

DELEGATURA DE PROPIEDA

División de Nuevas Cre:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5


No. 13-082315- -00000-0000

Fecha: 2013-04-04 17:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79- 71

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ INHIBIDOR DE LA DPP-IV COMBINADO CON MAS
DE UN AGENTE ANTIDIABETICO, COM PRIMIDOS QUE
_____ COMPRENDEN TALES FORM ULACIONES, SU USO Y
_____ PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____ INGELHEIM AM RHEIN, ALEM ANIA

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-082315- -00000-0000

Fecha: 2013-04-04 17:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11: PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70 71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121097- -00011-0000

Fecha: 2013-04-04 17:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11: PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 70 71

DIRECCIÓN DE N
CONVERSIÓN, DIVISIÓN

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania	Ingelheim Am Rhein
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia C.C. 35.456.344 T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

2

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 10.121.097
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0030579 Fecha : 2013/04/03
Comprobante de Pago No 13-0031291 Fecha : 2013/04/03

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 21 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 630.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luiz Clemencia De Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

22
3

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.121.097**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 21425 notificado por fijación en lista del 19 de febrero de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 30 de septiembre de 2010 y las prioridades que allí se reivindican el 03 de abril de 2008 y 08 de agosto de 2008

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.121.097**

23
4

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.

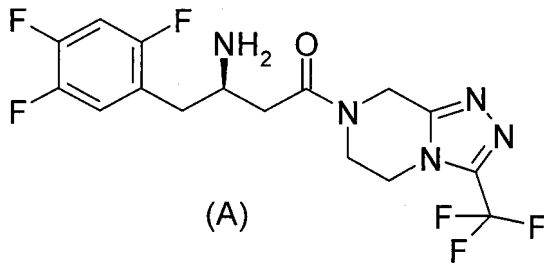
10 En un aspecto más detallado, la presente invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas orales para una combinación en dosis fija (CDF) de un determinado fármaco inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4) y de un determinado fármaco acompañante. Las formulaciones de CDF son químicamente estables 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:

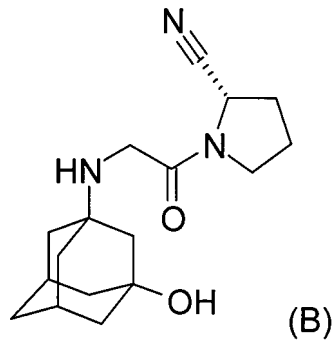
- La sitagliptina (MK-0431), que tiene la fórmula estructural A presentada a continuación y es (3R)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, y también se denomina (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-a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



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.

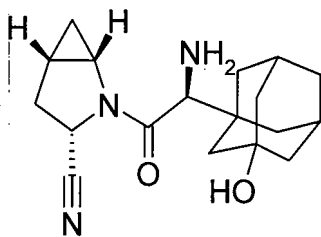
- La vildagliptina (LAF-237) que tiene la fórmula estructural B presentada a continuación y es (2S)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo, que también se denomina (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,

25
6

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.

- 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-metanoprolinanonitrilo,



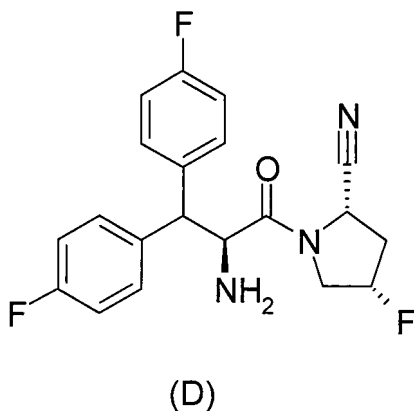
La saxagliptina se describe específicamente en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.395.767 y en el ejemplo 60 del documento WO 01/68603. En una realización, la saxagliptina está en forma de su sal de clorhidrato o su sal de monobenzoato, según se describe en el documento WO 2004/052850. En otra realización,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

26
7

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

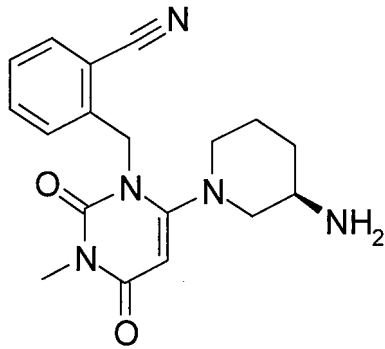


- 15 La denagliptina se describe específicamente en la patente de los EE. UU. n.º 7.132.443 y en el documento WO 03/002531.

