

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 522**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/EP2013/003805**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO2014101986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13834323 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2938362**

54 Título: **Procedimiento de granulación en seco para fabricar composiciones de comprimidos de metformina y composiciones de los mismos**

30 Prioridad:

27.12.2012 TR 201215479

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**ZENTIVA SAGLIK ÜRÜNLERI SAN. VE TIC. A.S.
(100.0%)**

**Buyukdere Cad. No: 193 K:4 Levent
34394 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**ASKAR, GÖZDE;
ORAN, UMUT;
BITIK, NACI y
ADIYAMAN, MUSTAFA**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 617 522 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

Procedimiento de granulación en seco para fabricar composiciones de comprimidos de metformina y composiciones de los mismos

Sector de la invención

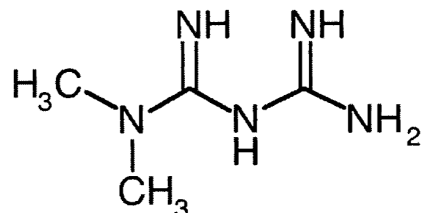
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de granulación en seco para la preparación de composiciones de metformina, así como sus combinaciones con inhibidores de la DPP-IV. La presente invención se refiere, además, a una nueva composición de metformina per se y combinaciones de la misma con inhibidores de la DPP-IV.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus (diabetes) es una enfermedad caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre que resultan de defectos en la capacidad del cuerpo para producir y/o utilizar la insulina. La diabetes mellitus se produce cuando el nivel de glucosa en sangre es superior al normal. Los principales tipos de diabetes son la diabetes de tipo I y la diabetes de tipo II y también la diabetes gestacional. La diabetes de tipo II es la forma más común de la diabetes, que afecta del 85 al 90% de todas las personas que padecen este trastorno. En la diabetes mellitus de tipo II, la enfermedad se desarrolla normalmente en la edad adulta. La secreción de insulina puede parecer normal o incluso excesiva (y los pacientes del tipo II son, de este modo, menos propensos a la cetosis), pero es insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. La obesidad está presente en la mayoría de los pacientes de tipo II; los pacientes no obesos tienden a tener una baja capacidad secretora de insulina (aunque no tan baja como en la diabetes de tipo I), en lugar de una resistencia a la insulina apreciable. Está estrechamente asociada con la enfermedad cardiovascular.

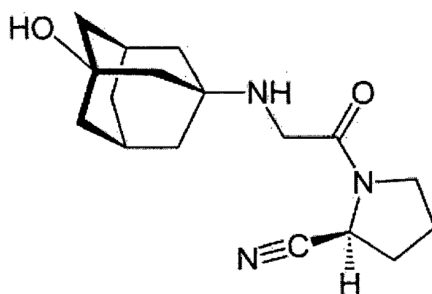
La metformina es un fármaco antidiabético oral bien conocido en la clase de las biguanidas que se da a conocer en la patente de Estados Unidos No. 3.174.901. La metformina se comercializa actualmente en dosis de 500, 850 y 1.000 mg con la marca Glucophage® para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

La metformina es una 1,1-dimetilbiguanida que tiene la siguiente fórmula estructural:



La vildagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa-4, una enzima responsable, entre otras funciones, de la degradación de la hormona de increción péptido-1 similar al glucagón (GLP-1; insulinotropina), que desempeña un papel en la regulación de la secreción de insulina. La vildagliptina se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II; se puede añadir a la metformina, una sulfonilurea o una tiazolidindiona, cuando la monoterapia con éstas es insuficiente.

