

OPES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-121097-00000-0000

Fecha: 2010-09-30 11:53:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

CE

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PGT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-121097

10-121097

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO INHIBIDOR DE LA DPP-IV COMBINADO CON MAS DE UN AGENTE
ANTIDIABETICO, COMPRIMIDOS QUE COMPRENDEN TALES FORMULACIONES,
SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

- SON 3 OPOSITORES.

(FORMA P-10)

03-11-2010

- 3 OFICIOS DIFERENTES

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 11:53:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

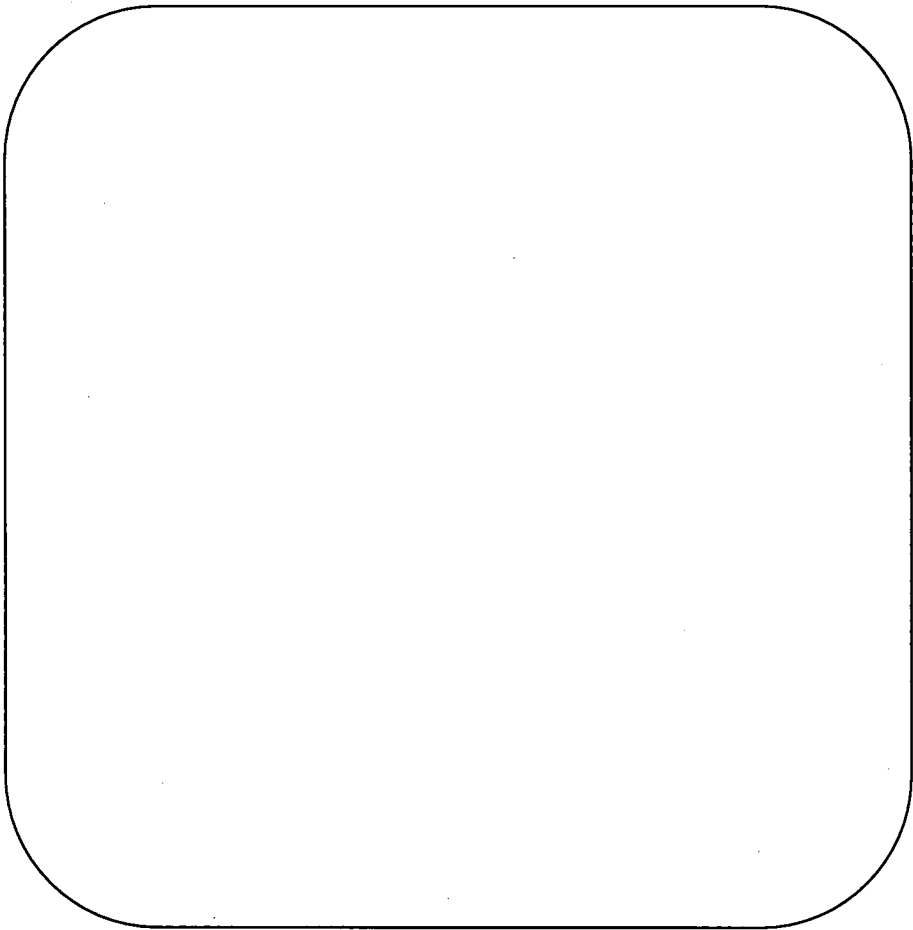
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Thomas FRIEDL Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 3. Kenji EGUSA Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 5. Megumi MARUYAMA 29-18-201 Takagi Higashi-machi, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8033, Japón	2. Michael BRAUN Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 4. Hikaru FUJITA Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 6. Takaaki NISHIOKA Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/053978</u> Fecha: <u>2 de abril de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/121945 A3</u> Fecha: <u>8 de octubre de 2009</u>		
6 Título (54) <u>INHIBIDOR DE LA DPP-IV COMBINADO CON MÁS DE UN AGENTE</u> <u>ANTIDIABÉTICO, COMPRIMIDOS QUE COMPRENDEN TALES FORMULACIONES,</u> <u>SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN</u>		

7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 045/006</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>EP</u> <u>US</u>	<u>3 de abril de 2008</u> <u>8 de agosto de 2008</u>	<u>08154039.5</u> <u>61/087,343</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>10-75,736</u> Comprobante de pago No.: <u>10-75,734</u> Fecha: <u>13 de septiembre de 2010</u> Fecha: <u>13 de septiembre de 2010</u>			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 21 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$546.000.oo. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/121945 A3

Descripción:

Páginas 46 en el idioma original

Páginas 52 en español

Reivindicaciones: Número (s) 31

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. -----

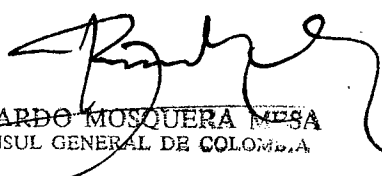
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que ~~los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER~~ -----

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

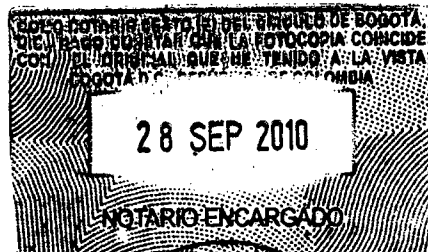
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
031006
Alonso

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1990 ENE - 11 A 11:44
DEPTO DE LEGALIZACIONES
AVIALE DE BOGOTA D.C.



1-2045133
1007

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppq.

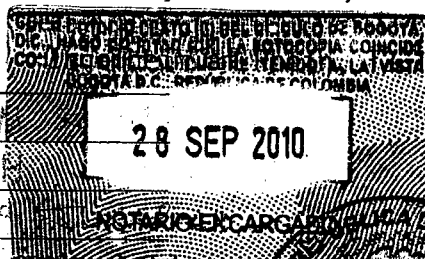
ppq.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma



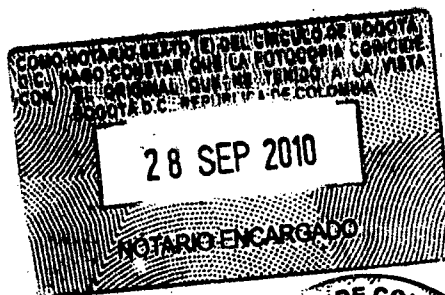
2.1995

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company with Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who give Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

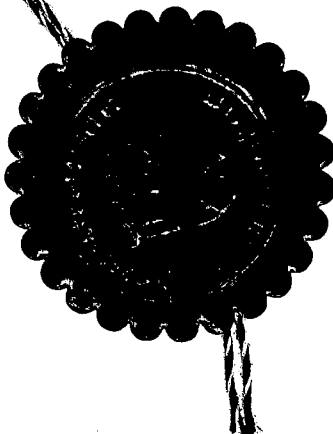
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuren ten gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

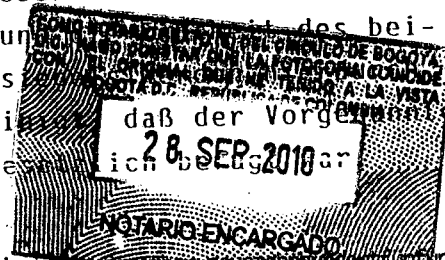


[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und des bei gedrückten Dienst - ~~bezeugen~~ - bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung genehmigt ist.



Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 500,-)
JV Kost O. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861



Mainz, den dreizehnten Dezember neunundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

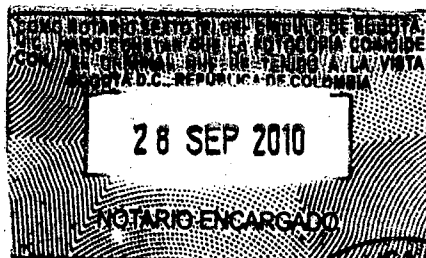
Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

1



cl

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

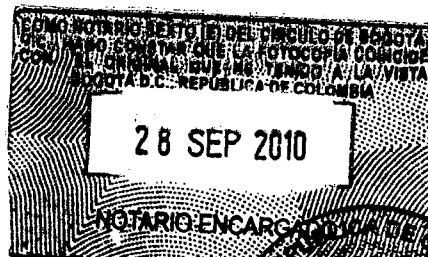
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor: DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

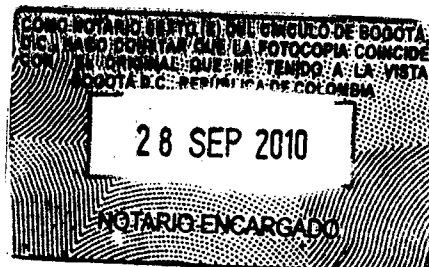
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 159 de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE REYES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Persepolis 199599 Ministerio de Justicia



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Jay Arreaga
Jed Herber

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

001911

Arreaga

CUYA FIRMA AUTENTICA
DOCUMENTO Y SUPLENTE
LAS FUNCIONES INDICADAS



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

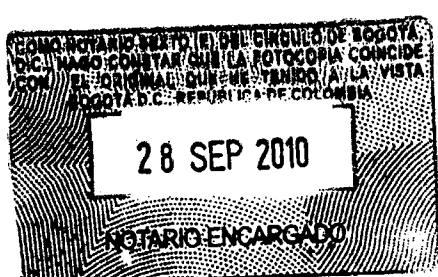
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
 Compareció (eron) *Emilio Fernando*
Suarez Clemenencia de
la Cruz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
C.C. 44.88.019-17-7142
C.C. 35.456-34-7723-5
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fernando
Suarez Clemenencia de la Cruz



Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Thomas FRIEDL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Michael BRAUN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Kenji EGUSA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Japan

Hikaru FUJITA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Japan

Megumi MARUYAMA, 29-18-201 Takagi Higashi-machi, Nishinomiya-shi, Hyogo, 663-8033, a citizen of Japan

Takaaki NISHIOKA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Japan

inventor/s of an invention related to:

"NEW FORMULATIONS, TABLETS COMPRISING SUCH FORMULATIONS, THEIR USE AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION"

for which a first application was filed in ~~Europe and in the USA~~

Serial No.: ~~EP 08154039.5~~ and ~~US 61/087343~~

Filing Date: ~~April 03, 2008~~ and ~~August 08, 2008~~

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


Thomas FRIEDL

03/03/2009
Date


Michael BRAUN

03/09/2009
Date

Kenji EGUSA

Date

Hikaru FUJITA

Date

Megumi MARUYAMA

Date

Takaaki NISHIOKA

Date



(3)

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Thomas Friedl,
geboren am 09.02.1961,
wohnhaft in 88416 Ochsenhausen, Hans-Liebherr-Strasse 48/4,

- persönlich bekannt -
2. Herrn Dr. Michael Braun,
geboren am 21.03.1973,
wohnhaft in 89250 Senden, Ortsteil Wullenstetten, Eibenweg 7B,

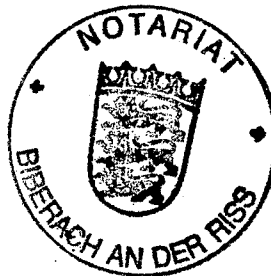
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 09.03.2009

Notar

(Groß)



§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	93,00 €	17,67 €
Summe:			110,67 €
Rechnungs-Nr.			103595

14

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 03rd day of August 2010 /Ge

Notary-public



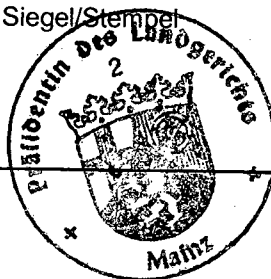
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz
6. am 04.08.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1369/2010
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 04.08.10

Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin

La presente traducción oficial No. 0088A/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traducen una certificación notarial y una apostilla en alemán, que acompañan un DOCUMENTO DE CESIÓN (Assignment of Inventors).



Protocolo notarial 1 UR 139 / 2009
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

1 UZ 144 / 2009

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Thomas Friedl,
fecha de nacimiento 09.02.1961,
residente en 88416 Ochsenhausen, Hans-Liebherr-Strasse 48/4,

- a quien conozco personalmente -
2. el señor Dr. Michael Braun,
fecha de nacimiento 21.03.1973,
residente en 89250 Senden, Ortsteil Wullenstetten, Eibenweg 7B,

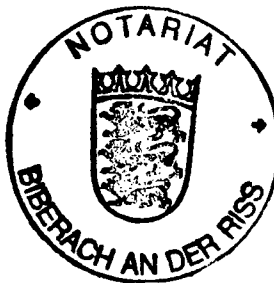
- identificado con documento de identificación personal -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 09.03.2009

Notario

(Groß)



SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
	IVA 19,00% sobre	93,00 €	17,67 €
Total:			110,67 €
Factura No.	103595		

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



Cuenta de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.07.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 04.08.2010

Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz

Inspectora oficial

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim
am Rhein

Certificado

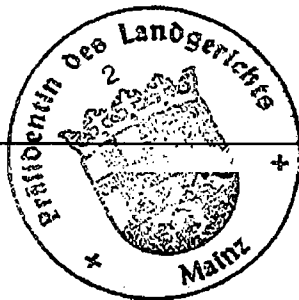
5. en Maguncia 6. el 4 de agosto de 2010

7. por la Presidenta del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1369/2010

9. Sello/timbre

10. Firma



Marliese Dicke
Marliese Dicke

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 23 de agosto de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

17

TRADUCCION OFICIAL NO 607/2010.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

COPIA CERTIFICADA

CESIÓN DE LOS INVENTORES

Por buena y valiosa consideración cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (LOS CEDENTES):

THOMAS FRIEDL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

MICHAEL BRAUN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

KENJI EGUSA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano japonés.

HIKARU FUJITA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano japonés

MEGUMI MARUYAMA, 29-18-201 Takagi Higashi-machi, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8033, Ciudadano japonés

TAKAAKI NISHIOKA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano japonés

Inventores de la invención relacionada con:

“NUEVAS FORMULACIONES, LAS TABLETAS QUE LAS CONTENGAN, SU UTILIZACIÓN Y EL PROCESO PARA PREPARARLAS”

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa y Estados Unidos de América

No. de Serie: **EP 08154039 y US 61/087343**

Fecha de radicación: **3 de abril de 2008 y 8 de Agosto de 2008**

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de



18

TRADUCCION OFICIAL NO 607/2010.-

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Sociedad domiciliada en

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania,

a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sur África, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, los Estados Miembros del CCG y los Emiratos Árabes Unidos.

Dado y firmado por: THOMAS FRIEDL, 3 de marzo 2009

Dado y firmado por MICHAEL BRAUN, 9 de marzo de 2009

Por medio del presente se certifica la conformidad de la copia que precede con el original. Ingelheim am Rhein, 3 de agosto de 2010.

FIRMADO: Ilegible, Notario.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1369/2010 FIRMADA POR MARLIESE DICKE, EN MAINZ EL 4 DE AGOSTO DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Thomas FRIEDL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Michael BRAUN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Kenji EGUSA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Japan

Hikaru FUJITA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Japan

Megumi MARUYAMA, 29-18-201 Takagi Higashi-machi, Nishinomiya-shi, Hyogo, 663-8033, a citizen of Japan

Takaaki NISHIOKA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Japan

inventor/s of an invention related to:

"NEW FORMULATIONS, TABLETS COMPRISING SUCH FORMULATIONS, THEIR USE AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION"

for which a first application was filed in Europe and in the USA

Serial No.: **EP 08154039.5** and **US 61/087343**

Filing Date: **April 03, 2008** and **August 08, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at

Thomas FRIEDL

Date

Michael BRAUN

Date

20

K. Egusa
Kenji EGUSA

27/02/2009
Date

Hikaru Fujita
Hikaru FUJITA

27/02/2009
Date

Megumi MARUYAMA

Date

Takaaki Nishioka
Takaaki NISHIOKA

27/02/2009
Date

21

Kenji EGUSA

Date

Hikaru FUJITA

Date

Megumi Maruyama

28/02/2009

Megumi MARUYAMA

Date

Takaaki NISHIOKA

Date

22

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Kenji Egusa,
Hikaru Fujita, Megumi Maruyama and Takaaki
Nishioka have acknowledged themselves in my very
presence that signatures on the foregoing
document are their own.

Dated this 3rd day of March, 2009



Notary: TAKEYOSHI HONGO
2-2-6, Ginza, Chuo-ku, Tokyo,
Japan
Tokyo Legal Affairs Bureau

登簿第 448 号

この譲渡証の署名者 江草健司・藤田晃・丸山芽含
西岡孝章 は、本職の面前で各自この署名を自認した。
よってこれを認証する。

平成 21 年 3 月 3 日 日本職役場において
東京都中央区銀座 2 丁目 2 番 6 号

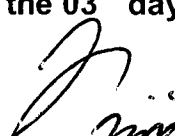
東京法務局所属

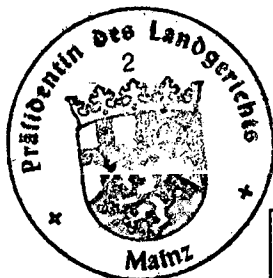
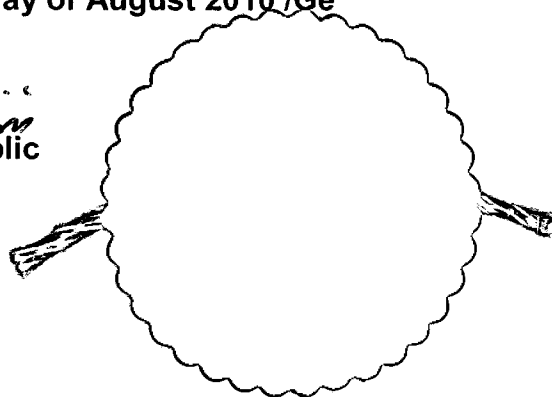
公証人



Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 03rd day of August 2010 /Ge


Notary public



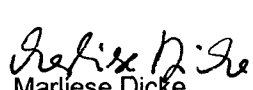
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 04.08.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1368/2010
9. Siegel/Stempel 2
10. Unterschrift


Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

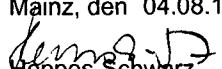
Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

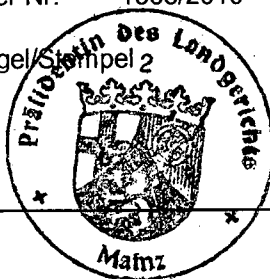
i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 04.08.10


Heppes-Schwarz

Amtsinspektorin



23

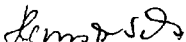
La presente traducción oficial No. 0088B/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña a una Certificación Notarial en idioma inglés, en un DOCUMENTO DE CESIÓN (*Assignment of Inventors*).



Cuenta de gastos:
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del. 26.07.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 04.08.2010


Heppes-Schwarz

Inspectora oficial

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

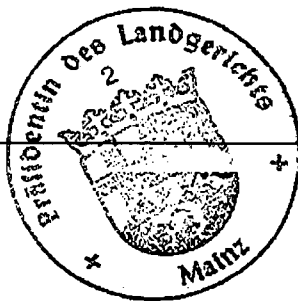
5. en Maguncia 6. el 4 de agosto de 2010

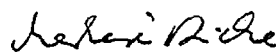
7. por la Presidenta del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1368/2010

9. Sello/timbre

10. Firma




Marliese Dicke

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 23 de agosto de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

MC


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

24

TRADUCCION OFICIAL NO 608/2010.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

COPIA CERTIFICADA

CESIÓN DE LOS INVENTORES

Por buena y valiosa consideración cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (LOS CEDENTES):

THOMAS FRIEDL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

MICHAEL BRAUN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

KENJI EGUSA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano japonés.

HIKARU FUJITA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano japonés

MEGUMI MARUYAMA, 29-18-201 Takagi Higashi-machi, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8033, Ciudadano japonés

TAKAAKI NISHIOKA, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano japonés

Inventores de la invención relacionada con:

“NUEVAS FORMULACIONES, LAS TABLETAS QUE LAS CONTENGAN, SU UTILIZACIÓN Y EL PROCESO PARA PREPARARLAS”

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa y Estados Unidos de América

No. de Serie: **EP 08154039 y US 61/087343**

Fecha de radicación: **3 de abril de 2008 y 8 de Agosto de 2008**

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Sociedad domiciliada en

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania,



mc

25

TRADUCCION OFICIAL NO 608/2010.-

a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sur África, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, los Estados Miembros del CCG y los Emiratos Árabes Unidos.

Dado y firmado por: KENJI EGUSA, 27/02/2009

Dado y firmado por HIKARU FUJITA, 27/02/2009

Dado y firmado por TAKAAKI NISHIOKA, 27/02/2009

Dado y firmado por MEGUMI MARUYAMA 28/02/2009

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que KENJI EGUSA, HIKARU FUJITA, MEGUMI MARUYAMA Y TAKAAKI NISHIOKA han reconocido en mi presencia que las firmas en el presente documento son las suyas.

FECHADO ESTE DÍA 3 DE MARZO DE 2009.

FIRMADO: TAKEYOSHI HONGO, NOTARIO

2-2-6, GINZA, CHUO-KU, TOKIO, JAPÓN

OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO.

Por medio del presente se certifica la conformidad de la copia que precede con el original. Ingelheim am Rhein, 3 de Agosto de 2010.

FIRMADO: Ilegible, Notario.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1368/2010 FIRMADA POR MARLIESE DICKE, EN INGELHEIM AM RHEIN, DEL 4 DE AGOSTO DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



26

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 October 2009 (08.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/121945 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/053978

(22) International Filing Date:
2 April 2009 (02.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08154039.5 3 April 2008 (03.04.2008) EP
61/087,343 8 August 2008 (08.08.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FRIEDL, Thomas
[DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
BRAUN, Michael [DE/DE]; Boehringer Ingelheim
GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein (DE). EGUSA, Kenji [JP/JP]; Boehringer In-
gelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 In-
gelheim Am Rhein (DE). FUJITA, Hikaru [JP/JP];
Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str.
173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). MARUYAMA,
Megumi [JP/JP]; 29-18-201 Takagi Higashi-machi,
Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8033 (JP). NISHIOKA,
Takaaki [JP/JP]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD
Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
(DE).

(74) Agents: HAMMANN, ET AL., Heinz et al.; Boehringer
Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 In-
gelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
3 December 2009

(54) Title: DPP-IV INHIBITOR COMBINED WITH A FURTHER ANTIDIABETIC AGENT, TABLETS COMPRISING SUCH
FORMULATIONS, THEIR USE AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a DPP-4 in-
hibitor drug and a partner drug, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.

WO 2009/121945 A3

27

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 October 2009 (08.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number

WO 2009/121945 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

Takaaki [JP/JP]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/053978

(74) Agents: HAMMANN, ET AL., Heinz et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(22) International Filing Date:

2 April 2009 (02.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08154039.5 3 April 2008 (03.04.2008) EP
61/087,343 8 August 2008 (08.08.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FRIEDL, Thomas [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). BRAUN, Michael [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). EGUSA, Kenji [JP/JP]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). FUJITA, Hikaru [JP/JP]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). MARUYAMA, Megumi [JP/JP]; 29-18-201 Takagi Higashi-machi, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8033 (JP). NISHIOKA,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))



WO 2009/121945 A2

(54) Title: NEW FORMULATIONS, TABLETS COMPRISING SUCH FORMULATIONS, THEIR USE AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a DPP-4 inhibitor drug and a partner drug, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.

2A

New formulations, tablets comprising such formulations, their use and process for their preparation

5 The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a DPP-4 inhibitor drug and a partner drug, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.

10 In a more detailed aspect, the present invention relates to oral solid dosage forms for fixed dose combination (FDC) of a selected dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor drug and a certain partner drug. The FDC formulations are chemically stable and either a) display similarity of in-vitro dissolution profiles and/or are bioequivalent to the free combination, or b) allow to adjust the in-vitro and in-vivo performance to desired levels. In a preferred embodiment the invention relates to chemically stable FDC formulations maintaining the
15 original dissolution profiles of corresponding mono tablets of each individual entity, with a reasonable tablet size.

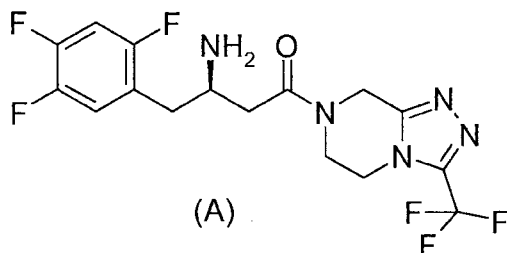
The enzyme DPP-4 also known as CD26 is a serine protease known to lead to the cleavage of a dipeptide from the N-terminal end of a number of proteins having at their N-terminal end
20 a prolin or alanin residue. Due to this property DPP-4 inhibitors interfere with the plasma level of bioactive peptides including the peptide GLP-1 and are considered to be promising drugs for the treatment of diabetes mellitus.

For example, DPP-4 inhibitors and their uses are disclosed in WO 2002/068420, WO
25 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 or WO2007/014886; or in WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/128721 or WO 2007/128761.

30 As further DPP-4 inhibitors the following compounds can be mentioned:

- Sitagliptin (MK-0431) having the structural formula A below is (3R)-3-amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one, also named (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-
35 dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine,

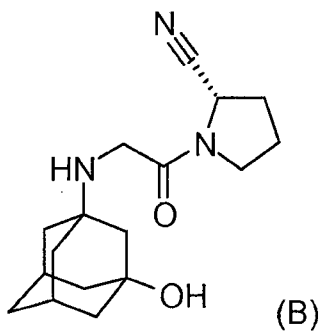
- 2 -



In one embodiment, sitagliptin is in the form of its dihydrogenphosphate salt, i.e. sitagliptin phosphate. In a further embodiment, sitagliptin phosphate is in the form of a crystalline anhydrate or monohydrate. A class of this embodiment refers to sitagliptin phosphate monohydrate. Sitagliptin free base and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed in US Patent No. 6,699,871 and in Example 7 of WO 03/004498. Crystalline sitagliptin phosphate monohydrate is disclosed in WO 2005/003135 and in WO 2007/050485.

