

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 671**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2005 PCT/EP2005/009252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2006 WO06021455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2005 E 05775067 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 1786401**

54 Título: **Composición de liberación rápida que incluye gránulos fundidos de un fármaco sensible a humedad y procedimiento de preparación de la misma**

30 Prioridad:

27.08.2004 US 605327 P
07.10.2004 US 616828 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

KOWALSKI, JAMES;
KALB, OSKAR;
SERAJUDDIN, ABU, T., M. y
JOSHI, YATINDRA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 647 671 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

Composición de liberación rápida que incluye gránulos fundidos de un fármaco sensible a humedad y procedimiento de preparación de la misma.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden un compuesto terapéutico sensible a la humedad y un componente de fusión hidrófobo. La presente invención también se refiere a procedimientos para fabricar tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata.

Antecedentes de la invención

- 10 Un factor que puede limitar la viabilidad comercial de un compuesto terapéutico es la susceptibilidad del compuesto a la humedad. Los compuestos terapéuticos sensibles a la humedad pueden ser difíciles de formular en composiciones orales farmacéuticamente aceptables debido a su inestabilidad química. Esta inestabilidad química particularmente puede manifestarse cuando el compuesto terapéutico sensible a la humedad se usa en una forma de dosificación que contiene un excipiente con un contenido de humedad de alto equilibrio. La humedad puede migrar desde tales excipientes y provocar que el compuesto terapéutico sensible a la humedad experimente degradación hidrolítica.

Un procedimiento utilizado para minimizar la inestabilidad química de un compuesto terapéutico de humedad es la granulación por fusión, también conocida como infusión térmica. La granulación por fusión es un procedimiento que involucra el uso de materiales sólidos y/o semi-sólidos que se mezclan y calientan con el compuesto terapéutico para formar gránulos del material sólido y/o semi-sólido cubierto con partículas del compuesto terapéutico.

- 20 El documento WO 94/27557 A de Palepu et al. (Smithkline Beecham Corporation) describe una formulación preparada granulando una cera de liberación controlada con un agente farmacéutico a temperatura ambiente para señalar las desventajas de las composiciones de liberación inmediata.

- 25 El documento EP-A-0 654 263 (Euro-Celtique S.A.) describe composiciones de liberación normal o sostenida de composiciones farmacéuticas que comprenden un agente farmacéuticamente activo que se degrada por hidrólisis y un vehículo fusible hidrófobo.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos con N.º de Publicación 2002/142037 (Nabil et al.) se centra en un proceso para fabricar una composición farmacéutica de liberación controlada secando por pulverización un agente de matriz lipídica licuado.

- 30 El documento WO 99/13864 A (Shire Laboratories, Inc.) desvela el secado por pulverización de un tensioactivo líquido y/o un agente solubilizante para separar el ingrediente sólido en perlititas.

Royce et al. ("Alternative granulation technique: Melt granulation", Drug Development and Industrial Pharmacy, 22(9-10), 917-924 (1996)) desvela formulaciones de comprimidos TAVIST de liberación inmediata formados por un proceso de granulación por fusión incluyendo el componente fundido glicerilpalmitoestearato, polietilenglicol 8000 o parafina.

- 35 Brabander de C et al, "Matrix Mini-Tablets Based on Starch/ Microcrystalline Wax Mixtures", International Journal of Pharmaceutics, 199(2), 195-203 (20 Abril 2000) se centra en la preparación de mini-comprimidos de matriz combinando cera microcristalina y un derivado de almidón dentro del gránulo para prolongar o sostener la liberación del fármaco.

- 40 La Solicitud de Patente U.S. N.º 2002/015730 (Hoffmann Torsten) desvela una composición farmacéutica que tiene una velocidad de liberación de fármaco variante que puede ajustarse además seleccionando un tipo particular o cantidad de éster de sacarosa de un ácido graso.

Zhou F. et al. ("Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins", International Journal of Pharmaceutics (Amsterdam), 133 (1-2), 155-160 (1996)) desvela la preparación de formulaciones farmacéuticas granuladas por fusión lentas o controladas que no incluyen un recubrimiento.

- 45 Sin embargo, la granulación por fusión también se usa como un método para fabricar composiciones farmacéuticas de liberación extendida o liberación controlada. Existe la necesidad de una composición farmacéutica que incorpore gránulos granulados por fusión mientras siguen reteniendo características de liberación inmediata. La presente invención se dirige hacia esta necesidad.

El documento WO2004/024184A o el documento EP1537880A describe composiciones de liberación sostenida de inhibidores DPP-IV que comprenden un compuesto de fusión hidrófobo.

Sumario de la invención

- La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral de un compuesto terapéutico sensible a la humedad. La composición incluye gránulos de fusión del compuesto terapéutico sensible a la humedad y un componente de fusión hidrófobo. Tales composiciones farmacéuticas proporcionan mejor estabilidad química del compuesto terapéutico especialmente en presencia de humedad o agua. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son composiciones de liberación inmediata que no tienen las características o perfiles de formulaciones de liberación extendida o liberación controlada.
- 5
- 10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación inmediata para la administración oral de un compuesto inhibidor DPP-IV terapéutico sensible a humedad que comprende gránulos que comprenden dicho compuesto inhibidor DPP-IV recubierto o sustancialmente recubierto con un componente de fusión hidrófobo, en la que dichos gránulos se obtienen mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 15 (a) formar una mezcla de un compuesto inhibidor DPP con al menos un componente de fusión hidrófobo;
(b) calentar dicha mezcla a una temperatura sustancialmente cerca del intervalo de fusión de dicho componente de fusión hidrófobo;
(c) granular dicha mezcla en alta cizalla para formar dichos gránulos;
(d) enfriar dichos gránulos a temperatura ambiente.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para fabricar gránulos que comprende las etapas de:

- 20 (a) formar una mezcla de un compuesto inhibidor DPP-IV terapéutico sensible a la humedad con al menos un componente de fusión hidrófobo;
(b) calentar dicha mezcla a una temperatura sustancialmente cerca del intervalo de fusión de dicho componente de fusión hidrófobo;
(c) granular dicha mezcla en alta cizalla para formar dichos gránulos; y
25 (d) enfriar dichos gránulos a temperatura ambiente.

De interés en la presente invención es que la composición farmacéutica comprende partículas de un compuesto terapéutico inhibidor DPP-IV sensible a la humedad recubierto o sustancialmente recubierto con un componente de fusión hidrófobo.

Descripción detallada de la invención

- 30 La presente invención se refiere a un proceso para preparar formas de dosificación sólidas de liberación inmediata de un compuesto terapéutico sensible a la humedad que comprende gránulos granulados por fusión del compuesto terapéutico sensible a la humedad con un componente de fusión hidrófobo.

- 35 Como se usa en el presente documento la frase "composición farmacéutica" significa una mezcla o solución que contiene un compuesto terapéutico sensible a la humedad para administrarse a un mamífero, por ejemplo, un ser humano con el fin de prevenir, tratar o controlar una enfermedad o afección particular que afecta al mamífero.

Como se usa en el presente documento la frase "compuesto terapéutico" significa cualquier compuesto, sustancia, fármaco, medicamento o principio activo que tiene un efecto terapéutico o farmacológico, y que es adecuado para su administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, en una composición que es particularmente adecuada para la administración oral.