La vildagliptina, que tiene el nombre sistemático (S)-[[[3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo y la siguiente fórmula estructural, se comercializa en una dosis de 50 mg con la marca comercial Galvus®



La combinación de dos o más agentes antidiabéticos en un único comprimido proporciona un medio potencial de administración de terapia combinada sin aumentar la complejidad de los regímenes diarios de los pacientes, tal como se ha descrito en el documento EP 02402342. Una combinación de vildagliptina y metformina se comercializa con el nombre comercial de Eucreas®. Eucreas combina dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción

complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo II: vildagliptina, un miembro de la clase de los potenciadores de los islotes, y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

5 Es conocido que las propiedades de fluidez y capacidad de compresión de la metformina son muy inconvenientes para el procedimiento de formación de comprimidos. Dado que es muy cristalina y tiene malas propiedades de compactación, es difícil formar comprimidos mediante compresión directa o granulación en seco. En general, el procedimiento de granulación en húmedo se utiliza para ingredientes farmacéuticos que tienen dichas propiedades. La metformina es, además, un fármaco de altas dosis que es difícil de comprimir directamente en comprimidos. En este caso, aparecen los problemas de comprimidos con un exceso de masa después de los procedimientos de granulación en seco, ya que el polvo resultante requiere una cantidad excesiva de excipientes, y en especial aglutinantes, para obtener comprimidos adecuadamente comprimidos.

15 El documento US 2003/104049-A1 da a conocer un procedimiento de mezcla en seco para preparar formulaciones de metformina con methocel de 15 cps, celulosa microcristalina y estearato de magnesio en proporciones diferentes (ejemplos 1-6). Sin embargo, se observa que la cantidad de excipientes necesaria en la formulación es bastante alta y, además, la utilización de lubricantes, tales como estearato de magnesio, es muy limitada debido a sus efectos adversos con respecto a una menor dureza y friabilidad (párrafo 24). Los solicitantes de esta solicitud describen que, a medida que se disminuye la cantidad de estearato de magnesio en los ejemplos, se mejoran de manera destacada la dureza y la friabilidad. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que la disminución de la cantidad de lubricante causará problemas inevitables, tales como problemas de baja fluidez y pegajosidad, en los punzones. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de formulaciones de metformina que tengan buena friabilidad y dureza sin sufrir de pegajosidad y mala fluidez.

25 De este modo, uno de los objetivos de la presente invención es dar a conocer formulaciones de metformina que no presenten los problemas expuestos anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es desarrollar formulaciones que hacen que el procedimiento de granulación en seco sea más consistente y, por tanto, factible para la producción industrial, a la vez que se mantiene la equivalencia farmacéutica con la forma farmacéutica de referencia.

30 Además, la clase de fármacos de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), en especial la vildagliptina, son higroscópicos, prácticamente no compactables y tienen problemas de estabilidad. Dado que la vildagliptina es una molécula sensible a la humedad, puede causar problemas de estabilidad del producto. Para poder superar este problema, los inventores de la presente invención han desarrollado un procedimiento de granulación en seco y una composición específica a efectos de obtener una composición compactable fluida que causa una compresión de comprimidos que tienen buenas propiedades, por ejemplo, buena dureza, friabilidad y con una estabilidad mejorada de la vildagliptina.

40 El documento WO 2007/078726-A2 da a conocer procedimientos de procesamiento en seco o en húmedo para preparar combinaciones de metformina y el inhibidor de la DPP-4, aunque se indica que todas las formulaciones descritas en los ejemplos específicos se han preparado mediante el procedimiento de granulación en húmedo. Este documento no dice nada con respecto a los problemas de capacidad de compresión y estabilidad, ni tampoco da a conocer una formulación específica que se prepare mediante granulación directa o en seco. Además, el peso y la friabilidad del comprimido no se consideran una preocupación en el procedimiento de granulación en seco.

45 El documento WO 2007/041053-A2 da a conocer la preparación de combinaciones de inhibidores de la DPP-4/metformina, en el que se afirma que la granulación en húmedo puede ser preferente en lugar de la granulación en seco debido a las ventajas que confiere, tales como la capacidad de compresión con mejores propiedades de humectación, la reducción de los problemas de disolución y disgregación, y la provisión de una mejor uniformidad del contenido. Se indica, además, que la metformina se fabrica habitualmente mediante un procedimiento de granulación en húmedo con una carga elevada de fármaco y se sabe que es muy difícil el procesamiento con técnicas convencionales, tales como la compactación con rodillos y la compresión directa debido a las malas propiedades de compactación. Para resolver los problemas expuestos anteriormente, los excipientes adecuados, tales como aglutinantes, adoptan un papel principal, mientras que los diluyentes son vistos como completamente opcionales. Las granulaciones en húmedo y por fusión junto con aglutinantes se proponen como los procedimientos preferentes, y también se menciona que la metformina granulada con agua muestra una degradación de la vildagliptina del 6,6% según el ejemplo 2. No se proporcionan ejemplos específicos para las formulaciones de metformina preparadas a través de técnicas de granulación en seco.