For details, e.g. on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- Vildagliptin (LAF-237) having the structural formula B below is (2S)-[[[(3-hydroxyadamantan-1-yl)amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile, also named (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidine,



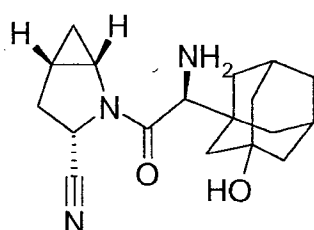
Vildagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 6,166,063 and in Example 1 of WO 00/34241. Specific salts of vildagliptin are disclosed in WO 2007/019255. A crystalline form of vildagliptin is disclosed in WO 2006/078593. A crystalline form of vildagliptin is disclosed in WO 2006/078593.

For details, e.g. on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 3 -

- Saxagliptin (BMS-477118) having the structural formula C below is (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, also named (S)-3-hydroxyadamantylglycine-L-cis-4,5-methanoprolinenitrile,

5



(C)

Saxagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 6,395,767 and in Example 60 of WO 01/68603. In one embodiment, saxagliptin is in the form of its HCl salt or its mono-benzoate salt as disclosed in WO 2004/052850. In a further embodiment, saxagliptin is in the form of the free base. In a yet further embodiment, saxagliptin is in the form of the monohydrate of the free base as disclosed in WO 2004/052850. Crystalline forms of the HCl salt and the free base of saxagliptin are disclosed in WO 2008/131149. A process for preparing saxagliptin is also disclosed in WO 2005/106011 and WO 2005/115982.

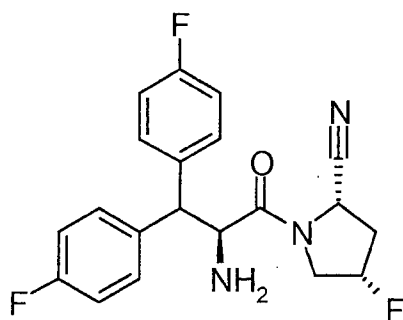
10

15

For details, e.g. on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- Denagliptin (GSK-823093) having the structural formula D below is (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-bis(4-fluorophenyl)propionyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile, also named (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-beta-(4-fluorophenyl)-L-phenylalanyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile

20



(D)

- 4 -

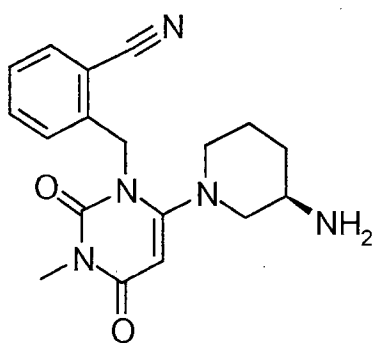
Denagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 7,132,443 and in WO 03/002531.

In one embodiment, denagliptin is in the form of its hydrochloride salt as disclosed in

Example 2 of WO 03/002531 or its tosylate salt as disclosed in WO 2005/009956. A class of
5 this embodiment refers to denagliptin tosylate. Crystalline anhydrous denagliptin tosylate is disclosed in WO 2005/009956.

For details, e.g. on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 10 - Alogliptin (SYR-322) having the structural formula E below is 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}methyl)benzonitrile



(E)

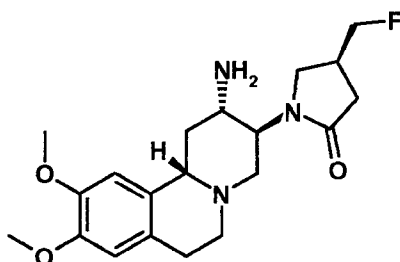
- 15 Alogliptin is specifically disclosed in US 2005/261271, EP 1586571 and in WO 2005/095381. In one embodiment, alogliptin is in the form of its benzoate salt, its hydrochloride salt or its tosylate salt each as disclosed in WO 2007/035629. A class of this embodiment refers to alogliptin benzoate. Polymorphs of alogliptin benzoate are disclosed in WO 2007/035372. A
20 process for preparing alogliptin is disclosed in WO 2007/112368 and, specifically, in WO 2007/035629.

For details, e.g. on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 25 - (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

32

- 5 -



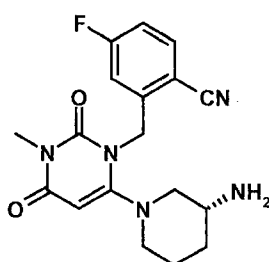
This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2005/000848. A process for preparing this compound (specifically its dihydrochloride salt) is also disclosed in

5 WO 2008/031749, WO 2008/031750 and WO2008/055814.

For details, e.g. on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- (R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

10



This compound and methods for its preparation and use are disclosed in WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 and WO 2008/033851. Specifically claimed salts include the succinate (WO 2008/067465), benzoate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, (R)-mandelate and hydrochloride. For details, e.g. on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

20

Partner drugs to be combined with the DPP-4 inhibitors within the pharmaceutical compositions according to this invention are biguanides (e.g. metformin such as metformin hydrochloride), thiazolidinones (e.g. pioglitazone such as pioglitazone hydrochloride), statines (e.g. atorvastatin) or ARBs (e.g. telmisartan).

25

- 6 -

The biguanide antihyperglycemic agent metformin is disclosed in US patent No. 3,174,901. The preparation of metformin (dimethyldiguanide) and its hydrochloride salt is state of the art and was disclosed first by Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Other pharmaceutically acceptable salts of metformin can be found in
5 US application Serial No. 09/262,526 filed March 4, 1999 or US patent No. 3,174,901. It is preferred that the metformin employed herein be the metformin hydrochloride salt.

Unless specifically noted, in the present context the terms "DPP-4 inhibitor(s)", "biguanide(s)", "thiazolidinone(s)", "statine(s)", "ARB(s)", or any species thereof like
10 "metformin", "pioglitazone", are also intended to comprise any pharmaceutically acceptable salt thereof, crystal form, hydrate, solvate, diastereomer or enantiomer thereof.

For avoidance of any doubt, the disclosure of each of the foregoing documents cited above is specifically incorporated herein by reference in its entirety.

15 In attempts to prepare pharmaceutical compositions of selected DPP-4 inhibitors it has been observed, that the DPP-4 inhibitors with a primary or secondary amino group show incompatibilities, degradation problems, or extraction problems with a number of customary excipients such as microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, croscarmellose
20 sodium, tartaric acid, citric acid, glucose, fructose, saccharose, lactose, maltodextrines. Though the compounds themselves are very stable, they react with incompatible partner drug, or its impurity product, and/or with many excipients used in solid dosage forms and with impurities of excipients, especially in tight contact provided in tablets and at high excipient/drug ratios. The amino group appears to react with reducing sugars and with other
25 reactive carbonyl groups and with carboxylic acid functional groups formed for example at the surface of microcrystalline cellulose by oxidation. These unforeseen difficulties are primarily observed in low dosage ranges of the DPP-4 inhibitor used, which are required due to their surprising potency, and/or high dosage ranges of the partner drug used. Thus, pharmaceutical compositions are required to solve these technical problems, which may be
30 associated with the unexpected potency of selected DPP-4 inhibitor compounds.

Other aims of the present invention will become apparent to the skilled man from the foregoing and following remarks.

- 7 -

It has now been found that the pharmaceutical compositions, which are described in greater details herein, have surprising and particularly advantageous properties.

In particular, it has been found that by the use of a nucleophilic and/or basic agent, which may be suitable for stabilizing, such as e.g. a suitable buffering agent as stabilizer, within
5 these pharmaceutical compositions one can overcome these problems, e.g. of incompatibility and poor stability, especially decomposition and/or "assay decrease" which may be caused e.g. by reaction (e.g. by acylation, urea formation or Maillard reaction, or the like) of free base type DPP-4 inhibitors when combined with an incompatible partner drug, or its impurity product and/or a pharmaceutical excipient having such functional group (such as a reducing
10 end of a sugar or an acyl group, such as e.g. an acetyl or carbamoyl group) to form derivatives with the free base type DPP-4 inhibitors, such as e.g. N-acetyl or N-carbamoyl derivatives. Therefore, by the use of a suitable nucleophilic and/or basic agent (e.g. a buffering and/or pH modifying agent) within these pharmaceutical compositions protection against decomposition and degradation can be achieved.

15 Thus, the present invention is directed to a chemically stable FDC formulation comprising a DPP-4 inhibitor, a partner drug, and a nucleophilic and/or basic agent.

20 Thus, the present invention is also directed to a chemically stable FDC formulation comprising a DPP-4 inhibitor, a partner drug, and a suitable buffering agent.

Thus, the present invention is also directed to a chemically stable FDC formulation comprising a DPP-4 inhibitor, a partner drug, and a pH modifying agent.

25 A DPP-4 inhibitor within the meaning of the present invention includes, without being limited to, any of those DPP-4 inhibitors mentioned hereinabove and hereinbelow, preferably orally active DPP-4 inhibitors.

30 In a closer embodiment, a DPP-4 inhibitor within the meaning of the present invention includes a DPP-4 inhibitor with an amino group, especially a free or primary amino group.

In a yet closer embodiment, a DPP-4 inhibitor in the context of the present invention is a DPP-4 inhibitor with a primary amino group, particularly with a free primary amino group.

35

- 8 -

The partner drug used is selected from the group consisting of a biguanide (e.g. metformin such as metformin hydrochloride), a thiazolidinone (e.g. pioglitazone such as pioglitazone hydrochloride), a statine (e.g. atorvastatin) and an ARB (e.g. telmisartan). A preferred partner drug within the meaning of this invention is metformin, particularly metformin hydrochloride (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride or metformin HCl).

The buffering agent used may be a basic amino acid, which has an intramolecular amino group and alkaline characteristics (isoelectric point, pI: 7.59—10.76), such as e.g. L-arginine, L-lysine or L-histidine. A preferred buffering agent within the meaning of this invention is L-arginine. L-Arginine has a particular suitable stabilizing effect on the compositions of this invention, e.g. by suppressing degradation of the DPP-4 inhibitor in the presence of the partner drug.

The present invention is directed to a pharmaceutical comprising a DPP-4 inhibitor, a partner drug, a nucleophilic and/or basic agent, and one or more pharmaceutical excipients.

The present invention is also directed to a pharmaceutical composition comprising a DPP-4 inhibitor, a partner drug, a suitable buffering agent, and one or more pharmaceutical excipients.

The present invention is also directed to a pharmaceutical comprising a DPP-4 inhibitor, a partner drug, a pH modifying agent, and one or more pharmaceutical excipients.

In an embodiment, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (e.g. an oral solid dosage form, particularly a tablet) comprising a DPP-4 inhibitor; a partner drug (particularly metformin); and L-arginine for stabilizing the composition and/or the DPP-4 inhibitor, particularly against chemical degradation; as well as one or more pharmaceutical excipients.

In another embodiment, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (e.g. an oral solid dosage form, particularly a tablet) obtainable from a DPP-4 inhibitor; a partner drug (particularly metformin); and L-arginine for stabilizing the composition and/or the DPP-4 inhibitor, particularly against chemical degradation; as well as one or more pharmaceutical excipients.

36

In general, pharmaceutical excipients which may be used may be selected from the group consisting of one or more fillers, one or more binders or diluents, one or more lubricants, one or more disintegrants, and one or more glidants, one or more film-coating agents, one or more plasticizers, one or more pigments, and the like.

5

The pharmaceutical compositions (tablets) of this invention comprise usually a binder.

10

In more detail, the pharmaceutical compositions (tablets) of this invention comprise usually one or more fillers (e.g. D-mannitol, corn starch and/or pregelatinized starch), a binder (e.g. copovidone), a lubricant (e.g. magnesium stearate), and a glidant (e.g. colloidal anhydrous silica).

15

Suitably the pharmaceutical excipients used within this invention are conventional materials such as D-mannitol, corn starch, pregelatinized starch as a filler, copovidone as a binder, magnesium stearate as a lubricant, colloidal anhydrous silica as a glidant, hypromellose as a film-coating agent, propylene glycol as a plasticizer, titanium dioxide, iron oxide red/yellow as a pigment, and talc, etc.

20

A typical composition according to the present invention comprises the binder copovidone (also known as copolyvidone or Kollidon VA64).

25

Further, a typical composition according to the present invention comprises the filler corn starch, the binder copovidone, the lubricant magnesium stearate, and the glidant colloidal anhydrous silica.

30

A pharmaceutical composition according to an embodiment of the present invention is intended for the treatment of diabetes and/or to achieve glycemic control in a type 1 or type 2 diabetes mellitus patient and comprises a fixed dose combination formulation as described herein together with suitable pharmaceutical excipients. Additionally the compositions can be used to treat rheumatoid arthritis, obesity and osteoporosis as well as to support allograft transplantation.

Thus, in particular, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (especially an oral solid dosage form, particularly a tablet) comprising a DPP-4 inhibitor,

37

- 10 -

metformin hydrochloride, L-arginine and one or more pharmaceutical excipients, particularly one or more fillers, one or more binders, one or more glidants, and/or one or more lubricants.

5 In more particular, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (especially an oral solid dosage form, particularly a tablet) comprising a DPP-4 inhibitor, metformin hydrochloride, L-arginine, copovidone as binder and one or more further pharmaceutical excipients.

10 Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise in the DPP-4 inhibitor portion 0.1-10 % L-arginine (such as e.g. about 0.1 %, 0.25 %, 0.556 %, 2.12 %, 2.22 % or 10 %) by weight of total DPP-4 inhibitor portion, particularly about 2 % (e.g. more specifically, 2.12 % by weight of total tablet core of uncoated monolayer tablet).

15 Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise in the DPP-4 inhibitor portion (% by weight of total DPP-4 inhibitor portion):
0.2-10 % DPP-4 inhibitor, and
0.1-10 % L-arginine.

20 Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise the DPP-4 inhibitor and L-arginine in a weight ratio of from about 1:20 to about 10:1 or from about 1:15 to about 10:1 or from about 1:10 to about 10:1, especially from 1:10 to 5:2, such as e.g. in a weight ratio of 1:10, 1:8.5, 1:5, 1:1, or 1:0.4, more detailed in a weight ratio of 2.5mg:25mg, 2.5mg:21.2mg, 2.5mg:12.5mg, 2.5mg:2.5mg, or 2.5mg:1mg.

25 Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise metformin hydrochloride and L-arginine in a weight ratio of from about 40:1 to about 1000:1, such as e.g. in a weight ratio of 40:1, 200:1, 340:1, 400:1, 500:1, 850:1, or 1000:1, more detailed in a weight ratio of 500mg:12.5mg, 850mg:21.2mg, 1000mg:25mg, 500mg:2.5mg, 850mg:2.5mg, 1000mg:2.5mg, 500mg:1mg, 850mg:1mg, or 1000mg:1mg.

30
35 Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise the DPP4-inhibitor, metformin hydrochloride and L-arginine in a weight ratio of from about 1:200:0.4 to about 1:200:5 (e.g. 1:200:0.4, 1:200:1, 1:200:5), or from about 1:340:0.4 to about 1:340:8.5 (e.g. 1:340:0.4, 1:340:1, 1:340:8.5), or from about 1:400:0.4 to about 1:400:10 (e.g. 1:400:0.4, 1:400:1, 1:400:10).

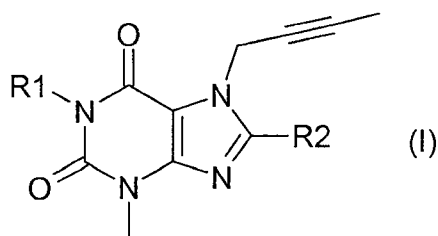
38

Typical pharmaceutical compositions of this invention may comprise one or more of the following amounts (% by weight of total coated tablet mass):

- 0.1-0.5 % DPP-4 inhibitor,
- 5 47-85 % metformin HCl,
- 0.07-2.2 % L-arginine,
- 3.9-8.1 % binder (e.g. copovidone),
- 2.3-5.9 % filler 1 (e.g. corn starch),
- 0-4.4 % filler 2 (e.g. pregelatinized starch),
- 10 0-33 % filler 3 (e.g. D-mannitol),
- 0.7-1.5 % lubricant (e.g. magnesium stearate), and
- 0.1-0.5 % glidant (e.g. colloidal anhydrous silica).

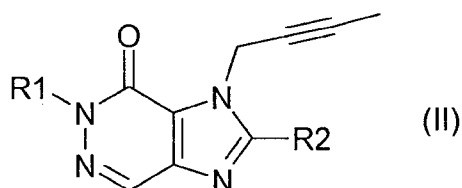
Further details about the FDC formulations of this invention, e.g. the ingredients, ratio of ingredients (such as e.g. ratio of DPP-4 inhibitor, metformin hydrochloride, L-arginine and/or excipients), particularly with respect to special dosage forms (tablets) used within this invention as well as their preparation, become apparent to the skilled person from the disclosure hereinbefore and hereinafter (including by way of example the following examples as well as the claims).

In a first embodiment (embodiment **A**), a DPP-4 inhibitor in the context of the present invention is any DPP-4 inhibitor of formula (I)

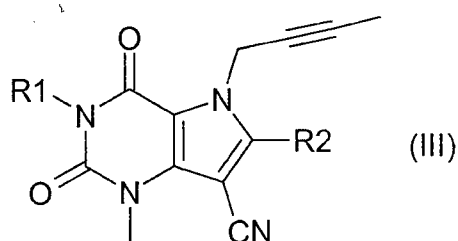


- 12 -

or formula (II)



or formula (III)



5

wherein **R1** denotes ([1,5]naphthyridin-2-yl)methyl, (quinazolin-2-yl)methyl, (quinoxalin-6-yl)methyl, (4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl, 2-cyano-benzyl, (3-cyano-quinolin-2-yl)methyl, (3-cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, or (4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl and **R2** denotes 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino or (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino, or its pharmaceutically acceptable salt;

10

In a second embodiment (embodiment **B**), a DPP-4 inhibitor in the context of the present invention is a DPP-4 inhibitor selected from the group consisting of sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and alogliptin, or its pharmaceutically acceptable salt.

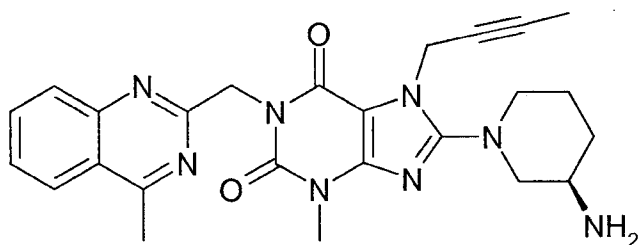
15

Regarding the first embodiment (embodiment **A**), preferred DPP-4 inhibitors are any or all of the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

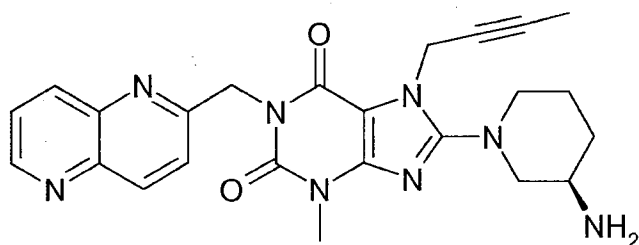
20

- 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(142):

- 13 -

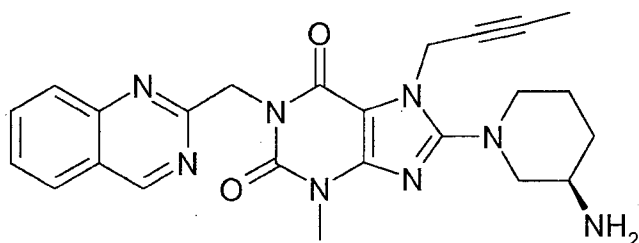


- 1-[[[1,5]naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(252)):



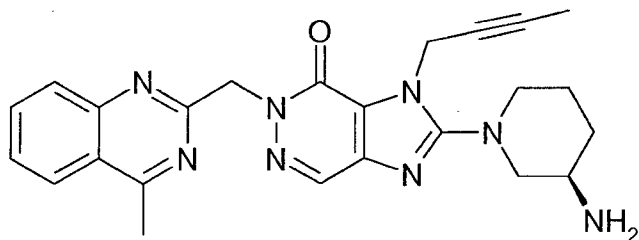
5

- 1-[(Quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(80)):



10

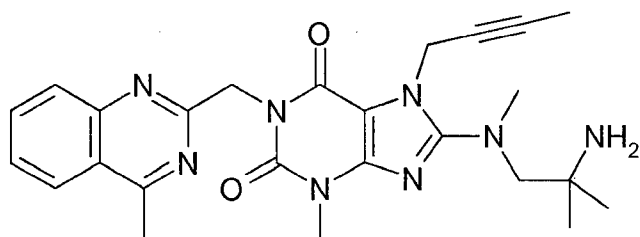
- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (compare WO 2004/050658, example 136):



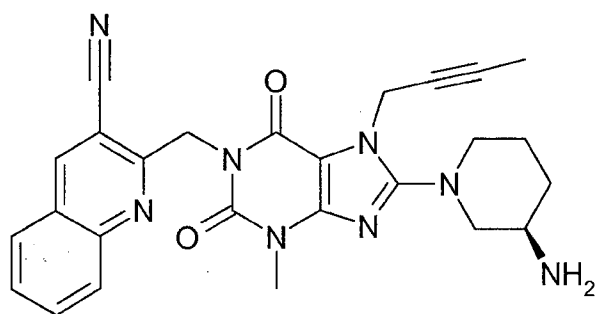
15

- 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthine (compare WO 2006/029769, example 2(1)):

- 14 -

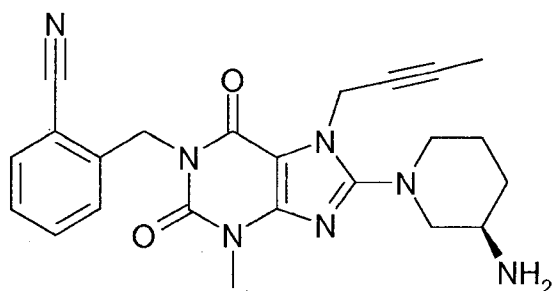


- 1-[(3-Cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(30)):



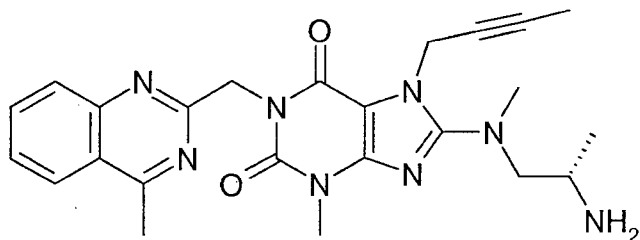
5

- 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(39)):



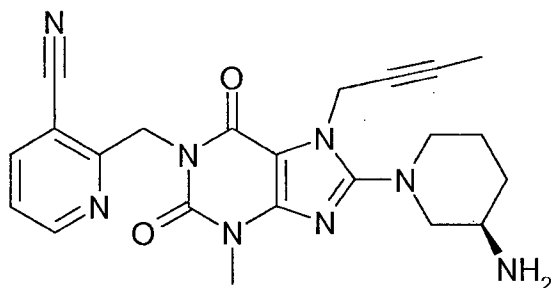
10

- 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthine (compare WO 2006/029769, example 2(4)):

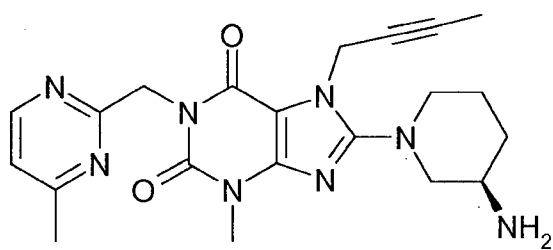


- 15 -

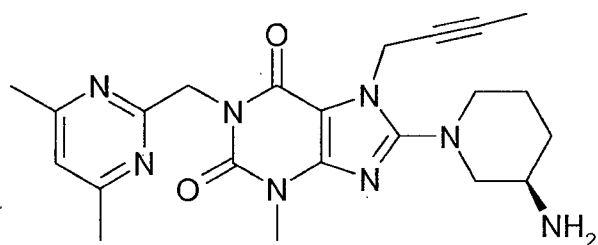
- 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(52)):



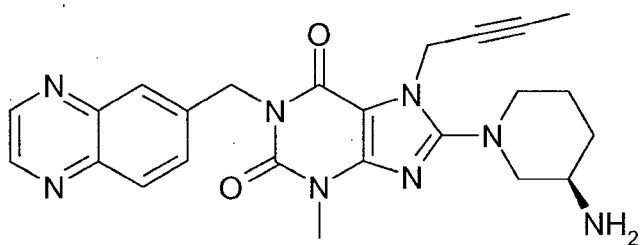
- 5 • 1-[(4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(81)):



- 10 • 1-[(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(82)):



- 1-[(Quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(83)):



- 16 -

These DPP-4 inhibitors are distinguished from structurally comparable DPP-4 inhibitors, as they combine exceptional potency and a long-lasting effect with favourable pharmacological properties, receptor selectivity and a favourable side-effect profile or bring about unexpected therapeutic advantages or improvements when combined with other pharmaceutical active substances. Their preparation is disclosed in the publications mentioned.

A more preferred DPP-4 inhibitor among the abovementioned DPP-4 inhibitors of embodiment **A** of this invention is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine, particularly the free base thereof (which is also known as BI 1356).

Regarding the second embodiment (embodiment **B**), preferred DPP-4 inhibitors are selected from the group consisting of vildagliptin, saxagliptin and alogliptin, and their pharmaceutically acceptable salts.

Unless otherwise noted, according to this invention it is to be understood that the definitions of the above listed DPP-4 inhibitors also comprise their pharmaceutically acceptable salts as well as hydrates, solvates and polymorphic forms thereof. With respect to salts, hydrates and polymorphic forms thereof, particular reference is made to those which are referred to hereinabove and hereinbelow.