- 40 Los ejemplos de clases terapéuticas de compuestos terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antihipertensores, agentes contra ansiedad, agentes anticoagulantes, anti convulsivos, agentes que disminuyen la glucosa en sangre, descongestionantes, antihistamínicos, antitusivos, antineoplásicos, beta bloqueantes, antiinflamatorios, agentes antipsicóticos, potenciadores cognitivos, agentes anti-ateroescleróticos, agentes que reducen colesterol, agentes anti-obesidad, agentes de trastorno autoinmune, agentes anti-impotencia, agentes antibacterianos y antifúngicos,
45 agentes hipnóticos, antibióticos, antidepresivos, agentes antivíricos y combinaciones de los anteriores.

- El compuesto o compuestos terapéuticos están presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en una cantidad o concentración terapéuticamente eficaz. Tal cantidad o concentración terapéuticamente eficaz es conocida para un experto ordinario en la técnica ya que la cantidad o concentración varía con el compuesto terapéutico a usarse y la indicación a la que se dirige. Por ejemplo, de acuerdo con la presente invención, el compuesto terapéutico puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente el 20 % en peso de la composición farmacéutica, por ejemplo, de aproximadamente el 0,05 % en peso. El compuesto terapéutico
- 50

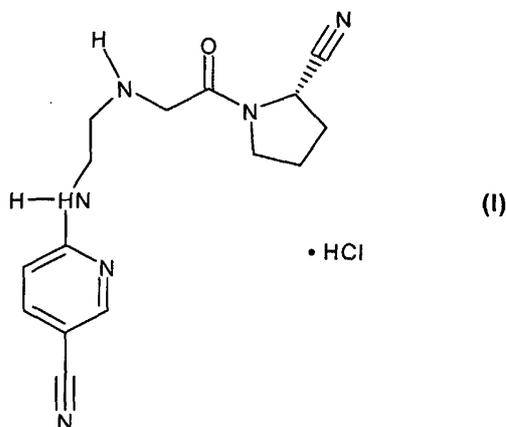
también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % al 15 % en peso de la composición farmacéutica, por ejemplo, de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición farmacéutica.

5 Como se usa en el presente documento, la frase "compuesto terapéutico sensible a la humedad" se refiere a un compuesto terapéutico que se somete a degradación espontánea, por ejemplo, por hidrólisis de al menos un 1 % en peso del compuesto terapéutico cuando el compuesto terapéutico entra en contacto con agua. De esa forma, los compuestos terapéuticos sensibles a humedad frecuentemente no se formulan para estar en contacto directo con excipientes que tienen un alto, o apreciable, contenido de humedad de equilibrio. Como se usa en el presente documento, un excipiente con un alto, o apreciable, contenido de humedad de equilibrio es uno con más del 5 % de contenido de humedad a 25 °C y 75 % de humedad relativa (HR). Por ejemplo, tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz y povidona.

15 Los compuestos terapéuticos de interés particular para su uso en la presente invención son inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) especialmente las 2-cianopirrolidonas N-(glicil sustituidas), tales como aquellas descritas en las Patentes U.S. N.1 6.011.155 y 6.166.063 (la patente '063), que se incorporan de esta manera por referencia. Estos compuestos y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes son útiles en el tratamiento de afecciones, tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina, artritis, obesidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis de calcitonina. Además, basándose en los papeles de péptidos como el glucagón, tales como GLP-1 y GLP-2, y su asociación a la inhibición de DPP-IV, se espera que los compuestos desvelados en el presente documento sean útiles, por ejemplo, para producir un efecto sedante o ansiolítico, o para atenuar cambios catabólicos post-quirúrgicos y respuestas hormonales al estrés, o para reducir la mortalidad o la morbilidad después del infarto de miocardio, o en el tratamiento de afecciones relacionadas con los efectos anteriores que pueden mediar por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

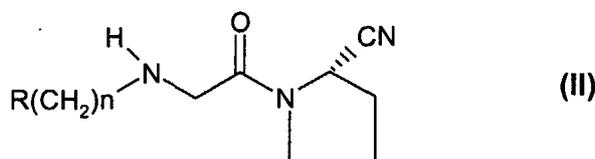
25 Más específicamente, por ejemplo, los compuestos de inhibidor DPP-IV desvelados en el presente documento y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables correspondientes mejoran la primera respuesta de insulina para un desafío de glucosa oral y, de esa forma, son útiles al tratar diabetes mellitus no dependiente de insulina.

Un ejemplo de tal compuesto es monoclóhidrato de carbonitrilo de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirolidina como se muestra en la fórmula (I)



30 Este monoclóhidrato de fórmula (I) (en lo sucesivo en el presente documento, "Compuesto I") se describe en el esquema 2 de Villhauer et al., J Med Chem, Vol. 45, N.º 12, páginas 2362-65 (2002), que se incorpora en el presente documento por referencia. El Compuesto I es un compuesto terapéutico sensible a la humedad. A humedades superiores al 75 %, el Compuesto I absorbe humedad y comienza a derretirse; además, el Compuesto I se somete a degradación tanto ácida como básica siendo el imidato cíclico ("CI") el mayor producto de degradación.

35 Otro ejemplo de 2-cianopirrolidinas N-(glicil sustituidas) útiles en la presente invención son aquellas de la siguiente fórmula (II)



en la que

R es adamantilo sustituido; y
n es 0-3;

en forma libre o en forma de sal de adición ácida.

5 La frase "adamantilo sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a adamantilo, es decir, 1- o 2-adamantilo, sustituido con uno o más, por ejemplo, dos sustituyentes seleccionados de alquilo, -OR₁ o -NR₂R₃, donde R₁, R₂ y R₃ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcanilo C₁-C₈, carbamilo, o -CO-NR₄R₅, donde R₄ y R₅ son, independientemente, alquilo, arilo no sustituido o sustituido y donde uno de R₄ y R₅ adicionalmente es hidrógeno o R₄ y R₅ juntos representan alquileno C₂-C₇.

10 El término "arilo", como se usa en el presente documento, representa fenilo. Fenilo sustituido particularmente es fenilo sustituido con uno o más, por ejemplo, dos, sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, alquilo, alcoxi, halógeno y trifluorometilo.

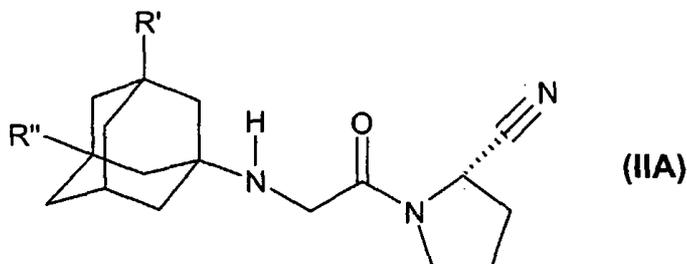
El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a alquil-O-.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

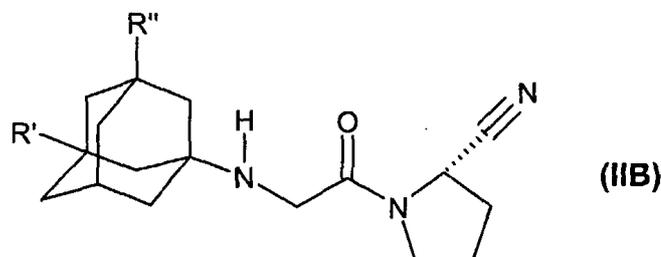
15 El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un puente de cadena recta de 2-7 átomos de carbono, por ejemplo, 3-6 carbonos, o incluso otro ejemplo, 5 átomos de carbono.

