

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 324**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010 PCT/JP2010/072749**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11074660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10837684 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2514422**

54 Título: **Preparación de teneligliptina con elución estabilizada**

30 Prioridad:

**18.12.2009 JP 2009287809**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.01.2017**

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION  
(100.0%)  
2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8505,, JP**

72 Inventor/es:

**OBAYASHI, YASUAKI;  
YASUI, SHINICHIRO y  
ABE, HIDAKA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 596 324 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**

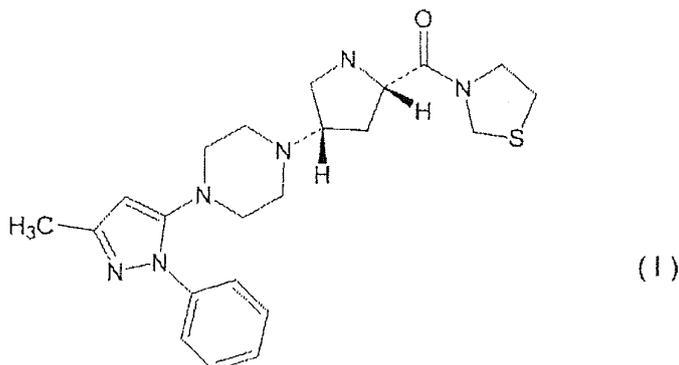
Preparación de teneligliptina con elución estabilizada

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida que contiene teneligliptina que causa menos retraso en un comportamiento de disolución del ingrediente activo, incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

**Técnica anterior**

Teneligliptina [nombre químico: {(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il}(1,3-tiazolidin-3-il)metanona] es un compuesto representado por la fórmula (I):



10 y un 5/2 hidrobromuro•hidrato del mismo, está en desarrollo clínico como un fármaco terapéutico para la diabetes de tipo 2, basándose en una acción inhibidora potente y sostenida de la dipeptidil peptidasa IV.

Como formulación o método de producción de una preparación sólida que contiene teneligliptina o una sal de la misma o un solvato de la misma (en lo sucesivo algunas veces abreviada como preparación sólida que contiene teneligliptina), se conoce que la teneligliptina o una sal de la misma o un solvato de la misma y un vehículo convencional para medicamentos, se mezclan y se formulan (véanse los documentos de patente 1 y 2).

15 Los presentes inventores han producido una preparación sólida que contiene teneligliptina que tiene una formulación farmacéutica convencional para la producción de una preparación sólida, y han investigado la calidad de la preparación. Como resultado, han confirmado que un almacenamiento a largo plazo de una preparación sólida que contiene teneligliptina con un contenido particular durante aproximadamente varios meses, provoca una disolución retardada de la teneligliptina o de una sal de la misma o de un solvato de la misma, que es el ingrediente activo.

20 Aunque no es fácil predecir con exactitud la influencia de un retraso de este tipo en la disolución del ingrediente activo a lo largo del tiempo, sobre la eficacia de un producto farmacéutico, una preparación que muestra un comportamiento de disolución estable se considera que es más preferible como producto farmacéutico.

Lista de documentos de patente

25 documento de patente 1: WO02/014271

documento de patente 2: WO2006/088129

El documento EP 1882474 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden teneligliptina para administración oral.

**Compendio de la invención**

30 Problemas que se resuelven con la invención

La presente invención tiene como objetivo resolver los problemas mencionados anteriormente relacionados con una preparación sólida, con una formulación convencional que contiene teneligliptina o una sal de la misma o un solvato de la misma como ingrediente activo, y proporcionar una preparación sólida que contiene teneligliptina que causa menos retraso en un comportamiento de disolución del ingrediente activo, incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

35

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados

anteriormente y han encontrado que se puede obtener una preparación sólida que contiene teneligliptina en la que se ha eliminado el retraso de la disolución a lo largo del tiempo, que se debe a un almacenamiento a largo plazo, mediante la preparación de una parte que contiene teneligliptina o una sal de la misma o un solvato de la misma, con un porcentaje de contenido que se corresponde a varias veces el deseado para una preparación sólida final, y que incluye el mismo de forma independiente en la preparación sólida, y diferencias estudiadas adicionalmente en el efecto y similares debidas al tipo de excipiente que la preparación sólida puede contener en una parte distinta de la parte que contiene teneligliptina, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

El sumario de la presente invención incluye los siguientes puntos [1] a [10]:

[1] Una preparación sólida que contiene teneligliptina que comprende una parte que contiene teneligliptina e, independientemente de dicha parte que contiene teneligliptina, una parte que no contiene teneligliptina, en donde

(i) la parte que contiene teneligliptina contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en una cantidad de 30 a 80% en peso, y

(ii) la parte que no contiene teneligliptina no contiene teneligliptina o una sal de la misma o un solvato de la misma.

[2] La preparación sólida de acuerdo con el punto [1] mencionado anteriormente, en la que la parte que no contiene teneligliptina comprende un excipiente.

[3] La preparación sólida de acuerdo con el punto [2] mencionado anteriormente, en la que el excipiente contenido en la parte que no contiene teneligliptina es de uno o varios tipos seleccionados a partir de D-manitol, sorbitol y xilitol.

[4] La preparación sólida de acuerdo con el punto [2] o [3] mencionado anteriormente, en la que el excipiente contenido en la parte que no contiene teneligliptina tiene un diámetro de partícula promedio en volumen de 50 µm a 500 µm.

[5] La preparación sólida de acuerdo con el punto [4] mencionado anteriormente, en la que el excipiente contenido en la parte que no contiene teneligliptina tiene un diámetro de partícula promedio en volumen de 100 µm a 300 µm.

[6] La preparación sólida de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [5] mencionados anteriormente, en la que la parte que contiene teneligliptina contiene D-manitol o xilitol.

[7] La preparación sólida de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [6] mencionados anteriormente, en la que la parte que contiene teneligliptina está en forma de partículas, gránulos o agregados.

[8] La preparación sólida de acuerdo con los puntos [1] a [7] mencionados anteriormente, en la que el porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la parte que contiene teneligliptina es de 45 a 55% en peso.

[9] Un método de producción de una preparación sólida que contiene teneligliptina, que comprende

(1) una etapa de obtención de una composición que contiene teneligliptina que contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina con un porcentaje de contenido de 30 a 80% en peso,

(2) una etapa de mezclar la composición que contiene teneligliptina obtenida con uno o varios tipos de excipientes seleccionados a partir de D-manitol, sorbitol y xilitol, y un aditivo farmacéuticamente aceptable, y

(3) una etapa de formación de comprimidos con la mezcla obtenida.