With respect to embodiment **A**, the methods of synthesis for the DPP-4 inhibitors according to embodiment **A** of this invention are known to the skilled person. Advantageously, the DPP-4 inhibitors according to embodiment **A** of this invention can be prepared using synthetic methods as described in the literature. Thus, for example, purine derivatives of formula (I) can be obtained as described in WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 or WO 2006/048427, the disclosures of which are incorporated herein. Purine derivatives of formula (II) can be obtained as described, for example, in WO 2004/050658 or WO 2005/110999, the disclosures of which are incorporated herein. Purine derivatives of formula (III) can be obtained as described, for example, in WO 2006/068163, WO 2007/071738 or WO 2008/017670, the disclosures of which are incorporated herein. The preparation of those DPP-4 inhibitors, which are specifically mentioned hereinabove, is disclosed in the publications mentioned in connection therewith. Polymorphous crystal modifications and formulations of particular DPP-4 inhibitors are

- 17 -

disclosed in WO 2007/128721 and WO 2007/128724, respectively, the disclosures of which are incorporated herein in their entireties.

With respect to embodiment **B**, the methods of synthesis for the DPP-4 inhibitors of
5 embodiment **B** are described in the scientific literature and/ or in published patent documents, particularly in those cited herein.

With respect to the first embodiment (embodiment **A**), the dosage typically required of the
DPP-4 inhibitors mentioned herein in embodiment **A** when administered orally is 0.5 mg to
10 100 mg, preferably 2.5 mg to 50 mg or 0.5 mg to 10 mg, more preferably 2.5 mg to 10 mg or
1 mg to 5 mg, in each case 1 to 4 times a day. Thus, the dosage required of 1-[(4-methyl-
quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine
when administered orally is 0.5 mg to 10 mg per patient per day, preferably 2.5 mg to 10 mg
or 1 mg to 5 mg per patient per day.

15 A dosage form prepared with a pharmaceutical composition comprising a DPP-4 inhibitor
mentioned herein in embodiment **A** contain the active ingredient in a dosage range of 0.1-
100 mg, in particular 0.5 to 10 mg. Thus, particular dosage strengths of 1-[(4-methyl-
quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine are
20 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg and 10 mg. A more particular unit dosage strength of 1-[(4-
methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-
xanthine for inclusion into fixed dose combination pharmaceutical compositions of the
present invention is 2.5 mg.

25 With respect to the second embodiment (embodiment **B**), the doses of DPP-4 inhibitors
mentioned herein in embodiment **B** to be administered to mammals, for example human
beings, of, for example, approximately 70 kg body weight, may be generally from about 0.5
mg to about 350 mg, for example from about 10 mg to about 250 mg, preferably 20-200 mg,
more preferably 20-100 mg, of the active moiety per person per day, or from about 0.5 mg to
30 about 20 mg, preferably 2.5-10 mg, per person per day, divided preferably into 1 to 4 single
doses which may, for example, be of the same size. Single dosage strengths comprise, for
example, 2.5, 5, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 and 200 mg of the DPP-4 inhibitor active
moiety.

45

- 18 -

A dosage strength of the DPP-4 inhibitor sitagliptin is usually between 25 and 200 mg of the active moiety. A recommended dose of sitagliptin is 100 mg calculated for the active moiety (free base anhydrate) once daily. Unit dosage strengths of sitagliptin free base anhydrate (active moiety) are 25, 50, 75, 100, 150 and 200 mg. Particular unit dosage strengths of sitagliptin (e.g. per tablet) are 25, 50 and 100 mg. An equivalent amount of sitagliptin phosphate monohydrate to the sitagliptin free base anhydrate is used in the pharmaceutical compositions, namely, 32.13, 64.25, 96.38, 128.5, 192.75, and 257 mg, respectively. Adjusted dosages of 25 and 50 mg sitagliptin are used for patients with renal failure.

- 10 A dosage range of the DPP-4 inhibitor vildagliptin is usually between 10 and 150 mg daily, in particular between 25 and 150 mg, 25 and 100 mg or 25 and 50 mg or 50 and 100 mg daily. Particular examples of daily oral dosage are 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 or 150 mg. In a more particular aspect, the daily administration of vildagliptin is between 25 and 150 mg or between 50 and 100 mg. In another more particular aspect, the daily administration of vildagliptin is 50 or 100 mg. The application of the active ingredient may occur up to three times a day, preferably one or two times a day. Particular dosage strengths are 50 mg or 100 mg vildagliptin.

- 20 Metformin is usually given in doses varying from about 250 mg to 3000 mg, particularly from 500 mg to 2000 mg up to 2500 mg per day using various dosage regimens. A dosage range of the partner drug metformin is usually from 100 mg to 500 mg or 200 mg to 850 mg (1-3 times a day), or from 300 mg to 1000 mg once or twice a day. The unit dosage strengths of the metformin hydrochloride for use in the present invention may be from 100 mg to 2000 mg or from 250 mg to 2000 mg, preferably from 250 mg to 1000 mg. Particular dosage strengths may be 250, 500, 625, 750, 850 and 1000 mg of metformin hydrochloride. These unit dosage strengths of metformin hydrochloride represent the dosage strengths approved in the US for marketing to treat type 2 diabetes. More particular unit dosage strengths of metformin hydrochloride for incorporation into the fixed dose combination pharmaceutical compositions of the present invention are 500, 850 and 1000 mg of metformin hydrochloride.

A dosage of the partner drug pioglitazone is usually 1-10 mg, 15 mg, 30 mg, or 45 mg once a day.

46

- 19 -

A dosage of the partner drug telmisartan is usually from 20 mg to 320 mg or 40 mg to 160 mg per day.

5 A dosage of the partner drug atorvastatin is usually from 1 mg to 40 mg or 10 mg to 80 mg once a day

The amount of the DPP-4 inhibitor and of the partner drug in the pharmaceutical composition according to this invention correspond to the respective dosage ranges as provided hereinbefore. For example, a pharmaceutical composition comprises 1-[(4-methyl-quinazolin-
10 2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine in an amount of 0.5 mg to 10 mg (namely 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg or 10 mg) and of metformin hydrochloride in an amount of 250 mg to 1000 mg (namely 250, 500, 625, 750, 850 or 1000 mg).

15 Specific embodiments of dosage strengths for 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine and metformin hydrochloride in the fixed dose combinations of the present invention are the following:

- (1) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, and 500 mg metformin hydrochloride;
20 (2) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, and 850 mg metformin hydrochloride;
(3) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, and 1000 mg metformin hydrochloride.

25 The particular fixed dose combinations of BI 1356 and metformin of the present invention may be administered once or twice daily to the patient, in particular twice daily.

In a preferred aspect of the present invention, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (especially an oral solid dosage form, particularly a tablet)
30 comprising or obtainable from
a DPP-4 inhibitor selected from the group consisting of
1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-
xanthine free base, vildagliptin, saxagliptin and alogliptin,
metformin hydrochloride,
35 L-arginine,

47

- 20 -

and one or more pharmaceutical excipients, such as e.g. those described herein.

A particularly preferred DPP-4 inhibitor to be emphasized within the meaning of this invention is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base (also known as BI 1356).

In particular, it has been found that L-arginine is effective as stabilizing agent for FDC combinations of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base with metformin HCl. Even after 6 months storage at accelerated conditions L-arginine is able to suppress degradation of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base effectively. The effect seems to be concentration dependent. Thus, L-arginine may act as stabilizing and buffering agent in the formulation.

In a more preferred aspect of the present invention, the present invention is directed to a pharmaceutical composition (especially an oral solid dosage form, particularly a tablet) comprising or made from 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base (BI 1356), metformin hydrochloride, L-arginine, and one or more pharmaceutical excipients, such as e.g. those described herein.

Typical pharmaceutical compositions according to this invention comprise or are made by comprising combining any one of the following amounts (1), (2) or (3) of active ingredients and L-arginine:

- (1) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 500 mg metformin hydrochloride, and from 1.0 mg to 12.5 mg L-arginine (specifically 1.0 mg, 2.5 mg or 12.5 mg L-arginine);
- (2) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 850 mg metformin hydrochloride, and from 1.0 mg to 21.2 mg L-arginine (specifically 1.0 mg, 2.5 mg or 21.2 mg L-arginine);
- (3) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 1000 mg metformin hydrochloride, and from 1.0 mg to 25.0 mg L-arginine (specifically 1.0 mg, 2.5 mg or 25 mg L-arginine).

48

In a further aspect of the present invention, the present invention provides methods of manufacturing of the compositions, formulations, blends or dosage forms of this invention, such as e.g. by using methods known to one skilled in the art and/or in a manner as
5 described herein, for example they may be obtained by processes comprising using (e.g. mixing, combining, blending and/or composing) the components and/or ingredients, or pre-mixtures thereof, mentioned hereinbefore and hereinafter, as well as the present invention further provides compositions, formulations, blends or dosage forms obtainable by these methods or processes and/or obtainable from the components, ingredients, pre-mixtures
10 and/or mixtures mentioned hereinbefore and hereinafter.

In a further aspect of the present invention, the present invention provides a pharmaceutical composition, formulation, blend or dosage form of this invention which is substantially free of or only marginally comprises impurities and/or degradation products; that means, for
15 example, that the composition, formulation, blend or dosage form includes about <5%, or about <4%, or about <3%, or less than about 2%, preferably less than about 1%, more preferably less than about 0.5%, even more preferably less than about 0.2% of any individual or total impurity or degradation product(s) by total weight, such as e.g. N-acetyl and/or N-carbamoyl derivative of the free base type DPP-4 inhibitor. The content and/or degradation
20 can be determined by well-known analytical methods, for example using HPLC methods.

In this context, in a further aspect of the present invention, the present invention provides derivatives of a DPP-4 inhibitor having an amino group, particularly a free primary amino group, as mentioned herein, said derivatives being obtainable by acetylation of the amino
25 group (e.g. to yield the group -NHC(O)CH₃) or by carbamoylation of the amino group (e.g. to yield the group -NHC(O)NH₂).

Dosage forms for the FDC formulations of this invention:

30 Another purpose of this invention is to develop the FDC formulations of this invention with a reasonable tablet size, with good tablet properties (e.g. stability, hardness, friability, disintegration, content uniformity and the like) and, in a preferred embodiment, without disturbing the original dissolution profiles of each mono tablet in case of desired proof of bioequivalence with minimized risk of failure.

49

- 22 -

Designing of the dosage form is an important matter not only to optimize the tablet size and dissolution profiles but also to minimize the amount of stabilizing agent, because the pH change by dissolving of buffering agent may affect the dissolution profiles of the DPP-4 inhibitor or a partner drug. The selection of the dosage form is depending on the dose strengths of the active ingredients used and their physicochemical and solid state characteristics.

A conventional approach (i.e. physical separation) may not be useful for stabilization of certain DPP-4 inhibitors of this invention. A buffering agent like L-arginine need to be added into the formulation for suppressing degradation, however it may be necessary to minimize the amount of L-arginine because its alkaline characteristics give a negative impact on the dissolution profiles or the stability of the DPP-4 inhibitor or a partner drug.

Thus, it has been found that suitable dosage forms for the FDC formulations of this invention are film-coated tablets (film-coating for drug loading, such as particularly DPP-4 inhibitor drug loading by film coating on tablet cores containing the partner drug), mono-layer tablets, bi-layer tablets, tri-layer tablets and press-coated tablets (e.g. tablet-in-tablet or bull's eye tablet with DPP-4 inhibitor core), which dosage forms are good measures to achieve the goal under consideration of desired pharmaceutical profiles and characteristics of a DPP-4 inhibitor and a partner drug used.

Said dosage forms have been found to be applicable to the FDC formulations either keeping the original dissolution profiles of each mono tablet or adjusting the profiles to desired levels, e.g. including extended release characteristics, and a reasonable tablet size.

A typical mono-layer tablet of this invention comprises a DPP-4 inhibitor, metformin hydrochloride, L-arginine, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate).

In a preferred embodiment of the present invention, the present invention is directed to an oral solid pharmaceutical composition, preferably a tablet, particularly a mono-layer tablet comprising or made from
1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (also known as BI 1356, e.g. in an amount of 2.5 mg),

- 23 -

metformin (particularly metformin hydrochloride, e.g. in an amount of 500 mg, 850 mg or 1000 mg),

L-arginine,

and one or more pharmaceutical excipients, particularly one or more fillers (e.g. corn starch),

5 one or more binders (e.g. copovidone), one or more glidants (e.g. colloidal anhydrous silica) and/or one or more lubricants (e.g. magnesium stearate),

as well as, optionally, a film coat e.g. comprising one or more film-coating agents (e.g.

hypromellose), one or more plasticizers (e.g. propylene glycol), one or more pigments (e.g. titanium dioxide, iron oxide red and/or iron oxide yellow) and/or one or more glidants (e.g.

10 talc).

A method of manufacturing a tablet of this invention comprises tableting (e.g. compression) of one or more final blends in form of granules. Granules of the (final) blend(s) according to this invention may be prepared by methods well-known to one skilled in the art (e.g. high
15 shear wet granulation or fluid bed granulation). Granules according to this invention as well as details of granulation processes (including their separate steps) for the preparation of granules of this invention are described by way of example in the following examples.

20 An illustrative granulation process for the preparation of granules comprising the mono-layer composition comprises

i.) combining (e.g. dissolving or dispersing) L-arginine, a binder (e.g. copovidone) and, optionally, the DPP-4 inhibitor (e.g. BI 1356) in a solvent or mixture of solvents such as purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid;

25 ii.) blending metformin HCl, a filler (e.g. corn starch) and, optionally, the DPP-4 inhibitor (e.g. BI 1356) in a suitable mixer (e.g. fluid-bed granulator) to produce a pre-mix;

wherein the DPP-4 inhibitor (e.g. BI 1356) may be included either in the granulation liquid obtained in i.) or in the pre-mix obtained in ii.), preferably BI 1356 is dispersed in the granulation liquid and is absent in the pre-mix;

30 iii.) spraying the granulation-liquid into the pre-mix and granulating the mixture for example in a fluid-bed granulator, preferably under dry condition;

iv.) drying the granulate, e.g. at about 70° C inlet air temperature until the desired loss on drying value in the range of 1-2 % is obtained;

v.) delumping the dried granulate for example by sieving through a sieve with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm;

vi.) blending the sieved granulate and preferably sieved glidant (e.g. colloidal anhydrous silica) in a suitable blender;

vii.) adding preferably sieved lubricant (e.g. magnesium stearate) to the granulate for final blending for example in the free-fall blender.

5

Preferentially, a mono-layer tablet according to this invention comprises or is obtainable from a mixture comprising any one of the following amounts (1), (2) or (3) of active ingredients and L-arginine:

10

(1) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 500 mg metformin hydrochloride, and 12.5 mg L-arginine;

(2) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 850 mg metformin hydrochloride, and 21.2 mg L-arginine;

(3) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 1000 mg metformin hydrochloride, and 25 mg L-arginine.

15

A typical bi-layer tablet of this invention comprises

a DPP-4 inhibitor portion comprising a DPP-4 inhibitor, L-arginine, one or more fillers (such as e.g. D-mannitol, pregelatinized starch and corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate),

20

and

a metformin HCl portion comprising metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate).

25

Preferentially, a bi-layer tablet according to this invention comprises or is obtainable from a mixture comprising any one of the following amounts (1), (2) or (3) of active ingredients and L-arginine:

30

(1) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 500 mg metformin hydrochloride, and 2.5 mg L-arginine;

(2) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 850 mg metformin hydrochloride, and 2.5 mg L-arginine;

(3) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 1000 mg metformin hydrochloride, and 2.5 mg L-arginine.

35

- 25 -

5 A typical press-coated tablet (tablet-in-tablet or bull's eye tablet) of this invention comprises a DPP-4 inhibitor core portion comprising a DPP-4 inhibitor, L-arginine, one or more fillers (such as e.g. D-mannitol, pregelatinized starch and corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate),

and

a metformin HCl portion comprising metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate).

10 Preferentially, a press-coated tablet (tablet-in-tablet or bull's eye tablet) according to this invention comprises or is obtainable from a mixture comprising any one of the following amounts (1), (2) or (3) of active ingredients and L-arginine:

15 (1) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 500 mg metformin hydrochloride, and 1.0 mg L-arginine;

(2) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 850 mg metformin hydrochloride, and 1.0 mg L-arginine;

(3) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 1000 mg metformin hydrochloride, and 1.0 mg L-arginine.

20 A typical film-coated tablet (DPP-4 inhibitor coating on metformin HCl tablet, i.e. drug layering by film-coating for drug loading) of this invention comprises

a metformin HCl core portion comprising metformin hydrochloride, one or more fillers (such as e.g. corn starch), one or more binders (such as e.g. copovidone), one or more glidants

25 (such as e.g. colloidal anhydrous silica) and one or more lubricants (such as e.g. magnesium stearate),

wherein said core portion is seal-coated with a film coat comprising one or more film-coating agents (such as e.g. hypromellose), one or more plasticizers (such as e.g. propylene glycol), one or more pigments (such as e.g. titanium dioxide, iron oxide red and/or iron oxide yellow)

30 and one or more glidants (such as e.g. talc);

and

a DPP-4 inhibitor layer comprising a DPP-4 inhibitor, L-arginine, one or more film-coating agents (such as e.g. hypromellose) and one or more plasticizers (such as e.g. propylene glycol).

35

- 26 -

Preferentially, a film-coated tablet (DPP4-inhibitor drug loading) according to this invention comprises or is obtainable from a mixture comprising any one of the following amounts (1), (2) or (3) of active ingredients and L-arginine:

- 5 (1) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 500 mg metformin hydrochloride, and 2.5 mg L-arginine;
(2) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 850 mg metformin hydrochloride, and 2.5 mg L-arginine;
10 (3) 2.5 mg of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base, 1000 mg metformin hydrochloride, and 2.5 mg L-arginine.

15 Preferably, these abovementioned tablets (mono-, bi-layer, press-coated and drug-coated tablets) are further over-coated with a final film coat, which comprises a film-coating agent (such as e.g. hypromellose), a plasticizer (such as e.g. propylene glycol), pigments (such as e.g. titanium dioxide, iron oxide red and/or iron oxide yellow) and a glidant (such as e.g. talc).

- Typically this additional film over-coat may represent 1-4 %, preferentially 1-2 %, of the total mass of the composition.

20 The following dosage forms of the invention can be applied to the FDC formulation of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base (BI 1356) and metformin hydrochloride based on the characteristics of drug substances and requirements of the desired pharmaceutical profiles:

a) Mono-layer tablets

25 Mono-layer tablets with L-arginine show satisfactory stability results, good dissolution properties and good content uniformity (CU). Mono-layer tablets can be manufactured using conventional technologies (including fluid-bed granulation for the DPP-4 inhibitor and metformin hydrochloride, e.g. comprising adding the DPP-4 inhibitor as powder or as an aqueous suspension in the granulation liquid to the fluid bed granulator).

30 b) Bi-layer tablets

Bi-layer tablets with L-arginine show promising stability results, good dissolution properties and good CU. Bi-layer tablets can be manufactured using conventional bi-layer tableting technologies (e.g. rotary bi-layer tableting machine).

35 c) Press-coated tablets

54

- 27 -

Press-coated tablets (tablet-in-tablets and advanced press-coated bull's eye tablets) show promising stability, good CU and dissolution. Press-coated tablets can be manufactured using conventional press-coating technology, such as e.g. on a Killian tablet press to obtain tablet-in-tablet or on other conventional press-coater to obtain bull's eye tablet. As an advantage of this approach, it is easy to minimize the amount of L-arginine in the formulation and control the assay and CU of the DPP-4 inhibitor portion (very small amount of drug loading; 2.5 mg/tablet where the dose strengths of metformin HCl are 500, 850 and 1000 mg/tablet). Another advantage is that DPP-4 inhibitor- and metformin HCl- portion can be designed flexibly to minimize the tablet size. A modified press-coated tablet named "bull's eye tablet" may be a universal dosage potentially for bi-layer tablets as well as other FDC. Bull's eye tablet can be manufactured in a one-step press-coating without separate core formation (like in bi-layer tableting) being necessary.

It is to be noted that within the meaning of this invention the skilled person is aware about what is meant with the phrase "bull's eye tablet" used herein. As it known to the skilled person, this tablet (also referred to as an inlay tablet or a dot) is composed of an outer coat and an inner core, and in which, instead of the inner core zone being completely surrounded by the outer coat, one surface of the zone corresponding to the inner core zone is exposed.

d) Film-coated tablets (drug layering by film-coating for drug loading)

Coating of DPP-4 inhibitor drug substance on the metformin HCl tablets shows acceptable dissolution results and promising stability data. L-arginine needs to be added into film-coating for stabilization. As an advantage for this approach, it is possible to integrate DPP-4 inhibitor portion into a partner drug portion as it is, even if the dosage form is a modified/controlled release formulation. Within the film-coating process coating endpoint determination is necessary via analytics.

The method of layering of the DPP-4 inhibitor by film-coating as described herein (including the steps of seal-coating, drug-loading and, optional, over-coating) may be applied to any kind of cores or tablets which may comprise an active ingredient (e.g. a partner drug as mentioned herein), for example metformin cores or tablets, such as e.g. immediate release metformin tablets, sustained release metformin tablets, extended release metformin tablets, modified release metformin tablets, controlled release metformin tablets or delayed release metformin tablets. Thus, the present invention further relates to a tablet which comprises a film-coat layer comprising the DPP-4 inhibitor, a film-forming agent (e.g. hypromellose), a

- 28 -

plasticizer (e.g. propylene glycol) and L-arginine, or which is obtainable by comprising using such a method of layering of the DPP-4 inhibitor by film-coating as described herein. The present invention also relates to a FDC tablet comprising an immediate or extended release metformin tablet core, a seal coat, a film-coat layer comprising the DPP-4 inhibitor, and, optionally, an over-coat; e.g. each as described herein, as well as to such a FDC tablet made by a process comprising the following steps of seal-coating on a metformin tablet core, layering of a DPP-4 inhibitor by film-coating and, optional, over-coating, e.g. each step such as described herein.

- 10 Pharmaceutical immediate release dosage forms of this invention preferably have dissolution properties such that after 45 minutes for each of the active ingredients at least 75 %, even more preferably at least 90 % by weight of the respective active ingredient is dissolved. In a particular embodiment, after 30 minutes for each of the active ingredients especially of the mono-layer tablet according to this invention (including tablet core and film-coated tablet) at least 70-75 % (preferably at least 80 %) by weight of the respective active ingredient is dissolved. In a further embodiment, after 15 minutes for each of the active ingredients especially of the mono-layer tablet according to this invention (including tablet core and film-coated tablet) at least 55-60 % by weight of the respective active ingredient is dissolved. The dissolution properties can be determined in standard dissolution tests, e.g. according to standard pharmacopeias (e.g. using paddle method with agitation speed of 50 rpm, 0.1M hydrochloric acid as dissolution medium at a temperature of 37°C, and HPLC (BI 1356) and UV (metformin) analysis of the samples).

- 25 In the pharmaceutical compositions and pharmaceutical dosage forms according to the invention BI 1356, for example a crystalline form thereof, preferably has a particle size distribution (preferably by volume) such that at least 90 % of the respective active pharmaceutical ingredient has a particle size smaller than 200 μm , i.e. $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, more preferably $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$. More preferably the particle size distribution is such that $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, even more preferably $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$. In addition the particle size distribution is preferably such that $X_{90} > 0.1 \mu\text{m}$, more preferably $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$, most preferably $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$. Therefore preferred particle size distributions are such that $0.1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$, particularly $0.1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, more preferably $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, even more preferably $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$. A preferred example of a particle size distribution of BI 1356 is such that $X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ or $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$. It can be found that a pharmaceutical composition comprising BI 1356 with a particle size distribution as indicated hereinbefore shows desired properties

56

- 29 -

(e.g. with regard to dissolution, content uniformity, production, or the like). The indicated particle size properties are determined by laser-diffraction method, in particular low angle laser light scattering, i.e. Fraunhofer diffraction. Alternatively, the particle size properties can be also determined by microscopy (e.g. electron microscopy or scanning electron microscopy). The results of the particle size distribution determined by different techniques can be correlated with one another.

Optimized formulation of metformin HCl portion:

Another purpose of this invention is to provide improved formulations of the metformin HCl portion of the pharmaceutical compositions according to this invention.

For the metformin HCl part a high drug load is advantageous to be achieved as a prerequisite for a reasonable small tablet size.

Thus, it has been found that drug load of metformin HCl and compactability (compression force-crushing strength profile) of the tablets of this invention can be improved by surface treatment of metformin HCl with a water-soluble polymer, particularly copolyvidone.

Several water-soluble polymers including polyvinyl alcohol (PVA), hypromellose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), Povidone (PVP) and copolyvidone may be tested to improve compactability (compression force-crushing strength profile). As the results, PVA shows the best effect in terms of compactability but the manufacturability can be poor due to sticking problem during fluid-bed granulation. Further on, PVA may be not finally selected because of its negative impact on the stability of certain DPP-4 inhibitors of this invention.

Formulation optimization studies have identified a composition with over 84% drug load of metformin HCl and improved crushing strength by surface-treatment of metformin HCl with the water-soluble polymer copolyvidone.

Therefore, finally, copolyvidone is selected and the amount can be optimized, advantageously resulting in stable formulations and the viscosity of the granulating solution is enough low to prepare the aqueous solution and operate spraying by a fluid-bed granulator.

57

- 30 -

In optional addition, it has been found that heating/drying of metformin HCl drug substance is effective to improve the stability of certain DPP-4 inhibitors of this invention in combination with metformin HCl. The pre-treatment for metformin HCl needs to be conducted before starting of granulation with the DPP-4 inhibitor. The heating/drying at 80°C with a fluid-bed
5 granulator may be helpful to reduce an excessive amount of volatile impurities (which might be urea) in the metformin HCl.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Various modifications of the invention in addition to those described herein may
10 become apparent to those skilled in the art from the present disclosure. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

All patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entireties.