Un grupo particular de compuestos útiles en la presente invención es el de los compuestos de fórmula (II), en la que el sustituyente en el adamantilo está unido en una cabeza de puente o un metileno adyacente a una cabeza de puente. Los compuestos de fórmula (II), en la que la humedad de la glicil-2-cianopirrolidina está unida a una cabeza de puente, el sustituyente R' en el adamantilo es particularmente 3-hidroxi. Los compuestos de fórmula (II), en la que la humedad de glicil-2-cianopirrolidina está unida a un metileno adyacente a una cabeza de puente, el sustituyente R' en el adamantilo es particularmente 5-hidroxi.

La presente invención se refiere especialmente a un compuesto de fórmula (IIA) (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto IIA") o fórmula (IIB) (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto IIB")



o



en las que

R' representa hidroxí, alcoxi C₁-C₇, alcaniloxi C₁-C₈ o R₅R₄N-CO-O-, donde R₄ y R₅ independientemente son alquilo C₁-C₇ o fenilo que está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno y trifluorometilo y donde R₄ adicionalmente es hidrógeno; o R₄ y R₅ juntos representan alquileno C₃-C₆; y

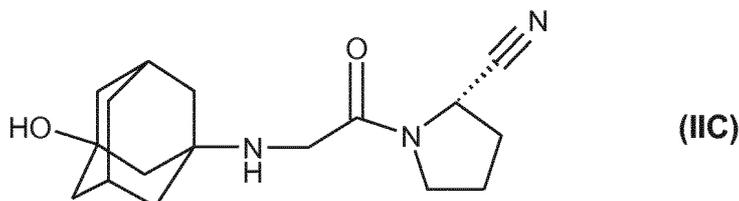
R" representa hidrógeno; o

R' y R", independientemente, representan alquilo C₁-C₇,

en forma libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5 Estos compuestos de inhibidor DPP-VI de fórmula (II), (IIA) o (IIB) son conocidos y se describen en la patente '063. Pueden existir en forma libre o en forma de sal adicional de ácido. Se usan especialmente las sales farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas y psicológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, al aislar o purificar los compuestos de esta invención. También pueden usarse sales de adición de ácido que incluyen clorhidratos, sales de ácido metansulfónico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico y acético.

10 Un compuesto particularmente útil de fórmula (II), (IIA) o (IIB) es (S)-1-[(3-hidroxi-1-admantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina de fórmula (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto IIC")



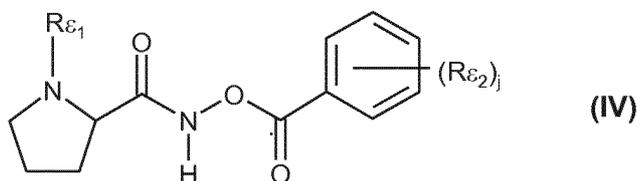
y opcionalmente sales farmacéuticas del mismo.

15 La dosificación de Compuesto IIC, por ejemplo, está entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 150 mg al día, por ejemplo, entre aproximadamente 24 mg y 100 mg al día; por ejemplo, entre aproximadamente 50 mg y 100 mg al día. Los ejemplos de dosificación oral diaria son 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80 o 100 mg. La aplicación del compuesto terapéutico puede ocurrir hasta tres veces al día, o una o dos veces al día.

20 También son inhibidores DPP-IV útiles aquellos incluidos en los ejemplos específicos de las Patentes U.S. N.º 6.124.305 y 6.107.317; las Publicaciones PCT N.º. WO 98/19998, WO 95/15309 y WO 98/18763, que se incorporan de esta manera por referencia. Entre estos ejemplos están 1[2-[(5-cianopiridin-2-il)aminoetilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina y (2S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-2-pirrolidincarbonitrilo.

25 Incluso en otra realización, el inhibidor DPP-IV útil o de interés en la presente invención es una N-peptidil-O-aroil hidroxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Aroilo es, por ejemplo, naftilcarbonilo; o benzoilo que está no sustituido o mono o disustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno o preferentemente, nitro. El resto peptidilo comprende preferentemente dos α-aminoácidos, por ejemplo, glicina, alanina, leucina, fenilalanina, lisina o prolina, de las cuales la una directamente unida al átomo de nitrógeno de hidroxilamina es particularmente prolina.

Por ejemplo, la N-peptidil-O-aroil hidroxilamina es un compuesto de fórmula (IV)



en la que

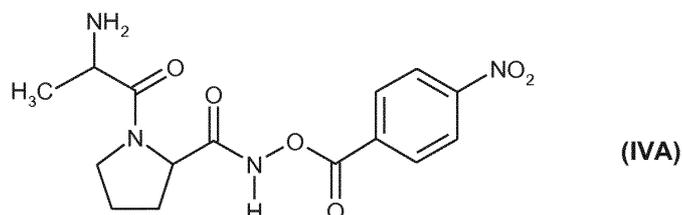
30 j es 0, 1 o 2;

R_{ε1} representa la cadena lateral de un aminoácido natural; y

R_{ε2} representa alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno o nitro,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular de la invención, la *N*-peptidil-*O*-aroil hidroxilamina es un compuesto de fórmula (IVA)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

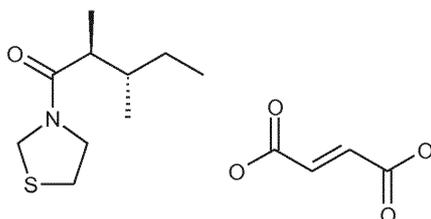
- 5 Las *N*-peptidil-*O*-aroil hidroxilaminas, por ejemplo, de fórmula (IV) o (IVA), y su preparación se describen por Demuth et al., *J Enzyme Inhibition*, Vol. 2, páginas 192-142 (1998), que se incorpora de esta manera por referencia.

En realizaciones adicionales, los inhibidores DPP-IV útiles son adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas *N*-sustituidas, *N*-(glicil sustituidas)-4-ciano pirrolidinas, 2-cianopirrolidinas *N*-(*N'*-glicil sustituidas), *N*-aminoacil tiazolidinas, *N*-aminoacil pirrolidinas, *L*-alo-iso-leucil tiazolidina, *L*-treo-iso-leucil pirrolidina *k* *L*-alo-iso-leucil pirrolidina, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(*S*)-pirrolidina y sales farmacéuticas de las mismas.

- 10 Los inhibidores DPP-IV adicionales útiles o de interés en la presente invención también son aquellos descritos por Patel et al., *Exp Opin Invest Drugs*, Vol. 12, N.º 4, páginas 623-33 (2003) en el párrafo 5, especialmente P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 y otros, cuya publicación se incorpora de esta manera por referencia.

FE.999011 también se describe en la Publicación PCT N.º WO 95/15309 como compuesto N.º 18.

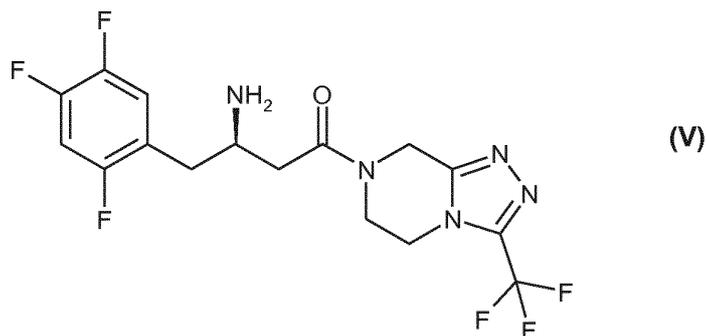
- 15 P32/98 o P3298 (número CAS: 251572-86-8) también conocido como 3-[(2*S*,3*S*)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina puede usarse como mezcla de 3-[(2*S*,3*S*)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina y (2*E*)-2-butenodioato (2:1), tal como se muestra a continuación:



y se describe en la Publicación PCT N.º WO 99/61431 con el nombre de Probiodrug.

