

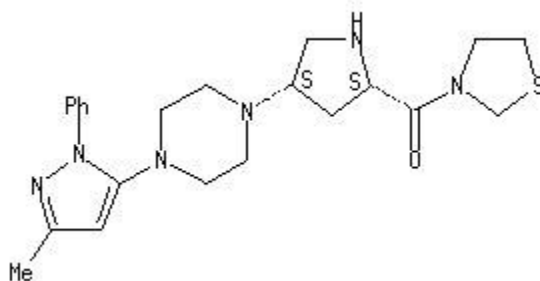
COMPOSICIÓN MEJORADA DE TENELIGLIPTINA Y METFORMINA Y PROCESO PARA PREPARARLA.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición mejorada a dosis fija que comprende la combinación de dos principios activos hipoglucemiantes, uno de la familia de las gliptinas, la Teneligliptina y el otro de la familia de las biguanidas, la Metformina, para el tratamiento por vía oral de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en humanos, el proceso para obtener dicha composición mejorada, y sus usos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

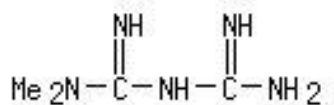
El compuesto **Teneligliptina**, cuya nomenclatura IUPAC es Metanona, [(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil]-3-tiazolidinil, representado por la fórmula (I), fue revelado como producto en la patente europea **EP 1 308439 B1** y sus equivalentes, cuyo titular es **MITSUBISHI TANABE PHARMA** y la fecha de prioridad es **10-8-00 Y 28-12-00 (JP)**.



Formula (I)

La Teneligliptina es un hipoglucemiante oral, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La acción farmacológica de la Teneligliptina se describe de la siguiente manera: el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es secretado por el tracto gastrointestinal en respuesta a los alimentos, promueve la secreción de insulina desde el páncreas y, mediante la supresión de la secreción de glucagón, ajusta la glucemia postprandial. La Teneligliptina al inhibir la actividad de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), suprime la degradación del GLP-1 mediada por esta peptidasa, aumentando la concentración sanguínea de GLP-1 activado, mediante la cual despliega el efecto hipoglucémico.

El compuesto **Metformina**, cuya nomenclatura IUPAC es Imidodicarbonimidic diamida, N,N-dimetil, fue descrito como producto en la patente **US 3 174 901**, el titular es **Jan Marcel Didier Aron Samuel** y la fecha de prioridad es 31-01-1963. Su fórmula estructural está representada por la fórmula (II).



Formula (II)

La Metformina es un antihiperglucemiante perteneciente al grupo de las biguanidas, que disminuye la glucemia basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina, no produciendo, por lo tanto, hipoglucemia. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción y se considera que podría actuar: 1) disminuyendo la producción hepática de glucosa por inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, 2) en

el músculo, aumentando la sensibilidad o la cantidad de receptores de la insulina, mejorando la captación y la utilización de la glucosa y 3) disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa. La Metformina ha demostrado producir un efecto favorable sobre el metabolismo de los lípidos, independiente de su efecto sobre la glucemia. Administrada en dosis terapéuticas, la Metformina disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos plasmáticos. La dosis usual inicial del tratamiento es de 500 mg u 850 mg dos o tres veces por día administradas durante o después de las comidas. El incremento de las dosis puede ser evaluadas en base a la tolerancia y niveles de glucemia. La dosis puede incrementarse hasta los 3000 mg por día, siempre fraccionadas cada 8 u 12 horas.

La solicitud de patente internacional WO 2010/079197 A1, cuyo titular es Boehringer Ingelheim International GMBH, y cuya fecha de prioridad es 07-01-2009 (EP), reivindica un método de tratamiento a partir de la administración de un inhibidor DPP IV solo o combinado con otro hipoglucemiante.

La solicitud de patente internacional WO 2010/092163 A2, cuyo titular es Boehringer Ingelheim International GMBH, y cuya fecha de prioridad es 13-02-2009 (EP), reivindica una combinación comprendiendo un inhibidor DPP IV, opcionalmente, un segundo agente hipoglucemiante, y opcionalmente, un tercer agente hipoglucemiante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención se refiere a una formulación mejorada bajo la forma de comprimido recubierto, en una dosis unitaria, comprendiendo dos agentes

hipoglucemiantes, a saber, de Teneligliptina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, y Metformina, como Metformina clorhidrato, en una cantidad terapéuticamente efectiva, para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), comprendiendo además, un bajo contenido de excipientes.

