



No. 08-117644- -00009-0000

Fecha: 2013-03-12 17:05:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 31

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia Expediente No. 08117644
Asunto Solicitud de patente para
**COMPOSICIONES FARMACEUTICA DE CIERTOS INHIBIDORES
DE DPP-IV**
Solicitante **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Fecha de solicitud 5 de noviembre de 2008

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **19893** notificado por fijación en lista de 01 de noviembre de 2012. Mediante memorial de 28 de enero se solicitó un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.
2. Mediante oficio No. **19893** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. Análisis de nivel inventivo

El Examinador considera que los documentos D1 y D2, se consideran el estado del arte cercano a la invención definida en la reivindicación 1 y que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas en D1 consiste en que la presente solicitud tiene excipientes adicionales a los divulgados en el estado de la técnica. Sin embargo, no se asocia ningún efecto técnico asociado a dicha diferencia.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Además según el Examinador, los documentos D1 y D2, en combinación enseñan la utilidad del manitol, el almidón pregelatinizado y crospovidona y que la solicitud no tiene nivel inventivo.

Al respecto queremos comentar lo siguiente:

2.1.1. La presente solicitud ha sido modificada

La adición de las reivindicaciones 15 a 20 (que se dirigen a realizaciones de la presente solicitud anteriormente no mencionadas) han sido añadidas al conjunto de las reivindicaciones presentes 1 a 14, con el fin de brindarle mayor robustez al capítulo reivindicatorio y por lo tanto a la solicitud. Esto no constituye, además materia adicional, pues se encuentra plenamente soportada y sustentada en el capítulo descriptivo.

2.1.2. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

De acuerdo a lo anteriormente mencionado, las antiguas reivindicaciones han sido modificadas y el nuevo capítulo reivindicatorio goza de nivel inventivo, puesto que ninguna de las referencias enumeradas específicamente revela composiciones leídas bajo las nuevas reivindicaciones.

Con respecto a la actividad inventiva, nos permitir mencionar:

- (1) El documento D2 recientemente citado es un documento muy general que no está específicamente relacionado con composiciones que comprenden cualquier inhibidor de DPP-IV, con grupos amino libres, con cualquier compuesto de tipo xantina, con las composiciones y/o el problema técnico a resolver con la presente invención. La enseñanza del documento D2 es general y describe un gran número de opciones generales o vagas, y no indica de forma razonable cómo llegar con claridad a la materia concreta y específica de las presentes reivindicaciones. En la

presente situación en particular, la enseñanza de D2 parece ser más bien una invitación a un programa de investigación.

Creemos que una mera posibilidad general y vaga, o la esperanza, de que algo (entre muchas cosas), podría aparecer, no puede ser una norma válida para evaluar la obviedad y negarla actividad inventiva de acuerdo con los hallazgos presentes con nuestra invención.

Un experto debe ser consciente que diferentes clases estructurales de compuestos pueden requerir formulaciones especiales propias.

Además, en este contexto, debe tenerse presente, que la composición de la presente invención comprenden una combinación estrecha de excipientes particulares: el primer diluyente manitol, el segundo diluyente almidón pregelatinizado, el aglutinante copovidona, el desintegrante almidón de maíz, y el lubricante, estearato de magnesio. No hay ninguna sugerencia razonable o de alguna enseñanza en las anterioridades citadas en su conjunto (simplemente no se podría) que condujera a una persona medianamente versada en la materia a obtener esta particular y específica combinación de excipientes, de una manera lógica, normal e inevitable; sin la necesidad de utilizar el conocimiento retrospectivo (hindsight).

En consecuencia, debe tenerse presente que la actividad inventiva no se relaciona con el hecho de que las características de la invención reivindicada pueden ser aleatoriamente reunidas de diferentes partes o fragmentos de los documentos del estado del arte con la pregunta de si una persona medianamente versada en la materia hubiera llegado de manera obvio, evidente o inevitable a la invención reivindicada a partir de las enseñanzas de la técnica anterior.

La única manera como a partir de D2 hubiera sido posible para una persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia o evidente a la

presente invención es mediante el conocimiento de la solución técnica acá reivindicada, es decir, mediante un análisis *ex post* y esto es exactamente lo que el Examinador ha hecho. Sin embargo, este tipo de análisis *ex post facto* en el análisis de la invención y el uso de conocimientos retrospectivos no está permitido de acuerdo con la legislación de patentes establecida.

Por lo tanto, la materia reivindicada actualmente es inventiva.

(2) Con respecto al efecto técnico alcanzado:

La invención reivindicada así como las enseñanzas proporcionadas por la presente divulgación (incluyendo los efectos explícitos y descritos precisamente, ventajas, ilustraciones y argumentos) es tan detallada, específica y particular, de manera tal que así mismo es fácilmente reconocible y confirmable por la persona experta que es técnicamente convincente y creíble e incluso plausible para la persona experta.

La presente solicitud describe los efectos ventajosos de la invención a modo de análisis de las características estructurales (por ejemplo, grupo amino primario o secundario, etc) en combinación con una explicación racional (por ejemplo la reacción con los azúcares reductores y con otros grupos carbonilo reactivos y con grupos de ácido carboxílico funcionales de excipientes principalmente en los intervalos de dosis bajas, etc) y el modo de operación (por ejemplo, composiciones particulares farmacéuticas según la invención con excipientes específicos como se indica y como se enseña en el ejemplo de la solicitud original por medio de realizaciones preferidas y ejemplos ilustrativos de trabajo para la solución de incompatibilidad, la degradación, problemas de extracción como se ha mencionado, etc), por lo tanto el logro de la solución es plausible, convincente y replicablemente evidenciada por la persona experta.

Una vez más, por lo tanto, la materia reivindicada actualmente es inventiva.

Además no hay ninguna sugerencia o enseñanza razonable en los documento D1 y D2, para seleccionar y luego modificar la composición revelada aquí, para llegar a aquellas bajo las reivindicaciones nuevas de la solicitud actual, con una predicción razonable para resolver el problema subyacente.