- 20 Los inhibidores DPP-IV adicionales útiles o de interés en la presente invención se describen en la Publicación PCT N.º WO 04/037169, Ejemplos 1-48; WO 02/062764, Ejemplos 1-293; y WO 04/024184, que se incorporan todas de esta manera por referencia. Los ejemplos en estas publicaciones incluyen 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida y 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida descritas en la página 7.

- 25 La Publicación PCT N.º WO 03/004498 desvela otros inhibidores DPP-IV en los Ejemplos 1-33. Un compuesto particular de fórmula (V), el Ejemplo 7 y conocido como MK-0431, descrito en la misma es:



Los inhibidores DPP-IV útiles o de interés en la presente invención también se describen por Ashton, Bioorg Med Chem Lett, Vol. 14, páginas 859-63 (2004), especialmente el Compuesto 1 o el Compuesto 21 e (véase la Tabla 1) y los compuestos listados en las Tablas 1 y 2. Los inhibidores DPP-IV útiles también se describen en la Publicación PCT N.º WO 04/037181, que se incorpora de esta manera por referencia, especialmente los Ejemplos 1-33 y más preferentemente los compuestos descritos en las Reivindicaciones 3-5.

Como se usa en el presente documento, la frase "liberación inmediata" se refiere a la liberación rápida de la mayoría del compuesto terapéutico, por ejemplo, más de aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % dentro de un tiempo relativamente corto, por ejemplo, dentro de 1 hora, 40 minutos, 30 minutos o 20 minutos después de la ingestión oral. Las condiciones particularmente útiles para la liberación inmediata son la liberación de al menos o igual a aproximadamente el 80 % del compuesto terapéutico dentro de treinta minutos después de la ingestión oral. Las condiciones de liberación inmediata particulares para un compuesto terapéutico específico se reconocerán o serán conocidas por un experto habitual en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "liberación controlada" se refiere a la liberación sostenida o gradual pero continua en un periodo relativamente extendido del contenido de compuesto terapéutico después de ingestión oral y que empieza cuando la composición farmacéutica alcanza el estómago y comienza a desintegrar. La liberación continuará por un período de tiempo y puede continuar hasta y después que la composición farmacéutica alcance el intestino. La liberación controlada también puede referirse a liberación retardada en la que la liberación de compuesto terapéutico no empieza inmediatamente cuando la composición farmacéutica alcanza el estómago sino que se retrasa por un período de tiempo, por ejemplo, hasta cuando la composición farmacéutica alcanza el intestino cuando el pH en aumento se usa para detonar la liberación del compuesto terapéutico de la composición farmacéutica.

Como se usa en el presente documento, el término "hidrófobo", con respecto al componente de fusión, se refiere a ser más compatible con aceite que con agua. Una sustancia con propiedades hidrófobas es insoluble o casi insoluble en agua pero es más fácilmente soluble en aceite u otros disolventes no polares.

Como se usa en el presente documento la frase "componente de fusión" se refiere a sustancias o a mezclas de sustancias que son sólidas o semi sólidas a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y con temperaturas de fusión relativamente bajas, por ejemplo, de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C. Tales componentes de fusión cuando se calientan a una temperatura en o cerca de sus intervalos de fusión harán transición de una fase sólida a una fase líquida. Como se usa en el presente documento, la frase "intervalo de fusión" se refiere a temperaturas de la temperatura más baja en la que la primera gota de líquido para formar de la fase sólida a la temperatura más alta en la que la masa completa de material sólido se convierte en un material líquido.

Los ejemplos de componentes de fusión hidrófobos incluyen, pero no se limitan a, ésteres, aceites hidrogenados, ceras naturales, ceras sintéticas, hidrocarburos, alcoholes grasos, ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ésteres, tales como ésteres de glicerilo incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de glicerilo, por ejemplo, CAPMUL GMS de Abitec Corp. (Columbus, OH); palmitoestearato de glicerilo; monoestearato de glicerol acetilado; monoestearato de sorbitán; por ejemplo, ARLACEL 60 de Uniqema (New Castle, DE); y palmitato de cetilo, por ejemplo, CUTINA CP de Cognis Corp. (Düsseldorf, Alemania). Los ejemplos de aceites hidrogenados incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino hidrogenado, por ejemplo, CUTINA HR de Cognis Corp; aceite de semilla de algodón hidrogenado; aceite de soja hidrogenado; y aceite de palma hidrogenado. Los ejemplos de ceras incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba, cera de abeja y cera de esperma de ballena. Los ejemplos de hidrocarburos incluyen, pero no se limitan a, cera microcristalina y parafina. Los ejemplos de alcoholes grasos, es decir, alcoholes no volátiles de peso molecular más alto que tienen de aproximadamente 14 a aproximadamente 31 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, por ejemplo, CRODACOL C-70 de Croda Corp. (Edison, NJ); alcohol estearílico; por ejemplo, RODACOL S-95 de Croda Corp; alcohol laurílico; y alcohol miristílico. Los ejemplos de ácidos grasos que tienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, por ejemplo, HYSTRENE 5016 de Crompton Corp. (Middlebury, CT); ácido decanoico; ácido palmítico; ácido laúrico; y ácido mirístico.

El componente de fusión hidrófobo, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 70 % en peso de la composición farmacéutica, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 %, por ejemplo, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %.

Como se usa en el presente documento, la frase "granulación por fusión" se refiere al proceso general que comprende las etapas de:

(a) formar una mezcla de un compuesto terapéutico sensible a la humedad con al menos un componente de fusión hidrófobo;

(b) calentar la mezcla a una temperatura por encima, cerca, sustancialmente cerca, es decir, dentro de 10 °C, por encima, o en el intervalo de fusión del componente de fusión hidrófobo mientras la mezcla se está mezclando en alta cizalla para formar gránulos; y

(c) enfriar los gránulos a temperatura ambiente a una velocidad controlada.

5 El calentamiento y la mezcla del compuesto terapéutico sensible a la humedad y el componente de fusión hidrófobo para formar gránulos granulados por fusión pueden lograrse, por ejemplo, mediante el uso de granulador de lecho fluidizado o un recipiente suministrado con medios de mezcla de alta cizalla. El componente hidrófobo, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 95 % en peso de la composición del gránulo, por ejemplo, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, por ejemplo de 10 aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 75 %. Similarmente, el compuesto terapéutico sensible a la humedad, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición del gránulo granulado por fusión, por ejemplo, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %, por ejemplo, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 40 %.

15 Los gránulos granulados por fusión resultantes son, por ejemplo, partículas del compuesto terapéutico sensible a la humedad recubiertas o sustancialmente recubiertas (por ejemplo, al menos el 90 % del área de superficie) con el componente de fusión hidrófobo. El recubrimiento puede ser, por ejemplo, una barrera continua o discontinua, regular o irregular y uniforme o no uniforme alrededor de las partículas del compuesto terapéutico.