60 El documento WO 2011/032912-A1 da a conocer una formulación de liberación inmediata de combinaciones de metformina y vildagliptina o sitagliptina, así como procedimientos para fabricar dichas formulaciones. Se aplican procedimientos de compresión directa y granulación por fusión, en los que se utiliza clorhidrato de metformina como una mezcla con Aerosil® al 0,5%. Se propone que las sustancias activas se procesen en la composición farmacéutica junto con más del 10% en peso de lubricante, en el que el lubricante es polietilenglicol o una mezcla de polietilenglicol con uno o una pluralidad de otros lubricantes.

65 Según la técnica anterior, también se pueden añadir partículas de inhibidores de la DPP-IV a la fase externa de los

gránulos de metformina que se mezclan y forman comprimidos. Sin embargo, para un inhibidor de la DPP-IV que tiene una carga del 3 al 4% en la composición final, debe tenerse en cuenta, por tanto, el riesgo de uniformidad en la mezcla. Es conocido que, la granulación en húmedo/por fusión de metformina y el inhibidor de la DPP-IV juntos causa problemas de degradación del inhibidor de la DPP-IV, tal como se ha mencionado en el documento WO 2007/041053-A2.

De este modo, un objetivo adicional de la presente invención es eliminar el riesgo de que el inhibidor de la DPP-IV se mezcle con uniformidad en la composición final.

Con este fin, la eliminación de los inconvenientes asociados con los procedimientos clásicos de granulación en húmedo/por fusión/en seco en la preparación de polvos para comprimidos compresibles de metformina e inhibidores de la DPP-4 inhibidores, y la disposición de comprimidos mejorados *per se* serán un desarrollo considerable en la ciencia de la formulación.

Por lo tanto, un objetivo adicional de la presente invención es eliminar las etapas complicadas y costosas de la granulación en húmedo/por fusión en la fabricación de combinaciones compresibles de metformina e inhibidores de la DPP-4.

Más específicamente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un procedimiento sencillo para fabricar dichas combinaciones mediante la modificación de los excipientes y obtener, de este modo, comprimidos mejor comprimidos sin tener problemas de pegajosidad y de fluidez.

Un objetivo adicional de la presente invención es eliminar los efectos adversos de los procedimientos convencionales en las combinaciones de metformina e inhibidores de la DPP-4 para garantizar una estabilidad mejorada.

Los objetivos de la presente invención se consiguen mediante la utilización de diluyentes específicos, es decir, una combinación de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro en cantidades adecuadamente dispuestas.

Descripción detallada de la invención

El término "metformina", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a metformina o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En el presente contexto, "un inhibidor de la DPP-IV" se refiere también a los metabolitos activos y profármacos de los inhibidores de la DPP-IV. Un "metabolito" es un derivado activo de un inhibidor de la DPP-IV que se produce cuando se metaboliza el inhibidor de la DPP-IV. Un "profármaco" es un compuesto que se metaboliza a un inhibidor de la DPP-IV o se metaboliza al mismo metabolito o metabolitos que un inhibidor de la DPP-IV. En realizaciones preferentes, entre dichos inhibidores de la DPP-IV se incluyen la sitagliptina, la vildagliptina o la saxagliptina. De la manera más preferente, el inhibidor de la DPP-IV es la vildagliptina.

Tal como se ha indicado en la técnica anterior, la metformina y los inhibidores de la DPP-IV presentan ciertas desventajas que hacen que sean difíciles de procesar mediante técnicas convencionales. La fluidez, la friabilidad, la capacidad de compresión y la estabilidad son las desventajas más importantes que debe tratarse en el desarrollo de nuevos procedimientos y formulaciones. Para ser más específicos, la metformina presenta una mala compactación y una mala fluidez, mientras que la metformina y los inhibidores de la DPP-IV presentan una estabilidad de mala a moderadamente mala, si se utiliza la técnica de granulación en húmedo, a causa de la sensibilidad a la humedad de la vildagliptina. La segregación es un problema adicional de los inhibidores de la DPP-4 que está causada, en general, por la estructura cristalina de estos compuestos.