15 Further embodiments, features and advantages of the present invention may become apparent from the following examples. The following examples serve to illustrate, by way of example, the principles of the invention without restricting it.

Examples

1. Mono-layer Tablet

- 5 The composition of mono-layer tablets for a DPP-4 inhibitor of this invention (BI 1356) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) is shown in Table 1.

Table 1: Composition of BI 1356 + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (BI 1356 / metformin HCl), mg					
	2.5 / 500		2.5 / 850		2.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
BI 1356	2,50	0,42	2,50	0,25	2,50	0,21
Metformin Hydrochloride	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
L-Arginine	12,50	2,12	21,20	2,12	25,00	2,12
Corn starch	20,00	3,39	33,10	3,31	42,50	3,60
Copovidone	47,50	8,05	80,50	8,05	95,00	8,05
Colloidal Anhydrous Silica	2,50	0,42	4,20	0,42	5,00	0,42
Magnesium stearate	5,00	0,85	8,50	0,85	10,00	0,85
Purified water*	186**		315**		372**	
Total Mass (tablet core)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hypromellose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propylene glycol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talc	2,88	18,50	2,96	18,50	4,455	18,50
Titanium dioxide	2,40	25,00	4,00	25,00	3,60	25,00
Iron oxide, yellow	0,12	1,25	0,20	1,25		
Iron oxide, red			0,04	0,25	0,045	1,25
Purified water**	88**		117**		132**	
Total Mass (film-coat)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Total Mass (coated tablet)	602,00		1016,00		1198,00	

10 ** Removed during processing, does not appear in final product

59

- 32 -

Manufacturing procedure (Mono-layer tablets):

DPP-4 inhibitor of this invention (e.g. BI 1356) + metformin HCl FDC mono-layer tablets are produced by a fluid-bed granulation process and a conventional tableting process with a rotary press. Optionally, metformin HCl and corn starch may be pre-treated by heating in a chamber of fluid-bed granulator to remove excessive HCl and/or impurity products before mixing with the active DPP-4 inhibitor ingredient. After the optional pre-treatment of metformin HCl and corn starch, the DPP-4 inhibitor is either added as powder and premixed before fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64), L-arginine and purified water, or directly dispersed in the "granulation liquid". After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is sieved with a suitable screen. The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant. The final mixture is compressed into tablets using a conventional rotary tablet press.

The tablet cores may be film-coated by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow iron oxide and/or red iron oxide and titanium dioxide.

20

Narrative more specific description of the preferred manufacturing process for the mono-layer tablets:

- a) Metformin HCl and corn starch are sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before dispensing.
- 25 b) L-arginine, BI 1356 and finally copolyvidon are dissolved resp. dispersed in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid".
- c) Metformin HCl and corn starch are sucked into a chamber of a suitable fluid-bed granulator and preheated up to a product temperature target of approx. 36°C.
- d) Immediately after the product temperature target is reached, the "Granulation Liquid" is
- 30 sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.
- e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at approx. 70°C inlet air temperature until the desired LOD value (i.e. 1 – 2 %) is reached.
- f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.

- 33 -

- g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be pre-sieved with a small portion of the sieved granulate through a 0.8 mm-screen before use.
- h) Magnesium stearate is passed through a 0.8 mm sieve and added into the granulate.
- 5 Subsequently the "Final Blend" is produced by final blending in the free-fall blender.
- i) The "Final Blend" is compressed into tablets with a rotary press.
- j) Titanium dioxide, propylene glycol and iron oxide (yellow, red or yellow and red) are dispersed in purified water with a high shear homo-mixer. Then, hypromellose and talc are added and dispersed with a homo-mixer and propeller mixer at ambient temperature to
- 10 produce the "Coating Suspension".
- k) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.
- 15 Narrative more specific description of an alternative manufacturing process for the mono-layer tablets:
- a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before weighing.
- b) L-arginine and copolyvidon are dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"
- 20 c) Metformin HCl and corn starch are heated in a chamber of fluid-bed granulator at 70 - 80 °C for more than 15 min until the product temperature reaches 60 °C
- d) BI 1356 is added into the container, then blended with metformin HCl and corn starch in the fluid-bed granulator.
- e) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry
- 25 condition to avoid blocking during granulation.
- f) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 1 - 2 %), in case the LOD is more than 2 %.
- g) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.
- h) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a
- 30 suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.
- i) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently the "Final Blend" is produced by final blending in the blender.
- j) The "Final Blend" is compressed into tablets with a rotary press.
- k) Hypromellose and propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer.
- 35 Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, or yellow and red) are dispersed in purified

61

- 34 -

water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "Coating Suspension".

- 5 I) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

2. Bi-layer Tablet

The composition of bi-layer tablets for a DPP-4 inhibitor of this invention (BI 1356) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) is shown in Table 2.

5

Table 2: Composition of BI 1356 + Metformin HCl FDC Bi-layer Tablets

Ingredient	Dose Strength (BI 1356 / metformin HCl), mg					
	2.5 / 500		2.5 / 850		2.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
	(450)	(100)	(450)	(100)	(450)	(100)
BI 1356-portion:						
BI 1356	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
L-Arginine	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
D-mannitol	334,75	74,39	334,75	74,39	334,75	74,39
Pregelatinized starch	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Corn starch	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Copovidone	13,50	3,00	13,50	3,00	13,50	3,00
Magnesium stearate	6,75	1,50	6,75	1,50	6,75	1,50
Metformin HCl-portion:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Metformin Hydrochloride	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72
Corn starch	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Copovidone	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Colloidal Anhydrous Silica	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Magnesium stearate	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
Total Mass (tablet core)	1020	100,00	1419	100,00	1590	100,00
Hypromellose (5 mPa*s)	8,00	50,00	9,50	50,00	11,00	50,00
Propylene glycol	0,80	5,00	0,95	5,00	1,10	5,00
Talc	2,96	18,50	3,515	18,50	4,07	18,50
Titanium dioxide	4,00	25,00	4,75	25,00	5,50	25,00
Iron oxide, yellow	0.20	1,25	0,2375	1,25	0,275	1,25
Iron oxide, red	0.04	0,25	0.0475	0,25	0.055	0,25
Total Mass (film-coat)	16,00	100,00	19,00	100,00	22,00	100,00
Total Mass (coated tablet)	1036	100,00	1438	100,00	1612	100,00

Manufacturing procedure (Bi-layer tablets):

DPP-4 inhibitor of this invention (e.g. BI 1356) + metformin HCl FDC bi-layer tablets are produced by a high-shear wet granulation process (for DPP-4 inhibitor-granulate), a fluid-bed granulation process (for metformin HCl-granulate), and bi-layer tableting process with a multi-layer rotary press.

DPP-4 inhibitor-granulate: By using a high-shear granulator the active DPP-4 inhibitor ingredient is pre-mixed with the diluents D-mannitol and pregelatinized starch. The mixture is moistened with granulating liquid, containing purified water and copovidone as a binder. After further mixing, drying and sieving, the dried granulate is blended with magnesium stearate as a lubricant.

Narrative more specific description of the manufacturing process for the BI 1356-granulate:

- a. Copovidone and L-arginine are dissolved in purified water at ambient temperature to produce the Granulation Liquid.
 - b. BI 1356, mannitol and pregelatinized starch are blended in a suitable mixer, to produce the Pre-Mix.
 - c. The Pre-mix is moistened with the Granulation Liquid and subsequently granulated.
 - d. The moist granulate is sieved through a suitable sieve.
 - e. The granulate is dried at about 50 °C (maximum 60 °C) in a suitable dryer until the desired loss on drying value is obtained.
 - f. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm.
 - g. Magnesium stearate is passed through a 1.0 mm sieve and added to the granulate.
- Subsequently the "**Final Blend A**" is produced by final blending in a suitable blender.

Metformin HCl-granulate: Metformin HCl and corn starch are pre-treated by heating in a chamber of fluid-bed granulator to remove excessive HCl and/or impurity products. After the pre-treatment of metformin HCl and corn starch, fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64) and purified water. After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is sieved with a suitable screen. The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant.

- 37 -

Narrative more specific description of the manufacturing process for the Metformin HCl-granulate:

- a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before weighing.
- b) Copolyvidon is dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"
- 5 c) Metformin HCl and corn starch are heated in a chamber of fluid-bed granulator at 70 - 80 °C for more than 15 min until the product temperature reaches 60 °C
- d) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.
- 10 e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 1 - 2 %), in case the LOD is more than 2 %.
- f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.
- g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.
- 15 h) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently the "**Final Blend B**" is produced by final blending in the blender.

The "**Final Blend A**" and "**Final Blend B**" are compressed into bi-layer tablets using a multi-layer rotary press. The tablet cores may be film-coated by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow iron oxide and/or red iron oxide and titanium dioxide.

20

Narrative more specific description of the manufacturing process for the film-coating:

- a) Hypromellose and propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer.
- 25 Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, red or yellow and red) are dispersed in purified water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "Coating Suspension".
- b) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before
- 30 use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

3. Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablet

5 The composition of Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablets for a DPP-4 inhibitor of this invention (BI 1356) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) is shown in Table 3.

Table 3: Composition of BI 1356 + Metformin HCl FDC Tablet-in-Tablet or Bull's Eye Tablets

Ingredient	Dose Strength (BI 1356 / metformin HCl), mg					
	2.5 / 500		2.5 / 850		2.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
	(45)	(100)	(45)	(100)	(45)	(100)
BI 1356-portion:						
BI 1356	2,50	5,56	2,50	5,56	2,50	5,56
L-Arginine	1,00	2,22	1,00	2,22	1,00	2,22
D-mannitol	30,475	67,72	30,475	67,72	30,475	67,72
Pregelatinized starch	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Corn starch	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Copovidone	1,350	3,00	1,350	3,00	1,35	3,00
Magnesium stearate	0,675	1,50	0,675	1,50	6,75	1,50
Metformin HCl-portion:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Metformin Hydrochloride	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72
Corn starch	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Copovidone	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Colloidal Anhydrous Silica	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Magnesium stearate	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
Total Mass (tablet core)	615	100,00	1014	100,00	1185	100,00
Hypromellose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propylene glycol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talc	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Titanium dioxide	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Iron oxide, yellow	0.15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Iron oxide, red	0.03	0,25	0.04	0,25	0.045	0,25
Total Mass (film-coat)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Total Mass (coated tablet)	627	100,00	1030	100,00	1203	100,00

- 39 -

Manufacturing procedure (Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablet):

DPP-4 inhibitor of this invention (e.g. BI 1356) + metformin HCl FDC Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablets are produced by a high-shear wet granulation process (for DPP-4 inhibitor-granulate), a rotary press (for DPP-4 inhibitor core-tablet), a fluid-bed granulation process (for metformin HCl-granulate), and press-coating process with a press-coater.

DPP-4 inhibitor core-tablet: By using a high-shear granulator the active DPP-4 inhibitor ingredient is pre-mixed with the diluents D-mannitol and pregelatinized starch. The mixture is moistened with granulating liquid, containing purified water and copovidone as a binder. After further mixing, drying and sieving, the dried granulate is blended with magnesium stearate as a lubricant.

Narrative more specific description of the manufacturing process for the BI 1356 core-tablets:

- a. Copovidone and L-arginine are dissolved in purified water at ambient temperature to produce the Granulation Liquid.
- b. BI 1356, mannitol and pregelatinized starch are blended in a suitable mixer, to produce the Pre-Mix.
- c. The Pre-mix is moistened with the Granulation Liquid and subsequently granulated.
- d. The moist granulate is sieved through a suitable sieve.
- e. The granulate is dried at about 50 °C (maximum 60 °C) in a suitable dryer until the desired loss on drying value is obtained.
- f. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm.
- g. Magnesium stearate is passed through a 1.0 mm sieve and added to the granulate. Subsequently the "Final Blend" is produced by final blending in a suitable blender.
- h. "Final Blend" is compressed into "**BI 1356 core-tablets**" with a rotary press.

Metformin HCl-granulate: Metformin HCl and corn starch are pre-treated by heating in a chamber of fluid-bed granulator to remove excessive HCl and/or impurity products. After the pre-treatment of metformin HCl and corn starch, fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64) and purified water. After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is sieved with a suitable screen. The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant.

67

- 40 -

Narrative more specific description of the manufacturing process for the Metformin HCl-granulate:

- a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before weighing.
- b) Copolyvidon is dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"
- 5 c) Metformin HCl and corn starch are heated in a chamber of fluid-bed granulator at 70 - 80 °C for more than 15 min until the product temperature reaches 60 °C
- d) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.
- 10 e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 1 - 2 %), in case the LOD is more than 2 %.
- f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.
- g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.
- 15 h) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently "**Metformin HCl-granulate**" (Final Blend) is produced by final blending in the blender.

- The "**DPP-4 inhibitor core-tablets**" and "**Metformin HCl-granulate**" are compressed into
- 20 Tablet-in-Tablet or Bull's eye tablets using a press-coater. The difference between the Tablet-in-Tablet and Bull's eye tablet is the position of the core tablet.

Narrative more specific description of the manufacturing process for the Tablet-in-Tablet:

- a) Fill a half of Metformin HCl-granulate in a die.
- 25 b) Place a BI 1356 core-tablet on the surface of Metformin HCl-granulate.
- c) Cover the core-tablet with second half of Metformin HCl-granulate, then compressed into the tablet (Tablet-in-Tablet).

Narrative more specific description of the manufacturing process for the Bull's eye tablets:

- 30 a) Fill Metformin HCl-granulate in a die.
- b) Place the BI 1356 core-tablet on the Metformin HCl-granulate in the die, then compressed into the tablet (Bull's eye tablet).

68

- 41 -

The tablets may be film-coated by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow iron oxide and/or red iron oxide and titanium dioxide.

5 Narrative more specific description of the manufacturing process for the film-coating:

a) Hypromellose and propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer. Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, red or yellow and red) are dispersed in purified water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "Coating Suspension".

10 b) The tablet cores are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

15

4. DPP-4 inhibitor—Drug Layering on Metformin HCl Tablet (film-coating for drug-loading)

20 The composition of a DPP-4 inhibitor of this invention (BI 1356) + metformin HCl FDC (Film-coated Tablets) which are prepared by drug loading by film-coating on the Metformin HCl Tablet is shown in Table 4.

69

Table 4: Composition of BI 1356 + Metformin HCl FDC BI 1356-Coating on Metformin HCl Tablet

Ingredient	Dose Strength (BI 1356 / metformin HCl), mg					
	2.5 / 500		2.5 / 850		2.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Metformin HCl-portion:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Metformin Hydrochloride	500,0	87,72	850,0	87,72	1000,0	87,72
Corn starch	15,0	2,63	25,5	2,63	30,0	2,63
Copovidone	47,5	8,33	80,57	8,33	95,0	8,33
Colloidal Anhydrous Silica	2,5	0,44	4,25	0,44	5,0	0,44
Magnesium stearate	5,0	0,88	8,5	0,88	10,0	0,88
Total Mass (tablet core)	570	100,00	969	100,00	1140	100,00
Seal-coat (seal-coating):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Hypromellose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propylene glycol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talc	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Titanium dioxide	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Iron oxide, yellow	0.15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Iron oxide, red	0.03	0,25	0.04	0,25	0.045	0,25
Drug-layer (drug-loading):	(25)	(100)	(25)	(100)	(25)	(100)
BI 1356	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
L-Arginine	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
Hypromellose (5 mPa*s)	18,00	72,00	18,00	72,00	18,00	72,00
Propylene glycol	2,00	8,00	2,00	8,00	2,00	8,00
Over-coat (over-coating):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Hypromellose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propylene glycol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talc	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Titanium dioxide	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Iron oxide, yellow	0.15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Iron oxide, red	0.03	0,25	0.04	0,25	0.045	0,25
Total Mass (film-coat)	49	100,00	57	100,00	61	100,00
Total Mass (coated tablet)	619	100,00	1026	100,00	1201	100,00

Manufacturing procedure (DPP-4 inhibitor-drug layering by film-coating on Metformin HCl Tablet):

5 DPP-4 inhibitor (e.g. BI 1356) + metformin HCl FDC with drug coating is produced by a fluid-bed granulation process, a conventional tableting process, and film-coating process with three steps: seal-coating, drug-loading and over-coating. The over-coating may be able to be skipped by combining with the drug-loading, if the stability is acceptable.

- 10 **Metformin HCl Tablets:** Metformin HCl and corn starch are pre-treated by heating in a chamber of fluid-bed granulator to remove excessive HCl and/or impurity products. After the pre-treatment of metformin HCl and corn starch, fluid-bed granulation is conducted by spraying of "Granulation Liquid" composed of copolyvidon (Kollidon VA64) and purified water. After finishing of fluid-bed granulation, the granulate is sieved with a suitable screen.
- 15 The sieved granulate is blended with colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) and magnesium stearate as a lubricant. The final blend is compressed into the tablets with a conventional rotary press.

20 Narrative more specific description of the manufacturing process for the Metformin HCl-granulate:

- a) Metformin HCl is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1 mm before weighing.
- b) Copolyvidon is dissolved in purified water at ambient temperature with a propeller mixer to produce the "Granulation Liquid"
- c) Metformin HCl and corn starch are heated in a chamber of fluid-bed granulator at 70 -
- 25 80 °C for more than 15 min until the product temperature reaches 60 °C
- d) The "Granulation Liquid" is sprayed into the mixture for fluid-bed granulating under dry condition to avoid blocking during granulation.
- e) At the end of spraying, the resultant granulate is dried at 70 - 80 °C until the desired LOD value (i.e. 1 - 2 %), in case the LOD is more than 2 %.
- 30 f) The granulate is sieved using a screen with a mesh size of 0.5 to 1.0 mm.
- g) The sieved granulate and colloidal anhydrous silica (Aerosil 200) are blended with a suitable blender. Aerosil 200 should be sieved with a 0.5 mm-screen before use.
- h) Magnesium stearate passed through a 0.5 mm sieve and added into the granulate. Subsequently "Final Blend" is produced by final blending in the blender.
- 35 i) The "Final Blend" is compressed into the tablets with a conventional rotary press.

71

Film-coating: The tablets are film-coated by (1) **seal-coating:** by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow iron oxide and/or red iron oxide and titanium dioxide, (2) **drug-loading:** by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, propylene glycol as plasticizer, BI 1356 as drug substance, and L-arginine as stabilizer, and (3) **over-coating:** by an aqueous film-coating suspension, containing hypromellose as film-forming agent, propylene glycol as plasticizer, talc as glidant and the pigments yellow iron oxide and/or red iron oxide and titanium dioxide,

10

Narrative more specific description of the manufacturing process for the film-coating with a coating machine:

a) Hypromellose and propylene glycol are dissolved in purified water with a propeller mixer. Talc, titanium dioxide, and iron oxide (yellow, red or yellow and red) are dispersed in purified water with a homo-mixer. The suspension is added into the hypromellose solution, then mixed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "**Coating Suspension**" for "seal-coating" and "over-coating".

15

b) Hypromellose, propylene glycol and L-arginine are dissolved in purified water with a propeller mixer. BI 1356 (active drug) is added into the hypromellose solution, then dispersed with a propeller mixer at ambient temperature to produce the "**Drug Suspension**" for "drug-loading".

20

c) The Metformin HCl tablets are coated with the "Coating Suspension" to the target weight gain to form the "**seal-coat**". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

25

d) Following the seal-coating, the "Drug Suspension" is applied to the surface of the Metformin HCl tablets to form the "**drug layer**" (drug loading). The "Drug Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process. The coating end point can be determined by available PAT (Process Analysis Technology).

e) After drug loading the "Coating Suspension" is applied to the BI 1356 drug-loaded tablets to form the "**over-coat**" and to produce the "Film-coated Tablets". The "Coating Suspension" should be stirred again before use and kept stirring slowly during the coating (spraying) process.

30

2

Product Description:

The product description of BI 1356 + Metformin HCl FDC mono-layer tablets (tablet core and film-coated tablets) is shown in Table 8 and Table 9, respectively.

5

Table 8: Product Description of BI 1356 + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets (Tablet Core)

Items	Dose Strength (BI 1356 / metformin HCl), mg		
	2.5 / 500	2.5 / 850	2.5 / 1000
Tablet shape	Oval, biconvex	Oval, biconvex	Oval, biconvex
Tablet size [mm]	16.2 x 8.5	19.1 x 9.3	21.0 x 9.6
Color	white		
Weight	590	1000	1180
Thickness [mm], (Mean)	Approx. 5.8	Approx. 7.3	Approx. 7.6
Crushing strength [N], (Mean)	≥ 100, Approx. 140	≥ 150, Approx. 190	≥ 150, Approx. 200
Disintegration time [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Friability [%]	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5

Table 9: Product Description of BI 1356 + Metformin HCl FDC Mono-layer Tablets (Coated)

Items	Dose Strength (BI 1356 / metformin HCl), mg		
	2.5 / 500	2.5 / 850	2.5 / 1000
Color	light yellow	light orange	light red
Weight	602	1016	1198
Thickness [mm], (Mean)	Approx. 5.9	Approx. 7.4	Approx. 7.7
Crushing strength [N] (Mean)	≥ 100, Approx. 180	≥ 150, Approx. 240	≥ 150, Approx. 250
Disintegration time [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

10

15

73

Stability Data:

Stability data of BI 1356 + Metformin HCl FDC mono-layer tablets (tablet core) with or without L-arginine is shown in the following tables (over 2 weeks, 1 month and 3 months):

5

2.5+500 mg tablets + 12.5 mg arginine:

Test parameter	Initial	60°C glass bottle		
		2 W	1 M	3 M
Degradation BI 1356 (%)				
Total	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2

2.5+500 mg tablets + 0 mg arginine:

Test parameter	Initial	60°C glass bottle		
		2 W	1 M	3 M
Degradation BI 1356 (%)				
Total	< 0.2	1.1	2.9	8.5

10

2.5+1000 mg tablets + 25 mg arginine:

Test parameter	Initial	60°C glass bottle		
		2 W	1 M	3 M
Degradation BI 1356 (%)				
Total	< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.2

2.5+1000 mg tablets + 0 mg arginine:

Test parameter	Initial	60°C glass bottle		
		2 W	1 M	3 M
Degradation BI 1356 (%)				
Total	< 0.2	1.9	4.7	13.6

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising or made from a DPP-4 inhibitor, a partner drug, and one or more pharmaceutical excipients, and a nucleophilic and/or basic agent for
5 stabilizing said DPP-4 inhibitor against degradation.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1 comprising a DPP-4 inhibitor, a partner drug, one or more pharmaceutical excipients, and a buffering agent for stabilizing said DPP-4 inhibitor against degradation.
10
3. The pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, wherein said DPP-4 inhibitor is stabilized against chemical degradation.
4. The pharmaceutical composition according to claim 1, 2 or 3, wherein the partner drug is
15 selected from the group consisting of biguanides including metformin hydrochloride, thiazolidinones including pioglitazone hydrochloride, statines including atorvastatin, and ARBs including telmisartan.
5. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 4, wherein the
20 nucleophilic and/or basic agent or the buffering agent is a basic amino acid having an intramolecular amino group and alkaline characteristics, including L-arginine, L-lysine and L-histidine.
6. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 5, wherein the DPP-4
25 inhibitor has an intramolecular free primary or secondary amino group.
7. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 6, wherein the DPP-4 inhibitor is selected from vildagliptin, saxagliptin and alogliptin.
- 30 8. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 6, wherein the DPP-4 inhibitor is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base.

- 48 -

9. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 8, wherein the DPP-4 inhibitor is present in a dosage range from about 0.5 mg to about 20 mg, particularly from about 0.5 mg to about 10 mg.
- 5 10. The pharmaceutical composition according to claim 8 or 9, wherein the DPP-4 inhibitor is present in a dosage strength of 0.5, 1, 2.5, 5 or 10 mg.
11. The pharmaceutical composition according to claim 8, 9 or 10, wherein the DPP-4 inhibitor is present in a dosage strength of 2.5 mg.
- 10 12. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 11, wherein the partner drug is metformin hydrochloride.
13. The pharmaceutical composition according to claim 12, wherein metformin
- 15 hydrochloride is present in a dosage range from about 100 mg to about 1500 mg.
14. The pharmaceutical composition according to claim 12 or 13, wherein metformin hydrochloride is present in a dosage strength of 250, 500, 625, 750, 850 or 1000 mg.
- 20 15. The pharmaceutical composition according to claim 12, 13 or 14, wherein metformin hydrochloride is present in a dosage strength of 500 mg, 850 mg or 1000 mg.
16. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 15, wherein the nucleophilic and/or basic agent or the buffering agent is L-arginine.
- 25 17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein L-arginine is present from about 1 mg to about 50 mg, preferably from about 1 mg to about 25 mg.
18. The pharmaceutical composition according to claim 16 or 17, wherein the DPP-4
- 30 inhibitor and L-arginine are present in a weight ratio from about 1:20 to about 10:1, or from about 1:15 to about 10:1, preferably from about 1:10 to about 10:1.
19. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 18, wherein the excipients are selected from the group consisting of one or more fillers including D-mannitol,

- 49 -

corn starch and pregelatinized starch; a binder including copovidone; a lubricant including magnesium stearate; and a glidant including colloidal anhydrous silica.

20. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 19 comprising
5 copovidone as binder.

21. The pharmaceutical composition according to claim 20 further comprising one or more
of the following: the filler corn starch, the lubricant magnesium stearate, and the glidant
colloidal anhydrous silica.
10

22. The pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 21 in the dosage
form of a tablet.

23. The pharmaceutical composition according to claim 22, wherein the tablet is selected
15 from a mono-layer tablet, a bi-layer tablet, a press-coated tablet (including a tablet-in-tablet
and a Bull's eye tablet), and a tablet which is film-coated for drug-loading.