Así las cosas, el experto, tratando de resolver el problema subyacente, no señala composiciones de acuerdo a las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud.

Por lo tanto, el presente conjunto de reivindicaciones tienen altura inventiva.

En consecuencia, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

3. Modificación de la solicitud en trámite

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

4. Concesión de solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. Por lo mismo, también queremos llamar la atención de este Despacho en relación a que esta misma solicitud de patente ha sido concedida en otros países. Nos permitimos entonces presentar el documento **EP2023902** correspondiente al privilegio concedido en la Oficina Europea.

De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **19893** toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.
- Copia del documento **EP2023902** correspondiente al privilegio concedido en la Oficina Europea.
- Comprobante de pago por seis reivindicaciones adicionales después de las catorce primeras que ya habían sido canceladas.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

✓ COLO-09255-0841-111-9
RBL\JMS\ID-237662\WPCL9255
No. M-2013-237662\IRBL

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Tramite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ 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	Ingelheim am Rhein,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	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	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	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

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.117.644

Aparece

Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 20 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.
Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**
- ☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$180.000, teniendo en cuenta que ya se cancelaron 4 reivindicaciones.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
	Tarjeta Profesional 23.555

RBL\RBLINCA\ID-AF237756\WPCL9255

REIVINDICACIONES

1) Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de DPP IV con un grupo amino, seleccionado entre:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 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
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, y
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal del mismo,

un primer diluyente que es manitol, un segundo diluyente que es almidón pregelatinizado, un aglutinante que es copovidona, un disgregante que es almidón de maíz y un lubricante que es estearato de magnesio.

2) La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende

0,5-20 %	ingrediente activo
40-88 %	diluyente 1,
3-40 %	diluyente 2,
1-5 %	aglutinante,
5-15 %	disgregante, y
0,1-4 %	lubricante

- 3) La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende
- | | |
|---------|--------------------|
| 0,5-7 % | ingrediente activo |
| 50-75 % | diluyente 1, |
| 5-15 % | diluyente 2, |
| 2-4 % | aglutinante, |
| 8-12 % | disgregante, y |
| 0,5-2 % | lubricante |
- 4) Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la forma de dosificación de cápsulas, comprimidos o comprimidos revestidos por una película.
- 5) La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende un 2-4% de película de revestimiento.
- 6) La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la película de revestimiento comprende un agente formador de película, un plastificante, un agente deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.
- 7) La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que la película de revestimiento comprende hidroxipropil metil celulosa (HPMC), poli(etilenglicol) (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.
- 8) Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende
- a) disolver el aglutinante en un disolvente para producir un líquido de granulación;
 - b) mezclar el inhibidor de DPP-IV, el diluyente y el disgregante para producir una premezcla;
 - c) humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsiguientemente granular la premezcla humedecida;
 - d) opcionalmente, tamizar la premezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm;
 - e) secar el granulado a una temperatura de aproximadamente 40-75°C hasta obtener la pérdida deseada en el valor de secado, en el intervalo de 1-5%;
 - f) tamizar el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 0,6 mm;
 - g) añadir el lubricante al granulado para el mezclado final.

- 9) El proceso según la reivindicación 8, que adicionalmente comprende
 - a) comprimir la mezcla final para formar núcleos de comprimidos;
 - b) preparar una suspensión de revestimiento;
 - c) revestir los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 2-4 %, para producir comprimidos revestidos por una película.
- 10) El proceso según la reivindicación 8, en el que parte de los excipientes se añaden de modo extragranular, previamente al mezclado final de la etapa g.
- 11) El proceso según la reivindicación 8, en el que el granulado producido en las etapas a-e se produce en el recipiente utilizado en el proceso de granulación de alto cizallamiento y subsiguientemente se seca en el recipiente de una granuladora.
- 12) La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene el ingrediente activo en una dosis de 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg o 10 mg.
- 13) La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el inhibidor de DPP IV es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.
- 14) El proceso según la reivindicación 8 o 9, donde el inhibidor de DPP IV es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.
- 15) Una forma farmacéutica de dosificación oral que 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, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg o 10 mg.

un primer diluyente que es manitol, un segundo diluyente que es almidón pregelatinizado, un aglutinante que es copovidona, un desintegrante que es almidón de maíz, y un lubricante que es estearato de magnesio.
- 16) Una forma farmacéutica de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 15, que es una tableta.
- 17) Una forma farmacéutica de dosificación oral de acuerdo la reivindicación 15, que es una tableta recubierta con película.

- 18) Una forma farmacéutica de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende una cubierta de película entre 2 a 4%, en el que el recubrimiento de película comprende un agente formador de película, un plastificante, un deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.
- 19) Una forma farmacéutica de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 18 en el que la película de recubrimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.
- 20) Una forma farmacéutica de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, donde 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, se encuentra presente en una cantidad de 5 mg.

RBL\RBL\ID-237661\WPCL9255



(11) EP 2 023 902 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
08.09.2010 Bulletin 2010/36

(21) Application number: 07728658.1

(22) Date of filing: 30.04.2007
- (51) Int Cl.:
A61K 9/16^(2006.01) A61K 9/32^(2006.01)
A61P 3/10^(2006.01)

(86) International application number:
PCT/EP2007/054204

(87) International publication number:
WO 2007/128724 (15.11.2007 Gazette 2007/46)

(54) DPP IV INHIBITOR FORMULATIONS
DPP-IV-INHIBITOR-FORMULIERUNGEN
FORMULATIONS DE L'INHIBITEUR DE DPP IV

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL PL PT RO SE SI SK TR Designated Extension States: BA HR (30) Priority: 04.05.2006 EP 06009201 (43) Date of publication of application: 18.02.2009 Bulletin 2009/08 (73) Proprietors: • BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH 55216 Ingelheim (DE) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL TR SI SK RO SE MT PT • Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 55216 Ingelheim (DE) Designated Contracting States: DE	(72) Inventors: • KOHLRAUSCH, Anja 88400 BIBERACH (DE) • ROMER, Patrick 88416 Ochsenhausen (DE) • SEIFFERT, Gerd 88471 Laupheim (DE) (74) Representative: Hammann, Heinz et al Boehringer Ingelheim GmbH CD-Patents Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE) (56) References cited: EP-A- 1 537 880 WO-A-2004/018468 WO-A-2007/017423 US-B1- 6 548 481
---	--

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 2 023 902 B1

Description

[0001] The present invention relates to pharmaceutical compositions of selected DPP IV inhibitors, their preparation and their use to treat selected medical conditions.