Se ha descubierto que los procedimientos de granulación en húmedo, tal como se proponen en la técnica anterior, para la eliminación de los problemas de la capacidad de compresión relacionados con la metformina, aún no son suficientes para superar el problema de estabilidad y el potencial problema de uniformidad de la mezcla de las combinaciones de los fármacos. Por otro lado, es conocido que los procedimientos convencionales de granulación en seco no consiguen proporcionar una solución satisfactoria a las malas propiedades de compactación de la metformina y esto provoca que se preparen comprimidos con exceso de masa, debido al requisito de utilizar una cantidad excesiva de excipientes.

Con respecto a los objetivos de la presente invención, los inventores realizaron una amplia investigación sobre nuevas formulaciones de combinaciones de metformina/inhibidores de la DPP-4 que sean fácilmente compresibles y suficientemente estables, y descubrieron, de manera sorprendente, que ciertos diluyentes, es decir, combinaciones de celulosa microcristalina (MCC) y fosfato de calcio dibásico anhidro (DCPA), son ventajosos para la eliminación de las desventajas mencionadas, por ejemplo, en procedimientos de granulación en seco. Se ha descubierto que la MCC y el DCPA son útiles para obtener una mejor compactación y fluidez de la metformina cuando se utilizan como una combinación. Los inventores descubrieron, además, que los efectos beneficiosos mencionados anteriormente son mucho más observables cuando la proporción de metformina:diluyente (MCC + DCPA) es de 2,5 a 25 en peso, a pesar de se observó que dicho diluyente, que tiene proporciones en peso mucho más bajas, todavía era eficaz con respecto a comprimidos comprimidos de manera satisfactoria con una buena friabilidad y pocos problemas de pegajosidad. En este caso, cantidades más bajas de MCC + DCPA, tal como una proporción en peso de metformina:diluyente de 15 a 25, son también eficaces, y dichas cantidades más bajas de diluyentes disminuyen considerablemente la carga del comprimido. Por lo tanto, actualmente se eliminan los impactos negativos de los

lubricantes (es decir, estearato de magnesio), tal como se indica, por ejemplo, en el documento US 2003/0104049, que causan una friabilidad y dureza elevadas. Además de esto, también se pueden eliminar los problemas de estabilidad asociados con procedimientos en húmedo o cantidades excesivas de excipientes reactivos a los inhibidores de la DPP-4.

De este modo, según un primer aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para producir composiciones de comprimidos de metformina que comprenden la granulación en seco de la sustancia activa con MCC + DCPA. La composición comprende, además, de manera preferente, un inhibidor de la DPP-4. En realizaciones adicionales, la proporción de metformina:MCC + DCPA es de 2,5 a 25 en peso.

Según un aspecto adicional, se da a conocer una composición de metformina que comprende una combinación de MCC y DCPA como diluyentes. Por consiguiente, la proporción de metformina:(MCC + DCPA) puede ser de 2,5 a 25 en peso.

Tal como se ha indicado anteriormente, el inhibidor de la DPP-IV es, de manera preferente, vildagliptina. El procedimiento de la presente invención que está dirigido a la preparación de composiciones de comprimidos ventajosas también puede incluir diluyentes adicionales, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y deslizantes.

Entre los ejemplos de estos diluyentes adicionales se incluyen manitol, lactosa, sorbitol, fosfato de calcio dibásico hidratado y celulosa en polvo. La cantidad total de los diluyentes añadidos al procedimiento de granulación es del 2 al 25%, de manera más preferente, del 10 al 20% basándose en el peso total de la formulación.