20 Alternativamente, en otro aspecto de la presente invención, los gránulos granulados por fusión resultantes son partículas del compuesto terapéutico de humedad embebidas o sustancialmente embebidas con o dentro del componente de fusión hidrófobo. Tales gránulos embebidos de compuesto terapéutico pueden coexistir con otras partículas del compuesto terapéutico de humedad recubiertas con el componente de fusión hidrófobo.

Los ejemplos de medios de mezclado de alta cizalla incluyen, pero no se limitan a, un mezclador de alta cizalla, mezclador de alta velocidad, un granulador de alta velocidad o un extrusor de fusión. El proceso de granulación por fusión se explica con más detalle a continuación.

25 Una vez que se obtienen los gránulos granulados por fusión, los gránulos pueden formularse en formas orales, por ejemplo, formas de dosificación orales sólidas, tal como comprimidos, píldoras, pastillas, comprimidos encapsulados, cápsulas o saquitos. Tales formas de dosificación oral pueden comprender excipientes convencionales usados para los productos farmacéuticos. Los ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, agentes de 30 desintegración, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, estabilizantes, cargas y diluyentes. Un experto habitual en la materia puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral sólida por experimentación rutinaria y sin ninguna carga indebida. La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias que se incorporan completamente de esta manera por referencia describen técnicas y 35 excipientes utilizados para formular formas de dosificación orales. Véase *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª edición, Rowe y otros, Ed., American Pharmaceuticals Association (2003); y *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

40 Los ejemplos de desintegradores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, pirrolidona o crospovidona de polivinilo reticulado, por ejemplo, POLYPLASDONE XL de International Speciality Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa sódica o 45 croscarmelosa sódica reticulada, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa cálcica reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El agente de desintegración, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 5 % aproximadamente en peso de la composición.

45 Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y derivados de los mismos, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, por ejemplo, el 10-40 % en peso de la composición.

50 Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa pulverizada y celulosa microcristalina. El lubricante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición, mientras el deslizante, por 55 ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0 % en peso.

Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar glas, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. El filtro y/o diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición.

- 5 Para fabricar formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata preparadas a partir gránulos granulados por fusión comienza al obtener un compuesto terapéutico sensible a la humedad y un componente de fusión hidrófobo que se han tamizado cada uno, juntos o de forma separada, a través de un tamiz resultando en un tamaño de partícula máximo de cada componente. Un experto ordinario en la materia apreciará que el tamaño de partícula necesario de cada componente que es necesario para la composición farmacéutica particular a formularse. Por ejemplo, los tamaños de partícula adecuados, incluyen aquellos de menos que igual a 1.000 µm, 750 µm, 500 µm o 250 µm.

15 El compuesto terapéutico sensible a la humedad y el compuesto de fusión hidrófobo se mezclan en una relación de compuesto terapéutico de humedad a componente de fusión hidrófobo en un intervalo de 1:0,25 a 1:1 a 1:10 (en una base de peso seco), o más particularmente en un intervalo de 1:1 a 1:4 (en una base de peso seco) en un recipiente, por ejemplo, una tetera cubierta, con medios de mezclado de alta cizalla. La mezcla se calienta, por ejemplo, por vapor en la cubierta, a una temperatura cerca, sustancialmente cerca, en o por encima del intervalo de fusión del componente de fusión hidrófobo. La mezcla se mantiene a la temperatura elevada y se mezcla durante un tiempo suficiente para formar un producto granulado sustancialmente homogéneo. Después de que se obtiene un producto granulado sustancialmente homogéneo, la mezcla granulada se enfría, por ejemplo, al utilizar agua fría en la cubierta, hasta que se solidifica. La mezcla granulada solidificada puede enfriarse continuamente en el recipiente cubierto a temperatura ambiente o retirarse inmediatamente del recipiente cubierto y enfriarse en lámina de aluminio (para permitir enfriamiento lento).

25 Después de enfriar, los gránulos pueden molerse y posteriormente tamizarse a través de un tamiz. Los gránulos después son combinados con dosis oral sólida de excipiente, es decir, cargas, aglutinantes, agentes de desintegración y lubricantes. La mezcla combinada además puede combinarse, por ejemplo, a través de un mezclador V, y posteriormente comprimirse o moldearse en un comprimido o encapsularse por una cápsula.

30 La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede observarse en pruebas clínicas convencionales, por ejemplo, en indicaciones conocidas de dosificaciones de fármacos dando niveles de sangre terapéuticamente eficaces del compuesto terapéutico; por ejemplo utilizando dosis en el intervalo de 2,5-1000 mg de compuesto terapéutico al día para un mamífero de 75 kg, por ejemplo, adulto en modelos de animal convencional.

La composición farmacéutica, por ejemplo, en forma de un comprimido o un polvo adecuado para formulación de comprimido contendrá adecuadamente entre 0,1 mg y 100 mg del compuesto terapéutico, por ejemplo, 0,1, 1, 5, 10, 20, 25, 50 o 100 mg. Tales formas de dosificación unitaria son adecuadas para la administración de una a cinco veces al día dependiendo del propósito particular de terapia, la fase de terapia y similares.

35 La presente invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad, afección o trastorno tratable con un compuesto terapéutico sensible a la humedad que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto que necesita tal tratamiento. Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de una composición de acuerdo con la presente invención que comprende un inhibidor DPP-IV en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de afecciones, tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina, artritis, obesidad, trasplante de aoinjerto y osteoporosis de calcitonina, o una afección que puede medirse por niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención descrita en el presente documento. Los ejemplos solo se entienden para sugerir un método para practicar la presente invención.

45 Las cantidades de ingredientes, representadas por porcentaje en peso de la composición farmacéutica, usada en cada ejemplo se mencionan en las respectivas tablas localizadas después de las descripciones respectivas.

Ejemplo 1

Forma de Dosificación Oral Sólida Preparada a través de Combinación en Seco

50 El Compuesto I se tamiza en primer lugar a través de un tamiz de malla 25 y se obtienen 11,2 g. El Compuesto I con 100 g de lactosa se colocan en un mezclador V de 1 cuarto y se dan vueltas durante 5 minutos. La mezcla se retira, se tamiza a través de un tamiz de malla 25 y se devuelve al mezclador V. El talco, la crospovidona y la lactosa restante se añaden después al mezclador V que se da vueltas durante 10 minutos adicionales. De forma separada, el aceite de ricino hidrogenado se pasa a través de un tamiz de malla 60. Después el aceite de ricino hidrogenado se añade al mezclador V y se da vueltas durante 5 minutos. Después la mezcla se comprime en una prensa de

comprimidos Manesty B3B que utiliza herramientas de borde redondo, cóncavo convencional e inclinado. La herramienta se pule antes de utilizarse para prevenir la formación de películas. Los comprimidos de 150 mg obtenidos que contienen aproximadamente 5 mg de Compuesto I se designan en el presente documento como "Muestra 1". La Muestra 1 no contiene partículas de Compuesto I recubiertas o sustancialmente recubiertas por el aceite de ricino hidrogenado.

Ejemplo 2

Forma de Dosificación Oral Sólida Preparada a partir de Gránulos Granulados por fusión Usando Aceite de Ricino Hidrogenado

Como una comparación contra la Muestra 1, se prepara una forma de dosis oral sólida a partir del Compuesto I granulado por fusión. El Compuesto I y un componente de fusión hidrófobo, es decir, aceite de ricino hidrogenado, se hacen pasar separadamente a través de un tamiz de malla 25 y un tamiz de malla 60, respectivamente. Los ingredientes se añaden después a un bol de 1 l de un granulador de alta cizalla Modelo KG5 de Key International (Englishtown, NJ).

Se enrolla una manta calefactora alrededor del bol y el reóstato se establece a 80 °C. El granulador se equipa con un impulsor pero no cuchilla. El impulsor se enciende para permitir el mezclado del compuesto terapéutico y componente de fusión hidrófobo.

Después del mezclado, los gránulos se retiran del bol y se esparcen en una lámina de aluminio para su enfriamiento. Los gránulos se hacen pasar posteriormente a través de un tamiz de malla usando un oscilador Frewitt.

Después los gránulos son transferidos a un mezclador V con celulosa microcristalina y crospovidona. El mezclador V se hace dar vueltas durante aproximadamente 10 minutos. Después, el aceite de ricino hidrogenado se añade al mezclador V y se permite que la mezcla dé vueltas durante 5 minutos adicionales.

La mezcla se comprime después en una prensa B3B Manesty que usa herramienta de borde redondo, cóncavo convencional e inclinado. La herramienta se pule antes de usarse para prevenir la formación de películas.

Estos comprimidos se designan en el presente documento como "Muestra 2".

Ejemplo 3

Forma de Dosificación Oral Sólida Preparada a partir de Gránulos Granulados por fusión Usando Ácido Esteárico

Como una comparación contra las Muestras 1 y 2, se prepara otra forma de dosificación oral sólida a partir de gránulos granulados por fusión de Compuesto I. Se usa el mismo procedimiento descrito en Ejemplo 2; sin embargo, el ácido esteárico se sustituye por el aceite de ricino hidrogenado en su totalidad. De esa forma, el ácido esteárico es el componente de fusión hidrófobo en los gránulos granulados por fusión y el lubricante en el mismo comprimido. Estos comprimidos se designan en el presente documento como "Muestra 3".

La Tabla 1 resume las composiciones de las muestras producidas en los Ejemplos 1, 2 y 3.

Tabla 1.

Muestra	Muestra 1 (mg)	Muestra 2 (mg)	Muestra 3 (mg)
Compuesto I	3,7 %	3,7 %	3,7 %
Aceite de ricino hidrogenado como componente de fusión	0	13,3 %	0
Ácido Esteárico como componente de fusión	0	0	13,3 %
Lactosa secada por pulverización como carga	86,3 %	76,3 %	76,3 %
Crospovidona como agente de desintegración	4,7 %	4,7 %	4,7 %
Talco como antiadherente	3,3 %	0	0
Aceite de ricino hidrogenado como lubricante	2 %	2 %	0
Ácido esteárico como lubricante	0	0	2 %

Cada una de las muestras se almacena en botellas de HDPE selladas por inducción durante un período de 4

semanas en condiciones de envejecimiento a tiempo real, es decir, 25 °C / 75 % de HR y condiciones de envejecimiento aceleradas, es decir, 40 °C / 75 % de HR. Después del periodo de 4 semanas, se mide el nivel de imidato cíclico, un producto de degradación del Compuesto I. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 2 a continuación.

5

Tabla 2.

	Tiempo	Condición	Ensayo de Compuesto I (%reclamo de etiqueta)	Imidato Cíclico (%)
Muestra 1	Inicial		92,4 %	0,12
	4 semanas	25 °C / 60 % HR	92,7 %	0,18
	4 semanas	40 °C / 75 % HR	93,0 %	0,81
Muestra 2	Inicial		96,1 %	0,09
	4 semanas	25 °C / 60 % HR	92,3 %	0,12
	4 semanas	40 °C / 75 % HR	93,0 %	0,31
Muestra 3	Inicial		86,8 %	0,09
	4 semanas	25 °C / 60 % HR	87,4 %	0,13
	4 semanas	40 °C / 75 % HR	84,8 %	0,34

Después de 4 semanas de envejecimiento acelerado, la Muestra 1 (los comprimidos combinados en seco) experimenta la mayor cantidad de degradación del compuesto terapéutico. De esa forma, el compuesto terapéutico en la Muestra 1 tiene la mayor inestabilidad química y la mayor susceptibilidad a degradación por humedad. Los resultados de las Muestras 2 y 3 son comparables entre sí y son mejores que aquellos de la Muestra 1.

Además de la prueba de estabilidad, las tres muestras se ensayan para su perfil de disolución. La liberación casi completa ocurrió después de diez minutos para cada una de las tres muestras. El perfil de liberación inmediata de la Muestra 1 se espera ya que los comprimidos se procesan por mezclado y compresión en seco. De forma sorprendente, sin embargo, incluso cuando el compuesto terapéutico está recubierto o sustancialmente recubierto por un componente de fusión hidrófobo en las Muestras 2 y 3, los gránulos siguen disolviéndose rápida y eficazmente suficiente para un perfil de liberación inmediata.

Ejemplo 4

Forma de Dosificación Oral Sólida Preparada a partir del Compuesto I Granulado por fusión con Fuerzas de Dosificación de 5 mg y 20 mg

Las fuerzas de dosificación de 5 mg y 20 mg para el Compuesto I se seleccionan para el proceso de granulación por fusión. Estos comprimidos, con un peso de comprimido de 125 mg y 250 mg, respectivamente, se fabrican usando el proceso descrito en el Ejemplo 2. La relación de Compuesto I y aceite de ricino hidrogenado es aproximadamente 1:4 en los gránulos granulados por fusión.

Los comprimidos resultantes se designan como sigue: comprimidos de 125 mg que contienen 5 mg de Compuesto I y lactosa como "Muestra 4A" y comprimidos de 250 mg que contienen 20 mg de Compuesto I y lactosa como "Muestra 4B".

Ejemplo 5

Forma de Dosificación Oral Sólida Preparada a partir de Compuesto I Granulado por fusión con Fuerzas de Dosificación de 50 mg y 100 mg

Las fuerzas de dosificación de 50 mg y 100 mg para el Compuesto I se seleccionan adicionalmente para el proceso de granulación por fusión. Estos comprimidos, con un peso de comprimido de 250 mg, se fabrican usando el mismo proceso descrito en Ejemplo 2. La relación del Compuesto I y el aceite de ricino hidrogenado es aproximadamente 1:1 en los gránulos granulados por fusión.

Los comprimidos anteriores se han designado como sigue: comprimidos de 250 mg que contienen 50 mg de Compuesto I y lactosa como "Muestra 5A" y comprimidos de 250 mg que contienen 100 mg de Compuesto I y lactosa como "Muestra 5B".

La Tabla 3 resume las composiciones de las muestras producidas en ambos Ejemplos 4 y 5. Los ingredientes en

negrita constituyen los gránulos granulados por fusión.

Tabla 3.

Muestra (relación del Compuesto I a aceite de ricino hidrogenado)	Muestra 4A (1:4)	Muestra 4B (1:4)	Muestra 4C (1:1)	Muestra 4D (1:1)
Compuesto I	4,6 % (p/p)	4,6 %	11,5 %	23,0 %
Aceite de Ricino Hidrogenado	16,0 %	16,0 %	10,0 %	20,0 %
Lactosa	73,4 %	73,4 %	72,5 %	51,0 %
Crospovidona	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Aceite de ricino hidrogenado	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,0 %

Ejemplo 6

5 Forma de Dosificación Oral Sólida Preparada a partir del Compuesto I Granulado por fusión con Fuerzas de Dosificación de 20 mg, 55 y 100 mg con Celulosa Microcristalina

Las Muestras 4B, 5A y 5B se refabrican con la inclusión de celulosa microcristalina, o AVICEL PH de FMC Corporation (Filadelfia, PA). Aproximadamente la mitad de la lactosa en cada una de las Muestras 4B, 5A y 5B se reemplaza por celulosa microcristalina. Todas las demás condiciones de procesamiento con las mismas que se describieron anteriormente. Las Muestras 4B, 5A y 5B con celulosa microcristalina se renombran como Muestras 6A, 6B y 6C, respectivamente.