- 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



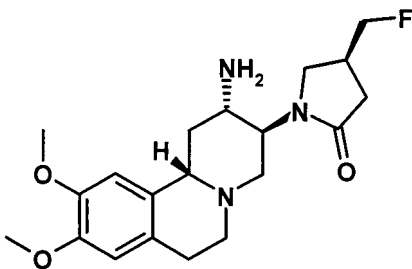
(E)

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
10 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

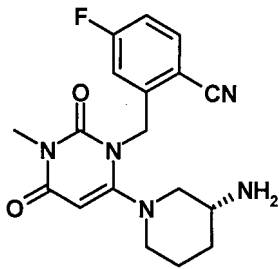
Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 2005/000848. Un procedimiento para preparar este compuesto (en

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, bencenosulfonato, 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 antihiper glucémico 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 aceptable de los mismos, forma de cristal, hidrato, solvato, diasterómero 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.

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, 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 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, 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.

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.

25
12

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, pI: 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.

22
13

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,

34
15

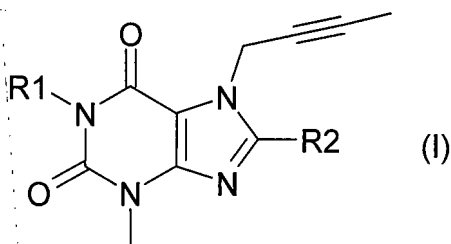
1:200:0,4, 1:200:1, 1:200:5) o de aproximadamente 1:340:0,4 a aproximadamente 1:340:8,5 (por ejemplo, 1:340:0,4, 1:340:1, 1:340:8,5) o de aproximadamente 1:400:0,4 a aproximadamente 1:400:10 (por ejemplo, 1:400:0,4, 1:400:1, 1:400:10).

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):

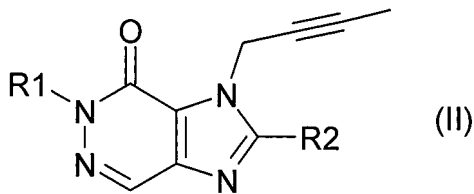
- | | |
|--------------|--|
| 0,1-0,5 % | inhibidor de la DPP4, |
| 47-85 % | clorhidrato de metformina, |
| 0,07-2,2 % | L-arginina, |
| 10 3,9-8,1 % | aglutinante (por ejemplo, copovidona), |
| 2,3-5,9 % | relleno 1 (por ejemplo, almidón de maíz), |
| 0-4,4 % | relleno 2 (por ejemplo, almidón pregelatinizado), |
| 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).

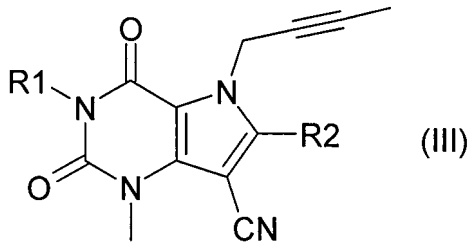
25 En una primera realización (realización A), un inhibidor de la DPP4 en el contexto de la presente invención es cualquier inhibidor de la DPP4 de fórmula (I)



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.