Para poder fabricar un comprimido que tenga un tamaño adecuado para el uso de los pacientes, es decir, que sea fácil de tragar; la selección del diluyente era un punto crítico. Para comprimidos con 1.000 mg de metformina y 50 mg de vildagliptina, el objetivo era de un peso por comprimido de 1.200 mg a 1-600 que se corresponde con una carga de metformina del 83,3% al 62,5%. En el primer ensayo, los inventores evaluaron numerosos excipientes, tales como lactosa, como diluyente, pero para lograr una formación suficiente de gránulos mediante granulación en seco, se consume gran cantidad de lactosa, por tanto, se obtienen tamaños más grandes de comprimido. Se descubrió que la celulosa microcristalina en combinación con el fosfato de calcio dibásico anhidro proporcionaba resultados prometedores con respecto a buenas propiedades de compactación con un menor porcentaje en la composición, y se obtuvieron comprimidos entre los márgenes del peso diana con la suficiente dureza y friabilidad y sin pegarse a los punzones. Se utilizaron Avicel PH101 y Avicel DG para varios ensayos y la recompactibilidad del grado DG era considerablemente mejor que el grado PH101, de manera que se obtienen valores de dureza más elevados y perfiles de disolución deseados para comprimidos finales con Avicel DG. Es conocido que el Avicel DG es una combinación del 75% de celulosa microcristalina y el 25% de fosfato de calcio dibásico anhidro y se ha indicado que es útil para llevar a cabo los objetivos de la presente invención, tanto para la metformina como para su combinación con inhibidores de la DPP-4.

El nuevo procedimiento de la presente invención también puede implicar uno o más agentes aglutinantes que se utilizarán en el procedimiento de granulación en seco. Entre los ejemplos de agentes aglutinantes se incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), hidroxietilcelulosa, almidón 1500, polivinilpirrolidona (povidona) y copovidona. Un agente aglutinante preferente es la hidroxipropilcelulosa (HPC). Los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad del 1 al 10%, de manera más preferente, del 3 al 5% en peso de la composición total.

Según una realización adicional, el procedimiento de la presente invención puede implicar también un disgregante. El disgregante puede ser uno o más entre almidones modificados, polímeros de celulosa modificados o ácidos policarboxílicos, tales como hidroximetilcelulosa sódica reticulante, glicolato sódico de almidón, polacrilina potásica, croscarmelosa sódica e hidroximetilcelulosa cálcica (HMC-Ca). El disgregante es, de manera preferente, croscarmelosa sódica, y puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 5%, de manera más preferente, del 0,5 al 2% en peso de la composición total.

El procedimiento de la presente invención también puede implicar uno o más lubricantes y/o deslizantes que se seleccionan entre el grupo de estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado, talco, ácido fumárico, almidones y mezcla de los mismos. Un lubricante preferente es estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio, o una mezcla de los mismos. Entre los ejemplos de deslizantes se incluyen dióxido de silicio coloidal, fosfato de calcio, silicato de magnesio y talco. Los lubricantes y deslizantes pueden estar presentes en una cantidad del 0,1 al 5%, de manera más preferente, del 0,5 al 2% en peso de la composición total. Tal como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de la presente invención no presentan los inconvenientes de los lubricantes observados en las composiciones convencionales.

El procedimiento de la presente invención puede implicar además surfactantes o agentes humectantes. El surfactante puede ser aniónico, catiónico o neutro. Entre los surfactantes aniónicos se incluyen lauril sulfato de sodio, dodecanosulfonato de sodio, oleil sulfato de sodio y laurato de sodio mezclado con estearatos y talco. Entre los surfactantes catiónicos se incluyen cloruros de benzalconio y bromuros de alquiltrimetilamonio. Entre los surfactantes neutros se incluyen monooleato de glicerilo, éster de ácido graso de sorbitano deshidratado con polioxi-etileno, alcohol polivinílico y éster de sorbitano deshidratado.

En realizaciones preferentes de la presente invención, la metformina puede estar implicada en el procedimiento de granulación en seco en forma de su sal de HCl y está presente en una cantidad del 60 al 98%, de manera más preferente, del 70 al 80% en peso de la composición total. El inhibidor de la DPP-4 también está presente en una cantidad del 1 al 6%, de manera más preferente, del 4 al 5% en peso de la composición total.