[10] El método de producción de acuerdo con el punto [9] mencionado anteriormente, en el que el hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la composición que contiene teneligliptina tiene un porcentaje de contenido de 45 a 55% en peso.

#### 40 **Efecto de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una preparación sólida que contiene teneligliptina que muestra un retardo reducido a lo largo del tiempo de la disolución de hidrobromuro•hidrato de teneligliptina que es el ingrediente activo, incluso después de un almacenamiento a largo plazo (de aquí en adelante se hace referencia a veces como la preparación sólida de la presente invención). Como resultado, cuando una preparación sólida que contiene teneligliptina se administra a una diana, la concentración en sangre del ingrediente activo en el cuerpo se puede estabilizar bajo ciertas condiciones.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 muestra una realización de la etapa (1) en el método de producción de una preparación sólida que contiene teneligliptina.

La Fig. 2 muestra una realización de cada etapa, incluyendo las etapas (2) y (3) en el método de producción de una preparación sólida que contiene teneligliptina.

La Fig. 3 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo Comparativo 1 antes y después del almacenamiento.

5 La Fig. 4 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo Comparativo 2 antes y después del almacenamiento.

La Fig. 5 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo Comparativo 3 antes y después del almacenamiento.

10 La Fig. 6 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo 2 antes y después del almacenamiento.

La Fig. 7 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo 3 antes y después del almacenamiento.

La Fig. 8 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo 4 antes y después del almacenamiento.

15 La Fig. 9 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo 5, antes y después del almacenamiento.

La Fig. 10 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo 6 antes y después del almacenamiento.

20 La Fig. 11 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo 7 antes y después del almacenamiento.

La Fig. 12 muestra los resultados comparativos de los índices de disolución de la preparación del Ejemplo 8 antes y después del almacenamiento.

### Descripción de las realizaciones

25 El hidrobromuro•hidrato de teneligliptina que se va a utilizar para la producción de la preparación sólida de la presente invención es un compuesto conocido descrito en el documento WO02/014271 y WO2006/088129, y se puede sintetizar por los métodos descritos en estos documentos. El hidrobromuro•hidrato de teneligliptina se emplea en la parte que contiene teneligliptina, más preferiblemente 5/2 hidrobromuro•hidrato de teneligliptina, más preferiblemente 1,0 - 2,0 hidrato de 5/2 hidrobromuro de teneligliptina.

30 En la presente invención, la "parte que contiene teneligliptina" es una parte que contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina con un porcentaje de contenido que se corresponde a varias veces el deseado para una preparación sólida final. Esta parte contiene preferiblemente hidrobromuro•hidrato de teneligliptina con un porcentaje de contenido de 1,5 a 10 veces el deseado para la preparación sólida de la presente invención.

35 La "parte que contiene teneligliptina" mencionada anteriormente que contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina a una concentración elevada que no es inferior a un cierto nivel, es ventajosa porque está exenta de una disolución retardada del ingrediente activo, incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

40 Cuando el porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en dicha parte es menor que 1,5 veces el deseado para la preparación sólida de la presente invención, no se puede lograr el objeto de evitar el retraso en la disolución del ingrediente activo, sin embargo cuando es superior a 10 veces, la falta de fuerza necesaria para mantener la forma sólida de las partículas y similares es temida, y no se puede negar la posibilidad de problemas en la producción.

La parte se produce de acuerdo con un método conocido en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas, mezclando apropiadamente hidrobromuro•hidrato de teneligliptina con una cantidad adecuada de al menos un tipo de aditivo farmacéuticamente aceptable y similares.

45 El porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la parte que contiene teneligliptina no está limitado siempre y cuando se pueda obtener el número de veces mencionado anteriormente en relación con el aumento del porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina que se desea en la preparación sólida de la presente invención, y sea de 30 a 80% en peso, preferiblemente de 45 a 55% en peso de la parte como un todo.

50 Cuando el porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la parte es menor que el 30% en peso de la parte como un todo, el objeto de evitar el retraso de la disolución del ingrediente activo no se puede lograr, mientras que cuando es mayor del 80% en peso, la falta de fuerza necesaria para mantener la forma sólida de

las partículas y similares es temida, y no se puede negar la posibilidad de problemas en la producción.

Como "aditivo farmacéuticamente aceptable" que se puede añadir a la parte que contiene teneligliptina, se pueden mencionar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Ejemplos de las mismas incluyen un excipiente, un agente lubricante, aglutinante, fluidificante, disgregante, solubilizante y similares. Se prefiere un excipiente, un agente aglutinante, fluidificante y disgregante, y más preferido es un excipiente.

Ejemplos preferibles de excipiente incluyen D-manitol, sorbitol, xilitol, almidón de maíz, almidón de patata, lactosa, celulosa cristalina, hidrógeno fosfato de calcio y similares, preferiblemente se puede mencionar D-manitol, xilitol y almidón de maíz.

Ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ácido esteárico, éster de sacarosa de ácido graso y similares.

Ejemplos preferibles del agente aglomerante incluyen hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), povidona, hipromelosa, carmelosa sódica, metilcelulosa y similares.

Ejemplos preferibles del agente fluidificante incluyen ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, talco y similares.

Ejemplos preferibles del agente disgregante incluyen hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetil almidón de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona y similares.

Ejemplos preferibles de los agentes solubilizantes incluyen benzoato de sodio, etilendiamina, yoduro de potasio y similares.

La parte que contiene teneligliptina en la preparación sólida de la presente invención es generalmente sólida. Su forma no está particularmente limitada siempre que, como se menciona a continuación, permita que la parte esté presente de forma independiente en la preparación sólida de la presente invención, y puede estar en forma de partículas, gránulos o agregados, preferiblemente en forma de partículas.

El diámetro de las partículas de la parte no está particularmente limitado. Preferiblemente tiene un diámetro de partícula promedio en volumen (en lo sucesivo se indicará como "D50") de no más de 350  $\mu\text{m}$  y un diámetro de partícula que no sea menor del 90% de las partículas de no más de 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente, un D50 de no más de 180  $\mu\text{m}$  y un tamaño de partícula de no menos del 90% de las partículas de no más de 250  $\mu\text{m}$ .