24. The pharmaceutical composition according to claim 22 or 23, wherein the tablet
comprises a film-coat.
20

25. The pharmaceutical composition according to claim 24, wherein the film-coat
comprises a film-coating agent, such as e.g. hypromellose; a plasticizer, such as e.g.
propylene glycol; optionally a glidant, such as e.g. talc, and optionally one or more pigments,
such as e.g. titanium dioxide, iron oxide red and/or iron oxide yellow.
25

26. The pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, in which the
pharmaceutical composition is a mono-layer tablet, wherein one or more of the following may
apply:

- the percentage of metformin hydrochloride is about 85 % by weight of total tablet core,
- 30 - the percentage of DPP-4 inhibitor is about 0.2 % - 0.4 % by weight of total tablet core,
- the percentage of L-arginine is about 2 % by weight of total tablet core,
- the tablet crushing strength is higher than or equal 100 N,
- the tablet friability is lower than or equal 0.5 %,
- the tablet thickness is from about 5.7 to about 8.4 mm,
- 35 - the tablet core weight is from about 590 to about 1180 mg, and

- 50 -

- the tablet disintegration time is lower than or equal 15 min.

27. The pharmaceutical composition according to any of the claims 22-26, which is an immediate release dosage form, characterized in that in a dissolution test after 45 minutes at
5 least 75. % by weight of each of the active ingredients is dissolved.

28. A solid pharmaceutical composition comprising or made from
1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyne-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-
xanthine,
10 metformin hydrochloride,
L-arginine,
and one or more fillers, one or more binders, one or more glidants and/or one or more
lubricants.

15 29. The pharmaceutical composition according to claim 8 or 28, wherein 1-[(4-methyl-
quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyne-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine has
a particle size distribution of $X_{90} < 200 \mu\text{m}$.

30. A process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 1, 2, 19 or 28
20 comprising incorporating the active ingredients and L-arginine in one or more pharmaceutical
excipients, such as e.g. one or more pharmaceutical excipients selected from D-mannitol,
corn starch, pregelatinized starch, copovidone, magnesium stearate, and colloidal anhydrous
silica.

25 31. The pharmaceutical composition according to any of the preceding claims which is
made by comprising combining said ingredients.

78

Inhibidor de la DPP-IV combinado con más de un agente antidiabético, comprimidos que comprenden tales formulaciones, su uso y procedimientos para su preparación

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones en dosis fijas de un fármaco inhibidor de la DPP4 y de un fármaco acompañante, procedimientos para la preparación de las mismas y su utilización para tratar determinadas enfermedades.

10 En un aspecto más detallado, la presente invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas orales para una combinación en dosis fija (CDF) de un determinado fármaco inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4) y de un determinado fármaco acompañante. Las formulaciones de CDF son químicamente estables y a) muestran perfiles de disolución similares in vitro y/o son bioequivalentes a la combinación libre, o b) permiten ajustar su rendimiento in vitro
15 e in vivo a los niveles deseados. En una realización preferida, la invención se refiere a formulaciones de CDF químicamente estables que mantienen los perfiles de disolución originales de los correspondientes comprimidos que solo contienen cada entidad individual, con un tamaño de comprimido razonable.

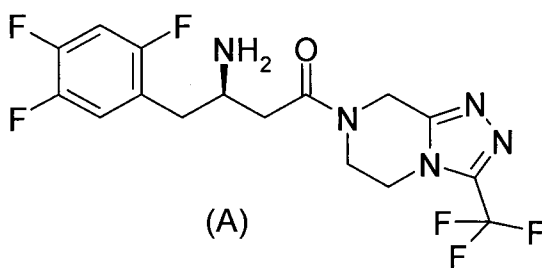
20 La enzima DPP4, también conocida como CD26, es una serina proteasa conocida por dirigir la escisión de un dipéptido del extremo amino de numerosas proteínas que tienen en su extremo amino un resto de prolina o de alanina. Debido a esta propiedad, los inhibidores de la DPP4 interfieren el nivel plasmático de los péptidos bioactivos que incluyen el péptido GLP-1, y se considera que son fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes sacarina.

25 Por ejemplo, se describen los inhibidores de la DPP4 y sus usos en las solicitudes de patente internacional WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 o WO 2007/014886; o en WO 2004/050658, WO
30 2004/111051, WO 2005/058901 o WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/128721 o WO 2007/128761.

Otros inhibidores de la DPP4 que cabe mencionar son los siguientes compuestos:

79

- La sitagliptina (MK-0431), que tiene la fórmula estructural A presentada a continuación y es (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, y también se denomina (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,

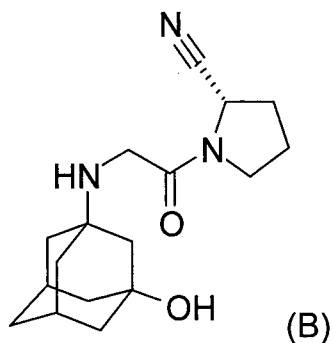


- En una realización, la sitagliptina está en forma de su sal de dihidrógeno-fosfato, es decir, fosfato de sitagliptina. En otra realización, el fosfato de sitagliptina está en forma de un anhidrato o monohidrato cristalino. Una clase de esta realización se refiere al fosfato de sitagliptina monohidrato. La base libre de la sitagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la patente de los EE. UU. n.º 6.699.871 y en el ejemplo 7 del documento WO 03/004498. El fosfato de sitagliptina monohidrato cristalino se describe en los documentos WO 2005/003135 y WO 2007/050485.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- La vildagliptina (LAF-237) que tiene la fórmula estructural B presentada a continuación y es (2*S*)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo, que también se denomina (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,

70

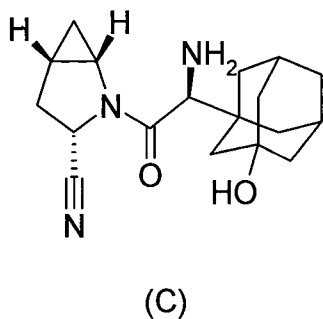


La vildagliptina se describe específicamente en la patente de los EE. UU. n.º 6.166.063 y en el ejemplo 1 del documento WO 00/34241. Se describen sales específicas de la vildagliptina en el documento WO 2007/019255. Se describe una forma cristalina de la vildagliptina en el documento WO 2006/078593. Se describe una forma cristalina de la vildagliptina en el documento WO 2006/078593. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento de fabricación de este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

10

- La saxagliptina (BMS-477118), que tiene la fórmula estructural C presentada a continuación y es (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carbonitrilo, y que también se denomina (S)-3-hidroxiadamantilglicina-L-*cis*-4,5-metanoprolinanitrito,

15



La saxagliptina se describe específicamente en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.395.767 y en el ejemplo 60 del documento WO 01/68603. En una realización, la saxagliptina está en forma de su sal de clorhidrato o su sal de monobenzoato, según se describe en el documento WO 2004/052850. En otra realización, la saxagliptina está en forma de la base libre. En otra realización, la saxagliptina está en forma del monohidrato de la base libre, según se describe en el

20

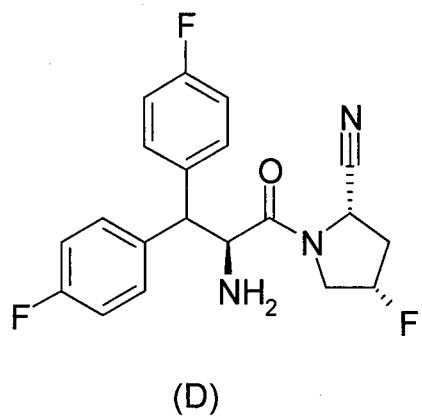
71

documento WO 2004/052850. En el documento WO 2008/131149 se describen las formas cristalinas de la sal de HCl y la base libre de la saxagliptina. En los documentos WO 2005/106011 y WO 2005/115982 también se describe un procedimiento para preparar la saxagliptina.

5 Para más detalles, por ejemplo sobre un procedimiento para fabricar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- La denagliptina (GSK-823093), que tiene la fórmula estructural D que aparece a continuación, es el (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-bis(4-fluorofenil)propionil]-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, también denominado (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-beta-(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo,

10



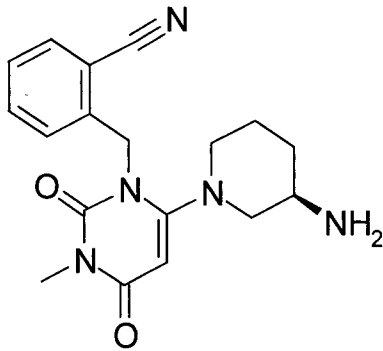
15 La denagliptina se describe específicamente en la patente de los EE. UU. n.º 7.132.443 y en el documento WO 03/002531.

En una realización, la denagliptina está en forma de su sal de clorhidrato según se describe en el ejemplo 2 del documento WO 03/002531, o de su sal de tosilato según se describe en el documento WO 2005/009956. Una clase de esta

20 realización se refiere al tosilato de denagliptina. El tosilato de denagliptina anhidro cristalino se describe en el documento WO 2005/009956.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

25 - La alogliptina (SYR-322), que tiene la fórmula estructural E presentada a continuación y es 2-((6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)metil)benzonitrilo



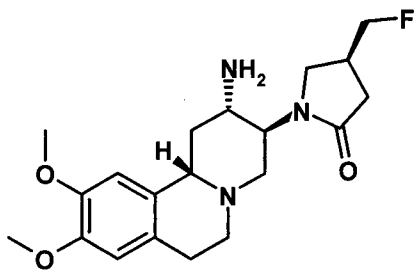
(E)

La alogliptina se describe específicamente en los documentos US 2005/261271, EP 1586571 y WO 2005/095381.

- 5 En una realización, la alogliptina está en forma de su sal de benzoato, su sal de clorhidrato o su sal de tosilato, cada una de las cuales se describe en el documento WO 2007/035629. Una clase de esta realización se refiere al benzoato de alogliptina. En el documento WO 2007/035372 se describen polimorfos del benzoato de alogliptina. Un procedimiento para preparar la alogliptina se describe en el documento WO 2007/112368 y específicamente en el documento WO 2007/035629.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento de fabricación de este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- 15 - La (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



20

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 2005/000848. Un procedimiento para preparar este compuesto (en

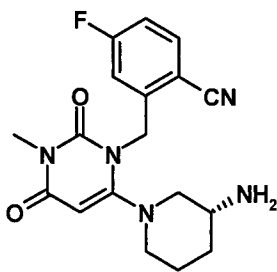
43

concreto, su sal de diclorhidrato) también se describe en las patentes internacionales WO 2008/031749, WO 2008/031750 y WO 2008/055814.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento de fabricación de este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

5

- El (R)-2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il-metil]-4-fluorobenzonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



10

Este compuesto y los métodos para su preparación y uso se describen en los documentos WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 y WO 2008/033851. Las sales reivindicadas de manera específica incluyen succinato (WO 2008/067465), benzoato, benenosulfonato, p-toluenosulfonato, (R)-mandelato y clorhidrato. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento de fabricación de este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

15

Fármacos acompañantes que se combinan con los inhibidores de la DPP4 dentro de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son las biguanidas (por ejemplo, metformina tal como el clorhidrato de metformina), tiazolidinonas (por ejemplo, pioglitazona tal como el clorhidrato de pioglitazona), estatinas (por ejemplo, la atorvastatina) o los BRA (por ejemplo, el telmisartán).

20

El antihiperoglucémico biguanídico metformina se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 3.174.901. La preparación de la metformina (dimetildiguanida) y su sal de clorhidrato está en el estado actual de la técnica y fue descrito primero por Emil A. Werner y James Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1922, 1790-1794. Otras sales farmacéuticamente aceptables de la metformina se pueden encontrar en la solicitud de los EE.UU. n.º 09/262.526 presentada el 4 de marzo de 1999 o en la patente de los EE. UU. n.º 3.174.901. Se prefiere que la metformina empleada en la presente memoria sea la sal clorhidrato de metformina.

25

30

A menos que se especifique a propósito, en el presente contexto, la terminología «inhibidor(es) de la DPP4», «biguanida(s)», «tiazolidinona(s)», «estatina(s)», «BRA», o cualquiera de sus especies, como «metformina», «pioglitazona», también pretenden comprender cualquier sal farmacéuticamente
5 aceptable de los mismos, forma de cristal, hidrato, solvato, diastereómero o enantiómero de los mismos.

Para evitar cualquier duda, la descripción de cada uno de los documentos anteriormente citados se incorpora específicamente en la presente invención por referencia en su totalidad.

10 En un intento de preparar composiciones farmacéuticas de determinados inhibidores de la DPP4, se ha observado que los inhibidores de la DPP4 con un grupo amino primario o secundario muestran incompatibilidades, problemas de degradación o problemas de extracción con numerosos excipientes habituales tales como celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica,
15 ácido tartárico, ácido cítrico, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa o maltodextrinas. Aunque los compuestos por sí mismos son muy estables, reaccionan con el fármaco acompañante incompatible, o una impureza del mismo, y/o con muchos excipientes utilizados en las formas farmacéuticas sólidas y con impurezas de los excipientes, especialmente en el estrecho contacto que proporcionan los
20 comprimidos y a elevadas proporciones excipiente/fármaco. El grupo amino parece reaccionar con los azúcares reductores y con otros grupos carbonilo reactivos y con los grupos funcionales de ácido carboxílico formados, por ejemplo, en la superficie de celulosa microcristalina por oxidación. Estas dificultades imprevistas se observan principalmente en el margen de dosis baja del inhibidor de la DPP4 utilizado,
25 requerido por su sorprendente potencia, y/o el margen elevado de dosis del fármaco acompañante utilizado. Por lo tanto, se requieren composiciones farmacéuticas para solucionar estos problemas técnicos, que pueden estar relacionados con la potencia inesperada de determinados compuestos inhibidores de la DPP4.

30 Otros objetivos de la presente invención les resultarán evidentes a los expertos a partir de los comentarios anteriores y siguientes.

Se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas, que se describen con más detalle en la presente memoria, tienen unas propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

En particular, se ha encontrado que se pueden solucionar estos problemas al utilizar un agente nucleófilo o básico, que puede ser adecuado para estabilizar, tal como por ejemplo una sustancia tamponante adecuada como estabilizante en estas composiciones farmacéuticas, por ejemplo de incompatibilidad y escasa solubilidad, en particular la descomposición y/o «disminución del ensayo» que puede estar causada por ejemplo al reaccionar (por ejemplo por acilación, formación de urea o reacción de Maillard, o similares) de inhibidores de la DPP4 de tipo base libre cuando se combinan con un fármaco acompañante incompatible, o una impureza del mismo y/o un excipiente farmacéutico que tiene tal grupo funcional (tal como un extremo reductor de un azúcar o un grupo acilo, tal como por ejemplo un grupo acetilo o carbamoilo) para formar derivados con los inhibidores de la DPP4 de tipo base libre, tales como por ejemplo derivados N-acetílicos o N-carbamoílicos. Por lo tanto, mediante el uso de un agente nucleófilo o básico (por ejemplo una sustancia tamponante y/o modificadora del pH) adecuado en estas composiciones farmacéuticas, se puede conseguir la protección frente a la descomposición y la degradación.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una formulación de CDF químicamente estable que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante y un agente básico.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una formulación de CDF químicamente estable que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante y una sustancia tamponante adecuada.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una formulación de CDF químicamente estable que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante y un agente modificador del pH.

Un inhibidor de la DPP4 dentro del alcance de la presente invención incluye, pero sin limitarse a ellos, cualquiera de los inhibidores de la DPP4 mencionados anteriormente y más adelante en la presente invención, preferiblemente inhibidores de la DPP4 que son activos por vía oral.

En una realización más cercana, un inhibidor de la DPP4 dentro del alcance de la presente invención incluye un inhibidor de la DPP4 con un grupo amino, especialmente un grupo amino libre o primario.

En una realización aún más cercana, un inhibidor de la DPP4 en el contexto de la presente invención es un inhibidor de la DPP4 con un grupo amino primario, en particular un grupo amino primario libre.

86

El fármaco acompañante utilizado se selecciona del grupo que consiste en una biguanida (por ejemplo, metformina, tal como el clorhidrato de metformina), un tiazolidinona (por ejemplo, pioglitazona, tal como el clorhidrato de pioglitazona), una estatina (por ejemplo, la atorvastatina) y un BRA (por ejemplo, el telmisartán). Un fármaco acompañante preferido dentro del significado de la presente invención es la metformina, en particular el clorhidrato de metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida o clorhidrato de metformina).

La sustancia tamponante utilizada puede ser un aminoácido básico, que tiene un grupo amino intramolecular y características alcalinas (punto isoeléctrico, pl: 7,59 a 10,76), tal como por ejemplo L-arginina, L-lisina o L-histidina. Un tamponante preferido dentro del significado de la presente invención es la L-arginina. La L-arginina tiene un efecto estabilizante particularmente adecuado sobre las composiciones de la presente invención, por ejemplo, al suprimir la degradación del inhibidor de la DPP4 en presencia del fármaco acompañante.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante, un agente nucleófilo y/o básico y uno o más excipientes farmacéuticos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante, un tamponante adecuado y uno o más excipientes farmacéuticos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante, un agente modificador del pH y uno o más excipientes farmacéuticos.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (por ejemplo, una forma farmacéutica sólida oral, particularmente un comprimido) que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante (particularmente metformina); y L-arginina para estabilizar la composición y/o el inhibidor de la DPP4, particularmente contra la degradación química; así como uno o más excipientes farmacéuticos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (por ejemplo, una forma farmacéutica sólida oral, particularmente un comprimido) que se obtiene de un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante (particularmente metformina); y L-arginina para estabilizar la composición y/o el inhibidor de la DPP4, particularmente contra la degradación química; así como uno o más excipientes farmacéuticos.

87

Por lo general, los excipientes farmacéuticos que se pueden utilizar se pueden seleccionar del grupo que consiste en una o más sustancias de relleno, uno o más aglutinantes o diluyentes, uno o más lubricantes, uno o más disgregantes, uno o más deslizantes, uno o más agentes de cubierta pelicular, uno o más plastificantes, uno o más pigmentos y similares.

Las composiciones farmacéuticas (comprimidos) de la presente invención comprenden normalmente un aglutinante.

En más detalle, las composiciones farmacéuticas (comprimidos) de la presente invención comprenden normalmente una o más sustancias de relleno (por ejemplo, D-manitol, almidón de maíz y/o almidón pregelatinizado), un aglutinante (por ejemplo, copovidona), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y un deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal).

Convenientemente, los excipientes farmacéuticos utilizados en la invención son materiales convencionales tales como D-manitol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado como sustancia de relleno, copovidona como aglutinante, estearato de magnesio como lubricante, sílice anhidro coloidal como deslizante, hipromelosa como agente de cubierta pelicular, polietilenglicol como plastificante, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo como pigmento, y talco, etc.

Una composición típica de acuerdo de la presente invención comprende el aglutinante copovidona (también conocido como copolividona o Kollidon VA64).

Además, una composición típica de acuerdo con la presente invención comprende almidón de maíz como sustancia de relleno, copovidona como aglutinante, estearato de magnesio como lubricante y sílice anhidro coloidal como deslizante.

Una composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención está pensada para que el tratamiento de la diabetes y/o conseguir el control glucémico en un paciente con diabetes sacarina de tipo 1 ó 2 y comprende una formulación de combinación en dosis fija tal y como se describe en la presente invención junto con excipientes farmacéuticamente adecuados. Adicionalmente, las composiciones se pueden utilizar para tratar la artritis reumatoide, la obesidad y la osteoporosis, así como para fortalecer el aloinjerto.

Así, en particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (especialmente una forma farmacéutica sólida oral, en particular un comprimido) que comprende un inhibidor de la DPP4, clorhidrato de metformina, L-arginina y uno o más excipientes farmacéuticos, en particular uno o más sustancias

de relleno, uno o más aglutinantes, uno o más deslizantes y/o uno o más lubricantes.

Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (especialmente una forma farmacéutica sólida oral, en particular un comprimido) que comprende un inhibidor de la DPP4, clorhidrato de metformina, L-arginina, copovidona como aglutinante y uno o más excipientes farmacéuticos adicionales.

Composiciones farmacéuticas típicas de la presente invención pueden comprender en la porción del inhibidor de la DPP4 L-arginina del 0,1% al 10% (tal como, por ejemplo, aproximadamente 0,1 %, 0,25 %, 0,556 %, 2,12 %, 2,22 % o 10%) en peso de la porción total del inhibidor de la DPP4, en particular aproximadamente el 2% (por ejemplo, más específicamente, 2,12% en peso de todo el núcleo del comprimido de un comprimido con una capa y sin recubrir).

Composiciones farmacéuticas típicas de la presente invención pueden comprender en la porción del inhibidor de la DPP4 (% en peso de la porción total del inhibidor de la DPP4):

0,2-10 % inhibidor de la DPP4 y

0,1-10 % L-arginina .

Composiciones farmacéuticas típicas de la presente invención pueden comprender el inhibidor de la DPP4 y la L-arginina en una proporción en peso de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 10:1 o de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 10:1 o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, especialmente de 1:10 a 5:2, tal como, por ejemplo, en una proporción en peso de 1:10, 1:8,5, 1:5, 1:1 o 1:0,4, más detalladamente en una razón en peso de 2,5 mg:25 mg, 2,5 mg:21,2 mg, 2,5 mg:12,5 mg, 2,5 mg:2,5 mg o 2,5 mg:1 mg.

Composiciones farmacéuticas típicas de la presente invención pueden comprender el clorhidrato de metformina y la L-arginina en una proporción en peso de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 1000:1, tal como, por ejemplo, en una proporción en peso de 40:1, 200:1, 340:1, 400:1, 500:1, 850:1 o 1000:1, más detalladamente en una proporción en peso de 500 mg:12,5 mg, 850 mg:21,2 mg, 1000 mg:25 mg, 500 mg:2,5 mg, 850 mg:2,5 mg, 1000 mg:2,5 mg, 500 mg:1 mg, 850 mg:1 mg o 1000 mg:1 mg.

Composiciones típicas de la presente invención pueden comprender el inhibidor de la DPP4, clorhidrato de metformina y L-arginina en una proporción en peso de aproximadamente 1:200:0,4 a aproximadamente 1:200:5 (por ejemplo,

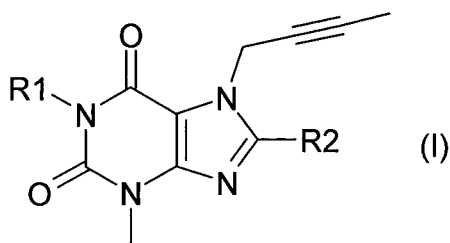
1.200:0,4, 1:200:1, 1:200:5) o de aproximadamente 1:340:0,4 a aproximadamente 1:340:8,5 (por ejemplo, 1:340:0,4, 1:340:1, 1:340:8,5) o de aproximadamente 1:400:0,4 a aproximadamente 1:400:10 (por ejemplo, 1:400:0,4, 1:400:1, 1:400:10).

5 Composiciones farmacéuticas típicas de la presente invención pueden comprender una o más de las cantidades siguientes (% en peso de la masa total del comprimido recubierto):

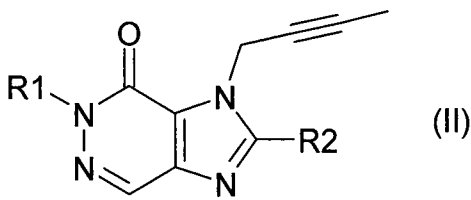
- | | | |
|----|------------|--|
| | 0,1-0,5 % | inhibidor de la DPP4, |
| | 47-85 % | clorhidrato de metformina, |
| | 0,07-2,2 % | L-arginina, |
| 10 | 3,9-8,1 % | aglutinante (por ejemplo, copovidona), |
| | 2,3-5,9 % | relleno 1 (por ejemplo, almidón de maíz), |
| | 0-4,4 % | relleno 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado), |
| | 0-33 % | relleno 3 (por ejemplo, D-manitol), |
| | 0,7-1,5 % | lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y |
| 15 | 0,1-0,5 % | deslizante (por ejemplo, sílice anhidro coloidal). |

Más detalles sobre las formulaciones de CDF de la presente invención, por ejemplo, los ingredientes, la proporción de los ingredientes (tal como, por ejemplo, proporción del inhibidor de la DPP4, clorhidrato de metformina, L-arginina y/o excipientes), en particular con respecto a las formas farmacéuticas (comprimidos) especiales utilizadas en la presente invención, así como su preparación, resultan evidentes para el experto en la técnica a partir de la descripción que antecede y que sigue (incluidos a modo de ejemplo los ejemplos siguientes así como las reivindicaciones).

