62	0
30°C/60% de HR-abierta	NA	NA	NA	0	0	0	0	0,20	0,06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
40°C/75% de HR-abierta	NA	NA	NA	0	0,68	0,15	0	3,22	0,42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA significa "datos no disponibles"

Tabla 2

Datos de estabilidad para las formulaciones en cápsula (sal benzoato de DPP4 4,8%, lactosa anhidra 50,2%, lactosa hidratada 40%, croscarmelosa de sodio 2%, y fumarato de estearilo sódico 3%, los pesos de relleno para cápsulas de 5 mg y 20 mg son 150 mg y 350 mg, respectivamente).

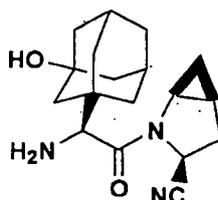
Condiciones	Cápsula de 5 mg			Cápsula de 20 mg		
	2 semanas	4 semanas	13 semanas	26 semanas	4 semanas	13 semanas
% de Cis-CA	% de Cis-CA	% de Cis-CA	% de Cis-CA	% de Cis-CA	% de Cis-CA	% de Cis-CA

25°C/60% HR-cerrada	0,11	0,13	0,20	0,31	0,08	0,05	0,14	0,26
40°C/75% HR-cerrada	0,23	0,35	0,61	0,95	0,22	0,26	0,46	0,62
50°C-cerrada	NA	0,73	1,72	NA	NA	0,43	1,19	NA

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido recubierto que comprende un núcleo de un comprimido y

- 5 a) una capa de recubrimiento de sellamiento interior colocada sobre el núcleo del comprimido, comprendiendo la capa de recubrimiento de sellamiento interior una formulación de un polímero de recubrimiento que comprende un polímero a base de alcohol polivinílico (PVA) y un plastificante;
- b) una segunda capa de recubrimiento que comprende medicamento colocada sobre el recubrimiento de sellamiento interior del núcleo del comprimido, comprendiendo la segunda capa de recubrimiento saxagliptina



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una formulación de un polímero de recubrimiento que comprende un polímero a base de PVA y un plastificante; y

15 c) una capa de recubrimiento protector exterior sobre la segunda capa de recubrimiento del núcleo del comprimido, comprendiendo la capa de recubrimiento protector exterior una formulación de una capa de recubrimiento que comprende un polímero a base de PVA y un plastificante; y en donde la segunda capa de recubrimiento consiste de 0,1 a 70% en peso de medicamento y de 30 a 99,5% en peso de un polímero de recubrimiento, con base en el peso de la segunda capa de recubrimiento.

2. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, en donde la formulación polimérica de recubrimiento en la segunda capa de recubrimiento es de al menos 2 mg con un núcleo del comprimido de 200 mg y la saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de al menos aproximadamente 0,2 mg con un comprimido de 200 mg.

20 3. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, en donde el polímero a base de PVA en la segunda capa de recubrimiento es la misma que el polímero a base de PVA en las otras capas de recubrimiento.

4. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, en donde el polímero a base de PVA consta de alcohol polivinílico.

25 5. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, en donde en la segunda capa de recubrimiento está presente saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad en el intervalo de 0,2 a 140 mg y el polímero de recubrimiento está presente en una cantidad en el intervalo de 2 a 140 mg, y en cada una de la capa de recubrimiento de sellamiento interior y la capa de recubrimiento se protección exterior, el polímero de recubrimiento está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg.

30 6. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, en donde el núcleo del comprimido consta de uno o más rellenos, opcionalmente uno o más aglutinantes, opcionalmente uno o más desintegrantes y opcionalmente uno o más lubricantes de tableteo.

7. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 6, en donde el núcleo del comprimido consta de celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio.

35 8. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, en donde se usa un comprimido de partida en vez del núcleo del comprimido.

9. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 8, en donde el comprimido de partida es otro comprimido de fármaco.

10. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, que tiene la siguiente composición:

Material	Intervalo
Placebo del comprimido	%/mg en peso de un comprimido de placebo de 200 mg
Lactosa	20 a 75%/40 a 150 mg

## ES 2 593 582 T3

Material	Intervalo
Placebo del comprimido	%/mg en peso de un comprimido de placebo de 200 mg
Celulosa microcristalina	20 a 75%/40 a 150 mg
Croscarmelosa de sodio	2 a 10%/4 a 20 mg
Estearato de magnesio	0,2 a 2%/0,4 a 4 mg

Primera capa de recubrimiento de sellamiento interior	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Polímero de recubrimiento, y plastificante opcional y deslizantes opcionales	1 a 3%/2 a 6 mg

Segunda capa de recubrimiento	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Saxagliptina (base libre o sal HCl)	0,25 a 70%/0,5 a 140 mg
Polímero de recubrimiento, y plastificante opcional y deslizantes opcionales	1 a 50%/2 a 100 mg

Tercera capa de recubrimiento protector exterior	%/mg en peso de un comprimido con núcleo de placebo de 200 mg
Polímero de recubrimiento, y plastificante opcional, deslizantes y color opcionales	1 a 5%/2 a 10 mg

- 5 11. El comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1, en donde para una potencia de 5 mg, la segunda capa de recubrimiento consta de 5 mg de saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 5 mg de recubrimiento a base de polímero y para una potencia de 2,5 mg la capa de recubrimiento consta de 2,5 mg de saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 20 mg de recubrimiento a base de polímero.
12. Un método para preparar un comprimido recubierto como se define en la reivindicación 1 que comprende:
- 10 a) proporcionar un núcleo de comprimido;
- b) recubrir el comprimido con una formulación de una capa de recubrimiento de sellamiento interior, la cual incluye al menos un polímero a base de PVA y un plastificante;
- c) secar el comprimido recubierto para formar luego un recubrimiento de sellamiento interior;
- 15 d) revestir el comprimido así recubierto con una segunda formulación de la capa de recubrimiento la cual incluye medicamento que es saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un polímero de recubrimiento a base de PVA y un plastificante;
- e) secar el comprimido así recubierto para formar luego una segunda capa de recubrimiento; y
- f) recubrir el comprimido así recubierto con una tercera formulación de la capa de recubrimiento protector exterior, la cual incluye al menos un polímero de recubrimiento a base de PVA y un plastificante; y
- 20 g) secar el comprimido así recubierto para formar el comprimido recubierto de la invención.

13. El método como se define en la reivindicación 12, en donde las capas de recubrimiento se aplican como una suspensión del polímero de recubrimiento a base de PVA y un plastificante.