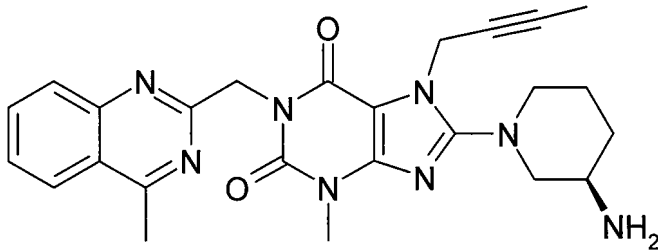
En una segunda realización (realización **B**), un inhibidor de la DPP4 en el contexto de la presente invención es un inhibidor de la DPP4 seleccionado del grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y alogliptina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

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:

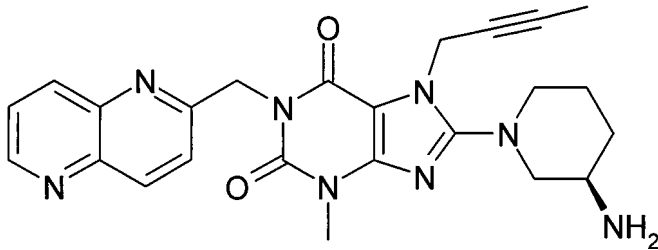
20

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

56
17

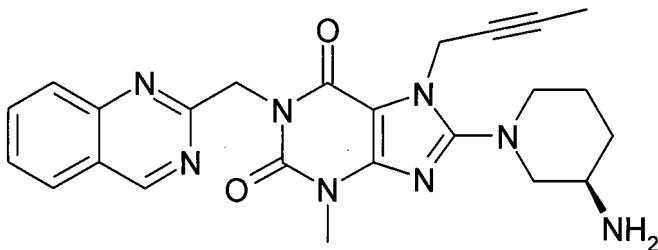


- 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):



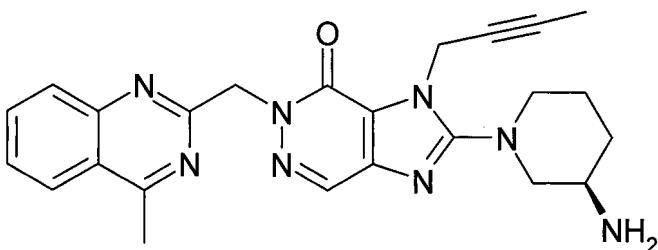
5

- 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

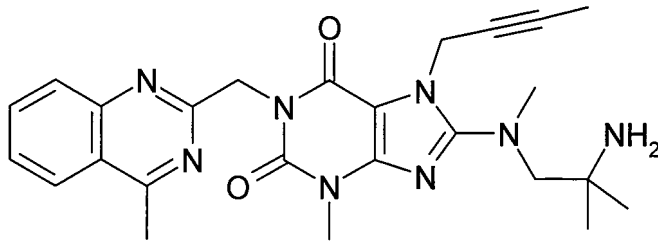
- 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese con la patente internacional WO 2004/050658, ejemplo 136):



15

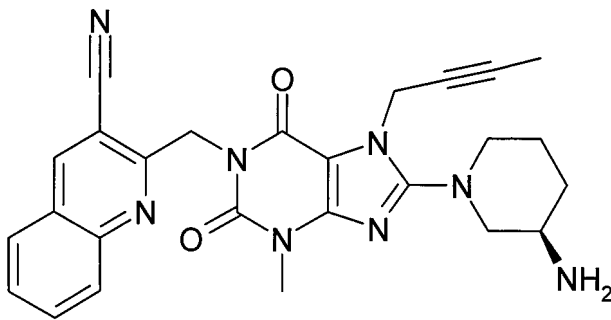
32
18

- 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)):



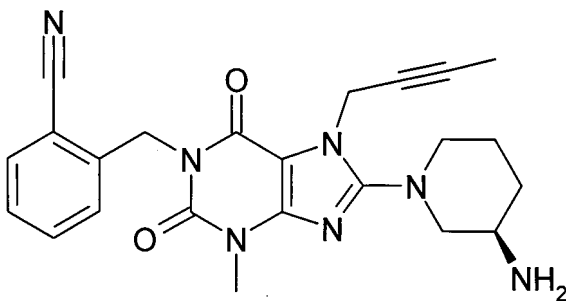
5

- 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)):