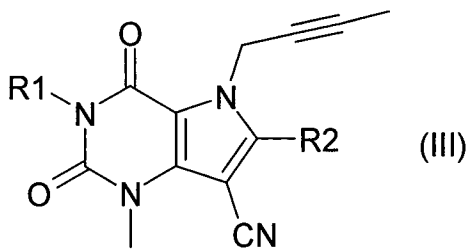
25 En una primera realización (realización A), un inhibidor de la DPP4 en el contexto de la presente invención es cualquier inhibidor de la DPP4 de fórmula (I)



o de fórmula (II)



o de fórmula (III)



5

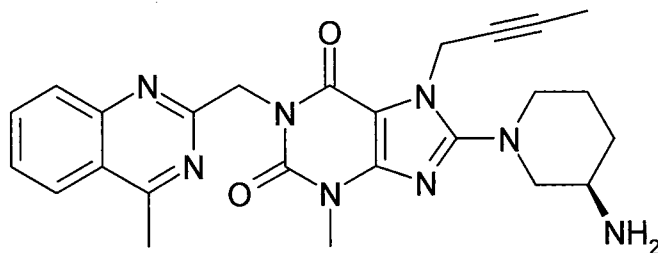
en las que **R1** se refiere a ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** se refiere a 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una segunda realización (realización **B**), un inhibidor de la DPP4 en el contexto de la presente invención es un inhibidor de la DPP4 seleccionado del grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y alogliptina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

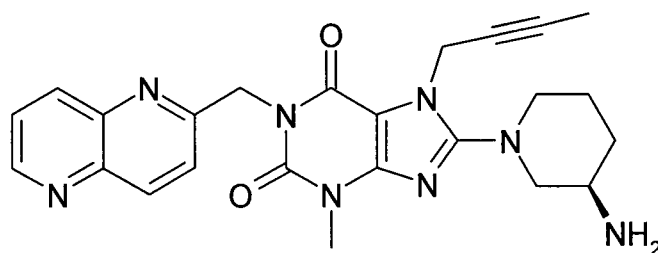
En relación con la primera realización (realización **A**), son inhibidores de la DPP4 preferidos son todos y cada uno de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

20

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):

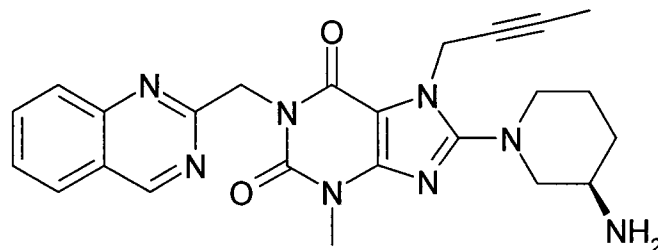


- 1-[(1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):



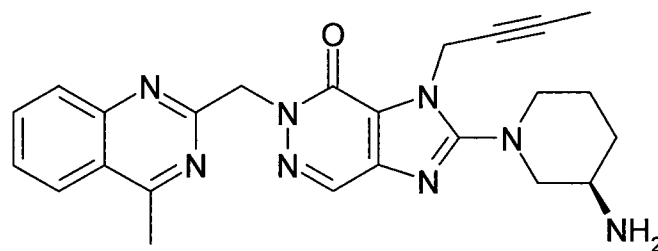
5

- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):



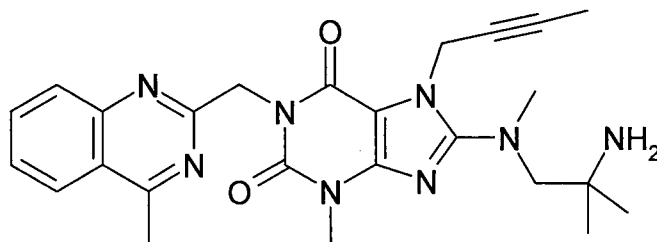
10

- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese con la patente internacional WO 2004/050658, ejemplo 136):



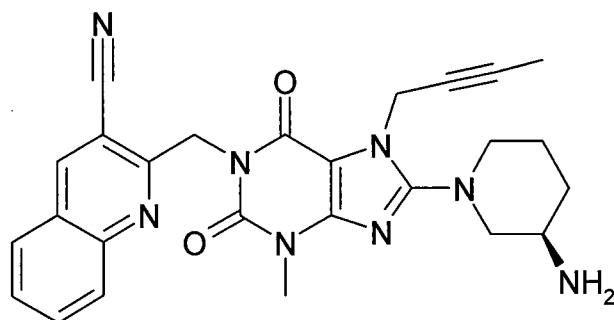
15

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (compárese con la patente internacional WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):



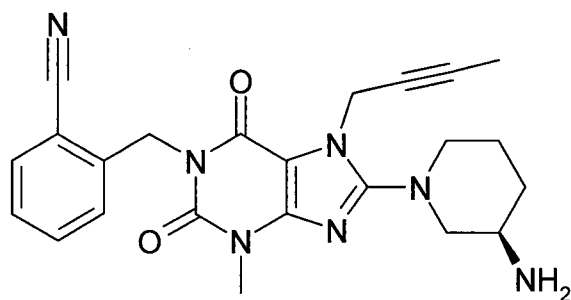
5

- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):

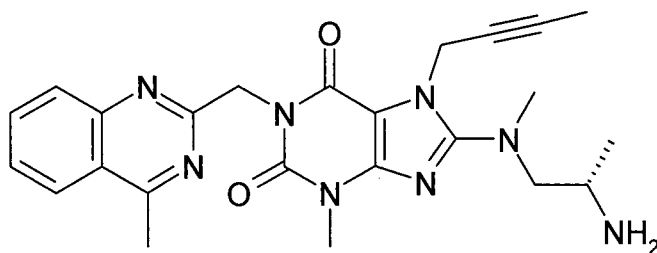


10

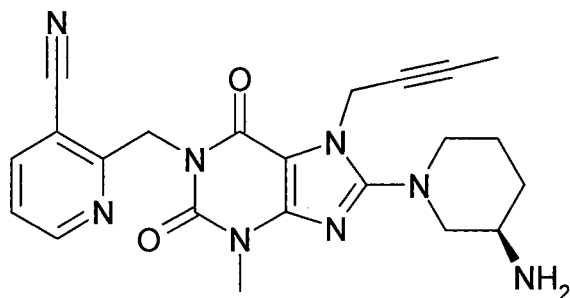
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



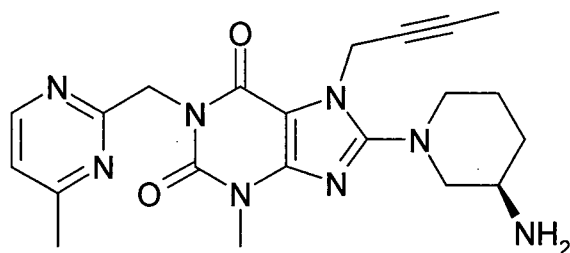
- 15 • 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (compárese con la patente internacional WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



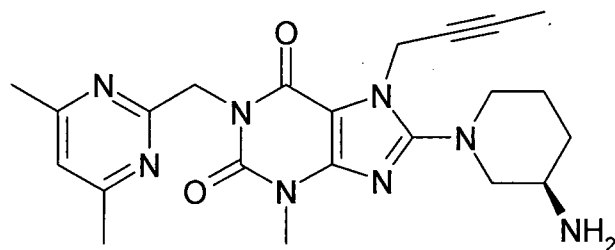
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((-3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):

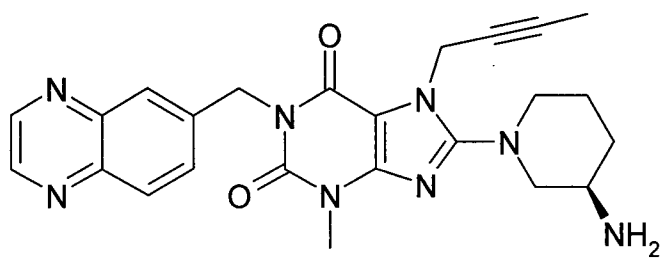


- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((-3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



94

- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(83)):



5 Estos inhibidores de la DPP4 se distinguen de los inhibidores de la DPP4 estructuralmente comparables, ya que combinan la excepcional potencia y un efecto prolongado con propiedades farmacológicas favorables, selectividad de receptores y un perfil de efectos secundarios favorable, o dan lugar a ventajas terapéuticas o mejoras inesperadas cuando se combinan con otras sustancias farmacéuticas activas. Su preparación se describe en las publicaciones mencionadas.

10 Un inhibidor de la DPP4 más preferente entre los inhibidores de la DPP4 antes mencionados de la realización **A** de la presente invención es la 1-[(4-metil-quinoxalin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, en particular la base libre de la misma (que también se conoce como BI 1356).

 En relación con la segunda realización (realización **B**), los inhibidores de la DPP4 preferentes se seleccionan del grupo que consiste en vildagliptina, saxagliptina y alogliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 A menos que se indique de otra manera, de acuerdo con la presente invención, se ha de entender que las definiciones de los inhibidores de la DPP4 antes mencionados también comprenden sus sales farmacéuticamente aceptables, así como sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos. Con respecto a las sales, hidratos y formas polimórficas de los mismos, se mencionan en particular los que se indican anteriormente y más adelante en la presente memoria.

25 Con respecto a la realización **A**, los métodos de síntesis de los inhibidores de la DPP4 de según la realización **A** de la presente invención resultan conocidos para el experto en la técnica. Ventajosamente, los inhibidores de la DPP4 según la realización **A** de la presente invención pueden prepararse mediante métodos de síntesis como los descritos en la bibliografía. Por lo tanto, por ejemplo, pueden obtenerse derivados de purina de fórmula (I) como se describe en los documentos

95

WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 o WO 2006/048427, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria.

Los derivados de purina de fórmula (II) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004/050658 o WO 2005/110999, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria.

Los derivados de purina de fórmula (III) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2006/068163, WO 2007/071738 o WO 2008/017670, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria. La preparación de los inhibidores de la DPP4 que se han mencionado específicamente anteriormente en la presente memoria se describe en las publicaciones mencionadas en relación con ellos. En los documentos WO 2007/128721y WO 2007/128724 se describen modificaciones de cristales polimorfos y formulaciones de inhibidores determinados de la DPP4, respectivamente, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria en su totalidad.

Con respecto a la realización **B**, los métodos de síntesis de los inhibidores de la DPP4 de la realización **B** se describen en la bibliografía científica y/o en documentos de patente publicados, en particular en los citados en la presente memoria.

Con respecto a la primera realización (realización **A**), la dosificación requerida típicamente para los inhibidores de la DPP4 mencionados en la presente memoria en la realización **A**, cuando se administran por vía oral, es de 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg o de 0,5 mg a 10 mg, más preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg o de 1 mg a 5 mg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Por lo tanto, la dosificación requerida de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, cuando se administra por vía oral, es de 0,5 mg a 10 mg por paciente y día, preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg o de 0 1 mg a 5 mg por paciente y día.

Una forma farmacéutica preparada con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la DPP4 mencionado en la presente memoria en la realización **A** contiene el ingrediente activo en un intervalo de dosificación de 0,1-100 mg, en particular de 0,5 a 10 mg. Por lo tanto, las cantidades de dosificación particulares de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. Una cantidad de dosis unitaria más concreta de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina para la inclusión en las

composiciones farmacéuticas de combinación en dosis fija de la presente invención es 2,5 mg.

Con respecto a la segunda realización (realización B), las dosis de inhibidores de la DPP4 mencionados en la presente memoria en la realización B a
5 administrar a los mamíferos, por ejemplo seres humanos, de por ejemplo unos 70 kg de peso corporal, pueden ser en general de unos 0,5 mg a unos 350 mg, por ejemplo de unos 10 mg a unos 250 mg, preferiblemente 20 a 200 mg, y más preferiblemente 20 a 100 mg, del resto activo por persona y por día, o de unos 0,5 mg a unos 20 mg, preferiblemente de 2,5 a 10 mg, por persona y por día, divididas
10 preferiblemente en 1 a 4 dosis únicas que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Las cantidades de dosificación unitaria comprenden, por ejemplo 2,5, 5, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 y 200 mg del resto activo del inhibidor de la DPP4.

Una cantidad de dosificación del inhibidor de la DPP4 sitagliptina se encuentra normalmente entre 25 y 200 mg del resto activo. Una dosis recomendada
15 de la sitagliptina es 100 mg calculados para el resto activo (anhidrato de la base libre) una vez al día. Son cantidades de dosificación unitarias de anhidrato de base libre de sitagliptina (resto activo) 25, 50, 75, 100, 150 y 200 mg. Son cantidades de dosificación unitarias particulares de sitagliptina (por ejemplo, por comprimido) 25, 50 y 100 mg. Se emplea una cantidad equivalente de fosfato de sitagliptina
20 monohidrato frente al anhidrato de la base libre de sitagliptina en las composiciones farmacéuticas, a saber, 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 y 257 mg, respectivamente. Se emplean unas dosificaciones ajustadas de 25 y 50 mg de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal.

Un margen de dosificación del inhibidor de la DPP4 vildagliptina se
25 encuentra normalmente entre 10 y 150 mg al día, en particular entre 25 y 150 mg, 25 y 100 mg o 25 y 50 mg o 50 y 100 mg al día. Los ejemplos particulares de dosificación oral diaria son 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ó 150 mg. En un aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina está entre 25 y 150 mg o entre 50 y 100 mg. En otro aspecto más particular, la administración diaria de
30 vildagliptina es 50 ó 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede producirse hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Las cantidades de dosificación particulares son 50 mg o 100 mg de vildagliptina.

La metformina normalmente se da en dosis que varían de aproximadamente 250 mg a 3000 mg, en particular de 500 mg a 2000 mg hasta 2500 mg al día
35 mediante diferentes pautas de dosificación.

97

Un margen de dosis del fármaco acompañante metformina es normalmente de 100 mg a 500 mg o de 200 mg a 850 mg (1 a 3 veces al día), o de 300 mg a 1000 mg una vez al día o dos veces al día.

Las cantidades de las dosis unitarias del clorhidrato de metformina para su uso en la presente invención pueden ser de 100 mg a 2000 mg o de 250 mg a 2000 mg, preferiblemente de 250 mg a 1000 mg. Las cantidades de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Estas cantidades de la dosis unitaria del clorhidrato de metformina representan las cantidades de dosificación autorizadas comercializables en los EE. UU. para tratar la diabetes de tipo 2. Son cantidades de dosis unitaria más particulares del clorhidrato de metformina para su incorporación en las composiciones farmacéuticas de combinación de dosis fija de la presente invención 500, 850 y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Una dosis del fármaco acompañante pioglitazona es normalmente 1 a 10 mg, 15 mg, 30 mg o 45 mg una vez al día.

Una dosis del fármaco acompañante telmisartán es normalmente de 20 mg a 320 mg, o de 40 mg a 160 mg al día.

Una dosis del fármaco acompañante atorvastatina es normalmente de 1 mg a 40 mg, o de 10 mg a 80 mg una vez al día.

La cantidad del inhibidor de la DPP4 y del fármaco acompañante en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención corresponde a los márgenes de dosificación respectivos tal y como se dieron a conocer anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, una composición farmacéutica comprende 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina en una cantidad de 0,5 mg a 10 mg (en particular 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) y de clorhidrato de metformina en una cantidad de 250 mg a 1000 mg (en particular 250, 500, 625, 750, 850 o 1000 mg).

Realizaciones específicas de cantidades de dosificación de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y el clorhidrato de metformina en las combinaciones en dosis fijas de la presente invención son las siguientes:

- (1) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y 500 mg de clorhidrato de metformina;
- (2) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y 850 mg de clorhidrato de metformina;

(3) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Las combinaciones en dosis fijas particulares de BI 1356 y metformina de la presente invención se pueden administrar una o dos veces al día al paciente, en particular dos veces al día.

En un aspecto preferido de la presente invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (especialmente una forma farmacéutica sólida oral, en particular un comprimido) que comprende o que se obtiene entre un inhibidor de la DPP4 seleccionado del grupo que consiste en

10 la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, vildagliptina, saxagliptina y alogliptina.

clorhidrato de metformina,

L-arginina,

y uno o más excipientes farmacéuticos, tales como, por ejemplo, los descritos en la

15 presente memoria.

Un inhibidor de la DPP4 particularmente preferente a recalcar dentro del alcance de la presente invención es la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (también conocida como BI 1356).

20 En particular, se ha encontrado que L-arginina es eficaz como estabilizante para las CDF de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina con clorhidrato de metformina. Incluso después de 6 meses de almacenamiento en condiciones aceleradas, la L-arginina es capaz de suprimir la degradación de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina con

25 eficacia. El efecto parece depender de la concentración. Por lo tanto, la L-arginina actuaría como estabilizante y tamponante en la formulación.

En un aspecto más preferente de la presente invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (especialmente una forma farmacéutica sólida oral, en particular un comprimido) que comprende o está hecha de

30 la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (BI 1356),

clorhidrato de metformina,

35 L-arginina,

y uno o más excipientes farmacéuticos, tales como, por ejemplo, los descritos en la presente memoria.

- Composiciones farmacéuticas típicas según la presente invención comprenden o están hechas comprendiendo la combinación de una cualquiera de las cantidades siguientes (1), (2) o (3) de los ingredientes activos y de la L-arginina:
- 5 (1) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de clorhidrato de metformina, y de 1,0 mg a 12,5 mg de L-arginina (específicamente, 1,0 mg, 2,5 mg o 12,5 mg de L-arginina);
 - 10 (2) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de clorhidrato de metformina, y de 1,0 mg a 21,2 mg de L-arginina (específicamente, 1,0 mg, 2,5 mg o 21,2 mg de L-arginina);
 - (3) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de clorhidrato de metformina, y de 1,0 mg a 25,0 mg de L-arginina (específicamente, 1,0 mg, 2,5 mg o 25 mg de L-arginina).

En un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención da a conocer métodos de fabricación de las composiciones, formulaciones, preparaciones o formas farmacéuticas de esta invención, tal como por ejemplo al utilizar los métodos conocidos por el experto en la técnica y/o de una manera descrita en la presente memoria, por ejemplo se pueden obtener mediante procedimientos que comprenden la utilización (por ejemplo mezclar, combinar, preparar y/o componer) de los componentes y/o ingredientes, o mezclas previas de los mismos, mencionados arriba en el texto y a continuación, así como la presente invención da a conocer además composiciones, formulaciones, preparaciones y formas farmacéuticas obtenibles mediante estos métodos o procedimientos y/o obtenibles a partir de los componentes, ingredientes, mezclas previas y/o mezclas mencionadas antes y a continuación en el texto.

En un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica, formulación, preparación o forma farmacéutica de esta invención que está sustancialmente libre de impurezas y/o productos de degradación, o que los comprende sólo de forma marginal; esto quiere decir, por ejemplo, que la composición, formulación, preparación o forma farmacéutica incluye aproximadamente <5%, o aproximadamente <4%, o

100

aproximadamente <3%, o menos de aproximadamente el 2%, preferiblemente menos de aproximadamente el 1%, más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,2%, de alguna impureza determinada o total, o producto(s) de degradación, por peso total, tal como por ejemplo derivados N-acetilados o N-carbamoilados de la base libre de tipo inhibidor de la DPP4. El contenido y/o degradación se puede determinar mediante métodos analíticos bien conocidos, por ejemplo mediante métodos de HPLC.

En este contexto, en un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención da a conocer derivados de un inhibidor de la DPP4 que tienen un grupo amino, en particular un grupo amino primario libre, tal y como se menciona en la presente memoria, siendo dichos derivados obtenibles por la acetilación del grupo amino (por ejemplo para producir el grupo -NHC(O)CH₃) o por carbamoilación del grupo amino (por ejemplo para producir el grupo -NHC(O)NH₂).

Formas farmacéuticas de las formulaciones de CDF de la presente invención:

Otro propósito de la presente invención es desarrollar las formulaciones de CDF de la presente invención en un comprimido de tamaño razonable, con buenas propiedades (por ejemplo, estabilidad, dureza, friabilidad, desintegración, uniformidad del contenido y similares) y, en una realización preferida, sin alterar los perfiles de disolución originales de cada componente del comprimido en caso de desear una prueba de bioequivalencia con un riesgo de fracaso minimizado.

El diseño de la forma farmacéutica es un asunto importante no sólo para optimizar el tamaño del comprimido y los perfiles de disolución, sino también para disminuir al mínimo la cantidad de estabilizante, porque el cambio de pH al disolver el tamponante puede afectar los perfiles de disolución del inhibidor de la DPP4 o de un fármaco acompañante. La selección de la forma farmacéutica depende de la cantidad de la dosis de los ingredientes activos utilizados y sus características fisicoquímicas y de estado sólido.

Un método convencional (es decir, separación física) puede no resultar útil para la estabilización de determinados inhibidores de la DPP4 de la presente invención. Hay que añadir un tamponante como la L-arginina en la formulación para suprimir la degradación; sin embargo, puede ser necesario disminuir al mínimo la cantidad de L-arginina porque sus características alcalinas tienen un impacto

101

negativo sobre los perfiles de disolución o la estabilidad del inhibidor de la DPP4 o un fármaco acompañante.

Por lo tanto, se ha encontrado que formas farmacéuticas adecuadas para las formulaciones de CDF de la presente invención son comprimidos con cubierta
5 pelicular (se recubre con la película para cargar de fármaco, tal como particularmente cargar el fármaco inhibidor de la DPP4 mediante el recubrimiento pelicular de los núcleos de comprimidos que contienen el fármaco acompañante), comprimidos con una capa, comprimidos con dos capas, comprimidos con tres
10 capas y comprimidos recubiertos por compresión (por ejemplo, comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey cuyo núcleo contiene el inhibidor de la DPP4), cuyas formas farmacéuticas son buenas medidas para conseguir el objetivo en consideración de los deseados perfiles farmacéuticos y características del inhibidor de la DPP4 y el fármaco acompañante utilizados.

Se ha encontrado que dichas formas farmacéuticas son aplicables a las
15 formulaciones de CDF bien manteniendo los perfiles de disolución originales de cada componente del comprimido o bien ajustando los perfiles a los niveles deseados, por ejemplo, al incluir las características de liberación prolongada y un comprimido de tamaño razonable.

Un comprimido con una capa típico de la presente invención comprende un
20 inhibidor de la DPP4, clorhidrato de metformina, L-arginina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno más aglutinantes (tales como, por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio).

25 En una realización preferente de la presente invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida, preferiblemente un comprimido, en particular un comprimido con una capa que comprende o está hecho de

1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-
30 xantina (también conocido como BI 1356, por ejemplo en una cantidad de 2,5 mg), metformina (en particular clorhidrato de metformina, por ejemplo en una cantidad de 500 mg, 850 mg ó 1000 mg),
L-arginina,
y uno o más excipientes farmacéuticos, en particular una o más sustancias de
35 relleno (por ejemplo, almidón de maíz), uno o más aglutinantes (por ejemplo,

102

5 copovidona), uno o más deslizantes (por ejemplo sílice anhidro coloidal) y/o uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) así como, opcionalmente, una recubierta pelicular por ejemplo que comprende uno o más agentes de recubrimiento pelicular (por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (por ejemplo, polietilenglicol), uno o más pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y/u óxido de hierro amarillo) y/o uno o más deslizantes (por ejemplo, talco).

10 Un método para fabricar un comprimido de esta invención comprende hacer tabletas (por ejemplo, comprimir) de una o más preparaciones en forma de gránulos. Los gránulos de la preparación final (o preparaciones finales) según esta invención se pueden preparar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, granulación húmeda de gran cizalla o granulación en lecho fluido). Los gránulos de acuerdo con esta invención, así como los detalles de los procedimientos de granulación (que incluyen sus diferentes etapas) para la
15 preparación de gránulos de esta invención se describen mediante ejemplo en los próximos ejemplos.

Un procedimiento ilustrativo de granulación para la preparación de gránulos comprende la composición de una sola capa que comprende:

20 i.) combinar (por ejemplo, disolver o dispersar) L-arginina, un aglutinante (por ejemplo copovidona) y, opcionalmente, el inhibidor de la DPP4 (por ejemplo BI 1356) en un disolvente o mezcla de disolventes, tal como agua purificada, a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación;

25 ii.) preparar clorhidrato de metformina, una sustancia de relleno (por ejemplo almidón de maíz) y, opcionalmente, el inhibidor de la DPP4 (por ejemplo BI 1356) en un mezclador adecuado (por ejemplo, un granulador de lecho fluido) para producir una mezcla previa;

30 en la que el inhibidor de la DPP4 (por ejemplo BI 1356) puede incluirse tanto en el líquido de granulación obtenido en i.) como en la mezcla previa obtenida en ii.), preferiblemente el BI 1356 se dispersa en el líquido de granulación y está ausente en la mezcla previa;

35 iii.) rociar el líquido de granulación en la mezcla previa y granular la mezcla, por ejemplo en un granulador de lecho fluido, preferiblemente en condiciones anhidras;

iv.) secar el granulado, por ejemplo a una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 70°C, hasta que se obtenga un valor de secado deseado en el margen del 1% al 2%;

103

- v.) dispersar los grumos del granulado secado, por ejemplo al tamizar a través de una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm;
- vi.) mezclar el granulado secado y preferiblemente el deslizante tamizado (por ejemplo, sílice anhidro coloidal) en un mezclador adecuado;
- 5 vii.) añadir preferiblemente el lubricante tamizado (por ejemplo, estearato de magnesio) al granulado para la preparación final en el mezclador de caída libre.

Preferiblemente, un comprimido con una capa según la presente invención comprende o se puede obtener a partir de una mezcla que comprende alguna de las cantidades siguientes (1), (2) o (3) de los ingredientes activos y L-arginina:

- 10 (1) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de clorhidrato de metformina y 12,5 mg de L-arginina;
- (2) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de clorhidrato de metformina y 21,2
- 15 mg de L-arginina;
- (3) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de clorhidrato de metformina y 25 mg de L-arginina.

- Un comprimido con dos capas típico de la presente invención comprende
- 20 una porción del inhibidor de la DPP4 que comprende un inhibidor de la DPP4, L-arginina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, D-manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz), uno o más aglutinantes (tales como, por ejemplo, copovidona) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio),

- 25 y
- una porción de clorhidrato de metformina que comprende clorhidrato de metformina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno más aglutinantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales
- 30 como estearato de magnesio).