[0002] The enzyme DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV) also known as CD26 is a serine protease known to lead to the cleavage of a dipeptide from the N-terminal end of a number of proteins having at their N-terminal end a prolin or alanin residue. Due to this property DPP-IV inhibitors interfere with the plasma level of bioactive peptides including the peptide GLP-1 and are considered to be promising drugs for the treatment of diabetes mellitus.

[0003] In attempts to prepare pharmaceutical compositions of selected DPP-IV inhibitors it has been observed, that the DPP-IV inhibitors with a primary or secondary amino group show incompatibilities, degradation problems, or extraction problems with a number of customary excipients such as microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, tartaric acid, citric acid, glucose, fructose, saccharose, lactose, maltodextrines. Though the compounds themselves are very stable, they react with many excipients used in solid dosage forms and with impurities of excipients, especially in tight contact provided in tablets and at high excipient/drug ratios. The amino group appears to react with reducing sugars and with other reactive carbonyl groups and with carboxylic acid functional groups formed for example at the surface of microcrystalline cellulose by oxidation. These unforeseen difficulties are primarily observed in low dosage ranges which are required due to the surprising potency of the selected inhibitors. Thus, pharmaceutical compositions are required so solve these technical problems associated with the unexpected potency of selected DPP-IV inhibitor compounds.

[0004] A pharmaceutical composition according to the present invention is intended for the treatment of to achieve glycemic control in a type 1 or type 2 diabetes mellitus patient and comprises a DPP-IV inhibitor with an amino group, especially a free or primary amino group, as an active ingredient, a first and second diluent, a binder, a disintegrant and a lubricant. An additional disintegrant and an additional glidant are a further option. Additionally the compositions can be used to treat rheumatoid arthritis, obesity and osteoporosis as well as to support allograft transplantation.

[0005] Diluents suitable for a pharmaceutical composition according to the invention are cellulose powder, dibasic calciumphosphate anhydrous, dibasic calciumphosphate dihydrate, erythritol, low substituted hydroxypropyl cellulose, mannitol, pregelatinized starch or xylitol. Among those diluents mannitol and pregelatinized starch are preferred.

[0006] Diluents preferred as the second diluent are the above mentioned diluents pregelatinized starch and low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) which show additional binder properties.

[0007] Lubricants suitable for a pharmaceutical composition according to the invention are talc, polyethyleneglycol, calcium behenate, calcium stearate, hydrogenated castor oil or magnesium stearate. The preferred lubricant is magnesium stearate.

[0008] Binders suitable for a pharmaceutical composition according to the invention are copovidone (copolymerisates of vinylpyrrolidon with other vinylderivates), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), polyvinylpyrrolidon (povidone), pregelatinized starch, lox-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC), copovidone and pregelatinized starch being preferred.

[0009] The above mentioned binders pregelatinized starch and L-HPC show additional diluent and disintegrant properties and can also be used as the second diluent or the disintegrant.

[0010] Disintegrants suitable for a pharmaceutical composition according to the present invention are corn starch, cospovidone, low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) or pregelatinized starch, corn starch being preferred.

[0011] As an optional glidant colloidal silicon dioxide can be used.

[0012] An exemplary composition according to the present invention comprises the diluent mannitol, pregelatinized starch as a diluent with additional binder properties, the binder copovidone, the disintegrant corn starch, and magnesium stearate as the lubricant.

[0013] Dosage forms prepared with a pharmaceutical compositions according to the present invention contain active ingredients in dosage ranges of 0.1-100 mg. Preferred dosages are 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg and 10 mg.

[0014] Typical pharmaceutical compositions comprise (% by weight)

0.5-20 %	active ingredient
40-88 %	diluent 1,
3-40 %	diluent 2,
1-5 %	binder,
5-15 %	disintegrant, and
0.1-4 %	lubricant.

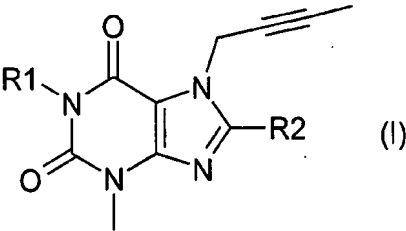
[0015] Preferred pharmaceutical compositions comprise (% by weight)

EP 2 023 902 B1

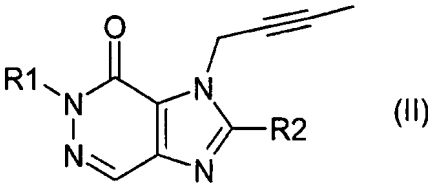
0.5-7 %	active ingredient
50-75 %	diluent 1,
5-15 %	diluent 2,
2-4 %	binder,
8-12 %	disintegrant, and
0.5-2 %	lubricant

[0016] The pharmaceutical compositions according to the invention are intended for oral use and can be used in the dosage form of a capsule, a tablet or a film-coated tablet. Typically the film coat represents 2-4%, preferably 3% of the composition and comprises a film-forming agent, a plasticizer, a glidant and optionally one or more pigments. An exemplary coat composition may comprise hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethylene glycol (PEG), talc, titanium dioxide and optionally iron oxide.