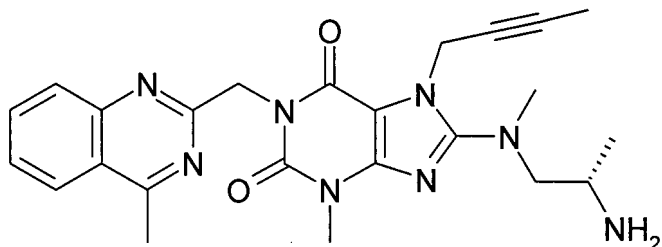
10

- 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)):

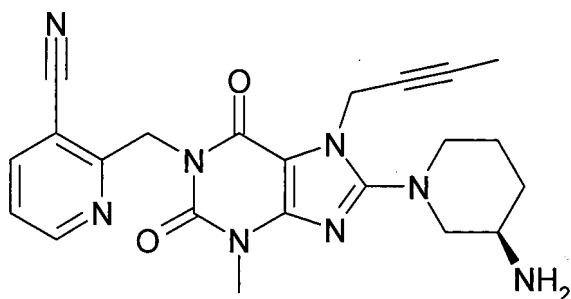


15

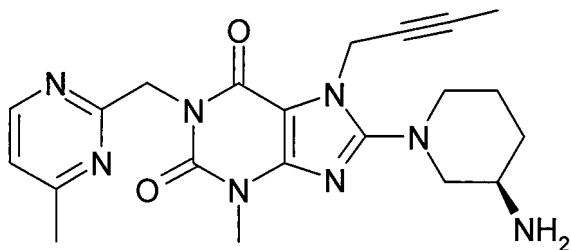
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (compárese con la patente internacional WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):

38
19

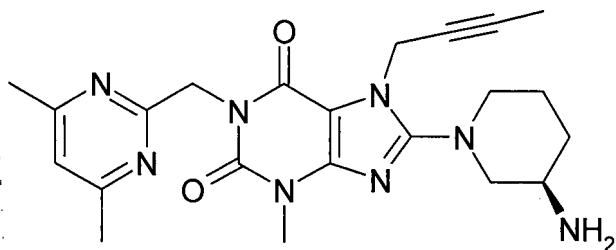
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



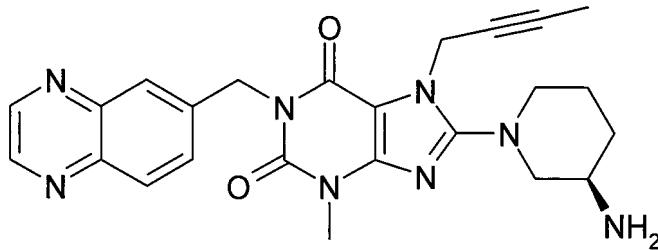
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(-3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con la patente internacional WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



- 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)):



- 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
10 farmacéuticas activas. Su preparación se describe en las publicaciones mencionadas.

 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-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, en
15 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.

 A menos que se indique de otra manera, de acuerdo con la presente
20 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
30 obtenerse derivados de purina de fórmula (I) como se describe en los documentos

40
21

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

41
22

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 encuentra normalmente entre 10 y 150 mg al día, en particular entre 25 y 150 mg,
25 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.

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;

43
24
(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

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 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).

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 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

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,

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:

(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);

(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

AS
26

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

46
27

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 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 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 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 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).

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)-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 relleno (por ejemplo, almidón de maíz), uno o más aglutinantes (por ejemplo,

47
28

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%;

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 o 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:

41
3d

- (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 anhídrido 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.

50
31

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 pelificado 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, talco);
- 15

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 mg de L-arginina;

25

(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;

30 (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.

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

5 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
10 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 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

15 Los comprimidos con una capa con L-arginina muestran resultados de 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

5 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 10 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).

15 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 20 núcleo interno.

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

25 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 30 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 35 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 pelculado 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 pelculado 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 pelculado 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 pelculado 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.

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.

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.

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.

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 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 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 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 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.

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.

38

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%).
- 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.
- 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.
- 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».
- 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).

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

- 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».

- 5 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%.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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».
- 25 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).
- 30

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.

35

61

42

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]	[%]
Porción de BI 1356:	(450)	(100)	(450)	(100)	(450)	(100)
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):

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 alginante. 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.

64
43

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

- 5 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 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

15 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.

20 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 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 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 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 comprimidos con núcleo de BI 1356:

- 66
47
- 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 una prensa rotatoria.
 - 15

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 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.

20

25

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 0,5 a 1 mm antes del pesado.
- 30 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 15 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.

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

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.

25 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).

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

60
49

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:

- 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 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).

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.

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 peliclado 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 tableteado convencional y un procedimiento de

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» 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)

- 10 **recubrimiento sellador:** mediante una suspensión acuosa de cubierta pelicular, que contiene hipromelosa como agente formador de películas, propilenglicol como 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

23
54

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

24

55

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 agente nucleófilo y/o básico para estabilizar dicho inhibidor de la DPP4 frente a la degradación.
5
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un inhibidor de la DPP4, un fármaco acompañante, uno o más excipientes farmacéuticos y una sustancia tamponante para estabilizar dicho inhibidor de la DPP4 frente a la degradación.
10
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 incluyen telmisartán.
20
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 incluyen L-arginina, L-lisina y L-histidina.
25
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.
- 30 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.
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
- 15 magnesio; y un deslizante que incluye sílice anhidro coloidal.
- 20 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;
- 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,
- 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.

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.

82

61

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.

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Ricardo
ESTADO

1440 ENE - 11 A 11:44

COPIA DE LA
DOCUMENTACION
LAS FUNCIONES INDICADAS

OFFICE DE LEGALIZACIONES
PLAZA DE BOGOTA B C

7-04-5133 *Paul*



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 ATTORNEY

9255
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 of 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

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa. _____

ppa. _____

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

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 dárselo. 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* on the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) 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 Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

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 die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts



Dr. Hanns Paul Tüttenberg
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861

1995

Amtsinspektor

por el pres
GONZALO
31929, y LUJ
en la Carrera
io dispuesto
Comercio, el
suplentes, en s
todos los asun.
recibir notifica
extrajudiciales. E
principal en cas
definitivo de aq
segundo represent
el tercero al si
principal, o el prime
clararán su inte
diante declaraci
bia, o por Nota
ombia, en el ex
certificado respu
tivamente, el sigu
ia o impedimient
o o segundo sup
ntación, en su o
dola por el solo
el ejercicio de
tercer suplente en

onfiero (conferim
para obtener
ndustrial y contra
zo (amos) a los c
nten ante cuales
jurisdicción, espe
contencioso-adm.
de arbitramento, e
tos: a) Obtención
lidad, y diseños
a, colectivas, def
mbres comercial
inaciones de orige
o domicilio, cau
de uso de esos de
protección del co
lación administral
concesión de L
ndustriales, y
strativos o conte
derechos; accio
promuevan. Y pa
ados, puedan sus
tir los hechos de
ur, y ratificar los

Given and

in/en

er Laudien
Signature

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.

56
57

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,-)

JVKost0 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 antecedente 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 ANDRÉS DE HERRERA
INSTRUCION Y INTERPRETE DE TEXTO
[Firma]
Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996

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

[Handwritten signature]

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 NEGOCIACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]

COYAFIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

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 FERRERO*
María Clemencia Solórzano
María Elvira
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC-458010-1-1974
CC-354563-1-1973
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 Ferrero
María Clemencia Solórzano



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

78

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0030579

Bogotá D.C., Abril 03 de 2013 - 08:50:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189813971	03/04/2013	30.980.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121097- -00011-0000

Fecha: 2013-04-04 17:09:28

Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONALDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 28 21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-082315- -00000-0000

Fecha: 2013-04-04 17:09:28

Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 28 21

0010!09255 - 841-174-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 3 de 2013 - 03:50:36

71

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0031291
		Bogotá D.C., Abril 03 de 2013 - 16:06:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	19250	27/02/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	24985	13/03/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30600	03/04/2013		500.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
21 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	630.000.00
			\$630.000.00

SON: **SEISCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-121097- -00011-0000
Fecha: 2013-04-04 17:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 70-71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-082315- -00000-0000
Fecha: 2013-04-04 17:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70-71

0010: 09255-846-174-7