El nuevo procedimiento de la presente invención garantiza una buena capacidad de compresión de los ingredientes en las combinaciones, incluso en fármacos muy cargados que contienen una cantidad excesiva de material activo, tal como se ha especificado anteriormente. En realizaciones preferentes, los diluyentes incluyen el 75% de MCC + el 25% de DCPA, tal como Avicel DG, para resolver de manera más eficaz los problemas de estabilidad de la composición y hacer más fácil el procesamiento de la misma.

La presente invención se definirá adicionalmente con referencia a los ejemplos específicos siguientes en el presente documento.

Ejemplo I

Preparación de comprimidos orales que comprenden metformina HCl y vildagliptina

Preparación de una mezcla en polvo

Se tamizó metformina HCl a través de un tamiz de 850 µm, también se tamizaron vildagliptina, Avicel DG y HPC a través de un tamiz de 500 µm. A continuación, se pesó sílice coloidal anhidra sobre otros ingredientes y se mezcló. A continuación, se tamizó la mezcla en polvo a través de un tamiz de 850 µm y se mezcló.

Solidificación

Se comprimió la mezcla en polvo en comprimidos sólidos de 900 mg con una dureza de 50 N. Los comprimidos sólidos se tamizaron a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm. Se añadió croscarmelosa sódica y se mezcló, y se añadió estearato de magnesio a los gránulos mientras se continuaba mezclando la mezcla final.

Formación de comprimidos

A continuación, se comprimió la mezcla final en comprimidos en una máquina rotatoria de formación de comprimidos. Mientras que la dureza de los comprimidos fue de alrededor de 200 N, el tiempo de disgregación fue de alrededor de 16 minutos. Los comprimidos obtenidos con el procedimiento anterior tenían la siguiente composición.

Recubrimiento con película

Se preparó una dispersión al 15% de material de recubrimiento y se recubrieron los núcleos hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente el 2-3%.

Tabla I. Formulación 1 según el ejemplo I

	INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (mg/comprimido)
Principio activo - 1	Metformina HCl	1000,00
Principio activo - 2	Vildagliptina	50,00
Diluyente	Celulosa microcristalina + DCPA (Avicel DG)	187,50
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF)	68,00
Disgregante	Croscarmelosa sódica	13,50
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	21,00
Lubricante	Estearato de magnesio	10,00
TOTAL		1350,00
Material de recubrimiento	Hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, talco	32,40

Tabla II. Formulación 2 según el ejemplo I

	INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (mg/comprimido)
Principio activo - 1	Metformina HCl	1000,00
Principio activo - 2	Vildagliptina	50,00
Diluyente	Celulosa microcristalina + DCPA (Avicel DG)	60,00
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF)	60,00
Disgregante	Croscarmelosa sódica	7,00
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	21,00
Lubricante	Estearato de magnesio	10,00
TOTAL		1208,00
Material de recubrimiento	Hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, talco	28,70

Ejemplo II**5 Preparación de comprimidos orales que comprenden metformina HCl y vildagliptina****Preparación de una mezcla en polvo**

10 Se tamizó metformina HCl a través de un tamiz de 850 µm, también se tamizaron vildagliptina, Avicel DG y HPC a través de un tamiz de 500 µm. A continuación, se pesaron sílice coloidal anhidra y croscarmelosa sódica sobre otros ingredientes y se mezclaron. A continuación, se tamizó la mezcla en polvo a través de un tamiz de 850 µm y se mezcló.

Compactación

15 Se compactó una mezcla en polvo en un rodillo según una hidráulica de 100 bar, un tornillo alimentador a 40 rpm, una unidad de rodillo a 7 rpm, un granulador de partículas finas a 25 rpm, distancia entre rodillos de 1,0 mm utilizando un tamiz de 1,0 mm.

Formación de comprimidos

20 A continuación, la mezcla final se comprimió en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria. Mientras que la dureza de los comprimidos fue de alrededor de 200 N, el tiempo de disgregación fue de alrededor de 16 minutos. Los comprimidos obtenidos con el procedimiento anterior tenían la siguiente composición.

25 Recubrimiento de película

Se prepara una dispersión al 15% de material de recubrimiento y se recubren los núcleos hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente el 2-3%.