[0017] Preferred active ingredients in the context of the present invention are DPP-IV inhibitors with a primary amino group and salts thereof such as any DPP-IV inhibitor and salt thereof defined by formula (I)



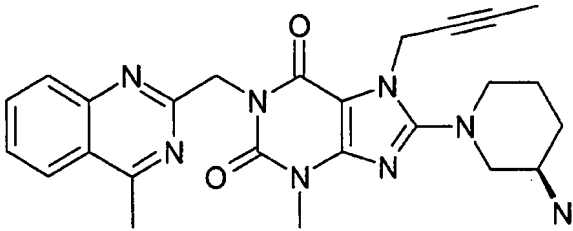
or formula (II)



wherein R1 is ([1,5]naphthyridin-2-yl)methyl, (quinazolin-2-yl)methyl, (quinoxalin-6-yl)methyl, (4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl, 2-Cyano-benzyl, (3-Cyano-quinolin-2-yl)methyl, (3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, or (4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl, and R2 is 3-(R)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino or (2-(S)-amino-propyl)-methylamino.

[0018] Preferred DPP IV inhibitor compounds are the following compounds and salts thereof:

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

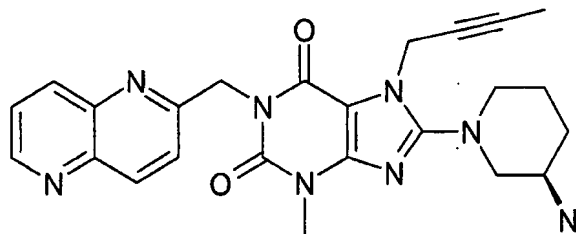


EP 2 023 902 B1

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

5

10

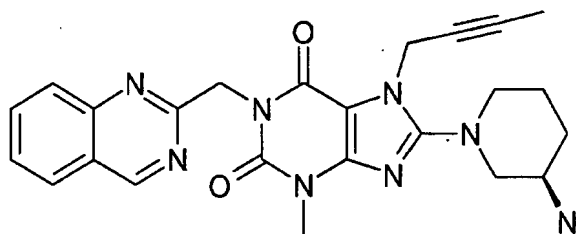


15

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

20

25

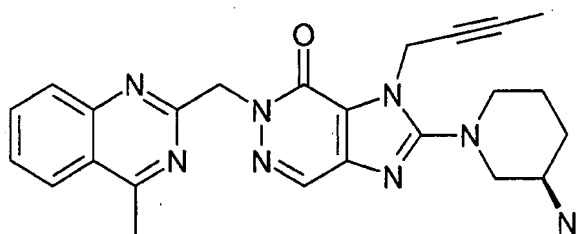


30

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

35

40

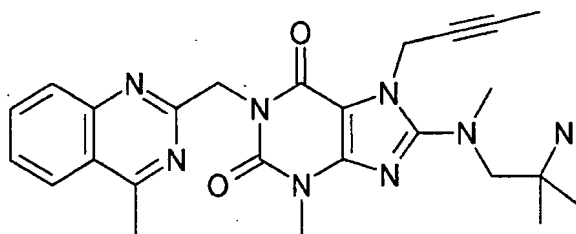


45

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

50

55

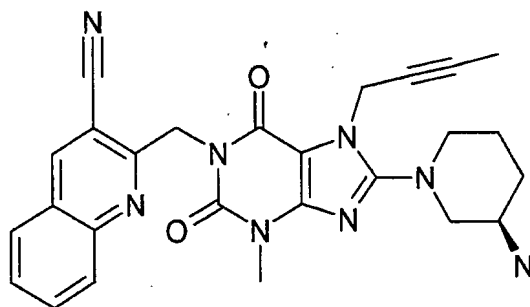


- 1-[(3-Cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(30)):

EP 2 023 902 B1

5

10

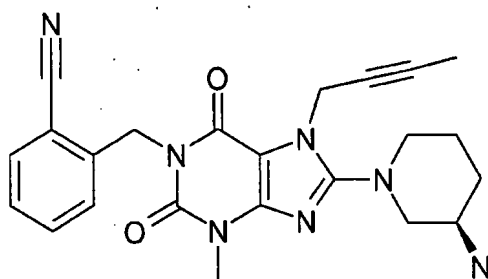


15

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

20

25

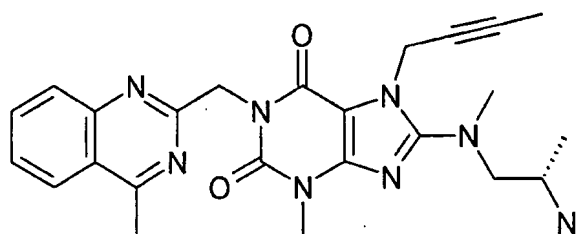


30

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

35

40

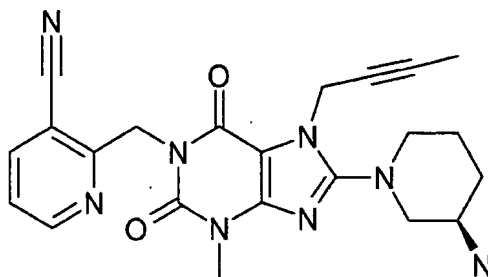


45

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

50

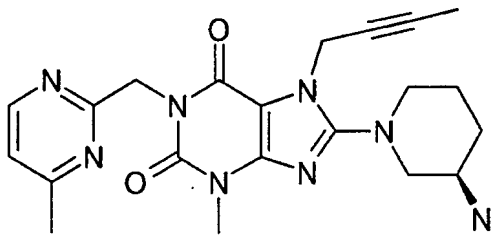
55



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

EP 2 023 902 B1

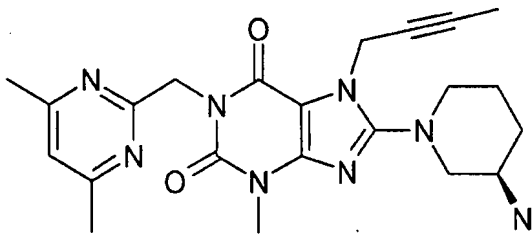
5



10

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

15

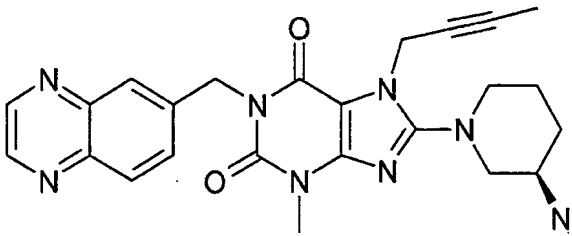


20

25

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

30



35

40

[0019] To prepare compositions according to the invention a granulate can be prepared by a wet granulation process. Alternative methods for granulation of active ingredient and excipients with a granulation liquid are fluid bed granulation or one-pot granulation.