Preferiblemente, un comprimido de dos capas de acuerdo con la presente invención comprende o se puede obtener a partir de una mezcla que comprende alguna de las cantidades siguientes (1), (2) o (3) de los ingredientes activos y L-arginina:

104

- (1) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de clorhidrato de metformina y 2,5 mg de L-arginina;
- (2) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de clorhidrato de metformina y 2,5 mg de L-arginina;
- (3) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de clorhidrato de metformina y 2,5 mg de L-arginina.
- 10 Un comprimido recubierto por compresión (comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey) de la presente invención comprende una porción central con el inhibidor de la DPP4 que comprende un inhibidor de la DPP4, L-arginina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, D-manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz), uno o más aglutinantes (tales como, por ejemplo, copovidona) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio),
- 15 y una porción de clorhidrato de metformina que comprende clorhidrato de metformina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno
- 20 más aglutinantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio).
- Preferiblemente, un comprimido recubierto por compresión (comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey) de acuerdo con la presente invención
- 25 comprende o se puede obtener a partir de una mezcla que comprende alguna de las cantidades siguientes (1), (2) o (3) de los ingredientes activos y de L-arginina:
- (1) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de clorhidrato de metformina y 1,0 mg de L-arginina;
- 30 (2) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de clorhidrato de metformina y 1,0 mg de L-arginina;
- (3) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de clorhidrato de metformina y 1,0
- 35 mg de L-arginina.

105

Un comprimido con cubierta pelicular típico (carga el fármaco, el inhibidor de la DPP4 recubre el comprimido de clorhidrato de metformina, por ejemplo la deposición de la capa de fármaco mediante recubrimiento peliculado para la carga del fármaco) de la presente invención comprende

- 5 una porción central con clorhidrato de metformina que comprende clorhidrato de metformina, una o más sustancias de relleno (tales como, por ejemplo, almidón de maíz), uno más aglutinantes (tales como por ejemplo, copovidona), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, sílice anhidro coloidal) y uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio),
- 10 en el que dicha porción central está recubierta para sellar con una cubierta pelicular que comprende uno o más agentes de cubierta pelicular (tales como, por ejemplo, hipromelosa), uno o más plastificantes (tales como, por ejemplo, propilenglicol), uno o más pigmentos (tales como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y/o óxido de hierro amarillo) y uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo,
- 15 talco);

y

una capa del inhibidor de la DPP4 que comprende un inhibidor de la DPP4, L-arginina, uno o más agentes de cubierta pelicular (tales como, por ejemplo, hipromelosa) y uno o más plastificantes (tales como, por ejemplo, propilenglicol).

- 20 Preferiblemente, un comprimido con cubierta pelicular (carga el fármaco del inhibidor de la DPP4) de acuerdo con la presente invención comprende o se puede obtener a partir de una mezcla que comprende alguna de las cantidades siguientes (1), (2) o (3) de los ingredientes activos y de L-arginina:

- (1) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de clorhidrato de metformina y 2,5
- 25 mg de L-arginina;

- (2) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de clorhidrato de metformina y 2,5 mg de L-arginina;

- (3) 2,5 mg de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de clorhidrato de metformina y 2,5
- 30 mg de L-arginina.

- Preferiblemente, estos comprimidos antes mencionados (comprimidos con una o dos capas, recubiertos por compresión y recubiertos con el fármaco) además
- 35 se sobrerrecubren con una cubierta pelicular final, que comprende un agente de

106

cubierta pelicular (tal como, por ejemplo, hipromelosa), un plastificante (tal como, por ejemplo, propilenglicol), pigmentos (tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y/o óxido de hierro amarillo) y un deslizante (tal como, por ejemplo, talco). Normalmente, esta película adicional de sobrerrecubrimiento puede
5 representar del 1 a 4%, preferiblemente del 1 al 2%, de la masa total de la composición.

Las siguientes formas farmacéuticas de la invención se pueden aplicar a la formulación de CDF de la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (BI 1356) y el clorhidrato de
10 metformina sobre la base de las características de las sustancias farmacéuticas y de los requisitos de los perfiles farmacéuticos deseados:

a) Comprimidos con una capa

Los comprimidos con una capa con L-arginina muestran resultados de
15 estabilidad satisfactorios, buenas propiedades de disolución y una buena uniformidad en el contenido (UC). Los comprimidos con una capa se pueden fabricar mediante las tecnologías convencionales (incluida la granulación en lecho fluido para el inhibidor de la DPP4 y el clorhidrato de metformina, por ejemplo, que comprende añadir el inhibidor de la DPP4 como polvo o como una suspensión
20 acuosa en el líquido de granulación al granulador con lecho fluido).

b) Comprimidos con dos capas

Los comprimidos con dos capas con L-arginina muestran resultados de
estabilidad prometedores, buenas propiedades de disolución y una buena UC. Se
25 pueden fabricar los comprimidos con dos capas mediante tecnologías convencionales para comprimidos con dos capas (por ejemplo, tableteadora rotatoria de dos capas).

c) Comprimidos recubiertos por compresión

30 Los comprimidos recubiertos por compresión (comprimidos en comprimidos y comprimidos en ojo de buey recubiertos por compresión avanzada) muestran una prometedora estabilidad, buena UC y disolución. Los comprimidos recubiertos por compresión se pueden fabricar mediante la tecnología de recubrimiento por compresión convencional, tal como una tableteadora de Kilian, para obtener
35 comprimidos en comprimidos u otro revestidor por compresión convencional para

10

obtener comprimidos en ojo de buey. Una ventaja de esta estrategia es que resulta fácil disminuir al mínimo la cantidad de L-arginina en la formulación y controlar el ensayo y la UC de la porción del inhibidor de la DPP4 (muy poca cantidad de carga del fármaco; 2,5 mg/comprimido donde las cantidades de dosis del clorhidrato de metformina son 500, 850 y 1000 mg/comprimido. Otra ventaja es que la porción del inhibidor de la DPP4 y la porción de clorhidrato de metformina se pueden diseñar con flexibilidad para disminuir al mínimo el tamaño del comprimido. Un comprimido recubierto por compresión modificado que se denomina «comprimido en ojo de buey» puede ser una dosis potencialmente universal para los comprimidos con dos capas así como otra CDF. El comprimido en ojo de buey se puede fabricar en un revestidor por compresión de una etapa sin que sea necesario separar la formación del núcleo (como en la compresión en dos capas).

Se debe destacar que dentro del significado de la presente invención el experto en la técnica es consciente de lo que se quiere decir con la frase «comprimido en ojo de buey» utilizado aquí. Tal como sabe el experto en la técnica, este comprimido (también citado como un comprimido de inclusión o un comprimido punteado) se compone de un revestimiento externo y un núcleo interno y en el que, en vez de que la zona del núcleo interior esté completamente rodeada por la capa externa, queda expuesta una superficie de la zona correspondiente a la zona del núcleo interno.

d) Comprimidos con cubierta pelicular (deposición de una capa de fármaco mediante recubrimiento pelicular para la carga del fármaco)

El recubrimiento de la sustancia farmacéutica de inhibidor de la DPP4 sobre los comprimidos del clorhidrato de metformina muestra unos resultados de disolución aceptables y unos datos de estabilidad prometedores. Hay que añadir L-arginina en la cubierta pelicular para que sea estable. La ventaja de esta estrategia es que resulta posible integrar la porción del inhibidor de la DPP4 en una porción del fármaco acompañante tal cual, incluso si la forma farmacéutica es una formulación de liberación modificada/controlada. Dentro del procedimiento de recubrimiento pelicular,, es necesario determinar el criterio de valoración del recubrimiento mediante análisis.

El método para depositar una capa del inhibidor de la DPP4 mediante recubrimiento pelicular tal y como se describe en la presente memoria (incluidas las etapas de recubrimiento de sellado, carga del fármaco y, opcionalmente,

sobrerrecubrimiento) se pueden aplicar a cualquier tipo de núcleos o comprimidos que pueden comprender un ingrediente activo (por ejemplo, un fármaco acompañante tal y como se menciona en la presente memoria), por ejemplo núcleos o comprimidos de metformina, tales como por ejemplo comprimidos de metformina de liberación inmediata, comprimidos de metformina de liberación continua, comprimidos de metformina de liberación extendida, comprimidos de metformina de liberación modificada, comprimidos de metformina de liberación controlada o comprimidos de metformina de liberación retardada. Por lo tanto, la presente invención se refiere adicionalmente a un comprimido que comprende una capa de recubrimiento pelliculado que comprende el inhibidor de la DPP4, un agente formador de películas (por ejemplo hipromelosa), un plastificante (por ejemplo, propilenglicol) y L-arginina, o que se puede obtener al comprender el uso de tal método de deposición en capa del inhibidor de la DPP4 mediante recubrimiento pelliculado tal y como se describe en la presente memoria. La presente invención también se refiere a un comprimido de CDF que comprende un núcleo de comprimido de metformina de liberación extendida o inmediata, un recubrimiento de sellado, una capa de recubrimiento pelliculado que comprende el inhibidor de la DPP4 y, opcionalmente, un sobrerrecubrimiento; por ejemplo, cada uno como se describe en la presente memoria, así como a tal comprimido de CDF fabricado por un procedimiento que comprende las siguientes etapas de recubrir un núcleo de un comprimido de metformina para sellarlo, depositando una capa del inhibidor de la DPP4 mediante recubrimiento pelliculado y, opcionalmente, sobrerrecubriendo, por ejemplo cada etapa tal como se describe en la presente memoria.

Formas farmacéuticas de liberación inmediata de esta invención tienen preferiblemente propiedades de disolución de tal manera que después de 45 minutos para cada uno de los ingredientes activos, se disuelve al menos el 75%, incluso más preferiblemente al menos el 90% en peso del ingrediente activo correspondiente. En una realización particular, después de 30 minutos para cada uno de los ingredientes activos, especialmente el comprimido con una capa de acuerdo con esta invención (que incluye el núcleo del comprimido y un comprimido con cubierta pelicular) se disuelve al menos el 70-75% (preferiblemente al menos el 80%) en peso del ingrediente activo correspondiente. En otra realización, después de 15 minutos para cada uno de los ingredientes activos, especialmente el comprimido con una capa de acuerdo con esta invención (que incluye el núcleo del comprimido y un comprimido con cubierta pelicular) se disuelve al menos el 55-60%

en peso del ingrediente activo correspondiente. Las propiedades de disolución se pueden determinar en ensayos de disolución estándares, por ejemplo de acuerdo con las farmacopeas estándares [por ejemplo usando un método de pala con una velocidad de agitación de 50 rpm, ácido clorhídrico a 0,1 M como medio de disolución y una temperatura de 37°C, y análisis de las muestras por HPLC (BI 1356) y UV (metformina)].

En las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención, el BI 1356, por ejemplo una forma cristalina del mismo, preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (preferiblemente en volumen) del tal manera que al menos el 90% del ingrediente activo farmacéutico correspondiente tiene un tamaño de partícula inferior a 200 μm , esto es $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$. Más preferiblemente, la distribución del tamaño de partícula es tal que $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$. Adicionalmente, la distribución del tamaño de partícula es preferiblemente tal que $X_{90} > 0,1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$. Por lo tanto, las distribuciones de tamaño de partícula preferentes son de tal manera que $0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 200 \mu\text{m}$, particularmente $0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$. Un ejemplo preferido de distribución de tamaño de partícula de BI 1356 es de tal forma que $X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ o $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$. Se puede encontrar que una composición farmacéutica que comprende BI 1356 con una distribución de tamaño de partícula como los indicados anteriormente muestra las propiedades deseadas (por ejemplo, en relación con la disolución, uniformidad del contenido, producción y similares). Las propiedades del tamaño de partícula indicado se determinan por el método de difracción láser, en particular la dispersión de luz láser con ángulo bajo, esto es, difracción Fraunhofer. Alternativamente, las propiedades del tamaño de partícula también se pueden determinar mediante microscopia (por ejemplo, microscopia electrónica o microscopia electrónica de barrido). Los resultados del tamaño de partícula determinados por diferentes técnicas se pueden correlacionar entre sí.

30

Formulación optimizada de la porción del clorhidrato de metformina:

Otro propósito de la presente invención es dar a conocer formulaciones mejoradas de la porción del clorhidrato de metformina de las composiciones farmacéuticas según la presente invención.

35

110

Para la parte del HCl de metformina, es ventajoso conseguir una elevada carga del fármaco como requisito para que el comprimido tenga un tamaño pequeño y razonable.

5 Por lo tanto, se ha encontrado que la carga de fármaco del clorhidrato de metformina y la compactibilidad (perfil de fuerza de compresión-resistencia a la compresión) de los comprimidos de la presente invención se puede mejorar mediante el tratamiento de la superficie del clorhidrato de metformina con un polímero hidrosoluble, en particular copolividona.

10 Se pueden probar varios polímeros hidrosolubles, incluidos alcohol de polivinilo (PVA), hipromelosa (HPMC), hidroxipropil-celulosa (HPC), metil-celulosa (MC), povidona (PVP) y copolividona, para mejorar la compatibilidad (perfil de fuerza de compresión-resistencia a la compresión). Como resultado, el PVA muestra el mejor efecto en términos de compatibilidad, pero la manufacturabilidad puede ser mala debido a un problema de adherencia durante la granulación en
15 lecho fluido. Además, el PVA no se pudo seleccionar finalmente debido a su impacto negativo sobre la estabilidad de determinados inhibidores de la DPP4 de la presente invención.

Los estudios de optimización de la formulación han identificado una composición con una carga de fármaco por encima del 84% del clorhidrato de metformina y han mejorado la resistencia al aplastamiento mediante el tratamiento
20 de la superficie de clorhidrato de metformina con el polímero hidrosoluble copolividona.

Por lo tanto, finalmente, se seleccionó la copolividona y se puede mejorar la cantidad, lo que da lugar ventajosamente a formulaciones estables y a que la
25 viscosidad de la solución de granulación sea suficientemente baja para preparar la solución acuosa y atomizarla mediante un granulador con lecho fluido.

En una adición opcional, se ha encontrado que el calentamiento/secado de la sustancia farmacéutica HCl de metformina es eficaz para mejorar la estabilidad de determinados inhibidores de la DPP4 de la presente invención en combinación con
30 el HCl de metformina. Se necesita dirigir el pretratamiento para el HCl de metformina antes de empezar la granulación con el inhibidor de la DPP4. El calentamiento/secado a 80°C con un granulador con lecho fluido puede ayudar a reducir una cantidad excesiva de impurezas volátiles (que pueden ser urea) en el HCl de metformina.

(11)

El alcance de la presente invención no está limitado por las realizaciones específicas descritas en este documento. Diversas modificaciones de la invención además de las descritas en este documento, pueden ser evidentes a los expertos en la técnica a partir de la presente descripción. Se pretende que dichas

5 modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las solicitudes de patente citadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Otras realizaciones, características y ventajas de la presente invención pueden resultar evidentes a partir de los ejemplos que siguen. Los siguientes

10 ejemplos sirven para ilustrar, a modo de ejemplo, los principios de la invención, sin restringirla.

Ejemplos

1. Comprimido con una capa

5 La composición de los comprimidos con una capa para un inhibidor de la DPP4 de la presente invención (BI 1356) + CDF de HCl de metformina (comprimidos con cubierta pelicular) se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Composición de los comprimidos con una capa de CDF de BI 1356 + clorhidrato de metformina

Ingrediente	Cantidad de la dosis (BI 1356 / HCl de metformina), mg					
	2,5 / 500		2,5 / 850		2,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
BI 1356	2,50	0,42	2,50	0,25	2,50	0,21
Clorhidrato de metformina	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
L-Arginina	12,50	2,12	21,20	2,12	25,00	2,12
Almidón de maíz	20,00	3,39	33,10	3,31	42,50	3,60
Copovidona	47,50	8,05	80,50	8,05	95,00	8,05
Sílice anhidro coloidal	2,50	0,42	4,20	0,42	5,00	0,42
Estearato de magnesio	5,00	0,85	8,50	0,85	10,00	0,85
Agua purificada**	186**		315**		372**	
Masa total (núcleo del comprimido)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Hipromelosa (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,88	18,50	2,96	18,50	4,455	18,50
Dióxido de titanio	2,40	25,00	4,00	25,00	3,60	25,00
Óxido de hierro amarillo	0,12	1,25	0,20	1,25		
Óxido de hierro rojo		0,25	0,04	0,25	0,045	1,25
Agua purificada**	88**		117**		132**	
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa total (comprimido recubierto)	602,00		1016,00		1198,00	

** Eliminado durante la elaboración, no aparece en el producto final

Procedimiento de fabricación (comprimidos con una capa):

Los comprimidos con una capa de CDF de inhibidor de la DPP4 de la presente invención (por ejemplo, BI 1356) + clorhidrato de metformina se pueden producir mediante un procedimiento de granulación en lecho fluido y un procedimiento de tableteo convencional con una prensa rotatoria.

- 5 Opcionalmente, el HCl de metformina y el almidón de maíz se pretratan mediante calentamiento en una cámara del granulador con lecho fluido para retirar el exceso de ácido clorhídrico y/o los productos de impureza antes de mezclar con el ingrediente activo inhibidor de la DPP4. Después del pretratamiento opcional del HCl de metformina y el almidón de maíz, o bien se añade el inhibidor de la DPP4
- 10 como un polvo y se mezcla previamente antes de realizar la granulación en lecho fluido mediante atomización de «líquido de granulación» compuesto de copolividona (Kollidon VA64), L-arginina y agua purificada, o bien se dispersa directamente en el «líquido de granulación». Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con
- 15 sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante. Se comprime la mezcla final en comprimidos mediante una prensa de comprimidos rotatoria convencional.

- Los núcleos de los comprimidos se pueden recubrir con una película mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa
- 20 como agente formador de películas, propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos de óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y/o dióxido de titanio.

- Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación de los
- 25 comprimidos con una capa:

- a) Se tamiza el HCl de metformina y el almidón de maíz utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes de dispensarlos.
- b) Se disuelven la L-arginina, el BI 1356 y finalmente la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con un mezclador de hélice para producir el
- 30 «líquido de granulación».
- c) Se succionan el HCl de metformina y el almidón de maíz en una cámara de un granulador con lecho fluido adecuado y se calienta previamente hasta que la temperatura del producto alcance unos 36°C.

- d) Inmediatamente después de alcanzar la temperatura deseada del producto, el «líquido de granulación» se pulveriza en la mezcla para granularlo en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante con un aire de entrada a una temperatura de unos 70°C hasta que se alcanza el valor del LDD deseado (a saber, 1-2%).
- 5 f) El granulado se tamiza utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con un mezclador adecuado. Se debe tamizar previamente el Aerosil 200 con una pequeña porción del granulado tamizado a través de una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- 10 h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,8 mm y se añade al granulado. Posteriormente se produce la «mezcla final» mediante el mezclado final en el mezclador.
- 15 i) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.
- j) Se dispersan dióxido de titanio, propilenglicol y óxido de hierro (amarillo, o amarillo y rojo) en agua purificada con un homomezclador de gran cizalla. Se añade entonces la hipromelosa y el talco y se dispersan con un homomezclador de gran cizalla y un mezclador de hélice a temperatura ambiente para producir la «suspensión de recubrimiento».
- 20 k) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «suspensión de recubrimiento» hasta el aumento de peso deseado para producir los «comprimidos con cubierta pelicular». Se debe agitar la «suspensión de recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).
- 25

Descripción más específica que narra un procedimiento alternativo de fabricación de los comprimidos con una capa:

- 30 a) Se tamiza el HCl de metformina utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- b) Se disuelven la L-arginina y la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con un mezclador de hélice para producir el «líquido de granulación».

115

- c) Se calienta el HCl de metformina y el almidón de maíz en una cámara del granulador con lecho fluido a 70°C-80°C durante más de 15 minutos hasta que la temperatura del producto alcanza los 60°C.
- d) Se añade BI 1356 en el contenedor, luego se mezcla con el clorhidrato de metformina y el almidón de maíz en el granulador con lecho fluido.
- e) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- f) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber, 1-2%) en el caso de que el LDD sea de más del 2%.
- g) El granulado se tamiza utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- h) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con un mezclador adecuado. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- i) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente se produce la «mezcla final» mediante el mezclado final en el mezclador.
- j) Se comprime la «mezcla final» en comprimidos con una prensa rotatoria.
- k) Se disuelven la hipromelosa y el propilenglicol en agua purificada con un mezclador de hélice. Se dispersa talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, o amarillo y rojo) en agua purificada con un homomezclador. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa, luego se mezcla con un mezclador de hélice a temperatura ambiente para producir la «suspensión de recubrimiento».
- l) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «suspensión de recubrimiento» hasta el aumento de peso deseado para producir los «comprimidos con cubierta pelicular». Se debe agitar la «suspensión de recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

2. Comprimido con dos capas

La composición de los comprimidos con dos capas para una CDF de inhibidor de la DPP4 de la presente invención (BI 1356) + clorhidrato de metformina (comprimidos con cubierta pelicular) se muestra en la tabla 2.

116

Tabla 2: Composición de los comprimidos con dos capas con CDF de BI 1356 + clorhidrato de metformina

Ingrediente	Cantidad de dosis (BI 1356 / HCl de metformina), mg					
	2,5 / 500		2,5 / 850		2,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
	(450)	(100)	(450)	(100)	(450)	(100)
Porción de BI 1356:						
BI 1356	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
L-Arginina	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
D-Manitol	334,75	74,39	334,75	74,39	334,75	74,39
Almidón pregelatinizado	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Almidón de maíz	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Copovidona	13,50	3,00	13,50	3,00	13,50	3,00
Estearato de magnesio	6,75	1,50	6,75	1,50	6,75	1,50
Porción de HCl de metformina:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Clorhidrato de metformina	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72
Almidón de maíz	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Copovidona	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Sílice anhidro coloidal	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Estearato de magnesio	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
Masa total (núcleo del comprimido)	1020	100,00	1419	100,00	1590	100,00
Hipromelosa (5 mPa*s)	8,00	50,00	9,50	50,00	11,00	50,00
Propilenglicol	0,80	5,00	0,95	5,00	1,10	5,00
Talco	2,96	18,50	3,515	18,50	4,07	18,50
Dióxido de titanio	4,00	25,00	4,75	25,00	5,50	25,00
Óxido de hierro amarillo	0,20	1,25	0,2375	1,25	0,275	1,25
Óxido de hierro rojo	0,04	0,25	0,0475	0,25	0,055	0,25
Masa total (cubierta pelicular)	16,00	100,00	19,00	100,00	22,00	100,00
Masa total (comprimido recubierto)	1036	100,00	1438	100,00	1612	100,00

Procedimiento de fabricación (comprimidos con dos capas):

117

Los comprimidos con dos capas con CDF de inhibidor de la DPP4 de la presente invención (por ejemplo, BI 13569) + HCl de metformina se producen mediante un procedimiento de granulación húmeda de gran cizalla (para el granulado del inhibidor de la DPP4), un procedimiento de granulación en lecho fluido (para el granulado del HCl de metformina) y el procedimiento de tableteado de las dos capas con una prensa rotatoria multicapas.

Granulado de inhibidor de la DPP4: Al utilizar un granulador de gran cizalla, se mezcla previamente el ingrediente activo del inhibidor de la DPP4 con los diluyentes D-manitol y almidón pregelatinizado. Se humedece la mezcla con líquido de granulación, que contiene agua purificada y copovidona como algutinante. Después de mezclarlo, secarlo y tamizarlo, se mezcla el granulado secado con estearato de magnesio como lubricante.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el granulado de BI 1356:

- a. La copovidona y la L-arginina se disuelven en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación.
- b. Se mezclan BI 1356, manitol y almidón pregelatinizado en un mezclador adecuado, para producir la premezcla.
- c. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente.
- d. Se tamiza el granulado húmedo a través de una criba adecuada.
- e. Se seca el granulado a unos 50°C (máximo 60°C) en un secador adecuado hasta que se obtiene el valor de pérdida deseado por secado.
- f. Se tamiza el granulado secado a través de una criba con un tamaño de malla de 1,0 mm.
- g. El estearato de magnesio se pasa por una criba de 1,0 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la «mezcla final A» mediante un mezclado final en el mezclador adecuado.

Granulado de HCl de metformina: Se tratan previamente el HCl de metformina y el almidón de maíz calentándolos en una cámara del granulador con lecho fluido para retirar el exceso de ácido clorhídrico y/o las impurezas. Después del pretratamiento del HCl de metformina y del almidón de maíz, se lleva a cabo la

granulación en lecho fluido mediante la atomización del «líquido de granulación» compuesto de copolividona (Kollidon VA64) y agua purificada. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el granulado de HCl de metformina:

- a) Se tamiza el HCl de metformina mediante una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- b) Se disuelve la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con un mezclador de hélice para producir el «líquido de granulación»
- c) Se calienta el HCl de metformina y el almidón de maíz en una cámara de un granulador con lecho fluido a 70°C-80°C durante más de 15 minutos hasta que la temperatura del producto alcanza los 60°C.
- d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber, 1-2%) en el caso de que el LDD sea más del 2%.
- f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con un mezclador adecuado. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de utilizarlo.
- h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la «mezcla final B» mediante el mezclado final en el mezclador.