Tabla III. Formulación 1 según el ejemplo II

	INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (mg/comprimido)
Principio activo - 1	Metformina HCl	1000,00
Principio activo - 2	Vildagliptina	50,00
Diluyente	Celulosa microcristalina + DCPA (Avicel DG)	187,50
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (KluCEL EXF)	68,00
Disgregante	Croscarmelosa sódica	13,50
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	21,00
Lubricante	Estearato de magnesio	10,00
TOTAL		1350,00
Material de recubrimiento	Hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, talco	32,40

Tabla IV. Formulación 2 según el ejemplo II

	INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (mg/comprimido)
Principio activo - 1	Metformina HCl	1000,00
Principio activo - 2	Vildagliptina	50,00
Diluyente	Celulosa microcristalina + DCPA (Avicel DG)	60,00
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF)	60,00
Disgregante	Croscarmelosa sódica	7,00
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	21,00
Lubricante	Estearato de magnesio	10,00
TOTAL		1208,00
Material de recubrimiento	Hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, talco	28,70

Tabla V. Formulación 3 según el ejemplo II

	INGREDIENTES	UNIT FORMULA (mg / tabl.)
Principio activo - 1	Metformina HCl	1000,00
Principio activo - 2	Vildagliptina	50,00
Diluyente - 1	Celulosa microcristalina + DCPA (Avicel DG)	60,00
Diluyente - 2	Lactosa	60,00
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF)	68,00
Disgregante	Croscarmelosa sódica	13,50
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	21,00
Lubricante	Estearato de magnesio	10,00
TOTAL		1282,50
Material de recubrimiento	Hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, talco	30,80

5

Ejemplo III (Pruebas comparativas)

10 Se prepararon formulaciones con diferentes cantidades de excipientes para la evaluación del efecto de cada diluyente sobre la fluidez, la friabilidad, la dureza y la capacidad de compresión de los comprimidos resultantes. Las composiciones de las formulaciones se exponen en la tabla VI a continuación.

Tal como se ha indicado, las fórmulas 1, 4 y 5 se prepararon con diferentes cantidades de Avicel DG, mientras que las fórmulas 2 y 3 se prepararon con lactosa y DCPA, respectivamente.

15 La fluidez y la friabilidad de los comprimidos obtenidos con las formulaciones se determinan según la proporción de Hausner que corresponde a la proporción de la densidad en estado compactado con respecto a la densidad en volumen. La tabla VII proporcionada a continuación muestra la escala de fluidez dependiendo del valor de la proporción de Hausner.

Tabla VI. Fórmulas 1-5 con diferentes diluyentes

Función	Nombre de la sustancia	Fórmula - 1	Fórmula - 2	Fórmula - 3	Fórmula - 4	Fórmula-5
Principio activo	Metformina HCl	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0
Principio activo	Vildagliptina	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Diluyente	D CPA	-	-	187,5	-	-
	Avicel DG	60,0	-	-	60,0	187,5
	Lactosa	-	187,5	-	60,0	-
Aglutinante	Klucel EXF	60,0	68,0	68,0	68,0	68,0
Disgregante	Croscarmelosa sódica	7,0	13,5	13,5	13,5	13,5
Deslizante	Aerosil	21,0	21,0	21,0	21,0	21,0
Lubricante	Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
TOTAL		1208,0	1350,0	1350,0	1282,5	1350,0
Densidad en volumen		0,64	0,67	0,68	0,65	0,78
Densidad en estado compactado		0,84	0,84	0,87	0,82	0,92
Proporción de Hausner		1,31	1,25	1,28	1,26	1,18
Ángulo de respuesta		40,2	40,7	43,4	40,7	40,5

Tabla VII. Escala de fluidez

Índice de la capacidad de compresión	Carácter de fluidez	Proporción de Hausner
≤10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Buena	1,12-1,18
16-20	Razonable	1,19-1,25
21-25	Aceptable	1,26-1,34
26-31	Mala	1,35-1,45
32-37	Muy mala	1,46-1,59
>38	Malísima	>1,60

5 Según la tabla VI, los mejores resultados se obtuvieron con la fórmula 5, que contiene una cantidad relativamente mayor de Avicel DG. De manera destacada, la fórmula 2 y la fórmula 3 que tienen la misma cantidad de lactosa y fosfato de calcio dibásico anhidro, respectivamente, en lugar de Avicel DG presentaban características de fluidez bastante más bajas en comparación con la fórmula 5.