45

[0020] In the wet granulation process the granulation liquid is a solvent such as water, ethanol, methanol, isopropanol, acetone, preferably purified water, and contains a binder such as copovidone. The solvent is a volatile component, which does not remain in the final product. The active ingredient and the other excipients with exception of the lubricant are premixed and granulated with the aqueous granulation liquid using a high shear granulator. The wet granulation step is followed by an optional wet sieving step, drying and dry sieving of the granules. For example a fluid bed dryer can then be used for drying.

50

[0021] The dried granules are sieved through an appropriate sieve. After addition of the other excipients with exception of the lubricant the mixture is blended in a suitable conventional blender such as a free fall blender followed by addition of the lubricant such as magnesium stearate and final blending in the blender.

[0022] Thus an exemplary wet granulation process for the preparation of a pharmaceutical composition according to the present invention comprises

55

- dissolving a binder such as copovidone in a solvent such as purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid;
- blending a DPP-IV inhibitor, a diluent, and a disintegrant in a suitable mixer, to produce a pre-mix;
- moistening the pre-mix with the granulation liquid and subsequently granulating the moistened pre-mix for example in a high shear mixer;

EP 2 023 902 B1

- d. optionally sieving the granulated pre-mix through a sieve with a mesh size of at least 1.0 mm and preferably 3 mm;
- e. drying the granulate at about 40-75°C and preferably 55-65°C inlet air temperature for example in a fluid bed dryer until the desired loss on drying value in the range of 1-5 % is obtained;
- f. delumping the dried granulate for example by sieving through a sieve with a mesh size of 0.6 mm-1.6 mm, preferably 1.0 mm; and
- g. adding preferably sieved lubricant to the granulate for final blending for example in a cube mixer.

[0023] In an alternative process part of the exipients such as part of a disintegrant (e.g. corn starch) or a diluent (e.g. pregelatinized starch) or an additional disintegrant (crospovidone) can be added extragranular prior to final blending of step g.

[0024] In another alternative version of the process the granulate produced in steps a to e is produced in a one pot high shear granulation process and subsequent drying in a one pot granulator.

[0025] For the preparation of capsules the final blend is further filled into capsules.

[0026] For the preparation of tablets or tablet cores the final blend is further compressed into tablets of the target tablet core weight with appropriate size and crushing strength, using an appropriate tablet press.

For the preparation of film-coated tablets a coating suspension is prepared and the compressed tablet cores are coated with the coating suspension to a weight gain of about 2-4 %, preferably about 3%, using a standard film coater. The film-coating solvent is a volatile component, which does not remain in the final product. To reduce the required amount of lubricant in the tablets it is an option to use an external lubrication system.

Examples

Example 1 - Formulation for direct compression

[0027] An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group and all other excipients with exception of magnesium stearate are blended in a high shear blender. This pre-mix is sieved through a 1 mm sieve. After addition of magnesium stearate the pre-mix is blended in a free fall blender to produce the final blend. The final blend is compressed into tablets using a suitable tablet press. The following compositions can be obtained:

Component	mg/tablet	%/tablet	mg/tablet	%/ tablet
Active ingredient	1.000	2.000	2.500	2.000
Mannitol	43.250	86.500	108.125	86.500
Pregelatinized starch	5.000	10.000	12.500	10.000
Magnesium stearate	0.750	1.500	1.875	1.500
Total	50.000	100.000	125.000	100.000

Component	mg/ tablet	%/ tablet	mg/ tablet	%/ tablet
Active ingredient	5.000	2.000	10.000	2.000
Mannitol	216.250	86.500	432.500	86.500
Pregelatinized starch	25.000	10.000	50.000	10.000
Magnesium stearate	3.750	1.500	7.500	1.500
Total	250.000	100.000	500.000	100.000

Example 2 - Alternative formulation for direct compression

[0028] An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group and all other excipients with exception of magnesium stearate are blended in a high shear blender. This pre-mix is sieved through a 1 mm sieve. After addition of magnesium stearate the pre-mix is blended in a free fall blender to produce the final blend. The final blend is compressed into tablets using a suitable tablet press. The following compositions can be obtained:

Component	mg/tablet	%/tablet	mg/tablet	%/ tablet
Active ingredient	1.000	1.667	0.500	0.833

EP 2 023 902 B1

(continued)

5

Component	mg/tablet	%/tablet	mg/tablet	%/ tablet
Dibasic calciumphosphate, anhydrous	46.400	77.333	46.900	78.177
Low-substituted hydroxypropylcellulose	12.000	20.000	12.000	20.000
Magnesium stearate	0.600	1.000	0.600	1.000
Total.	60.000	100.000	60.000	100.000

10

Component	mg/ tablet	%/ tablet	mg/ tablet	%/ tablet
Active ingredient	10.000	1.667	10.000	2.222
Dibasic calciumphosphate, anhydrous	464.000	77.333	344.000	76.788
Low-substituted hydroxypropylcellulose	120.000	20.000	90.000	20.000
Magnesium stearate	6.000	1.000	6.000	1.000
Total	600.000	100.000	450.000	100.000

15

20 Example 3 - Tablet formulation

25

[0029] Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group, mannitol and part of the pregelatinized starch are blended in a suitable mixer, to produce a pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated. The moist granulate is optionally sieved through a sieve with a mesh size of 1.6-3.0 mm. The granulate is dried at 55 °C in a suitable dryer to a residual moisture content corresponding to 2-5 % loss on drying. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm. The granulate is blended with part of the pregelatinized starch in a suitable mixer. Magnesium stearate is added to this blend after passing through a 1.0 mm sieve for delumping.

30

[0030] Subsequently the final blend is produced by final blending in a suitable mixer and compressed into tablets. The following tablet composition can be obtained:

35

Component	mg/tablet	%/tablet
Active ingredient	10.000	1.667
Pregelatinized starch	210.000	35.000
Mannitol	236.000	39.333
Copovidone	18.000	3.000
Total (granulate)	474.000	79.000
Pregelatinized starch	120.000	20.000
Magnesium stearate	6.000	1.000
Total	600.000	100.000

40

45

Example 4 - Coated tablet formulation

50

[0031] Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group, mannitol, pregelatinized starch and corn starch are blended in a suitable mixer to produce the pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated using a high shear mixer. The moist granulate is optionally sieved through a sieve with a mesh size of 1.6-3.0 mm. The granulate is dried at about 60 °C in a fluid bed dryer until a loss on the drying value of 2-4 % is obtained. The Final Blend is compressed into tablet cores.

55

[0032] Hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide and iron oxide are suspended in purified water in a suitable mixer at ambient temperature to produce a coating suspension. The tablet cores are coated with the coating suspension to a weight gain of about 3 % to produce film-coated tablets. The following tablet compositions can be obtained:

EP 2 023 902 B1

5

10

15

20

Component	mg	mg	mg	mg	mg
Active ingredient	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
Mannitol	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
Pregelatinized starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Corn starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Copovidone	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
Magnesium stearate	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
Total Mass (tablet core)	90.000	90.000	90.000	180.000	180.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
Titanium dioxide	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
Talc	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
Iron oxide, yellow	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
Total Mass (coated tablet)	93.000	93.000	93.000	185.000	185.000

Example 5 - Tablet formulation

25

30

[0033] Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group, mannitol and pregelatinized starch are blended in a suitable mixer to produce a pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated. The moist granulate is optionally sieved through a suitable sieve. The granulate is dried at about 50 °C in a suitable dryer until a loss on drying value of 3-5% is obtained. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm.

[0034] Magnesium stearate is passed through a 1.0 mm sieve and added to the granulate. Subsequently the final blend is produced by final blending in a suitable blender and the final blend is compressed into tablets. The following tablet compositions can be obtained:

35

40

Component	mg	mg	mg	mg	mg
Active ingredient	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
Mannitol	27.500	27.000	67.500	135.000	130.000
Pregelatinized starch	20.000	20.000	50.000	100.000	100.000
Copovidone	1.500	1.500	3.750	7.500	7.500
Magnesium stearate	0.500	0.500	1.250	2.500	2.500
Total tablet mass	50.000	50.000	125.000	250.000	250.000

Example 6 - Tablet formulation variants

50

55

[0035] Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group and a part of mannitol, pregelatinized starch and corn starch are blended in a suitable mixer, to produce a pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated. The moist granulate is sieved through a suitable sieve. The granulate is dried at about 60 °C inlet air temperature in a fluid bed dryer until a loss on drying value of 1-4 % is obtained. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm.

[0036] Magnesium stearate is passed through a sieve for delumping and added to the granulate. Additionally the remaining part of the exipients are added extragranular at this process step. Subsequently the final blend is produced by final blending in a suitable blender and compressed into tablet cores.

[0037] Hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide and iron oxide are suspended in purified water in a suitable mixer at ambient temperature to produce a coating suspension. The tablet cores are coated

EP 2 023 902 B1

with the coating suspension to a weight gain of about 3 % to produce film-coated tablets. The following formulation variants can be obtained:

Example 6.1 - Formulation variants with extragranular excipients

[0038]

Component	Formulation E		Formulation F	
	mg/Tablet	%Tablet	mg/Tablet	%Tablet
Active ingredient	1.000	1.111	1.000	1.111
Mannitol	23.300	25.889	66.950	74.389
Pregelatinized starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Corn starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Copovidone	1.350	1.500	2.700	3.000
Total (granulate)	34.650	38.500	79.650	88.500
Corn starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Pregelatinized starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Mannitol	45.000	50.000		
Magnesium stearate	1.350	1.500	1.350	1.500
Total (tablet core)	90.000	100.000	90.000	100.000

Example 6.2 - Formulation variants with additional extragranular disintegrant

[0039]

Component	mg	mg	mg	mg	mg
Active ingredient	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
Mannitol	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
Pregelatinized starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Corn starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Copovidone	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
Total Mass (granulate)	88.650	88.650	88.650	177.300	177.300
Magnesium stearate	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
Crospovidone	2.000	2.000	2.000	4.000	4.000
Total Mass (tablet core)	92.000	92.000	92.000	184.000	184.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
Titanium dioxide	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
Talc	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
Iron oxide, yellow	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
Total Mass (coated tablet)	95.000	95.000	95.000	189.000	189.000

EP 2 023 902 B1

Example 6.3 - High dose formulations D

[0040]

5	Component	mg/tablet	%/tablet	mg/tablet	%/tablet
	Active ingredient	25.000	27.778	50.000	27.778
	Mannitol	40.700	45.222	81.400	45.222
10	Pregelatinized starch	9.000	10.000	18.000	10.000
	Corn starch	9.000	10.000	18.000	10.000
	Copovidone	2.700	3.000	5.400	3.000
	Total (granulate)	86.400	96.000	172.800	96.000
15	Crospovidone	2.700	3.000	5.400	3.000
	Magnesium stearate	0.900	1.000	1.800	1.000
	Total (tablet core)	90.000	100.000	180.000	100.000
20	Hydroxypropyl methylcellulose	1.500	1.667	2.500	1.389
	Polyethylene glycol	0.150	0.167	0.250	0.139
	Titanium dioxide	0.750	0.833	1.250	0.694
	Talcum	0.525	0.583	0.875	0.486
25	Iron oxide yellow	0.075	0.083	0.125	0.069
	Total (film-coated tablet)	93.000	103.333	185.000	102.778

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a DPP IV inhibitor compound with an amino group selected from

- 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 - 1-[[1,5]naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 - 1-[(Quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 - 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,
 - 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthine,
 - 1-[(3-Cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 - 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 - 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(*S*)-(2-aminopropyl)-methylamino]-xanthine,
 - 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 - 1-[(4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 - 1-[(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
- and
- 1-[(Quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
- or a salt thereof,
- a first diluent which is mannitol, a second diluent which is pregelatinized starch, a binder which is copovidone, a disintegrant which is corn starch, and a lubricant which is magnesium stearate.

2. The pharmaceutical composition of claim 1 comprising

EP 2 023 902 B1

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 0.5-20 % active ingredient,
40-88 % diluent 1,
3-40 % diluent 2,
1-5 % binder,
5-15 % disintegrant, and
0.1-4 % lubricant
3. The pharmaceutical composition of claim 1 comprising
- 0.5-7 % active ingredient,
50-75 % diluent 1,
5-15 % diluent 2,
2-4 % binder,
8-12 % disintegrant, and
0.5-2 % lubricant
4. A pharmaceutical composition according to claim 1 in the dosage form of a capsule, a tablet or a film-coated tablet.
5. The pharmaceutical composition of claim 4 comprising 2-4 % film coat.
6. The pharmaceutical composition of claim 4 wherein the film coat comprises a film-forming agent, a plasticizer, a glidant and optionally one or more pigments.
7. The pharmaceutical composition of claim 6 wherein the film coat comprises hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethylene glycol (PEG), talc, titanium dioxide and iron oxide.
8. A process for the preparation of a pharmaceutical composition according to claim 1 comprising
- a. dissolving the binder in a solvent to produce a granulation liquid;
b. blending the DPP-IV inhibitor, the diluents, and the disintegrant to produce a pre-mix;
c. moistening the pre-mix with the granulation liquid and subsequently granulating the moistened pre-mix;
d. optionally sieving the granulated pre-mix through a sieve with a mesh size of at least 1.0 mm;
e. drying the granulate at about 40-75°C until the desired loss on drying value in the range of 1-5 % is obtained;
f. sieving the dried granulate through a sieve with a mesh size of at least 0.6 mm;
g. adding the lubricant to the granulate for final blending.
9. The process according to claim 8 further comprising
- h. compressing the final blend into tablet cores;
i. preparing a coating suspension;
j. coating the tablet cores with the coating suspension to a weight gain of about 2-4 % to produce film-coated tablets.
10. The process according to claim 8, wherein part of the excipients are added extragranular prior to the final blending of step g.
11. The process according to claim 8, wherein the granulate produced in steps a-e is produced in a one pot high shear granulation process and subsequent drying in a one pot granulator.
12. A dosage form prepared with the pharmaceutical composition according to claim 1, containing the active ingredient in a dosage of 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg or 10 mg.
13. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the DPP IV inhibitor is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)

EP 2 023 902 B1

methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine.

14. The process according to claim 8 or 9, wherein the DPP IV inhibitor is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend als einen aktiven Bestandteil eine DPP-IV-Inhibitorverbindung mit einer Aminogruppe, ausgewählt aus

- 1-[(4-Methyl-ch inazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 - 1-[[[1,5]-Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 - 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 - 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
 - 1-[(4-Methyl-ch inazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin,
 - 1-[(3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 - 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 - 1-[(4-Methyl-ch inazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin,
 - 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 - 1-[(4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 - 1-[(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und
 - 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- oder ein Salz davon,
ein erstes Verdünnungsmittel, das Mannitol darstellt, ein zweites Verdünnungsmittel, das vorgelatinisierte Stärke darstellt, ein Bindemittel, das Copovidon darstellt, ein Desintegrationshilfsmittel, das Maisstärke darstellt, und ein Schmiermittel, das Magnesiumstearat darstellt.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend

0,5-20%	aktiven Bestandteil,
40-88%	Verdünnungsmittel 1,
3-40%	Verdünnungsmittel 2,
1-5%	Bindemittel,
5-15%	Desintegrationshilfsmittel und
0,1-4%	Schmiermittel.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend

0,5-7%	aktiven Bestandteil,
50-75%	Verdünnungsmittel1,
5-15%	Verdünnungsmittel 2,
2-4%	Bindemittel,
8-12%	Desintegrationshilfsmittel und
0,5-2%	Schmiermittel.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 in der Dosierungsform einer Kapsel, einer Tablette oder einer filmbeschichteten Tablette.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, umfassend 2-4% Filmbeschichtung.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei die Filmbeschichtung ein Filmbildungsmittel, einen

EP 2 023 902 B1

Weichmacher, ein Gleitmittel und gegebenenfalls ein oder mehr Pigmente umfasst.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Filmbeschichtung Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Polyethylenglykol (PEG), Talk, Titandioxid und Eisenoxid umfasst.

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend

- a. Lösen des Bindemittels in einem Lösungsmittel, um eine Granulationsflüssigkeit zu erzeugen;
- b. Mischen des DPP-IV-Inhibitors, der Verdünnungsmittel und des Desintegrationshilfsmittels, um eine Vormischung zu erzeugen;
- c. Anfeuchten der Vormischung mit der Granulationsflüssigkeit und nachfolgend Granulieren der angefeuchteten Vormischung;
- d. gegebenenfalls Sieben der granulierten Vormischung durch ein Sieb mit einer Maschenweite von mindestens 1,0 mm;
- e. Trocknen des Granulats bei etwa 40-75°C bis der gewünschte Verlust an Trocknungswert im Bereich von 1-5% erreicht wird;
- f. Sieben des getrockneten Granulats durch ein Sieb mit einer Maschenweite von mindestens 0,6 mm;
- g. Zugabe des Schmiermittels zum Granulat zur endgültigen Abmischung.

9. Verfahren nach Anspruch 8, weiterhin umfassend

- h. Komprimieren der endgültigen Mischung zu Tablettenkernen;
- i. Herstellen einer Beschichtungssuspension;
- j. Beschichten der Tablettenkerne mit der Beschichtungssuspension bis zu einem Gewichtsgewinn von 2-4%, um filmbeschichtete Tabletten zu erzeugen.

10. Verfahren nach Anspruch 8, wobei ein Teil der Hilfsstoffe extragranulär vor der endgültigen Abmischung von Schritt g. zugegeben wird.

11. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das in den Schritten a-e hergestellte Granulat in einem Ein-Topf-Granulations-Verfahren mit hohen Scherkräften hergestellt und nachfolgend in einem Ein-Topf-Granulator getrocknet wird.

12. Dosierungsform, hergestellt mit der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend den aktiven Wirkstoff in einer Dosierung von 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei der DPP-IV-Inhibitor 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin darstellt.

14. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, wobei der DPP-IV-Inhibitor 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin darstellt.

Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé inhibiteur de la DPP IV avec un groupe amino choisi parmi

- la 1-[(4-méthyl-quinazolin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,
- la 1-[[1,5]naphtyridin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,
- la 1-[(quinazolin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,
- la 2-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-méthyl-quinazolin-2-yl-méthyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazon-4-one,
- la 1-[(4-méthyl-quinazolin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(2-amino-2-méthyl-propyl)-méthylamino]-xanthine,
- la 1-[(3-cyano-quinolin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,
- la 1-(2-cyano-benzyl)-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,
- la 1-[(4-méthyl-quinazolin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-méthylamino]-xanthine,
- la 1-[(3-cyano-pyridin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,
- la 1-[(4-méthyl-pyrimidin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,

EP 2 023 902 B1

la 1-[(4,6-diméthyl-pyrimidin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine, et
la 1-[(quinoxalin-6-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine,
ou un sel de celui-ci,
un premier diluant qui est le mannitol, un second diluant qui est de l'amidon pré-gélatinisé, un liant qui est la copo-
vidone, un agent de désagré-gation qui est l'amidon de maïs et un lubrifiant qui est le stéarate de magnésium.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant

10	0,5 à 20 %	principe actif,
	40 à 88 %	diluant 1,
	3 à 40 %	diluant 2,
	1 à 5 %	liant,
15	5 à 15 %	agent de désagré-gation, et
	0,1 à 4 %	lubrifiant.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant

20	0,5 à 7 %	principe actif,
	50 à 75 %	diluant 1,
	5 à 15 %	diluant 2,
	2 à 4 %	liant,
25	8 à 12 %	agent de désagré-gation, et
	0,5 à 2 %	lubrifiant.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, sous la forme galénique d'une capsule, d'un comprimé ou
d'un comprimé pelliculé.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, comprenant 2 à 4 % de pellicule.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, dans laquelle la pellicule comprend un agent formant une
pellicule, un agent plastifiant, un agent de glissement et éventuellement un ou plusieurs pigments.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, dans laquelle la pellicule comprend de l'hydroxypropylmé-
thylcellulose (HPMC), du polyéthylène glycol (PEG), du talc, du dioxyde de titane et de l'oxyde de fer.

8. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant

- a. la dissolution du liant dans un solvant pour produire un liquide de granulation ;
- b. le mélange de l'inhibiteur de la DPP-IV, des diluants et de l'agent de désagré-gation pour produire un
prémélange ;
- 45 c. l'humidification du prémélange avec le liquide de granulation et ensuite la granulation du prémélange
humidifié ;
- d. éventuellement le tamisage du prémélange granulé à travers un tamis avec une taille de maille d'au moins
1,0 mm ;
- 50 e. le séchage du granulat à environ 40 à 75° C jusqu'à l'obtention de la valeur souhaitée de la perte au séchage
dans la plage de 1 à 5 % ;
- f. le tamisage du granulat séché à travers un tamis avec une taille de maille d'au moins 0,6 mm ;
- g. l'addition du lubrifiant au granulat en vue du mélange final.

9. Procédé selon la revendication 8 comprenant en outre

- h. la compression du mélange final en noyaux de comprimés ;
- i. la préparation d'une suspension d'enrobage ;
- 55 j. l'enrobage des noyaux de comprimés avec la suspension d'enrobage jusqu'à un gain de poids d'environ 2 à

EP 2 023 902 B1

4 % pour produire des comprimés pelliculés.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 10. Procédé selon la revendication 8, dans lequel une partie des excipients sont ajoutés de manière extragranulaire avant le mélange final de l'étape g.
 - 11. Procédé selon la revendication 8, dans lequel le granulat produit dans les étapes a à e est produit dans un procédé monotope de granulation à cisaillement élevé et ensuite séchage dans un granulateur monotope.
 - 12. Forme galénique préparée avec la composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant le principe actif dans un dosage de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg.
 - 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle l'inhibiteur de la DPP IV est la 1-[(4-méthyl-quinazolin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine.
 - 14. Procédé selon la revendication 8 ou 9, dans lequel l'inhibiteur de la DPP IV est la 1-[(4-méthyl-quinazolin-2-yl)méthyl]-3-méthyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-pipéridin-1-yl)-xanthine.

EP 2 023 902 B1**REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION**

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- WO 2004018468 A [0018]
- WO 2004050658 A [0018]
- WO 2006029769 A [0018]
- WO 2005085246 A [0018]

31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0024683
		Bogotá D.C., Marzo 12 de 2013 - 12:25:39

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	19188	27/02/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19240	27/02/2013		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	180.000.00
			\$180.000.00
=====			

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117644- -00009-0000

Fecha: 2013-03-12 17:05:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 31

020: 09255-841-111-9