La expresión "diámetro de partícula promedio en volumen" utilizada en la presente memoria descriptiva se refiere a un diámetro de partícula promedio basado en el volumen correspondiente a los valores de las partículas. En principio, significa un diámetro de partícula de una partícula correspondiente al 50% del volumen cuando las partículas que tienen un volumen predeterminado se tamizan secuencialmente separando de las más pequeñas. El diámetro de partícula promedio en volumen se puede medir de acuerdo con un método convencional en el campo técnico, que incluye, por ejemplo, la medición mediante observación microscópica, un método que utiliza un aparato de medición eléctrico u óptico del diámetro de partículas y similares. En particular, el diámetro de partícula promedio en volumen de un polvo que tiene un tamaño de partícula desde varias docenas de  $\mu\text{m}$  - unos pocos cientos de  $\mu\text{m}$ , se mide principalmente por un método de tamizado, un método que incluye la dispersión del polvo en un medio y la medición del diámetro de las partículas utilizando luz difractada o luz dispersada y similares. El método de tamizado incluye el uso de varios tamices con diferentes aberturas, en donde los tamices se disponen en capas de tal manera que uno que tiene una abertura más grande se coloca en el panel superior, el polvo que se va a medir se suministra en el panel superior, el tamiz se hace vibrar de forma manual o mecánicamente, la cantidad de polvo que sale en cada tamiz se mide y se calcula la fracción en peso.

La parte se puede producir en forma de partículas, etc., sometiendo de acuerdo con un método conocido en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas, una mezcla de hidrobromuro•hidrato de teneligliptina y al menos un tipo de aditivo farmacéuticamente aceptable y similar a una granulación en húmedo, por ejemplo, un método de granulación en lecho fluidizado y secado. La parte que contiene teneligliptina obtenida de este modo tiene una resistencia que permite su existencia independiente en la preparación sólida de la presente invención. Cuando la parte que contiene teneligliptina está en forma de partículas o granular, la parte puede estar presente dispersándola en la preparación sólida de la presente invención.

La parte que contiene teneligliptina que se va a agregar significa, en ausencia de una limitación técnica en la formación de comprimidos, que el diámetro de las partículas de la parte que contiene teneligliptina se configura grande y la preparación sólida de la presente invención contiene una o varias partes que contienen teneligliptina. Un comprimido nucleado que contiene una parte que contiene teneligliptina como núcleo en la preparación sólida de la presente invención, también se incluye en el alcance de la presente invención.

La preparación sólida de la presente invención "que comprende independientemente" la parte que contiene teneligliptina mencionada anteriormente, significa que la parte que contiene teneligliptina y otras partes (de aquí en adelante

se hace referencia a veces como parte que no contiene teneligliptina) en la preparación sólida no son miscibles entre sí y tienen diferentes tasas de desintegración. La parte que no contiene teneligliptina tiene preferiblemente una tasa de desintegración más rápida que la parte que contiene teneligliptina y se desintegra sin demora en el sujeto.

5 La "parte que no contiene teneligliptina" en la preparación sólida de la presente invención no está particularmente limitada, con tal de que no contenga hidrobromuro•hidrato de teneligliptina, y el porcentaje de contenido en teneligliptina o una sal de la misma o un solvato de la misma en la preparación sólida de la presente invención, se pueda ajustar a un nivel deseado. Como se ha mencionado anteriormente, se desea que la "parte que no contiene teneligliptina" tenga una tasa de desintegración más rápida que la parte que contiene teneligliptina.

10 La parte que no contiene teneligliptina puede contener uno o varios tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables dentro de un intervalo que no perjudique el efecto de la presente invención. Como "aditivo farmacéuticamente aceptable", se pueden mencionar aquellos similares a los "aditivos farmacéuticamente aceptables" que pueden estar contenidos en la parte que contiene teneligliptina mencionada anteriormente.

15 En particular, la parte que no contiene teneligliptina contiene preferiblemente una o varias clases de excipiente. Como tal excipiente, es preferible el alcohol de azúcar, y ejemplos específicos del mismo incluyen xilitol, D-manitol, sorbitol y similares, otorgando más preferencia al D-manitol. Aunque el diámetro de partícula del excipiente no está particularmente limitado, D50 es, preferiblemente, 50  $\mu\text{m}$  - 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 100  $\mu\text{m}$  - 300  $\mu\text{m}$ , para aumentar la tasa de desintegración. Un excipiente de este tipo se puede obtener también como un producto disponible en el mercado.

20 El porcentaje de contenido en excipiente en la "parte que no contiene teneligliptina" de la preparación sólida de la presente invención, se puede ajustar de acuerdo con el porcentaje de contenido deseado en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la preparación sólida de la presente invención, y es preferiblemente de 30 - 80% en peso, más preferiblemente de 35 - 55% en peso.

La preparación sólida de la presente invención se puede recubrir con una solución de recubrimiento que contiene hipromelosa, macrogol 400, óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares.

25 Aunque el porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la preparación sólida de la presente invención no está particularmente limitado, es preferiblemente de 5 - 60% en peso, más preferiblemente de 10 - 30% en peso.

30 Como preparación sólida de la presente invención, es preferible una que contiene independientemente una parte que contiene teneligliptina que contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en un porcentaje de contenido de 30 - 80% en peso (en la parte que contiene teneligliptina), y que contiene adicionalmente uno o varios tipos de excipientes seleccionados a partir de D-manitol, sorbitol y xilitol, y una que tiene un porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina de 45 - 55% en peso (en la parte que contiene teneligliptina) es más preferible.

35 La preparación sólida de la presente invención diseñada como se ha mencionado anteriormente tiene una concentración elevada de hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la "parte que contiene teneligliptina", y por lo tanto, es ventajosa porque está exenta de retraso en la disolución del ingrediente activo, incluso después de un almacenamiento a largo plazo. Además, dado que la preparación sólida tiene un tamaño suficiente como preparación, satisface una "extracción fácil del envase", "resistencia a la rodadura", "sujeción fácil" y similares, requeridas en los aspectos de conformidad con la administración. La preparación sólida de la presente invención muestra una desintegración rápida de la "parte que no contiene teneligliptina" para liberar la "parte que contiene teneligliptina" y muestra eficacia.

40 La preparación sólida de la presente invención se produce, por ejemplo, mediante un método de producción que contiene las siguientes etapas:

- (1) una etapa de obtener una composición que contiene teneligliptina que contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina con un porcentaje de contenido de 1,5 a 10 veces el deseado para la preparación sólida,
- 45 (2) una etapa de mezclar la composición obtenida que contiene teneligliptina con uno o varios tipos de excipientes seleccionados a partir de D-manitol, sorbitol y xilitol, y un aditivo farmacéuticamente aceptable, y
- (3) una etapa de formación de comprimidos con la mezcla obtenida.

50 En la etapa (1) mencionada anteriormente, el porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina se ajusta a 1,5 - 10 veces el deseado para la preparación sólida, mezclando con un aditivo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, cuando la composición que contiene teneligliptina está en forma de partículas o granular, la mezcla obtenida se granula, se seca, se tamiza y similares, para obtener una composición que contiene teneligliptina. Una realización de la etapa se muestra en la Fig. 1.

El porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la composición que contiene teneligliptina es

preferiblemente de 30 - 80% en peso, más preferiblemente de 45 - 55% en peso.

5 En la etapa mencionada anteriormente (2), la composición obtenida que contiene teneligliptina se mezcla con uno o varios tipos de excipientes seleccionados a partir de D-manitol, sorbitol y xilitol, y otro aditivo farmacéuticamente aceptable. En la mezcla, la composición que contiene teneligliptina está presente independientemente de otras partes.

En la etapa (3) mencionada anteriormente, la mezcla obtenida se moldea mediante la formación de comprimidos. Cuando es necesario, el comprimido obtenido con núcleo se puede recubrir para proporcionar un comprimido recubierto. Una realización de las etapas respectivas, incluyendo las etapas (2) y (3) se muestra en la Fig. 2.

10 La preparación sólida de la presente invención se puede administrar por vía oral a un ser humano, así como a mamíferos distintos de los humanos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, cerdo, vaca, caballo, oveja, mono, etc.).

15 La dosis de la preparación sólida de la presente invención se determina según la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de aclaramiento, la combinación de fármacos y el nivel del estado de enfermedad de los pacientes en tratamiento, y considerando otros factores. La preparación sólida de la presente invención es poco tóxica y se puede utilizar de forma segura. La dosis diaria varía dependiendo del estado, el peso corporal y similares de los pacientes y, por ejemplo, se administra preferiblemente de 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de 0,05 - 50 mg/kg de peso corporal/día, de teneligliptina como ingrediente activo, en una a varias porciones al día.

### Ejemplos

20 La presente invención se explica con detalle a continuación, remitiendo a los Ejemplos.

A menos que se especifique lo contrario, los aditivos utilizados como excipientes y similares para la producción de las preparaciones en los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos, fueron los siguientes.

D-manitol (Roquette, número de modelo: Pearlitol 200SD)

almidón de maíz (Roquette, número de modelo: almidón de maíz extra blanco)

25 ácido silícico anhidro ligero (Merk, número de modelo: dióxido de silicio)

hidroxipropilcelulosa (Nippon Soda Co., Ltd., número de modelo: HPC-L)

hidroxipropilcelulosa poco sustituida (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., número de modelo: L-HPC LH-11)

estearato de magnesio (Merk, número de modelo: origen vegetal)

hipromelosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., número de modelo: TC-5R)

30 macrogol 400 (NOF Corporation, número de modelo: macrogol 400R)

óxido de titanio (ISHIHARA SANGYO KAISHA Ltd., número de modelo: A-100)

óxido férrico rojo (Kishi Kasei Co., Ltd., número de modelo: óxido férrico rojo)

granulador de lecho fluido (Freund Corporation, número de modelo: FLO-5M)

35 aparato giratorio para la formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., número de modelo: VIR-GO518SS2AZ)

El 5/2 hidrobromuro • 1,8 hidrato de teneligliptina se sintetizó de acuerdo con el método descrito en el documento WO02/014271 y WO2006/088129.

Ejemplo Comparativo 1 Producción de un comprimido de teneligliptina de 5 mg

40 (1) Se mezcló 5/2 Hidrobromuro • 1,8 hidrato de teneligliptina (6,20% en peso), D-manitol (60,00% en peso), almidón de maíz (15,88% en peso) y ácido silícico anhidro ligero (0,48% en peso). Empleando un granulador de lecho fluido, la mezcla se granuló utilizando una solución acuosa que contenía hidroxipropilcelulosa (2,88% en peso), se secó y se tamizó para proporcionar un polvo granulado.

45 (2) Al polvo granulado obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente, se añadió hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,96% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un compri-

mido recubierto de 125 mg.

Ejemplo Comparativo 2 Producción de un comprimido de teneligliptina de 10 mg

5 (1) Se mezcló 5/2 Hidrobromuro • 1,8 de hidrato de teneligliptina (12,32% en peso), D-manitol (48,00% en peso), almidón de maíz (12,16% en peso) y ácido silícico anhidro ligero (9,60% en peso) y ácido silícico anhidro ligero (0,48% en peso). Empleando un granulador de lecho fluido, la mezcla se granuló utilizando una solución acuosa que contenía hidroxipropilcelulosa (2,88% en peso), se secó y se tamizó para proporcionar un polvo granulado.

10 (2) Al polvo granulado obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente, se añadió hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,96% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg.

Ejemplo Comparativo 3 Producción de un comprimido de teneligliptina de 20 mg

15 (1) Se mezcló 5/2 Hidrobromuro • 1,8 hidrato de teneligliptina (24,80% en peso), D-manitol (48,00% en peso), almidón de maíz (9,28% en peso) y ácido silícico anhidro ligero (0,48% en peso). Empleando un granulador de lecho fluido, la mezcla se granuló utilizando una solución acuosa que contenía hidroxipropilcelulosa (2,88% en peso), se secó y se tamizó para proporcionar un polvo granulado.

20 (2) Al polvo granulado obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente se añadió hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,96% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg.

Ejemplo 1 Producción de una parte que contiene teneligliptina

25 (1) Se mezcló 5/2 Hidrobromuro • 1,8 hidrato de teneligliptina (52,45% en peso), D-manitol (33,84% en peso), almidón de maíz (10,15% en peso) y ácido silícico anhidro ligero (0,51% en peso). Empleando un granulador de lecho fluido, la mezcla se granuló utilizando una solución acuosa que contenía hidroxipropilcelulosa (3,05% en peso), se secó y se tamizó para proporcionar un polvo granulado (de aquí en adelante se abrevia algunas veces como polvo granulado de teneligliptina).

30 Ejemplo 2 Producción de una preparación sólida que contiene teneligliptina (comprimido de teneligliptina de 5 mg)

35 Al polvo granulado de teneligliptina (11,82% en peso) obtenido en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, se añadió D-manitol (74,10% en peso), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,48% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg (comprimido de polvo granulado de teneligliptina diluido 8 veces).

Ejemplo 3 Producción de una preparación sólida de teneligliptina (comprimido de teneligliptina de 10 mg)

40 Al polvo granulado de teneligliptina (23,64% en peso) obtenido en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, se añadió D-manitol (62,28% en peso), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,48% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg (comprimido de polvo granulado de teneligliptina diluido 4 veces).

45 Ejemplo 4 Producción de una preparación sólida de teneligliptina (comprimido de teneligliptina de 20 mg)

50 Al polvo granulado de teneligliptina (47,28% en peso) obtenido en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, se añadió D-manitol (38,64% en peso), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,48% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg (comprimido de polvo granulado de teneligliptina diluido 2 veces).

Ejemplo 5 Producción de una preparación sólida de teneligliptina usando xilitol (comprimido de teneligliptina de 10 mg)

Al polvo granulado de teneligliptina (23,64% en peso) obtenido en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, se añadió xilitol (fabricado por Mitsubishi Chemical Corporation, polvo Xylit dividido finamente) (61,80% en peso), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso), ácido silícico anhidro ligero (0,48% en peso) y estearato de magnesio (0,48% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg (comprimido de polvo granulado de teneligliptina diluido 4 veces).

Ejemplo 6 Producción de una preparación sólida de teneligliptina usando sorbitol (comprimido de teneligliptina de 10 mg)

Al polvo granulado de teneligliptina (23,64% en peso) obtenido en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, se añadió sorbitol (fabricado por Nikken Kasei, sorbitol DP-50M) (62,28% en peso), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,48% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg (comprimido de polvo granulado de teneligliptina diluido 4 veces).

Ejemplo 7 Producción de una preparación sólida de teneligliptina usando manitol en polvo dividido finamente (comprimido de teneligliptina de 10 mg)

Al polvo granulado de teneligliptina (23,64% en peso) obtenido en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, se añadió manitol (fabricado por Merk, polvo fino: D-manitol en polvo que contenía no menos de un 15% de partículas que tenían un diámetro de partícula de 20  $\mu\text{m}$  o menos) (62,28% en peso), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,48% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg (comprimido de polvo granulado de teneligliptina diluido 4 veces).

Ejemplo 8 Producción de una preparación sólida de teneligliptina usando manitol (comprimido de teneligliptina de 10 mg)

Al polvo granulado de teneligliptina (23,64% en peso) obtenido en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, se añadió D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 500DC: D-manitol en polvo que tenía un diámetro de partícula promedio en volumen de 500  $\mu\text{m}$ ) (62,28 % en peso), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (9,60% en peso) y estearato de magnesio (0,48% en peso), y la mezcla se moldeó por compresión en un aparato giratorio para la formación de comprimidos para proporcionar un comprimido no recubierto. Una solución de recubrimiento que contenía hipromelosa (2,50% en peso), macrogol 400 (0,25% en peso), óxido de titanio (1,23% en peso) y óxido férrico rojo (0,02% en peso) se roció sobre el comprimido no recubierto para proporcionar un comprimido recubierto de 125 mg (comprimido de polvo granulado de teneligliptina diluido 4 veces).

Ejemplo Experimental 1 Ensayo comparativo del perfil de disolución de la preparación antes y después del almacenamiento

Las preparaciones obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1 - 3 y los Ejemplos 2 - 4 se envasaron en un blíster y se sometieron a una prueba de aceleración. El perfil de disolución de 5/2 hidrobromuro de teneligliptina (indicado en lo sucesivo como el fármaco principal) se comparó con antes del almacenamiento y después del almacenamiento (40°C, HR del 75%, 3 meses o 6 meses). El perfil de disolución se calculó mediante la adición a las preparaciones antes y después del almacenamiento, de la Segunda Solución de la Farmacopea Japonesa (900 mL) calentada a 37°C, agitando la mezcla con rotación de paleta a 50 rpm y midiendo la concentración del fármaco principal a lo largo del tiempo.

Los resultados de los Ejemplos Comparativos 1 - 3 se muestran en las Figs. 3 - 5. Los resultados de los Ejemplos 2 - 4 se muestran en las Figs. 6 - 8. Como se desprende de las Figs. 1 - 3, las preparaciones de teneligliptina (Ejemplos Comparativos 1 - 3) producidas de acuerdo con la formulación de preparación convencional, mostraron un retraso en la disolución después de un almacenamiento a largo plazo. Por el contrario, como se desprende de las Figs. 6 - 8, la preparación sólida de la presente invención no mostraba un retraso de la disolución, incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

55

Ejemplo Experimental 2 Ensayo comparativo del perfil de disolución antes y después del almacenamiento de la preparación utilizando diferentes excipientes

5 Las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 5 y 6 se envasaron en blíster y se sometieron a una prueba de aceleración. El perfil de disolución del fármaco principal se comparó con antes del almacenamiento y después del almacenamiento (40°C, HR del 75%, 3 meses o 6 meses). El perfil de disolución se calculó mediante la adición a las preparaciones antes y después del almacenamiento, de la Segunda Solución de la Farmacopea Japonesa (900 mL) calentada a 37°C, agitando la mezcla con rotación de paleta a 50 rpm y midiendo la concentración del fármaco principal a lo largo del tiempo.

10 Los resultados se muestran en las Figs. 9 y 10. Como se desprende de las Figs. 9 y 10, la preparación sólida de la presente invención no mostraba un retraso en la disolución, incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

Ejemplo experimental 3 Ensayo comparativo del perfil de disolución antes y después del almacenamiento de la preparación, utilizando un excipiente que tiene un diámetro de partícula diferente

15 Las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 7 y 8 se envasaron en blíster y se sometieron a una prueba de aceleración. El perfil de disolución del fármaco principal se comparó con antes del almacenamiento y después del almacenamiento (40°C, HR del 75%, 3 meses o 6 meses). El perfil de disolución se calculó mediante la adición a las preparaciones antes y después del almacenamiento, de la Segunda Solución de la Farmacopea Japonesa (900 mL) calentada a 37°C, agitando la mezcla con rotación de paleta a 50 rpm y midiendo la concentración del fármaco principal a lo largo del tiempo.

20 Los resultados se muestran en las Figs. 11 y 12. Como se desprende de las Figs. 11 y 12, la preparación sólida de la presente invención no mostraba un retraso en la disolución, incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

#### Aplicabilidad Industrial

25 De acuerdo con la presente invención, se puede mejorar una disolución retardada del ingrediente activo después de un almacenamiento a largo plazo, que se observa en preparaciones sólidas convencionales que contienen teneligliptina, y el contenido en fármaco principal se puede ajustar fácilmente. Por lo tanto, la presente invención es útil para la producción de un fármaco terapéutico para la diabetes de tipo 2, que contiene teneligliptina y similares.

**REIVINDICACIONES**

1. Una preparación sólida que contiene teneligliptina que comprende una parte que contiene teneligliptina e independientemente de dicha parte que contiene teneligliptina, una parte que no contiene teneligliptina, en donde
- 5 (i) la parte que contiene teneligliptina contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en una cantidad de 30 a 80% en peso, y
- (ii) la parte que no contiene teneligliptina no contiene teneligliptina o una sal de la misma o un solvato de la misma.
2. La preparación sólida según la reivindicación 1, en la que la parte que no contiene teneligliptina comprende un excipiente.
- 10 3. La preparación sólida según la reivindicación 2, en la que el excipiente contenido en la parte que no contiene teneligliptina es de uno o varios tipos seleccionados a partir de D-manitol, sorbitol y xilitol.
4. La preparación sólida según la reivindicación 2 o 3, en la que el excipiente contenido en la parte que no contiene teneligliptina tiene un diámetro de partícula promedio en volumen de 50 µm a 500 µm.
- 15 5. La preparación sólida según la reivindicación 4, en la que el excipiente contenido en la parte que no contiene teneligliptina tiene un diámetro de partícula promedio en volumen de 100 µm a 300 µm.
6. La preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la parte que contiene teneligliptina contiene D-manitol o xilitol.
7. La preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la parte que contiene teneligliptina está en forma de partículas, gránulos o agregados.
- 20 8. La preparación sólida según la reivindicación 1 a 7, en la que el porcentaje de contenido en hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la parte que contiene teneligliptina es de 45 a 55% en peso.
9. Un método de producción de una preparación sólida que contiene teneligliptina según la reivindicación 1, que comprende
- 25 (1) una etapa de obtención de una composición que contiene teneligliptina que contiene hidrobromuro•hidrato de teneligliptina con un porcentaje de contenido de 30 a 80% en peso,
- (2) una etapa de mezclar la composición que contiene teneligliptina obtenida con uno o varios tipos de excipientes seleccionados a partir de D-manitol, sorbitol y xilitol, y un aditivo farmacéuticamente aceptable, y
- (3) una etapa de formación de comprimidos con la mezcla obtenida.
- 30 10. El método de producción según la reivindicación 9, en el que el hidrobromuro•hidrato de teneligliptina en la composición que contiene teneligliptina tiene un porcentaje de contenido de 45 a 55% en peso.

FIG. 1

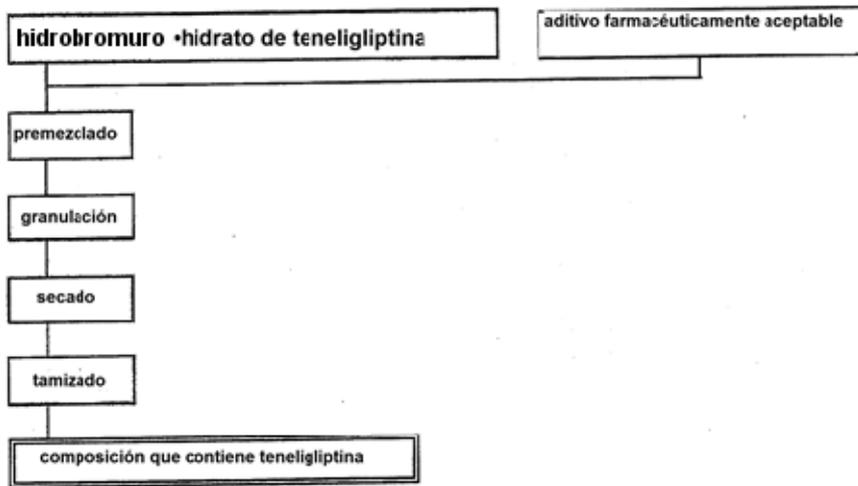


FIG. 2

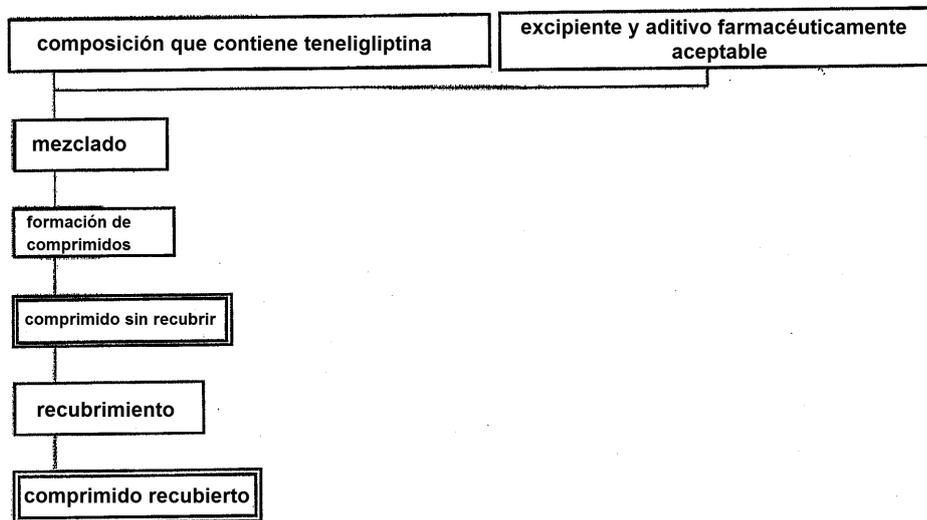


FIG. 3

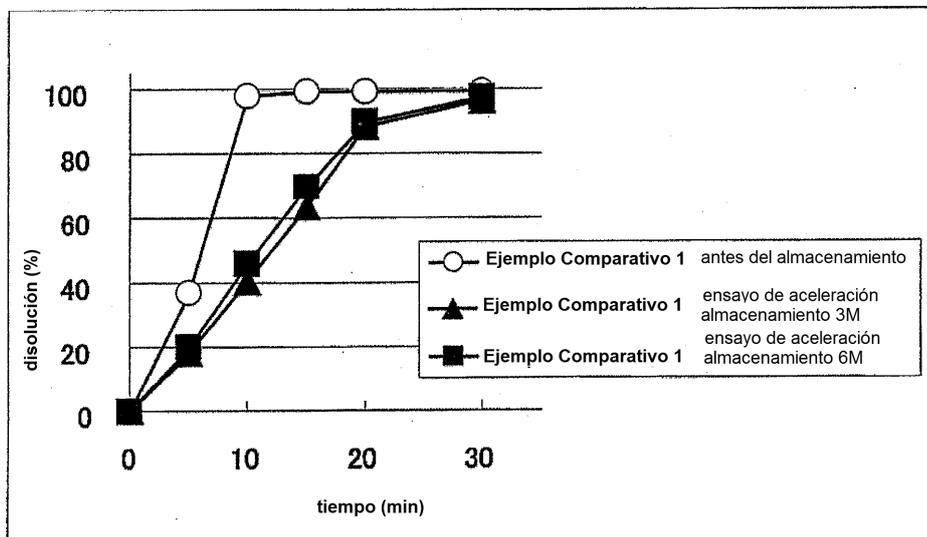


FIG. 4

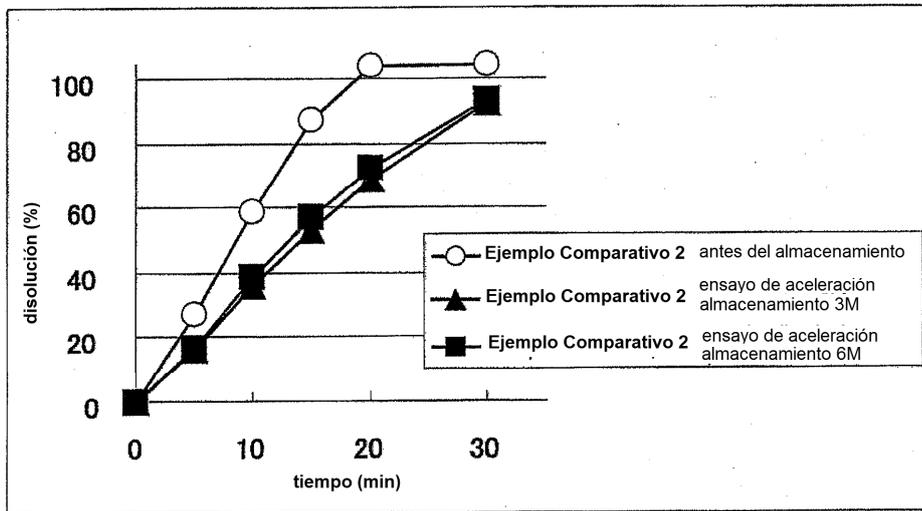


FIG. 5

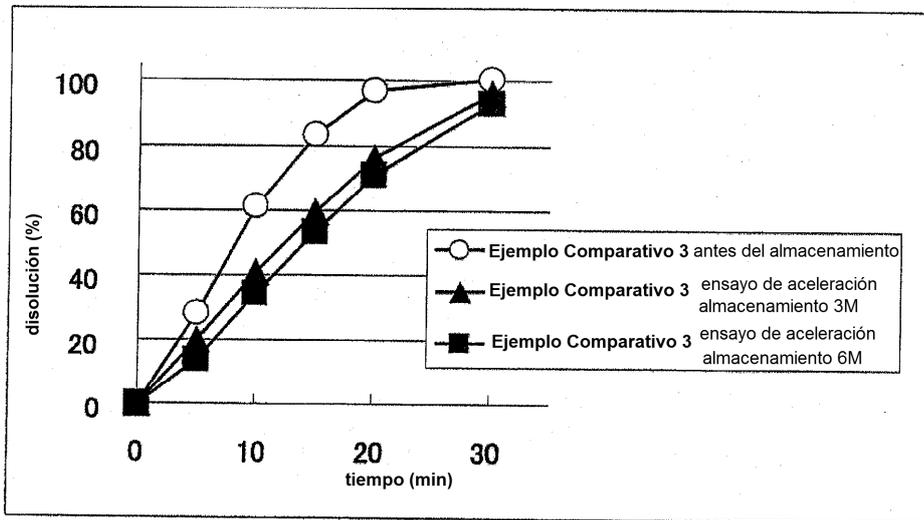


FIG. 6

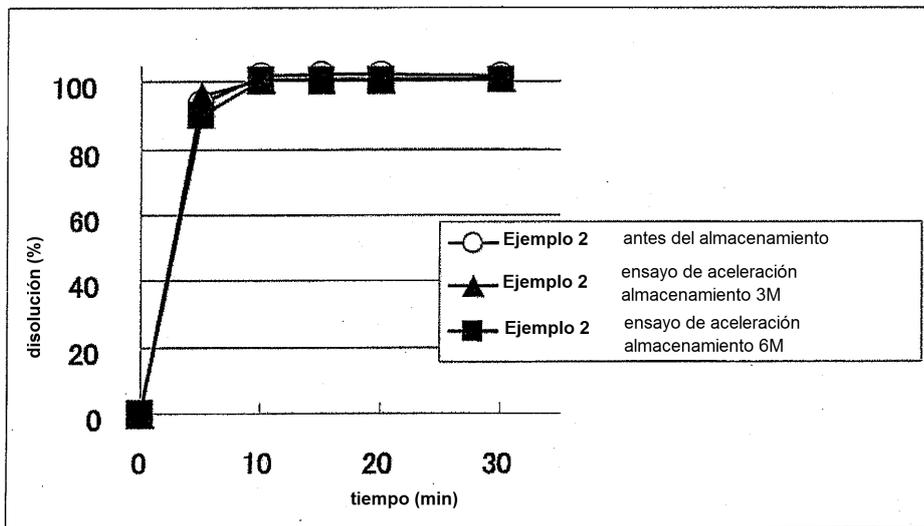


FIG. 7

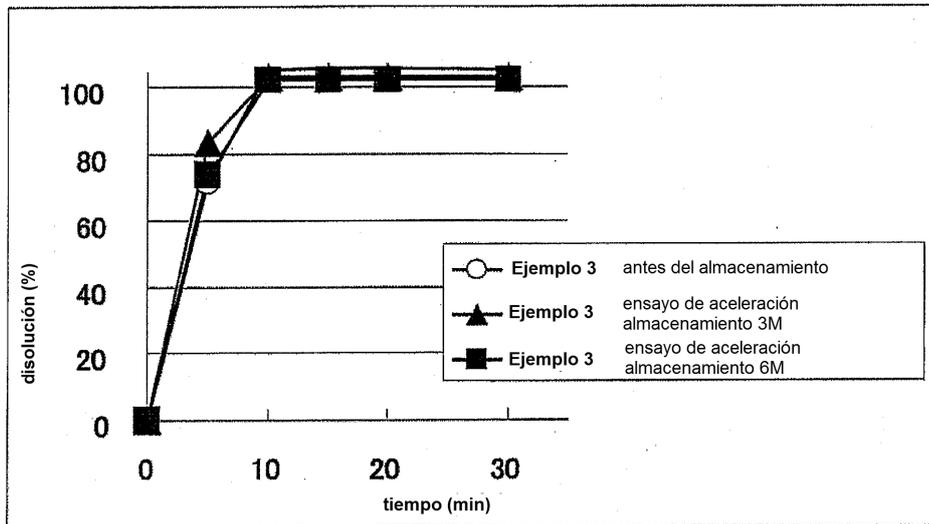


FIG. 8

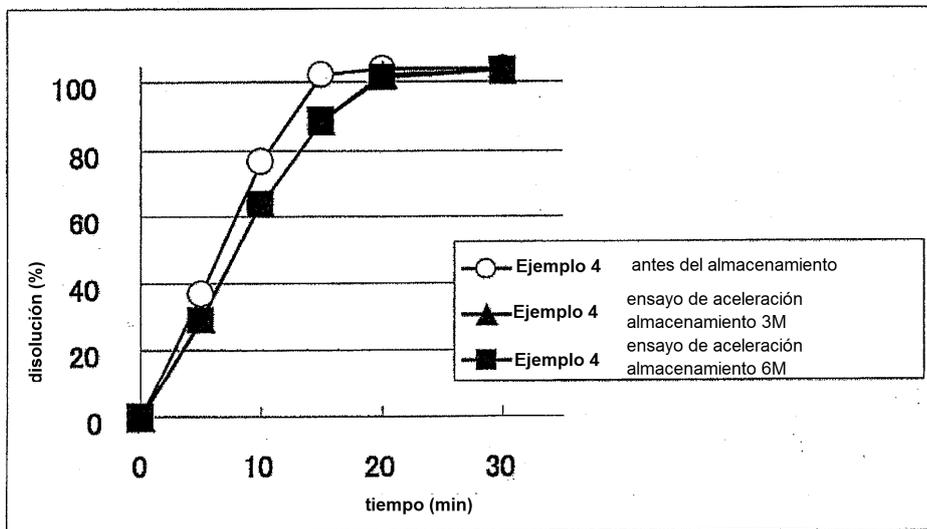


FIG. 9

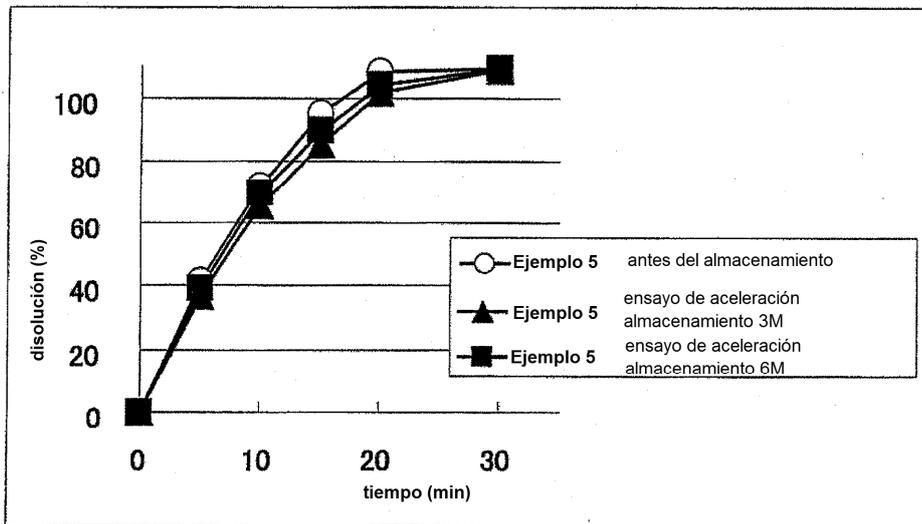


FIG. 10

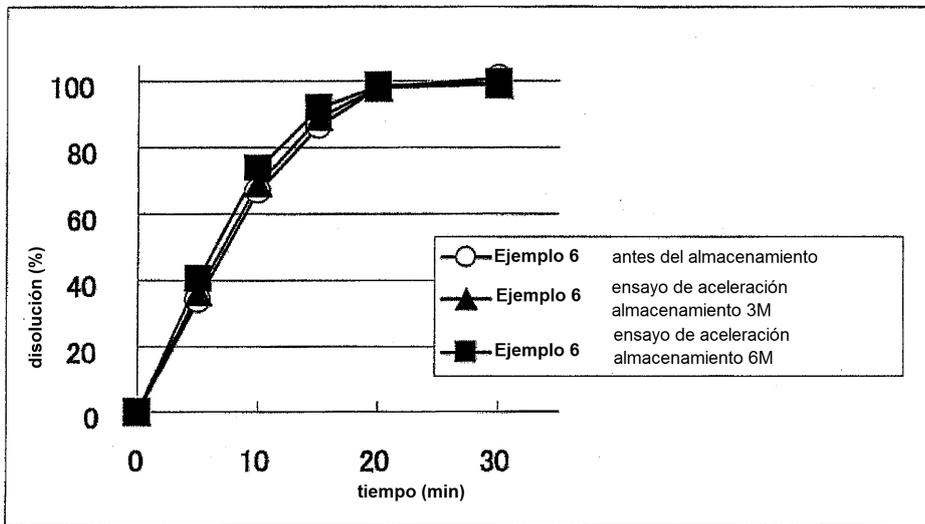


FIG. 11

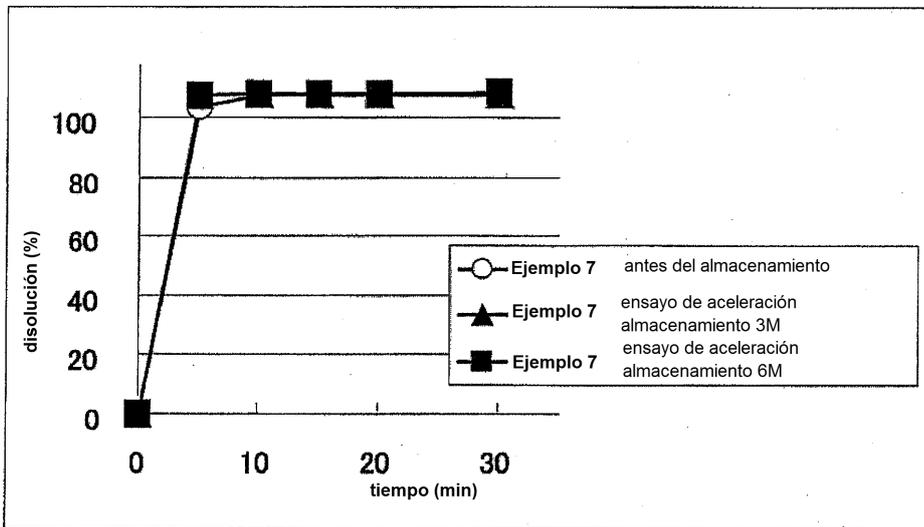


FIG. 12