La Tabla 4 menciona las composiciones de las Muestras 6A, 6B y 6C.

Tabla 4.

Muestra (relación del Compuesto I a aceite de ricino hidrogenado)	Muestra 6A (1:4)	Muestra 6B (1:1)	Muestra 6C (1:1)
Compuesto I	4,6 %	11,5 %	23,0 %
Aceite de Ricino Hidrogenado	16,0 %	10,0 %	20,0 %
Lactosa	36,7 %	36,3 %	25,0 %
Celulosa microcristalina	36,7 %	36,2 %	25,0 %
Crospovidona	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Aceite de ricino hidrogenado	1,0 %	1,0 %	1,0 %

15 La Tabla 5 muestra los datos de estabilidad para Muestras 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B y 6C durante 4 semanas a 25 °C y 60 % de HR.

Tabla 5.

	Tiempo	Condición	Ensayo de Compuesto I (% de reclamo de etiqueta)	Imidato Cíclico (%)
Muestra 4A	Inicial 4 semanas	25 °C / 60 % HR	98,6 %	0,27 %
5 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina			99 %	0,25 %
Muestra 4B	Inicial 4 semanas	25 °C / 60 % HR	94,1 %	0,31 %
20 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina			98,8 %	0,30 %
Muestra 5A	Inicial 4 semanas	25 °C / 60 % HR	101,0 %	0,11 %
50 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina			102,7 %	0,21 %
Muestra 5B	Inicial	25 °C / 60 %	100,0 %	0,11 %

	Tiempo	Condición	Ensayo de Compuesto I (% de reclamo de etiqueta)	Índice Cíclico (%)
100 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina	4 semanas	HR	100,4 %	0,14 %
Muestra 6A 20 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y celulosa microcristalina	Inicial 4 semanas	25 °C / 60 % HR	95,3 98,1	0,28 0,38
Muestra 6B 50 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y celulosa microcristalina	Inicial 4 semanas	25 °C / 60 % HR	101,1 100,1	0,15 0,42
Muestra 6C 100 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y celulosa microcristalina	Inicial 4 semanas	25 °C / 60 % HR	99,5 99,6	0,13 0,29

La Tabla 6 muestra los datos de disolución para cada una de las Muestras 4A, 4B, 5A, 5B, 6A y 6B en los puntos de tiempo de 10 minutos, 20 minutos y 30 minutos. Cada una de las muestras se disuelve en ácido clorhídrico 0,1 N y se ensayan usando paletas (Aparato 2) a 37 °C.

5

Tabla 6.

	% de Reclamo de Etiqueta Disuelta			
	tiempo 0	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Muestra 4A 5 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina	0	73,7 %	87,9 %	91,3 %
Muestra 4B 20 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina	0	79,1 %	86,0 %	89,4 %
Muestra 5A 50 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina	0	100,0 %	101,7 %	101,7 %
Muestra 5B 100 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y sin celulosa microcristalina	0	34,8 %	79,4 %	100,9 %
Muestra 6A 20 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y con celulosa microcristalina	0	72,1 %	78,5 %	81,9 %
Muestra 6B 50 mg de Compuesto I granulado por fusión con aceite de ricino hidrogenado y con celulosa microcristalina	0	88,2 %	93,7 %	94,4 %

Para cada una de las Muestras 4A, 4B, 5A, 5B, 6A y 6B, mayores del 80 % del Compuesto I es un porcentaje de reivindicación de etiqueta es disuelto en menos de 30 minutos mostrando con eso las características de liberación inmediata de las formulaciones.

- 10 Se lleva a cabo otro experimento (Ejemplos 7 y 8) para determinar el impacto de un excipiente con un contenido de alto equilibrio en el Compuesto I en presencia de concentraciones variantes del componente de fusión hidrófobo. Otra vez, se usa la celulosa microcristalina como el excipiente de desafío. Las siguientes muestras se designan por la siguiente relación de x:y:z, en la que "x" representa la concentración de Compuesto I, "y" representa la concentración de aceite de ricino hidrogenado y "z" representa la concentración de celulosa microcristalina.

15 Ejemplo 7

Gránulos Granulados por fusión Desafiados con Celulosa Microcristalina

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, se crean gránulos granulados por fusión de Compuesto I y aceite de ricino hidrogenado para formar cinco muestras. Todas estas muestras, excepto la Muestra 7A, contenían

gránulos granulados por fusión que se combinan posteriormente con celulosa microcristalina en una relación de 1:1 de Compuesto I:celulosa microcristalina. Sin embargo, el contenido del aceite de ricino hidrogenado varió dentro de cada muestra. La Tabla 7 muestra las diferencias entre cada una de las muestras producidas.

Tabla 7.

Muestra (x:y:z)	Muestra 7A (1:0:1)	Muestra 7B (1:0:5:1)	Muestra 7C (1:1:1)	Muestra 7D (1:2:1)	Muestra 7E (1:4:1)
Compuesto I	50 %	40 %	33,3 %	25 %	16,7 %
Aceite de ricino hidrogenado	0 %	20 %	33,3 %	50 %	66,6 %
Celulosa microcristalina	50 %	40 %	33,3 %	25 %	16,7 %

5

La Tabla 8 muestra los datos de estabilidad para cada una de las muestras en el Ejemplo 7 a 40 °C y 40 °C y 75 % de HR. Los datos de estabilidad son de los comprimidos de cada ejemplo sellado por inducción en polietileno de alta densidad ("HDPE").

Tabla 8.

Relación de x:y:z	Tiempo	Condición	Ensayo (%)	CI (%)
Muestra 7A	Inicial		98,89	0,06
	4 semanas	40°C	97,72	1,05
	4 semanas	40 °C / 75 % RH	93,72	3,04
Muestra 7B	Inicial		99,64	0,07
	4 semanas	40°C	93,67	1,37
	4 semanas	40 °C / 75 % RH	95,99	1,80
Muestra 7C	Inicial		98,16	0,07
	4 semanas	40°C	96,91	1,50
	4 semanas	40 °C / 75 % RH	96,65	1,56
Muestra 7D	Inicial		101,54	0,07
	4 semanas	40°C	102,74	1,11
	4 semanas	40 °C / 75 % RH	101,79	1,45
Muestra 7E	Inicial		95,22	0,07
	4 semanas	40°C	95,05	0,65
	4 semanas	40 °C / 75 % RH	92,87	1,13

10

A partir de los resultados en la Tabla 8, se muestra que la concentración de imidato cíclico resultante de la degradación del Compuesto I disminuye cuando el nivel de componente de fusión hidrófobo, aceite de ricino hidrogenado, aumenta. Sorprendentemente, la presencia de aceite de ricino hidrogenado reduce la sensibilidad de Compuesto I a humedad incluso en presencia de un excipiente de contenido de humedad de alto equilibrio, es decir, celulosa microcristalina.