Se comprimen la «mezcla final A» y la «mezcla final B» en comprimidos con dos capas mediante una prensa rotatoria multicapa. Los núcleos de los comprimidos se pueden revestir con una película mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente formador de películas, propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos de óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y/o dióxido de titanio.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para la cubierta pelicular:

- 5
- 10
- a) Se disuelven la hipromelosa y el propilenglicol en agua purificada con un mezclador de hélice. Se dispersa talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, rojo o amarillo y rojo) en agua purificada con un homomezclador. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa y luego se mezcla con un mezclador de hélice a temperatura ambiente para producir la «suspensión de recubrimiento».
- b) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «suspensión de recubrimiento» hasta el aumento de peso deseado para producir los «comprimidos con cubierta pelicular». Se debe agitar la «suspensión de recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

3. Comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey

La composición del comprimido en comprimido o los comprimidos en ojo de buey para un CDF de inhibidor de la DPP4 de la presente invención (BI 1356) + HCl de metformina (comprimidos con cubierta pelicular) se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Composición del comprimido en comprimido o comprimidos en ojo de buey con CDF de BI 1356 + HCl de metformina

Ingrediente	Cantidad de dosis (BI 1356 / HCl de metformina), mg					
	2,5 / 500		2,5 / 850		2,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
	(45)	(100)	(45)	(100)	(45)	(100)
Porción de BI 1356:						
BI 1356	2,50	5,56	2,50	5,56	2,50	5,56
L-Arginina	1,00	2,22	1,00	2,22	1,00	2,22
D-Manitol	30,475	67,72	30,475	67,72	30,475	67,72
Almidón pregelatinizado	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Almidón de maíz	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Copovidona	1,350	3,00	1,350	3,00	1,35	3,00
Estearato de magnesio	0,675	1,50	0,675	1,50	6,75	1,50
Porción de HCl de metformina:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Clorhidrato de metformina	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72

Almidón de maíz	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Copovidona	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Sílice anhidro coloidal	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Estearato de magnesio	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
Masa total (núcleo del comprimido)	615	100,00	1014	100,00	1185	100,00
Hipromelosa (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Dióxido de titanio	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Óxido de hierro amarillo	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Óxido de hierro rojo	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
Masa total (cubierta pelicular)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Masa total (comprimido recubierto)	627	100,00	1030	100,00	1203	100,00

Procedimiento de fabricación (comprimido en comprimido o comprimido en ojo de buey):

El comprimido en comprimido o los comprimidos en ojo de buey con CDF de
5 inhibidor de la DPP4 de la presente invención (por ejemplo, BI 1356) + HCl de metformina se producen mediante un procedimiento de granulación húmeda de gran cizalla (para el granulado del inhibidor de la DPP4), una prensa rotatoria (para el comprimido con el núcleo de inhibidor de la DPP4), un procedimiento de granulación en lecho fluido (para el granulado del HCl de metformina) y un
10 procedimiento con revestimiento por compresión con un revestidor por compresión.

Comprimido con núcleo de inhibidor de la DPP4: Al utilizar un granulador de gran cizalla, se mezcla previamente el ingrediente activo del inhibidor de la DPP4 con los diluyentes D-manitol y almidón pregelatinizado. Se humedece la mezcla con
15 líquido de granulación, que contiene agua purificada y copovidona como aglutinante. Después de una mezclarlo, secarlo y tamizarlo, se mezcla el granulado secado con estearato de magnesio como lubricante.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para los
20 comprimidos con núcleo de BI 1356:

- a. La copovidona y la L-arginina se disuelven en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación.
- b. BI 1356, manitol y almidón pregelatinizado se mezclan en un mezclador adecuado, para producir la premezcla.
- 5 c. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente.
- d. Se tamiza el granulado húmedo por una criba adecuada.
- e. Se seca el granulado a unos 50°C (máximo 60°C) en un secador adecuado hasta que se obtiene el valor de pérdida deseado por secado.
- 10 f. Se tamiza el granulado seco por una criba con un tamaño de malla de 1,0 mm.
- g. El estearato de magnesio se pasa por una criba de 1,0 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la «mezcla final» mediante un mezclado final en el mezclador adecuado.
- h. Se comprime la «mezcla final» en «**comprimidos con núcleo de BI 1356**» con
15 una prensa rotatoria.

- Granulado de HCl de metformina:** Se tratan previamente el HCl de metformina y el almidón de maíz calentándolos en una cámara del granulador con lecho fluido para retirar el exceso de ácido clorhídrico y/o las impurezas. Después del
- 20 pretratamiento del HCl de metformina y del almidón de maíz, se lleva a cabo la granulación en lecho fluido mediante atomización del «líquido de granulación» compuesto de copolividona (Kollidon VA64) y agua purificada. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) y estearato
- 25 de magnesio como lubricante.

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el granulado de clorhidrato de metformina:

- a) Se tamiza el HCl de metformina utilizando una criba con un tamaño de malla de
30 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- b) Se disuelve copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con un mezclador de hélice para producir el «líquido de granulación»
- c) Se calienta el HCl de metformina y el almidón de maíz en una cámara del granulador con lecho fluido a 70°C-80°C durante más de 15 minutos hasta que la
35 temperatura del producto alcanza los 60°C.

- d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para la granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor de LDD deseado (a saber, 1-2%) en el caso de que el LDD sea más del 2%.
- 5 f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con un mezclador adecuado. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.
- 10 h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce el **«granulado de clorhidrato de metformina»** (mezcla final) mediante el mezclado final en el mezclador.

- Los **«comprimidos con núcleo de inhibidor de la DPP4»** y el **«granulado de HCl de metformina»** se comprimen en un comprimido en comprimido o en comprimidos en ojo de buey mediante un revestidor por compresión. La diferencia entre el comprimido en comprimido y el comprimido en ojo de buey es la posición del comprimido central.
- 15

- Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el comprimido en comprimido:
- 20

- a) Ponga una mitad del granulado de HCl de metformina en una matriz.
- b) Coloque un comprimido con núcleo de BI 1356 sobre la superficie del granulado de HCl de metformina.
- c) Cubra el núcleo del comprimido con la segunda mitad del granulado de HCl de metformina y luego comprima en el comprimido (comprimido en comprimido).
- 25

Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para los comprimidos en ojo de buey:

- a) Ponga el granulado de HCl de metformina en una matriz.
- 30 b) Coloque el comprimido con núcleo de BI 1356 sobre el granulado de HCl de metformina en la matriz y luego comprima en el comprimido (comprimido en ojo de buey).

Los comprimidos se pueden revestir con una película mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente

formador de películas, propilenglicol como plastificante, talco como deslizante y los pigmentos de óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y/o dióxido de titanio.

- 5 Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para la cubierta pelicular:
- a) Se disuelven la hipromelosa y el propilenglicol en agua purificada con un mezclador de hélice. Se dispersa talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, rojo o amarillo y rojo) en agua purificada con un homomezclador. Se añade la suspensión en la disolución de hipromelosa y luego se mezcla con un mezclador de hélice a temperatura ambiente para producir la «suspensión de recubrimiento».
- 10 b) Se recubren los núcleos de los comprimidos con la «suspensión de recubrimiento» hasta aumentar el peso deseado para producir los «comprimidos con cubierta pelicular». Se debe agitar la «suspensión de recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).
- 15

20 **4. Inhibidor de la DPP4: deposición de una capa de fármaco sobre el comprimido de HCl de metformina (recubrimiento pelificado para la carga del fármaco)**

La composición de una CDF de inhibidor de la DPP4 de la presente invención (BI 1356) + HCl de metformina (comprimidos con cubierta pelicular) que se preparan mediante la carga del fármaco mediante recubrimiento pelicular sobre el comprimido de HCl de metformina se muestra en la tabla 4.

25

Tabla 4: Composición del revestimiento de BI 1356 sobre el comprimido de HCl de metformina de una CDF de BI 1356 + HCl de metformina

Ingrediente	Cantidad de dosis (BI 1356 / HCl de metformina), mg					
	2,5 / 500		2,5 / 850		2,5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Porción de HCl de metformina:						
Clorhidrato de metformina	500,0	87,72	850,0	87,72	1000,0	87,72
Almidón de maíz	15,0	2,63	25,5	2,63	30,0	2,63

Copovidona	47,5	8,33	80,57	8,33	95,0	8,33
Sílice anhidro coloidal	2,5	0,44	4,25	0,44	5,0	0,44
Estearato de magnesio	5,0	0,88	8,5	0,88	10,0	0,88
Masa total (núcleo del comprimido)	570	100,00	969	100,00	1140	100,00
Revestimiento sellador (recubrir para sellar):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Hipromelosa (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Dióxido de titanio	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Óxido de hierro amarillo	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Óxido de hierro rojo	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
Capa del fármaco (carga del fármaco):	(25)	(100)	(25)	(100)	(25)	(100)
BI 1356	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
L-Arginina	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
Hipromelosa (5 mPa*s)	18,00	72,00	18,00	72,00	18,00	72,00
Propilenglicol	2,00	8,00	2,00	8,00	2,00	8,00
Sobrerrecubrimiento (sobrerrecubrir):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Hipromelosa (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propilenglicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Dióxido de titanio	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Óxido de hierro amarillo	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Óxido de hierro rojo	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
Masa total (cubierta pelicular)	49	100,00	57	100,00	61	100,00
Masa total (comprimido recubierto)	619	100,00	1026	100,00	1201	100,00

Procedimiento de fabricación (deposición de una capa de inhibidor de la DPP4 mediante recubrimiento pelificado sobre el comprimido de HCl de metformina):

- 5
- La CDF de inhibidor de la DPP4 (por ejemplo, BI 1356) + HCl de metformina con revestimiento del fármaco se produce mediante un procedimiento de granulación en lecho fluido, un procedimiento de tableteo convencional y un procedimiento de

125

recubrimiento con película con tres etapas: revestimiento de sellado, carga del fármaco y sobrerrecubrimiento. Se puede omitir el sobrerrecubrimiento al combinarlo con la carga del fármaco, si la estabilidad resulta aceptable.

- 5 **Comprimidos de HCl de metformina:** Se tratan previamente el HCl de metformina y el almidón de maíz calentándolos en una cámara del granulador con lecho fluido para retirar el exceso de ácido clorhídrico y/o las impurezas. Después del pretratamiento del HCl de metformina y del almidón de maíz, se lleva a cabo la granulación en lecho fluido mediante la atomización del «líquido de granulación»
- 10 compuesto de copolividona (Kollidon VA64) y agua purificada. Después de finalizar la granulación en lecho fluido, se tamiza el granulado con una criba adecuada. El granulado tamizado se mezcla con sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) y estearato de magnesio como lubricante. Se comprime la mezcla final en los comprimidos con una prensa rotatoria convencional.
- 15 Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el granulado de HCl de metformina:
- a) Se tamiza el HCl de metformina mediante una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- 20 b) Se disuelve la copolividona en agua purificada a temperatura ambiente con un mezclador de hélice para producir el «líquido de granulación»
- c) Se calienta el HCl de metformina y el almidón de maíz en una cámara de un granulador con lecho fluido a 70°C-80°C durante más de 15 minutos hasta que la temperatura del producto alcanza los 60°C.
- 25 d) Se atomiza el «líquido de granulación» en la mezcla para granulación en lecho fluido en condiciones anhidras para evitar el bloqueo durante la granulación.
- e) Al final de la atomización, se seca el granulado resultante a 70°C-80°C hasta el valor del LDD deseado (a saber, 1-2%) en el caso de que el LDD sea de más del 2%.
- 30 f) Se tamiza el granulado utilizando una criba con un tamaño de malla de 0,5 a 1,0 mm.
- g) El granulado tamizado y el sílice anhidro coloidal (Aerosil 200) se mezclan con un mezclador adecuado. Se debe tamizar el Aerosil 200 con una criba de 0,5 mm antes de usarlo.

h) El estearato de magnesio se pasa por una criba de 0,5 mm y se añade al granulado. Posteriormente, se produce la «mezcla final» mediante un mezclado final en el mezclador.

5 i) Se comprime la «mezcla final» en los comprimidos con una prensa rotatoria convencional.

Recubrimiento pelicular: Los comprimidos se cubren con película mediante 1) **recubrimiento sellador:** mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente formador de películas, propilenglicol como
10 plastificante, talco como deslizante y/o los pigmentos de óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio, 2) **carga del fármaco:** mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente formador de películas, propilenglicol como plastificante, BI 1356 como sustancia farmacológica y L-arginina como estabilizante, y 3) **sobrerrecubrimiento:** mediante
15 una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente formador de películas, propilenglicol como un plastificante, talco como deslizante y/o los pigmentos de óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio,

20 Descripción más específica que narra el procedimiento de fabricación para el recubrimiento pelicular con una máquina de recubrir:

a) Se disuelven la hipromelosa y el propilenglicol en agua purificada con un mezclador de hélice. Se dispersa talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (amarillo, rojo o amarillo y rojo) en agua purificada con un homomezclador. Se añade la
25 suspensión en la disolución de hipromelosa, luego se mezcla con un mezclador de hélice a temperatura ambiente para producir la «**suspensión de recubrimiento**» para el «revestimiento sellador» y el «sobrerrecubrimiento».

b) Se disuelven hipromelosa, propilenglicol y L-arginina en agua purificada con un mezclador de hélice. Se añade BI 1356 (fármaco activo) a la disolución de
30 hipromelosa, luego se dispersa con un mezclador de hélice a temperatura ambiente para producir la «**suspensión del fármaco**» para la «carga del fármaco».

c) Se recubren los comprimidos de HCl de metformina con la «suspensión de recubrimiento» hasta el aumento de peso deseado para formar el «**revestimiento de sellado**». Se debe agitar la «suspensión de recubrimiento» de nuevo antes de

utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

d) Después del revestimiento de sellado, se aplica la «suspensión del fármaco» a la superficie de los comprimidos de HCl de metformina para formar la «**capa del fármaco**» (carga del fármaco). Se debe agitar la «suspensión del fármaco» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización). Se puede determinar el criterio de valoración del revestimiento mediante tecnología de análisis de procedimiento (TAP) disponible.

e) Después de la carga del fármaco, se aplica la «suspensión de revestimiento» a los comprimidos cargados con el fármaco BI 1356 para formar el «**sobrerrecubrimiento**» y para producir los «comprimidos con cubierta pelicular». Se debe agitar la «suspensión de recubrimiento» de nuevo antes de utilizarla y seguir agitándola lentamente durante el procedimiento de recubrimiento (atomización).

Descripción del producto:

La descripción del producto de comprimidos con una capa de una CDF de BI 1356 + HCl de metformina (núcleo del comprimido y comprimidos con cubierta pelicular) se muestra en la tabla 8 y la tabla 9, respectivamente.

Tabla 8: Descripción del producto de comprimidos con una capa (núcleo del comprimido) de CDF de BI 1356 + HCl de metformina

Productos	Cantidad de dosis (BI 1356 / HCl de metformina), mg		
	2,5 / 500	2,5 / 850	2,5 / 1000
Forma del comprimido	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo	Óvalo, biconvexo
Tamaño del comprimido [mm]	16,2 x 8,5	19,1 x 9,3	21,0 x 9,6
Color	blanco		
Peso	590	1000	1180
Grosor [mm], (media)	Aprox. 5,8	Aprox. 7,3	Aprox. 7,6
Fuerza de compresión [N], (media)	≥ 100, Aprox. 140	≥ 150, Aprox. 190	≥ 150, Aprox. 200
Tiempo de desintegración [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Friabilidad [%]	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5

Tabla 9: Descripción del producto de comprimidos con una capa (recubiertos) de una CDF de BI 1356 + HCl de metformina

Productos	Cantidad de dosis (BI 1356 / HCl de metformina), mg		
	2,5 / 500	2,5 / 850	2,5 / 1000
Color	Amarillo claro	Naranja claro	Rojo claro
Peso	602	1016	1198
Grosor [mm], (media)	Aprox. 5,9	Aprox. 7,4	Aprox. 7,7
Fuerza de compresión [N], (media)	≥ 100, Aprox. 180	≥ 150, Aprox. 240	≥ 150, Aprox. 250
Tiempo de desintegración [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

5 Datos de estabilidad:

Los datos de estabilidad de los comprimidos con una capa de una CDF de BI 1356 + HCl de metformina (núcleo del comprimido) con o sin L-arginina se muestran en las tablas siguientes (al cabo de 2 semanas, 1 mes y 3 meses):

10 Comprimidos de 2,5+500 mg + 12,5 mg de arginina:

Parámetro a comprobar	Inicial	Frasco de cristal a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradación de BI 1356 (%)				
Total	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2

Comprimidos de 2,5+500 mg + 0 mg de arginina:

Parámetro a comprobar	Inicial	Frasco de cristal a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradación de BI 1356 (%)				
Total	< 0,2	1,1	2,9	8,5

Comprimidos de 2,5+1000 mg + 25 mg de arginina:

Parámetro a comprobar	Inicial	Frasco de cristal a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradación de BI 1356 (%)				
Total	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,2

Comprimidos de 2,5+1000 mg + 0 mg de arginina:

Parámetro a comprobar	Inicial	Frasco de cristal a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradación de BI 1356 (%)				
Total	< 0,2	1,9	4,7	13,6

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende o está hecha de un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante y uno o más excipientes farmacéuticos y un
5 agente nucleófilo y/o básico para estabilizar dicho inhibidor de la DPP4 frente a la degradación.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante, uno o más
10 excipientes farmacéuticos y una sustancia tamponante para estabilizar dicho inhibidor de la DPP4 frente a la degradación.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho inhibidor de la DPP4 está estabilizado frente a la degradación química.
15
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que el fármaco acompañante se selecciona del grupo que consiste en biguanidas que incluyen clorhidrato de metformina, tiazolidinonas que incluyen clorhidrato de pioglitazona, estatinas que incluyen atorvastatina, y BRAs que
20 incluyen telmisartán.
5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente nucleófilo y/o básico o la sustancia tamponante es un aminoácido básico que tiene un grupo amino intramolecular y características alcalinas, que
25 incluyen L-arginina, L-lisina y L-histidina.
6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el inhibidor de la DPP4 tiene un grupo amino intramolecular primario o secundario libre.
30
7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el inhibidor de la DPP4 se selecciona entre vildagliptina, saxagliptina y alogliptina.

8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el inhibidor de la DPP4 es la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina.
- 5 9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el inhibidor de la DPP4 está presente en el margen de dosificación de unos 0,5 mg a unos 20 mg, particularmente de unos 0,5 mg a unos 10 mg.
- 10 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 ó 9, en la que el inhibidor de la DPP4 está presente en una cantidad de dosificación de 0,5, 1, 2,5, 5 ó 10 mg.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, 9 ó 10, en la que el inhibidor de la DPP4 está presente en una cantidad de dosificación de 2,5 mg.
- 15 12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el fármaco acompañante es clorhidrato de metformina.
- 20 13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que el clorhidrato de metformina está presente en un margen de dosificación de unos 100 mg a unos 1500 mg.
- 25 14. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 ó 13, en la que el clorhidrato de metformina está presente en una cantidad de dosificación de 250, 500, 625, 750, 850 ó 1000 mg.
15. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, 13 ó 14, en la que el clorhidrato de metformina está presente en una cantidad de dosificación de 500 mg, 850 mg ó 1000 mg.
- 30 16. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el agente nucleófilo y/o básico o la sustancia tamponante es L-arginina.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que la L-arginina está presente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg.
- 5 18. La composición farmacéutica según la reivindicación 16 ó 17, en la que el inhibidor de la DPP4 y la L-arginina están presentes en una proporción en peso de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 10:1, o de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1.
- 10 19. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que los excipientes se seleccionan del grupo que consiste en una o más sustancias de relleno, como D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; un aglutinante que incluye copovidona; un lubricante que incluye estearato de magnesio; y un deslizante que incluye sílice anhidro coloidal.
- 15 20. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende copovidona como aglutinante.
- 20 21. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, que además comprende uno o más de lo siguiente: almidón de maíz como sustancia de relleno, estearato de magnesio como lubricante y el sílice anhidro coloidal como deslizante.
- 25 22. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la forma farmacéutica de un comprimido.
- 30 23. La composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que el comprimido se selecciona entre un comprimido con una capa, un comprimido con dos capas, un comprimido recubierto por compresión (incluido un comprimido en comprimido y un comprimido en ojo de buey) y un comprimido que tiene un revestimiento pelicular para la carga del fármaco.
- 35 24. La composición farmacéutica según la reivindicación 22 ó 23, en la que el comprimido comprende una cubierta pelicular.

25. La composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que la cubierta pelicular comprende un agente de cubierta pelicular, tal como, por ejemplo, hipromelosa; un plastificante, tal como, por ejemplo, propilenglicol; opcionalmente, un deslizante, tal como, por ejemplo, talco, y opcionalmente uno o más pigmentos, tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y/u óxido de hierro amarillo.

26. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica es un comprimido con una capa, en la que se puede aplicar uno o más de lo siguiente:

- el porcentaje del clorhidrato de metformina es de aproximadamente el 85% en peso del núcleo del comprimido total;
- el porcentaje de inhibidor de la DPP4 es de aproximadamente el 0,2% - 0,4% en peso del núcleo del comprimido total;
- 15 - el porcentaje de L-arginina es de aproximadamente el 2% en peso del núcleo del comprimido total;
- la fuerza de compresión del comprimido es mayor o igual a 100 N,
- la friabilidad del comprimido es inferior o igual al 0,5%,
- el grosor del comprimido es de unos 5,7 a unos 8,4 mm,
- 20 - el peso del núcleo del comprimido es de unos 590 a unos 1180 mg, y
- el tiempo de desintegración del comprimido es menor o igual a 15 min.

27. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 22 - 26, que es una forma farmacéutica de liberación inmediata, caracterizada porque en una prueba de disolución después de 45 minutos, está disuelto al menos el 75% en peso de cada uno de los ingredientes activos.

28. Una composición farmacéutica sólida que comprende o está hecha de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butil-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,
clorhidrato de metformina,
L-arginina
y una o más sustancias de relleno, uno o más aglutinantes, uno o más deslizantes y/o uno o más lubricantes.

35

29. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 ó 28, en la que la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina tiene una distribución de tamaño de partícula de $X_{90} < 200 \mu\text{m}$.

- 5 30. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2, 19 ó 28, que comprende incorporar los ingredientes activos y la L-arginina en uno o más excipientes farmacéuticos, seleccionados de D-manitol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, copovidona, estearato de magnesio y sílice anhidra coloidal.

10

31. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está hecha por compresión de la combinación de dichos ingredientes.

135

RESUMEN

Inhibidor de la DPP-IV combinado con más de un agente antidiabético, comprimidos que comprenden tales formulaciones, su uso y procedimientos para su preparación

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones en dosis fijas de un fármaco inhibidor de la DPP4 y un fármaco acompañante, procedimientos para la preparación de las mismas y su uso para tratar determinadas enfermedades.

15

20

25

30

136

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/053978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K45/06 A61K47/18 A61P3/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANONYMOUS: "Eucreas. Scientific discussion"[Online] October 2007 (2007-10), pages 1-27, XP002544795 Retrieved from the Internet: URL: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/eucreas/H-807-en6.pdf [retrieved on 2009-09-07] see point 2. Quality aspects page 2 - page 4	1-4, 6, 7, 12-15, 22-27
P, X	WO 2008/113000 A (NECTID INC [US]; SESHA RAMESH [US]) 18 September 2008 (2008-09-18) page 18 - page 21 ----- -/-	1-4, 6, 12-15, 22-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search 17 September 2009	Date of mailing of the international search report 29/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Escolar Blasco, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/053978

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/135693 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KOWALSKI JAMES [US]; LAKS) 21 December 2006 (2006-12-21) claims	1-4,6,7, 19-27
X	WO 2007/078726 A (MERCK & CO INC [US]; KAMALI ASHKAN [US]; ALANI LAMAN [US]; FLISZAR KYL) 12 July 2007 (2007-07-12) examples	1-4,6, 12-15, 19-26
X	WO 2007/041053 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; JOSHI YATINDRA [US]; KOWA) 12 April 2007 (2007-04-12) page 38, last paragraph; claims; tables 3.1-3.6	1-5,7-21
A	ANONYMOUS: "efficacy and safety of BI 1356 in combination with metformin in patients with type 2 diabetes" CLINICALTRIALS.GOV, [Online] no. NCT00622284, 13 February 2008 (2008-02-13), pages 1-5, XP002495205 internet Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00622284 [retrieved on 2008-09-09] purpose	1-30
A	THOMAS LEO ET AL: "(R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-yn yl-3-methyl-1-(4-methyl-quin azolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6- dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS APR 2008, vol. 325, no. 1, 25 January 2008 (2008-01-25), pages 175-182, XP009105508 online ISSN: 1521-0103 abstract	1-30
A	EP 1 852 108 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 7 November 2007 (2007-11-07) paragraph [0017]; examples	1-30

138

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/053978

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008113000	A	18-09-2008	NONE	
WO 2006135693	A	21-12-2006	AR 054382 A1	20-06-2007
			AU 2006258013 A1	21-12-2006
			CA 2610412 A1	21-12-2006
			EP 1893236 A2	05-03-2008
			GT 200600218 A	28-03-2007
			JP 2008543767 T	04-12-2008
			KR 20080018257 A	27-02-2008
			US 2008193529 A1	14-08-2008
WO 2007078726	A	12-07-2007	AU 2006333151 A1	12-07-2007
			CA 2633167 A1	12-07-2007
			CN 101365432 A	11-02-2009
			EP 1962827 A2	03-09-2008
			JP 2009519934 T	21-05-2009
			US 2009105265 A1	23-04-2009
WO 2007041053	A	12-04-2007	AR 055441 A1	22-08-2007
			AU 2006297444 A1	12-04-2007
			CA 2623011 A1	12-04-2007
			CN 101277688 A	01-10-2008
			EC SP088318 A	28-04-2008
			EP 1948149 A2	30-07-2008
			GT 200600426 A	21-05-2007
			JP 2009510068 T	12-03-2009
			KR 20080056171 A	20-06-2008
			US 2008227825 A1	18-09-2008
EP 1852108	A	07-11-2007	AR 060755 A1	10-07-2008
			AU 2007247193 A1	15-11-2007
			CA 2649922 A1	15-11-2007
			CN 101437493 A	20-05-2009
			EA 200802184 A1	30-06-2009
			EC SP088800 A	27-11-2008
			EP 2023902 A1	18-02-2009
			WO 2007128724 A1	15-11-2007
			KR 20090009226 A	22-01-2009
			US 2008107731 A1	08-05-2008
			UY 30319 A1	02-01-2008

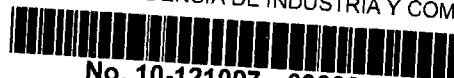
120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,736
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 11:53:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156794820	13/09/2010	45,370,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 09255 - 841 - 150 - 7

141

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,734
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 11:53:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156794820	13/09/2010	45,370,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010.09255-841-150-7



No. 10-121097- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 11:53:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 121097
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/053978
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11741
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, 23 NOV. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 10-121097

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **625** DE

FECHA **21 DE FEBRERO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **19 DE MAYO DE 2011**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO