

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 506**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2015 PCT/EP2015/052121**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15114152**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2015 E 15702266 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3102187**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables que contienen sitagliptina en forma de comprimidos de liberación inmediata**

30 Prioridad:

03.02.2014 EP 14153671

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

11.11.2020

73 Titular/es:

**GALENICUM HEALTH S.L. (100.0%)
Avenida Diagonal 123, planta 11
08005 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**ARROYO HIDALGO, SERGIO y
PLADEVALL ROSÉS, MIREIA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 792 506 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

Composiciones farmacéuticas estables que contienen sitagliptina en forma de comprimidos de liberación inmediata

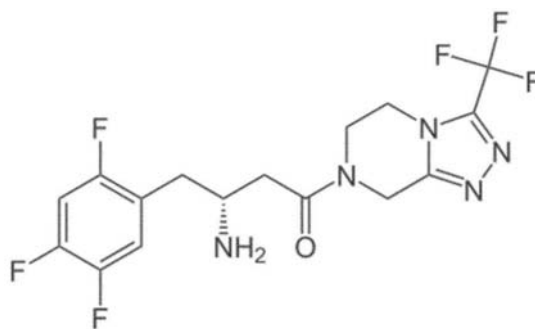
- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables de clorhidrato de sitagliptina, en forma de comprimidos, a un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas estables y a lotes farmacéuticos uniformes de dichos comprimidos.

Estado de la técnica

- 10 La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva que surge de una fisiopatología compleja que implica el doble defecto endocrino de la resistencia a la insulina y la secreción alterada de insulina. El tratamiento de la diabetes tipo 2 generalmente comienza con dieta y ejercicio, seguido de monoterapia antidiabética oral. Para muchos pacientes, estos regímenes no controlan suficientemente la glucemia durante el tratamiento a largo plazo, lo que lleva a un
- 15 requisito de terapia combinada unos pocos años después del diagnóstico.

La sitagliptina también se conoce como (*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina o MK-0431. La fórmula empírica de la sitagliptina es C₁₆H₁₅F₆N₅O y el compuesto tiene un peso molecular de 407,3 g/mol. La fórmula estructural de sitagliptina es (I):

20



(I)

- La sitagliptina es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) y se usa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente. La sitagliptina se comercializa actualmente
- 25 en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen sitagliptina en forma de sal de fosfato monohidrato. La sitagliptina está indicada para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control glucémico. Está indicada como monoterapia en pacientes controlados inadecuadamente solo por dieta y ejercicio, y para quienes la metformina es inapropiada debido a contraindicaciones o intolerancia. Está indicada como terapia oral doble en combinación con: metformina cuando la dieta y el ejercicio más metformina sola no proporcionan un control glucémico
- 30 adecuado; una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio más la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola no proporcionan un control glucémico adecuado, y cuando la metformina es inapropiada debido a contraindicaciones o intolerancia, un agonista del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) cuando el uso de un agonista de PPAR γ es apropiado y cuando la dieta y el ejercicio más el agonista de PPAR γ por sí solo no proporcionan un control glucémico adecuado. Está indicada como terapia oral triple en
- 35 combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control glucémico adecuado; un agonista de PPAR γ y metformina cuando el uso de un agonista de PPAR γ es apropiado y cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control glucémico adecuado. La sitagliptina también está indicada como complemento de la insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina no proporcionan un
- 40 control glucémico adecuado.

- El documento WO2005/07230A1 se refiere a sales cristalinas del inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV. Más particularmente, se refiere a ácido clorhídrico cristalino, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico y sal tartárica de (2*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina. De acuerdo con el documento WO2005/07230A1, las sales cristalinas pueden
- 45 formularse en un comprimido mediante un proceso de compresión directa.

Descripción de la invención

- 50 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se pueden fabricar fácilmente en formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, que tienen buena estabilidad y los perfiles de disolución deseados. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento tienen las propiedades tecnológicas para ser fabricadas a escala industrial (fluidez, compactación, dureza, disgregación, disolución y estabilidad).

Los comprimidos estables divulgados en el presente documento tienen un contenido uniforme incluso cuando se fabrican mediante técnicas en seco. Los lotes farmacéuticos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen uniformidad de contenido. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido de liberación inmediata que comprende clorhidrato de sitagliptina, o un hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable preparado por granulación en seco. Preferentemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido de liberación inmediata que consiste en clorhidrato de sitagliptina, o un hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina anhidro; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el agente activo es el clorhidrato de sitagliptina monohidrato. En otra realización preferida, el agente activo es el clorhidrato de sitagliptina cristalina. Preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato. Más preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene, al menos, los picos de difracción de rayos X en polvo 13,8, 18,1 y 27,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ). Aún más preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene, al menos, los picos de difracción de rayos X en polvo 13,8, 18,1, 22,7, 24,8, 25,4 y 27,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ). En una realización preferida, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1.

Las composiciones farmacéuticas como se divulgan en el presente documento son estables. El término "estable" como se usa en el presente documento se refiere a una composición farmacéutica que comprende sitagliptina, en donde el contenido total de impurezas originadas por la descomposición de sitagliptina no excede el 5 % del área, preferentemente el 3 % del área, más preferentemente el 2 % del área y, lo más preferentemente, el 1 % del área determinada por cromatografía líquida (HPLC) a 210 nm si dicha composición se almacena durante al menos 2 meses a 40 ° C y 75 % de humedad relativa (HR).

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina anhidro; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, preferentemente con la condición de que la composición farmacéutica no comprenda sitagliptina amorfa, en donde la sitagliptina amorfa se ha preparado a partir de una solución que comprende sitagliptina y un inhibidor de la cristalización, en donde la sitagliptina es una sal de sitagliptina, en donde la sal de sitagliptina es clorhidrato de sitagliptina, y en donde la composición farmacéutica se prepara por granulación en seco.

Cuando el agente activo es el clorhidrato de sitagliptina anhidro, este se puede obtener, por ejemplo, por liofilización a partir de una solución que comprende dicho agente activo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "libre de inhibidor de cristalización" significa que la composición farmacéutica no comprende un inhibidor de cristalización o, en el caso de que lo comprenda, el inhibidor de cristalización no inhibe la cristalización del agente activo.

En una realización preferida, el agente activo es el clorhidrato de sitagliptina monohidrato. En otra realización preferida, el agente activo es el clorhidrato de sitagliptina cristalina. Preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato. Más preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene, al menos, los picos de difracción de rayos X en polvo 13,8, 18,1 y 27,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ). Aún más preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene, al menos, los picos de difracción de rayos X en polvo 13,8, 18,1, 22,7, 24,8, 25,4 y 27,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ). En una realización preferida, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1.

En otra realización preferida, el clorhidrato de sitagliptina es cualquiera de las formas descritas en el documento WO201000469 (ejemplo 1, páginas 9 a 11; ejemplo 2, páginas 11 y 12), documento WO2011123641 (páginas 18 y 22), documento WO2012147092 (página 13, ejemplo 8 y figura 4), documento WO2012025944 (página 8,4° párrafo, páginas 25 y 26, ejemplos 10 a 13 y figuras 5 a 7) o documento WO2011025932 (ejemplo 5 en la página 19 y figura 1 o ejemplos 6 a 8 en las páginas 20 y 21).

En una realización preferida, el agente activo está micronizado, preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina monohidrato micronizado. En una realización preferida, el agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 por debajo de 40 micras y un D90 por debajo de 80 micras, preferentemente el agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 por debajo de 25 micras y un D90 por debajo de 60 micras, más preferentemente, el agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 por debajo de 15 micras y un D90 por debajo de 20 micras. En una realización preferida, el agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 entre 1 y 15 micras y un D90 entre 3 y 20 micras.

En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina

amorfa y la composición farmacéutica está libre de un inhibidor de la cristalización. En otra realización preferida, la composición farmacéutica no comprende sitagliptina amorfa, en donde la sitagliptina amorfa se ha preparado a partir de una solución que comprende sitagliptina y un inhibidor de la cristalización, en donde la sitagliptina es una sal de sitagliptina, en donde la sal de sitagliptina es clorhidrato de sitagliptina.

5 En otra realización preferida, el agente activo es una mezcla de clorhidrato de sitagliptina monohidrato, clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato y clorhidrato de sitagliptina amorfa, y en donde la composición farmacéutica está libre de un inhibidor de la cristalización.

10 En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos de liberación inmediata, preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata. En una realización preferida, el agente activo está en el núcleo del comprimido. En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención es un comprimido recubierto con película de liberación inmediata con el agente activo en el núcleo del comprimido.

15 Un comprimido de liberación inmediata como se divulga en el presente documento tiene que entenderse como que un comprimido que tiene un rendimiento de disolución tal como 60 % o más del agente activo contenido en dicha composición farmacéutica se disuelve en 60 minutos (min). En una realización preferida, la composición de liberación inmediata como se divulga en la presente memoria libera al menos el 80 % del agente activo en 60 minutos. En otra
20 realización, la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento libera al menos el 80 % del agente activo en 45 minutos, preferentemente en 35 min y, más preferentemente, en 30 min. En otra realización, la composición farmacéutica como se divulga en la presente memoria libera al menos el 80 % del agente activo en 30 minutos y al menos el 95 % del agente activo en 60 minutos. En una realización más preferida, la composición farmacéutica como se divulga en la presente memoria libera al menos el 80 % del agente activo en 15 minutos, y al
25 menos el 95 % del agente activo en 60 minutos. Preferentemente, la composición farmacéutica libera al menos el 85 % del agente activo en 15 min. El ensayo de disolución para una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende el agente activo como se divulga en el presente documento se realiza en las siguientes condiciones: Aparato USP: 1 (cesta). Velocidad: 100 rpm. Medio: agua. Longitud de onda: 215 nm.

30 En una realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, la sitagliptina es el único agente activo. En otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende además metformina.

En una realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, no se usa disolvente líquido en la preparación de dicha composición farmacéutica. Como se usa en el presente documento, la
35 expresión "disolvente líquido" se refiere a cualquier sustancia líquida en la que el agente activo se puede disolver. La composición farmacéutica se prepara por granulación en seco. Más preferentemente, la composición farmacéutica comprende gránulos compactados que contienen el agente activo. En una realización preferida, los gránulos compactados tienen una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 80 y 500 micras, preferentemente entre 100 y 475 micras, más preferentemente entre 150 y 450 micras, cuando se mide por análisis
40 de difracción láser. En otra realización preferida, los gránulos compactados tienen una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 500 y 800 micras. En otra realización preferida, la mezcla final que comprende los gránulos compactados tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 500 y 800 micras, antes de la compresión de dicha mezcla final en comprimidos.

45 En una realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, la relación en peso de agente activo:composición farmacéutica total es entre 2:1 y 1:20. Preferentemente, dicha relación de peso es entre 3:2 a 1:15, más preferentemente, dicha relación en peso es entre 1:1 y 1:10.

50 En una realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, la composición farmacéutica comprende una cantidad de agente activo por dosis unitaria equivalente a 25 mg, 50 mg o 100 mg del agente activo como base libre.

Como se usa en el presente documento, la expresión "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir un efecto
55 terapéutico deseado. La dosis unitaria o la dosificación unitaria pueden ser en forma de comprimido, cápsula, sobrecito, etc., denominado en el presente documento "forma de dosificación unitaria".

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende, al menos, una carga. Preferentemente, la carga se selecciona de fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, lactosa, preferentemente lactosa anhidra, manitol, maltosa, isomaltosa, xilitol, trehalosa, almidón y mezclas de los mismos. Más preferentemente, la carga es una mezcla
60 de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina. Cuando la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento comprende excipientes tales como una carga, un deslizante, un lubricante o un disgregante, Estos excipientes son farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que
65 comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma. El término "carga", como se usa en el presente documento, se refiere a excipientes farmacéuticamente aceptables que se añaden al grueso del

volumen del agente activo que constituye la composición sólida. Como resultado, aumenta el tamaño de la composición sólida, lo que hace que su tamaño sea adecuado para la manipulación. Las cargas son convenientes cuando la dosis de fármaco por composición sólida es baja y, de lo contrario, la composición sólida sería demasiado pequeña.

5 En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende, al menos, un disgregante. Preferentemente, el disgregante se selecciona de croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón, almidón glicolato de sodio, carmelosa y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el disgregante es croscarmelosa de sodio. Como se usa en el presente documento, "disgregante" significa una sustancia o una mezcla
10 de sustancias añadidas a un comprimido para facilitar su ruptura o disgregación después de la administración.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende, al menos, un deslizante. Preferentemente, el deslizante se selecciona de dióxido de silicio, óxido de magnesio, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, behenato de glicerilo y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el deslizante es dióxido de silicio. Como se usa
15 en el presente documento, "deslizante" significa una sustancia que mejora la fluidez de la composición farmacéutica de la presente invención cuando está en forma de polvo.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende, al menos, un lubricante. Preferentemente, el lubricante se selecciona de estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, talco de estearato de calcio, ácido esteárico y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el lubricante es estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio o una mezcla de los mismos, preferentemente es una mezcla de los mismos. Como se usa en el presente
20 documento, "lubricante" significa una sustancia que reduce la fricción entre la composición de la presente invención y las superficies del aparato usado para compactar la composición en una forma comprimida.

25 En una realización preferida, el contenido de agua de la composición farmacéutica es inferior al 7 % en peso con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica. Preferentemente, el contenido de agua está entre 0,5 % y 5 % en peso con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, el agente
30 activo es el clorhidrato de sitagliptina monohidrato, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos de liberación inmediata, el agente activo está en el núcleo del comprimido, que comprende gránulos compactados que tienen una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 150 y 450 micras, cuando se mide por análisis de difracción láser. En una realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, el agente activo es el clorhidrato de sitagliptina monohidrato, la composición farmacéutica está en forma
35 de comprimidos de liberación inmediata, el agente activo está en el núcleo del comprimido, que consiste esencialmente en gránulos compactados que tienen una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 150 y 450 micras, cuando se mide por análisis de difracción láser.

En una realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, el agente
40 activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1, la composición farmacéutica se prepara por granulación en seco y comprende una cantidad de agente activo por dosis unitaria equivalente a 25 mg, 50 mg o 100 mg del agente activo como base libre.

45 En otra realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, la composición farmacéutica tiene la forma de un comprimido de liberación inmediata, el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, (siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de la cristalización), y en donde la composición farmacéutica
50 comprende un núcleo y un recubrimiento de película, en donde el núcleo comprende fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio. En otra realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, la composición farmacéutica tiene la forma de un comprimido de liberación inmediata, el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato;
55 clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, (siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de cristalización), y en donde la composición farmacéutica consiste en un núcleo y un recubrimiento de película, en donde el núcleo consiste esencialmente en, preferentemente consiste en el agente activo, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio.

60 En otra realización preferida de la composición farmacéutica como se divulga en el presente documento, la composición farmacéutica consiste esencialmente en clorhidrato de sitagliptina cristalina que tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 inferior a 15 micras y un D90 inferior a 20 micras, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica se prepara por granulación en seco.

65 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un granulado farmacéutico que comprende, al menos, un agente

activo, en donde el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina anhidro; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, preferentemente con la condición de que la composición farmacéutica no comprenda sitagliptina amorfa, en donde la sitagliptina amorfa se ha preparado a partir de una solución que comprende sitagliptina y un inhibidor de la cristalización, en donde la sitagliptina es una sal de sitagliptina, en donde la sal de sitagliptina es clorhidrato de sitagliptina.

Como se usa en el presente documento, el término "granulado" se refiere a una multitud de gránulos. Los gránulos como se divulgan en el presente documento, se pueden preparar por cualquier método de granulación. Como se usa en el presente documento, el término "granulación" se refiere al proceso de aglomeración de partículas de polvo en aglomerados más grandes (es decir, gránulos) que contienen el agente activo. El término "granulación" incluye técnicas de granulación en seco y en húmedo. El término "granulación en húmedo" se refiere a cualquier proceso que comprenda las etapas de añadir un líquido a los materiales de partida en polvo, preferentemente amasar y secar, para producir una forma de dosificación sólida. El término "granulación en seco" se refiere a cualquier proceso que comprende la compactación del polvo, por lo general ya sea mediante un golpe o con un compactador de rodillos, y preferentemente moliendo el polvo compactado para obtener los gránulos. No se emplea líquido para la granulación en seco. El granulado compactado o los gránulos compactos como se divulgan en el presente documento se preparan por granulación en seco.

En una realización preferida, el granulado se realiza por compactación y molienda. En otra realización preferida, el granulado tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 80 y 500 micras, preferentemente entre 100 y 475 micras, más preferentemente entre 150 y 450 micras, cuando se mide por análisis de difracción láser.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un clorhidrato de sitagliptina cristalina micronizado aislado, preferentemente un clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato micronizado aislado. En una realización preferida, el clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato micronizado aislado tiene al menos los picos de difracción de rayos X en polvo 13,8, 18,1 y 27,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ). Preferentemente, tiene al menos los picos de difracción de rayos X en polvo 13,8, 18,1, 22,7, 24,8, 25,4 y 27,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ). Además, la presente invención se refiere al uso de dicho clorhidrato de sitagliptina cristalina micronizado, preferentemente un clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato micronizado aislado, para la fabricación de una composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "micronización" se refiere a una disminución en el tamaño de partícula mediante la aplicación de fuerza a una partícula, dando como resultado la ruptura de la partícula. Dicha fuerza puede aplicarse por colisión de partículas a altas velocidades.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica del primer aspecto, para su uso para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes. Preferentemente, para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Más preferentemente, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 sola o en combinación con otros agentes antidiabéticos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un lote farmacéutico que comprende, al menos, 20.000 unidades, preferentemente al menos 50.000 unidades, más preferible al menos 100.000 unidades de la composición farmacéutica del primer aspecto. En una realización preferida, el contenido del agente activo es uniforme. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están envasadas en un envase tipo blíster de aluminio/PVC, aluminio/aluminio o PVC/PE/PVDC/aluminio.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al lote farmacéutico de la presente invención para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

El término "lote", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad específica de un fármaco u otro material que se pretende que tenga un carácter y calidad uniformes, dentro de los límites especificados, y se produce de acuerdo con una sola orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación. Un lote, en el caso de un medicamento producido mediante un proceso continuo, es una cantidad específica identificada producida en una unidad de tiempo o cantidad de una manera que asegura que tenga un carácter y calidad uniformes dentro de los límites especificados (Código de Regulaciones Federales Título 21, Departamento de Salud y Servicios Humanos de la Administración de Fármacos y Alimentos, Subcapítulo C, Sección 210.3 (b) (2) y (10)).

La expresión "lote farmacéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a un lote como se ha definido anteriormente de una composición farmacéutica fabricada de conformidad con los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) a escala industrial y que está destinado a la comercialización (Directiva 91/356/CEE).

La composición farmacéutica puede fabricarse a escala de laboratorio, no necesariamente sigue las GMP y no está destinada a la comercialización. La composición farmacéutica también puede fabricarse para validación, siguiendo las GMP. Un lote de una composición farmacéutica que se fabrica para validación se denomina "lote piloto".

Cada lote farmacéutico de producto terminado debe satisfacer los requisitos reglamentarios de la Agencia de Medicamentos correspondiente antes de ser liberado para la venta o suministro, tales como umbrales de impurezas y datos de estabilidad.

El término "uniforme" como se usa en el presente documento se refiere a que el contenido del agente activo en los comprimidos de un lote farmacéutico debe ser homogéneo. De acuerdo con los criterios de la FDA, se considera que la uniformidad es lograr una potencia del 90-110 % de la resistencia teórica con una desviación típica relativa (RSD) de menos del 5 % para todas las muestras (Guía para la industria ANDA: Análisis de uniformidad de mezcla, publicada en agosto de 1999).

La expresión "agente activo" se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como a cualquier profármaco de los mismos y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y los profármacos.

Para la liberación de un lote farmacéutico, la distribución del agente activo en los comprimidos debe ser homogénea, esto es, se requiere uniformidad de contenido. Se espera que todos los lotes sean uniformes dentro de la variación normal del proceso. Los estudios de validación de procesos se llevan a cabo antes de la comercialización de un producto farmacéutico para garantizar que los procesos de producción están controlados. El lote de ensayo se fabrica antes de la validación, sin embargo, es la base sobre la cual se aprueba una solicitud (MANUAL DE POLÍTICAS Y PROCEDIMIENTOS, MAPP 5225.1).

Por lo tanto, es esencial asegurar que el lote de ensayo sea uniforme. Los ensayos de uniformidad en el proceso deben realizarse durante todo el proceso de producción, por ejemplo, al comienzo o finalización de las fases significativas (21 CFR 211.110). Estos ensayos deben estar diseñados para detectar posibles anomalías en el proceso (MAPP 5225.1).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de clorhidrato de sitagliptina, o un hidrato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina, o un hidrato del mismo. Preferentemente, el clorhidrato de sitagliptina es el monohidrato. Más preferentemente, el clorhidrato de sitagliptina es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1. En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende gránulos compactados que contienen el clorhidrato de sitagliptina, o un hidrato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica del primer aspecto, en donde la base libre de sitagliptina no se usa en la fabricación de la composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica del primer aspecto, en donde el clorhidrato de sitagliptina aislado se usa en el proceso de fabricación de la composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina, o un hidrato del mismo, que comprende las siguientes etapas:

- (i) pesar, tamizar y mezclar el agente activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (ii) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (i) para formar un comprimido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina, o un hidrato del mismo, que comprende las siguientes etapas:

- (i) pesar, tamizar y mezclar el agente activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (ii) compactar la mezcla obtenida en la etapa (i),
- (iii) granular la mezcla compactada obtenida en la etapa (ii),
- (iv) opcionalmente mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (iii) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (v) comprimir los gránulos obtenidos en la etapa (iii) o la mezcla obtenida en la etapa (iv) para formar un comprimido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina anhidro; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de la cristalización, que comprende las siguientes etapas:

- (i) pesar, tamizar y mezclar el agente activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (ii) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (i) para formar un comprimido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina anhidro; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de la cristalización, que comprende las siguientes etapas:

- (i) pesar, tamizar y mezclar el agente activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,
- (ii) granular la mezcla de la etapa (i),
- (iii) opcionalmente mezclar los gránulos de la etapa (ii) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (iv) comprimir los gránulos obtenidos en la etapa (ii) o la mezcla obtenida en la etapa (iii) para formar un comprimido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina anhidro; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de la cristalización, que comprende las siguientes etapas:

- (i) pesar, tamizar y mezclar el agente activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (ii) compactar la mezcla obtenida en la etapa (i),
- (iii) granular la mezcla compactada obtenida en la etapa (ii),
- (iv) opcionalmente mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (iii) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- (v) comprimir los gránulos obtenidos en la etapa (iii) o la mezcla obtenida en la etapa (iv) para formar un comprimido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los procesos divulgados en el presente documento. Otro aspecto de la presente invención se refiere a la composición farmacéutica del aspecto anterior para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica del primer aspecto, en forma de un comprimido de liberación inmediata, en donde el proceso comprende las siguientes etapas:

- (i) preparar una composición farmacéutica de ensayo en forma de un comprimido que comprende un agente activo seleccionado de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de la cristalización;
- (ii) comprobar la estabilidad y el perfil de disolución de la composición farmacéutica de ensayo de la etapa (i); y
- (iii) fabricar una composición farmacéutica en forma de un comprimido que comprende un agente activo seleccionado de: clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina amorfa; y mezclas de los mismos, siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de la cristalización, en forma de un comprimido de liberación inmediata mediante el mismo proceso utilizado para preparar la composición farmacéutica de ensayo en la etapa (i) siempre que la composición de ensayo sea estable y tenga un perfil de disolución de liberación inmediata; y
- (iv) opcionalmente, envasar la composición farmacéutica estable fabricada en la etapa (iii), preferentemente en un envase tipo blíster o un frasco.

El término "blíster" o envase tipo burbujas se refiere a una lámina en una construcción de envase con huecos diseñados para contener formas de dosificación. La lámina puede ser de plástico, metálica, o una combinación de las mismas. Normalmente, un blíster es un producto que consiste en una estructura plana en la cual se forman ampollas, generalmente por medio de un proceso de calentamiento, en el que se insertan los elementos individuales que se van a envasar. Los blísteres se sellan después herméticamente utilizando tiras planas de materiales termoformables apropiados (plásticos, aluminio, papel), que representan el elemento frangible a través del cual es posible retirar el producto. El componente principal de un envase tipo blíster es una cavidad o bolsillo hecho de una banda conformable, generalmente un plástico termoformado. Este generalmente tiene un refuerzo de cartón o un sello de cubierta de papel de aluminio o plástico. Un blíster de aluminio/PVC se refiere a un blíster donde el material termoformable es de PVC y el refuerzo es un sello de cubierta de papel de aluminio. Un blíster de PVC/PE/PVDC/aluminio se refiere a un blíster

donde el material termoformable es un laminado de PVC/PE/PVDC y el refuerzo es un sello de cubierta de papel de aluminio. PVC es poli(cloruro de vinilo), PE es polietileno y PVDC es cloruro de polivinilideno. Los envases tipo blíster se usan comúnmente como envases de dosis unitarias para comprimidos farmacéuticos, cápsulas o pastillas. Los envases tipo blíster pueden proporcionar protección de barrera para los requisitos de vida útil y un grado de resistencia a la manipulación. En Estados Unidos, los envases tipo blíster se utilizan principalmente para envasar muestras médicas de productos farmacéuticos o para productos de venta libre (OTC) en la farmacia. En otras partes del mundo, los envases tipo blíster son el tipo de envase principal, ya que la dispensación y el reenvasado en farmacias no son comunes. Una serie de cavidades del blíster a veces se denomina tarjeta de blíster o tira de blíster, así como envase tipo blíster. La diferencia entre un envase de tiras y un envase tipo blíster es que un paquete de tiras no tiene cavidades termoformadas o formadas en frío; el paquete de tiras se forma alrededor del comprimido en un momento en que este se deja caer al área de sellado entre los moldes de sellado. En algunas partes del mundo, el envase tipo blíster farmacéutico se conoce como Paquete de Presionar A Través (*Push-Through-Pack*, en inglés) (PTP), una descripción precisa de dos propiedades clave (i) la lámina de cubierta es frágil, lo que permite presionar y sacar el producto mientras se rompe la lámina de cubierta y (ii) una cavidad semirrígida formada que es suficientemente hundible para poder dispensar el comprimido o cápsula presionándola con el pulgar. Las principales ventajas de los envases tipo blíster de dosis unitarias sobre otros métodos de envasado de productos farmacéuticos son la garantía de la integridad del producto/envase (incluida la vida útil) de cada dosis individual y la posibilidad de crear un paquete de cumplimiento o calendario imprimiendo los días de la semana por encima de cada dosis. Los envases tipo blíster se pueden crear mediante un proceso de formar, llenar y sellar en la empresa farmacéutica o en un envasador designado. Un proceso de formar, llenar y sellar significa que el envase tipo blíster se crea a partir de rollos de lámina plana o película, se llena con el producto farmacéutico y se cierra (sellado) en el mismo equipo. Tal equipo se llama línea de fabricación de blísteres. Hay dos tipos de diseño de máquina de blísteres: rotativa y plana.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de un lote farmacéutico de una composición farmacéutica del primer aspecto, en forma de un comprimido de liberación inmediata, en donde el proceso comprende las siguientes etapas:

- (i) preparar una composición farmacéutica de ensayo de clorhidrato de sitagliptina monohidrato; clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; clorhidrato de sitagliptina amorfa; o mezclas de los mismos, siempre que la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de sitagliptina amorfa esté libre de un inhibidor de la cristalización, en forma de un comprimido;
- (ii) comprobar la estabilidad y el perfil de disolución de la composición farmacéutica de ensayo de la etapa (i); y
- (iii) fabricar un lote farmacéutico mediante el mismo proceso de fabricación utilizado para preparar la composición farmacéutica de ensayo en la etapa (i) siempre que la composición de ensayo sea estable y tenga un perfil de disolución de liberación inmediata; y
- (iv) opcionalmente, envasar el lote farmacéutico fabricado en la etapa (iii) preferentemente en envases tipo blíster o en frascos.

En una realización preferida, la estabilidad verificada en la etapa (ii) es la estabilidad después de al menos un día a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la validación de un lote farmacéutico como se divulga en el presente documento, que comprende las siguientes etapas:

- (i) fabricar el lote farmacéutico;
- (ii) verificar la uniformidad del contenido del agente activo; y
- (iii) validar el lote solo si el contenido es uniforme.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un envase tipo blíster que comprende la composición farmacéutica del primer aspecto o la composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los procesos divulgados en el presente documento, en donde dicho envase tipo blíster es preferentemente un blíster de aluminio/PVC, un blíster de aluminio/aluminio o un blíster de PVC/PE/PVDC/aluminio. Preferentemente, dicho envase tipo blíster es un blíster de PVC/PE/PVDC/aluminio.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que comprende, al menos, un envase tipo blíster de aluminio/aluminio o aluminio/PVC o PVC/PE/PVDC/aluminio de al menos 4 unidades de la composición farmacéutica del primer aspecto o de la composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los procesos divulgados en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente de acuerdo con la reivindicación anterior que comprende, al menos, un envase tipo blíster de aluminio/PVC o PVC/PE/PVDC/aluminio de al menos 4 unidades de la composición farmacéutica del primer aspecto o de la composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los procesos divulgados en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una caja de cartón con un folleto informativo para el paciente que comprende un frasco que contiene al menos 10 unidades de la composición farmacéutica del primer aspecto o la

composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los procesos divulgados en el presente documento.

Todos los porcentajes, partes y proporciones en el presente documento son en peso a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere preferentemente a un intervalo que es $\pm 10\%$, preferentemente $\pm 5\%$, o más preferentemente $\pm 1\%$ de un valor con el que está asociado el término.

Descripción de las figuras

FIG. 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRD) de clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato.

FIG. 2: Distribución en volumen del tamaño de partícula de clorhidrato de sitagliptina monohidrato. Eje horizontal: tamaño de partícula en micrómetros. Eje vertical: volumen (%), indicando el porcentaje de partículas con el tamaño de partícula correspondiente.

FIG. 3: Distribución en volumen del tamaño de partícula de los gránulos que comprenden clorhidrato de sitagliptina monohidrato. Eje horizontal: tamaño de partícula en micrómetros. Eje vertical: volumen (%), indicando el porcentaje de partículas con el tamaño de partícula correspondiente.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 3: composiciones de sitagliptina

Ejemplos	1	2	3
clorhidrato de sitagliptina monohidrato (mg)	27,24*	54,48**	108,95***
Fosfato de calcio dibásico (mg)	31,88	63,76	127,53
Celulosa microcristalina (mg)	31,88	63,76	127,53
Croscarmelosa de sodio (mg)	5,00	10,00	20,00
Dióxido de silicio (mg)	1,00	2,00	4,00
Estearil fumarato de sodio (mg)	2,00	4,00	8,00
Estearato de magnesio (mg)	1,00	2,00	4,00
Total (mg)	100,00	200,00	400,00
* Equivalente a 25 mg de base libre de sitagliptina.			
** Equivalente a 50 mg de base libre de sitagliptina.			
*** Equivalente a 100 mg de base libre de sitagliptina.			

Ejemplo 4: Lotes de las composiciones 1, 2 y 3 fabricados por granulación en seco

Todos los ingredientes se tamizaron a través de un tamiz de 0,5 mm. El clorhidrato de sitagliptina se mezcló con todos los excipientes, excepto el lubricante, durante 15 minutos a 34 rpm. La mezcla seca se compactó mediante un golpe o con un compactador de rodillos. La mezcla compactada se molió y se tamizó a través de un tamiz de 2,36 mm. Se añadió el lubricante y se mezcló con el granulado compactado durante 5 minutos a 34 rpm. El granulado lubricado se comprimió en comprimidos. Se fabricaron lotes de 500 a 5.000 comprimidos para las composiciones de los ejemplos 1, 2 y 3. Estos lotes se denominan lotes 1, 2 y 3.

Ejemplos 5 a 7: composiciones de sitagliptina

Ejemplos	5	6	7
clorhidrato de sitagliptina monohidrato (mg)	27,24*	54,48**	108,95***
Fosfato de calcio dibásico (mg)	31,63	63,26	126,53
Celulosa microcristalina (mg)	31,63	63,26	126,53
Croscarmelosa de sodio (mg)	5,00	10,00	20,00
Dióxido de silicio (mg)	1,00	2,00	4,00
Estearil fumarato de sodio (mg)	2,50	5,00	10,00
Estearato de magnesio (mg)	1,00	2,00	4,00
Total (mg)	100,00	200,00	400,00
* Equivalente a 25 mg de base libre de sitagliptina.			
** Equivalente a 50 mg de base libre de sitagliptina.			
*** Equivalente a 100 mg de base libre de sitagliptina.			

Ejemplo 8: Lotes de las composiciones 5, 6 y 7 fabricados por granulación en seco

Todos los ingredientes se tamizaron a través de un tamiz de 0,5 mm. El clorhidrato de sitagliptina se mezcló con todos los excipientes, excepto el lubricante. La mezcla seca se compactó mediante un golpe o con un compactador de rodillos. La mezcla compactada se molió y se tamizó. Se añadió el lubricante y se mezcló con el granulado compactado. El granulado lubricado se comprimió en comprimidos. Se fabricaron lotes de 35.000 a 140.000 comprimidos para las composiciones de los ejemplos 5, 6 y 7. Estos lotes se denominan lotes 5, 6 y 7.

Ejemplo 9: Uniformidad de contenido

El contenido de sitagliptina y la cantidad de impurezas se analizaron por HPLC. Se determinó el área correspondiente a la sitagliptina y de los picos principales, si los hubiera. El porcentaje de impurezas se calculó comparando las áreas de los picos medidos con los obtenidos del patrón.

Ejemplo 10: Estabilidad

Los comprimidos de los ejemplos 1, 2 y 3 y 5, 6 y 7 se envasaron en envases de aluminio/PVC o aluminio/aluminio o PVC/PE/PVDC/aluminio. Los comprimidos de los ejemplos 1, 2 y 3 y 5, 6 y 7 se sometieron a ensayos de estabilidad en los tiempos 0, 15 días, 1 mes (1 m), 2 meses (2 m), 3 meses (3 m) y 6 meses (6 m) a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR), a 30 °C y 65 % de HR, y a 40 °C y 75 % de HR. Se muestran a continuación las impurezas totales para el lote 7.

% de Impureza	Ej. 7/1 m	Ej. 7/2 m	Ej. 7/3 m	Ej. 7/6 m
25 °C/HR del 60 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,13
30 °C/HR del 65 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,13
40 °C/HR del 75 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,26

Ejemplo 7: Contenido de agua

La cantidad de agua de las composiciones farmacéuticas como se divulga en el presente documento se midió por pérdida durante el secado (LOD, 105 °C) usando un analizador de humedad de halógeno. El contenido de agua de los lotes 1, 2 y 3 y 5, 6 y 7 fue muy similar, y osciló entre 3 y 4 %.

Ejemplo 8: Distribución en volumen del tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula del agente activo se analizó mediante espectroscopia de difracción láser usando un analizador de tamaño de partículas Malvern Mastersizer 2000.

La distribución del tamaño de partículas del granulado también se analizó mediante espectroscopia de difracción láser utilizando un analizador de tamaño de partículas Malvern Mastersizer 2000.

Ejemplo 9: Síntesis de clorhidrato de sitagliptina monohidrato

El proceso para la síntesis de sitagliptina se describe en el documento EP1412357. El proceso de síntesis de clorhidrato de sitagliptina monohidrato se describe en el documento WO2005072530, ejemplo 1 en la página 15. El clorhidrato de sitagliptina monohidrato obtenido mediante este proceso se caracterizó por difracción de rayos X en polvo y es cristalino en la forma representada en la figura 1. Además, el clorhidrato de sitagliptina cristalina se puede preparar como se describe en el documento WO2010000469 (ejemplo 1, páginas 9 a 11; ejemplo 2, páginas 11 y 12), documento WO2011123641 (páginas 18 y 22), documento WO2012147092 (página 13, ejemplo 8 y figura 4), documento WO2012025944 (página 8, 4º párrafo, páginas 25 y 26, ejemplos 10 a 13 y figuras 5 a 7) o documento WO2011025932 (ejemplo 5 en la página 19 y figura 1 o ejemplos 6 a 8 en las páginas 20 y 21).

Ejemplo 10: Difracción de rayos X en polvo

La difracción de rayos X en polvo se realizó en un difractómetro Bruker D8 Advance con una configuración $\theta:2\theta$ y geometría Bragg-Brentano con un tubo de ánodo de cobre. El difractograma se obtiene para ángulos 2θ que varían de 3° a 70°, con una etapa de 0,03° por segundo. La configuración del tubo es de 40 kV y 30 mA, rendija limitante de divergencia del haz incidente 12 mm, muestra estática, rendija receptora de haz difractado de 0,2 mm y filtro de níquel.

El clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato de la figura 1 tiene los siguientes picos:

Ángulo 2θ	Intensidad
6,6	1.342
8,0	1.775
13,8	4.948
16,0	2.797
18,1	5.511
19,6	3.001
22,7	4.574
23,4	3.130
24,8	3.239
25,4	3.576
25,7	3.165
27,1	6.647

A menos que se indique lo contrario, todos los métodos de análisis se llevan a cabo de acuerdo con la 7ª edición de la Farmacopea Europea.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato, en donde la composición farmacéutica se prepara por granulación en seco.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición de que la composición farmacéutica no comprenda sitagliptina amorfa, en donde la sitagliptina amorfa se ha preparado a partir de una solución que comprende sitagliptina y un inhibidor de la cristalización, en donde la sitagliptina es una sal de sitagliptina,
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene, al menos, los picos de difracción de rayos X en polvo 13,8, 18,1 y 27,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ); preferentemente, el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1; o en donde el agente activo está micronizado; o en donde el agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 por debajo de 40 micrómetros (micras) y un D90 por debajo de 80 micrómetros (micras); preferentemente, el agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 por debajo de 15 micrómetros (micras) y un D90 por debajo de 20 micrómetros (micras); más preferentemente, el agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 entre 1 y 15 micrómetros (micras) y un D90 entre 3 y 20 micrómetros (micras).
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición farmacéutica está en forma de comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata, y/o en donde el agente activo está en el núcleo del comprimido.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sitagliptina es el único agente activo o en donde la composición farmacéutica comprende además metformina.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde no se usa disolvente líquido en la preparación de dicha composición farmacéutica; y/o en donde dicha composición farmacéutica comprende gránulos compactados que contienen el agente activo, preferentemente los gránulos compactados tienen una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 80 y 500 micrómetros (micras), cuando se mide por análisis de difracción láser, más preferentemente, los gránulos compactados tienen una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 150 y 450 micrómetros (micras), cuando se mide por análisis de difracción láser.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación en peso de agente activo:composición farmacéutica total está entre 2:1 a 1:20, preferentemente la relación en peso de agente activo:composición farmacéutica total está entre 1:1 a 1:10; y/o en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de agente activo por dosis unitaria equivalente a 25 mg, 50 mg o 100 mg del agente activo como base libre.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica comprende, al menos, una carga, preferentemente la carga es una mezcla de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina; y/o en donde la composición farmacéutica comprende, al menos, un disgregante, preferentemente el disgregante es croscarmelosa de sodio; y/o en donde la composición farmacéutica comprende, al menos, un deslizante, preferentemente el deslizante es dióxido de silicio; y/o en donde la composición farmacéutica comprende, al menos, un lubricante, preferentemente el lubricante es estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio o una mezcla de los mismos, preferentemente es una mezcla de los mismos.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de agua es inferior al 7 % en peso con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica, preferentemente el contenido de agua está entre 0,5 % y 5 % en peso con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.
10. Clorhidrato de sitagliptina cristalina micronizado aislado, preferentemente clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato micronizado, más preferentemente clorhidrato de sitagliptina cristalina monohidrato micronizado, para su uso en la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.
11. Un granulado compactado que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo se selecciona de clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato, en donde el granulado compactado tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 80 y 500 micrómetros (micras), cuando se mide por análisis de difracción láser, más preferentemente, el granulado compactado tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 150 y 450 micrómetros (micras), cuando se mide por análisis de difracción láser, en donde el granulado compactado se prepara por granulación en seco.

12. Un lote farmacéutico uniforme que comprende, al menos, 50.000 unidades, que comprende preferentemente al menos 500.000 unidades de la composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, preferentemente en donde el contenido del agente activo es uniforme, preferentemente en donde las composiciones farmacéuticas se envasan en un envase tipo blíster de aluminio/PVC, aluminio/aluminio o PVC/PE/PVDC/aluminio.
13. Un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo es clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato, que comprende las siguientes etapas:
- (i) pesar, tamizar y mezclar el agente activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
 - (ii) compactar la mezcla obtenida en la etapa (i),
 - (iii) opcionalmente granular la mezcla compactada obtenida en la etapa (ii),
 - (iv) opcionalmente mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (iii) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
 - (v) comprimir los gránulos obtenidos en la etapa (iii) o la mezcla obtenida en la etapa (iv) para formar un comprimido.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o el lote farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.
15. Una composición farmacéutica envasada, en donde dicha composición farmacéutica envasada es: un envase tipo blíster que comprende la composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o en la reivindicación 13, o una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que comprende, al menos, un envase tipo blíster de al menos 4 unidades de la composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o en la reivindicación 13, o una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que comprende un frasco que contiene al menos 10 unidades de la composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o en la reivindicación 13.
16. Un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica que comprende, al menos, un agente activo, en donde el agente activo se selecciona de: clorhidrato de sitagliptina cristalina, preferentemente el monohidrato; que comprende las siguientes etapas:
- (i) pesar, tamizar y mezclar el agente activo, en donde dicho agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 por debajo de 15 micrómetros (micras) y un D90 por debajo de 20 micrómetros (micras); más preferentemente, dicho agente activo tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D50 entre 1 y 15 micrómetros (micras) y un D90 entre 3 y 20 micrómetros (micras), y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
 - (ii) granular la mezcla de la etapa (i), en donde el granulado proporcionado tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 80 y 500 micrómetros (micras), más preferentemente, que tiene una distribución en volumen del tamaño de partícula con un D90 entre 150 y 450 micrómetros (micras), cuando se mide por análisis de difracción láser;
 - (iii) opcionalmente mezclar los gránulos de la etapa (ii) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 - (iv) comprimir los gránulos obtenidos en la etapa (ii) o la mezcla obtenida en la etapa (iii) para formar un comprimido.
17. Una composición farmacéutica obtenible por el proceso definido en la reivindicación 16.

FIG. 1

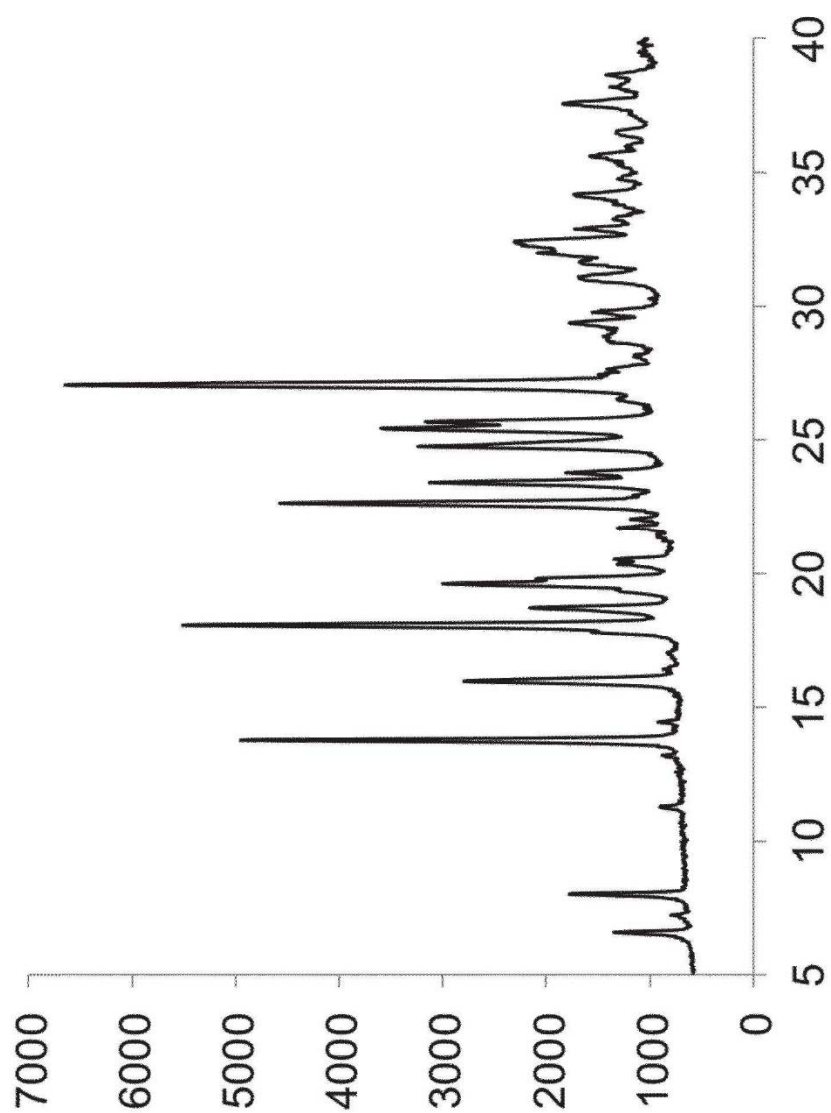


FIG. 2

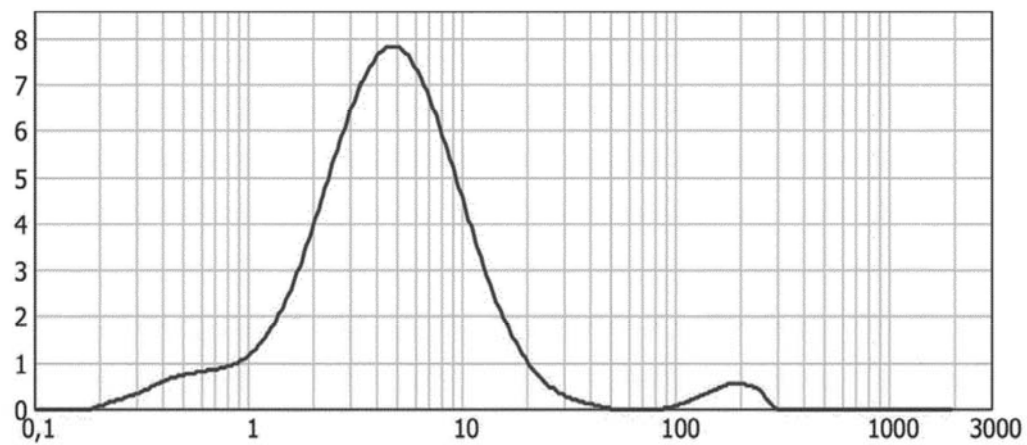


FIG. 3