15

Ejemplo 9

Forma de Dosificación Oral Sólida con Compuesto IIC

Una formulación de comprimido de 10 mg de Compuesto IIC se produce por el siguiente procedimiento. El Compuesto IIC, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón sódico se mezclan en un mezclador de 4 cuartos. La composición se mezcla hasta que los ingredientes están completamente combinados. El estearato de magnesio se pasa separadamente a través de un tamiz de malla 25 y posteriormente se añade a la mezcla en el mezclador. La mezcla combinada en seco se descarga del mezclador y se comprime en una prensa de comprimidos rotaria para formar la "Muestra 9".

20

Ejemplo 10

25 Forma de Dosificación Oral Sólida Preparada a partir del Compuesto IIC Granulado por Fusión

En comparación con el Ejemplo 9, se produce una formulación de granulación por fusión de 10 mg de Compuesto IIC a través del siguiente procedimiento. Diez (10) mg de Compuesto IIC y 15 mg de alcohol estearílico se tamiza cada uno a través de un tamiz de malla 18 en un mezclador Hobart. Una manta calefactora se enrolla alrededor del bol y el reóstato se establece a 100. El mezclado se continúa hasta que los gránulos se forman en aproximadamente 10-15 minutos de tiempo de mezclado. Después los gránulos se descargan sobre una hoja de aluminio y se dejan enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriarse, los gránulos se pasan a través de un tamiz de malla 20. La mitad del lote se retira para otros fines, añadiéndose la mitad combinada restante con celulosa microcristalina (128 g), lactosa (64 g), glicolato de almidón sódico (12 g) y estearato de magnesio (3 g) a un mezclador Turbula. Esta mezcla se mezcla durante 10 minutos. Después del mezclado, la mezcla descargada se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria. Estos comprimidos se designan en el presente documento como "Muestra 10".

Las Muestras 9 y 10 se colocan cada una en HDPE sellado por inducción y se ensaya la estabilidad. Las condiciones de estabilidad incluyeron 3 semanas a 40 °C y 75 % de HR; 6 semanas a 30 °C y 60 % de HR; y 6 semanas a 40 °C y 75 % de HR. La Tabla 9 resume el porcentaje de producto de degradación total ensayado después de probar la estabilidad.

15

Tabla 9.

	Muestra 9	Muestra 10
Inicial	Ninguno detectado	Ninguno detectado
3 semanas: 40 °C / 75 % de HR	0,08 %	Ninguno detectado
6 semanas: 30 °C / 60 % de HR	0,06 %	Ninguno detectado
6 semanas: 40 °C / 75 % de HR	0,23 %	Ninguno detectado

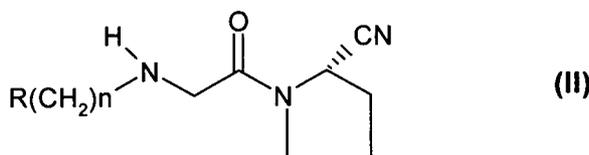
A partir de la Tabla 9, puede observarse que la forma de dosificación oral sólida que contiene los gránulos de fusión (Ejemplo 10) tiene una mejor estabilidad química del compuesto terapéutico que aquella de la composición combinada en seco (Ejemplo 9).

20 Los comprimidos del Ejemplo 10 también se ensayan para su disolución en agua utilizando cestas a 50 rpm. Después de 30 minutos, se libera más del 90 % del compuesto terapéutico.

25 Se entiende que mientras la presente invención se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de la misma que la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las siguientes reivindicaciones. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación inmediata para la administración oral de un compuesto inhibidor DPP-IV terapéutico sensible a la humedad que comprende gránulos que comprenden dicho inhibidor DPP-IV recubierto o sustancialmente recubierto con un componente de fusión hidrófobo, en la que dichos gránulos se obtienen por un proceso que comprende las etapas de:
- (a) formar una mezcla de un compuesto inhibidor DPP con al menos un componente de fusión hidrófobo;
 (b) calentar dicha mezcla a una temperatura sustancialmente cerca del intervalo de fusión de dicho componente de fusión hidrófobo;
 (c) granular dicha mezcla en alta cizalla para formar dichos gránulos;
 (d) enfriar dichos gránulos a temperatura ambiente.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica libera al menos aproximadamente el 50 % de dicho compuesto inhibidor DPP IV dentro de 30 minutos después de la ingestión oral.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que dicha composición farmacéutica libera al menos aproximadamente el 80 % de dicho compuesto inhibidor DPP IV dentro de 30 minutos después de la ingestión oral.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dichos gránulos tienen una relación de dicho compuesto inhibidor DPP IV: dicho componente de fusión hidrófobo en un intervalo de 1:1 a 1:10.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho intervalo es de 1:1 a 1:4.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica además comprende un agente de desintegración en un intervalo de aproximadamente el 1 % al 20 % en peso de dicha composición.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto inhibidor DPP IV es una 2-cianopirrolidina *N*-(glicil sustituida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicha 2-cianopirrolidina *N*-(glicil sustituida) tiene la siguiente fórmula (II):



- en la que
- R es adamantilo sustituido; y
 n es 0-3.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho compuesto inhibidor DPP IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende entre 50 mg y 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.
11. Un procedimiento para fabricar gránulos que comprende las etapas de:
- (a) formar una mezcla de un compuesto terapéutico inhibidor DPP IV sensible a la humedad con al menos un componente de fusión hidrófobo;
 (b) calentar dicha mezcla a una temperatura sustancialmente cerca del intervalo de fusión de dicho componente de fusión hidrófobo;
 (c) granular dicha mezcla en alta cizalla para formar dichos gránulos; y
 (d) enfriar dichos gránulos a temperatura ambiente
12. El proceso de la reivindicación 11, en el que dicha mezcla consiste esencialmente en dicho compuesto inhibidor DPP IV y dicho al menos un componente hidrófobo fundido.

13. El proceso de la reivindicación 11, en el que el componente de fusión hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en ésteres, ceras, hidrocarburos, alcoholes grasos, ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y mezclas de los mismos.
- 5 14. El proceso de la reivindicación 11, en el que dicho compuesto inhibidor DPP IV es una 2-cianopirrolidina *N*-(glicil sustituida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
15. El proceso de la reivindicación 14, en el que dicha 2-cianopirrolidina *N*-(glicil sustituida) es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.
16. Una composición farmacéutica que comprende gránulos obtenidos por el proceso de la reivindicación 11.
- 10 17. Una composición farmacéutica de liberación inmediata para la administración oral que comprende gránulos que consisten esencialmente en un compuesto inhibidor DPP IV y al menos un componente hidrófobo fundido, en el que dichos gránulos se obtienen por un proceso que comprende las etapas de
- 15 (a) formar una mezcla de un compuesto terapéutico inhibidor DPP IV sensible a la humedad con al menos un componente de fusión hidrófobo;
- (b) calentar dicha mezcla a una temperatura sustancialmente cerca del intervalo de fusión de dicho componente de fusión hidrófobo;
- (c) granular dicha mezcla en alta cizalla para formar dichos gránulos; y
- (d) enfriar dichos gránulos a temperatura ambiente
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que dicha composición farmacéutica libera al menos aproximadamente el 50 % de dicho compuesto inhibidor DPP IV dentro de 30 minutos después de la ingestión oral.
- 20 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que dicha composición farmacéutica libera al menos aproximadamente el 80 % de dicho compuesto inhibidor DPP IV dentro de 30 minutos después de la ingestión oral.
20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en la que dicho compuesto inhibidor DPP IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.
- 25 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende entre 50 mg y 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.