10 También se observó de manera sorprendente que Avicel DG mejora la friabilidad y la capacidad de compresión de las formulaciones. Aunque cantidades más bajas de Avicel DG provocan una fluidez inferior, los inventores describen que las características de friabilidad y de formación de comprimidos de las fórmulas 1 y 4 eran aún aceptables, a pesar del hecho de que el estearato de magnesio, que se sabe que es perjudicial para la friabilidad, está implicado en todas las formulaciones.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para fabricar composiciones de comprimidos de metformina que comprende la granulación en seco de la sustancia activa con un diluyente que es una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la proporción de metformina:diluyente es de 2,5 a 25 en peso.
- 10 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende, además, la adición de un inhibidor de la DPP-4 a la composición para producir una combinación de metformina y dicho inhibidor de la DPP-4.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que dicho inhibidor de la DPP-4 se selecciona entre el grupo que comprende sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.
- 15 5. Procedimiento, según la reivindicación 4, en el que el inhibidor de la DPP-4 es la vildagliptina.
6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la mezcla de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro es Avicel DG.
- 20 7. Composición de comprimido que comprende gránulos de metformina granulada en seco y un diluyente que es una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro.
8. Composición, según la reivindicación 7, en la que la proporción de metformina:diluyente es de 2,5 a 25 en peso.
- 25 9. Composición, según la reivindicación 7, que comprende, además, un inhibidor de la DPP-4.
10. Composición, según la reivindicación 9, en el que dicho inhibidor de la DPP-4 se selecciona entre el grupo que comprende sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.
- 30 11. Composición, según la reivindicación 10, en la que el inhibidor de la DPP-4 es la vildagliptina.
12. Composición, según la reivindicación 7, en la que la mezcla de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro es Avicel DG.
- 35 13. Composición, según la reivindicación 7, en la que la composición comprende, además, uno o más excipientes seleccionados entre el grupo de diluyentes adicionales, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y deslizantes.
14. Composición, según la reivindicación 13, en la que el diluyente adicional se selecciona entre el grupo que comprende manitol, lactosa, sorbitol, fosfato de calcio dibásico hidratado y celulosa en polvo.
- 40 15. Composición, según la reivindicación 7 o 13, en la que la cantidad total de los diluyentes añadidos a la composición es del 2 al 25% en peso de la composición total.
- 45 16. Composición, según la reivindicación 13, en la que el aglutinante se selecciona entre el grupo de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidón, polivinilpirrolidona y copovidona.
17. Composición, según la reivindicación 13, en la que el disgregante se selecciona entre el grupo de almidones modificados, polímeros de celulosa modificados, hidroximetilcelulosa sódica reticulante, glicolato sódico de almidón, polacrilina potásica, croscarmelosa sódica e hidroximetilcelulosa cálcica.
- 50 18. Composición, según la reivindicación 13, en la que el lubricante y el deslizante se seleccionan entre el grupo de estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado, talco, dióxido de silicio coloidal, ácido fumárico, almidones y mezclas de los mismos.
- 55 19. Composición, según la reivindicación 7, en la que la cantidad de metformina es del 60 al 98% en peso de la composición total.
20. Composición, según la reivindicación 9, en la que la cantidad del inhibidor de la DPP-4 es del 1 al 6% en peso de la composición total.
- 60 21. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla de la composición comprende los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (%) en peso de la composición total
Metformina HCl	70-80%
Vildagliptina	4-5%
Diluyente	10-20%
Aglutinante	3-5%
Disgregante	0,5-2%
Lubricante	0,5-2%
Deslizante	0,5-2%

22. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende principios activos que corresponden a una de las cantidades de dosificación de 500 mg, 850 mg, 1.000 mg de metformina y de 25 mg, 50 mg y 100 mg de vildagliptina como base libre.

5