Con la finalidad de desarrollar una formulación que vehiculizara, Teneligliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina clorhidrato, se realizaron una serie de pre formulaciones y ensayos galénicos en los que se halló una importante dificultad técnica: la baja compresibilidad de la Metformina clorhidrato.

A este inconveniente, se le sumó la disparidad en la dosis de ambos principios activos, ya que cada dosis unitaria comprende un rango entre 10 y 20 mg de Teneligliptina y un rango entre 500 y 2000 mg de Metformina clorhidrato. Además, como consecuencia de la elevada dosis de la Metformina clorhidrato, el comprimido obtenido resultó ser muy voluminoso.

En el afán de encontrar una solución al problema planteado, inicialmente se trabajó con formulaciones conteniendo excipientes convencionales utilizados habitualmente en galénica y en cantidades variables, a saber de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, como diluyentes, croscarmelosa sódica como desintegrante, povidona como aglutinante y Estearato de Magnesio como lubricante. Los principios activos y excipientes se calibraron por malla 18 (1 mm según Estándares de los Estados Unidos), se mezclaron y granularon la mezcla de excipientes y principios activos, con

una solución alcohólica de Povidona utilizando una rotogranuladora. Este granulado fue calibrado, secado y vuelto a calibrar. Al momento de comprimirlo con una comprimidora rotativa, el granulado presentaba grandes inconvenientes de compresibilidad. Por lo tanto, los comprimidos obtenidos eran altamente friables, tomaban muy baja dureza trabajando con elevada fuerza de compresión, y además decapaban (se abrían en láminas).

Como primer paso, se estudió minuciosamente las características físicas de la Metformina clorhidrato, observando que habitualmente era polvo cristalino acicular, que tendía a formar terrones y a compactarse en el recipiente contenedor. Luego de analizar el inconveniente, se realizaron ensayos, disminuyendo la granulometría de la Metformina clorhidrato mediante su calibrado en molino tipo Fitz Mill, variando las mallas y las velocidades. Si bien mejoró la compresibilidad, la dureza obtenida no era óptima y el proceso distaba de ser reproducible.

A continuación, se optó por quitar los excipientes de la composición, con excepción de la solución aglutinante, y calibrar la Metformina clorhidrato, y Teneligliptina por malla de 0,5 mm (20 pulgadas) mediante la utilización de un molino Fitz Mill, con los martillos adelante y a máxima velocidad (4.800 r.p.m.). Esta molienda, previo mezclado, se granuló mediante el uso de una rotogranuladora, estableciendo el mixer a 125 r.p.m., con el chopper detenido, en vacío, durante 2 minutos y posteriormente, se realizaron dos etapas de granulado/amasado, estableciendo el mixer a 125 r.p.m., el chopper a 700 rpm 100 %, en vacío durante 5 y 2 minutos respectivamente y con la adición de una alícuota de alcohol

en ambas etapas. Luego se calibró el granulado por una malla de 2 mm, y posteriormente, se secó mediante el uso de lecho fluido hasta obtener una humedad residual entre 1,5 y 2 %, tomada a 105 °C. A continuación, el granulado seco, se calibró mediante una malla de 1 mm, y previa adición de una pequeña alícuota de Estearato de Magnesio, se mezcló durante 2 minutos a 12 r.p.m. Posteriormente se comprimió con una comprimidora rotativa, obteniéndose comprimidos de muy buena dureza, (alrededor de 20 kp), con brillo, de baja friabilidad (menos del 1 % P/P), sin presencia de decape ni laminado trabajando con fuerza de compresión estándar. Asimismo, el tiempo de desintegración fue menor a 15 minutos. Los comprimidos obtenidos cumplieron perfectamente el ensayo de uniformidad de contenido de ambos principios activos.

Inesperadamente, se halló que, utilizando un solo excipiente, en este caso el aglutinante Povidona, disuelto en alcohol etílico, y granulando la mezcla de principios activos con dicha solución, previa molienda de la Metformina a polvo fino, (granulometría menor de 300 micrones) el inconveniente técnico fue salvado, mejoró la uniformidad de contenido de la Teneligliptina y disminuyó el tamaño del comprimido.

Por medio de este proceso, se logró aumentar la fuerza de cohesión entre las partículas y por la tanto disminuir la tensión superficial entre las mismas y como consecuencia aumentar notablemente la compresibilidad del granulado. Como consecuencia, se obtuvieron mayores durezas a menores fuerzas de compresión.

Es importante destacar que la metodología habitual cuando se desarrolla una formulación en forma de comprimido

para vehiculizar uno o más principios activos, es utilizar uno o más diluyentes, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, y es esperado que a medida que aumentamos la cantidad de excipientes, mejore la compresibilidad. En el caso objeto de esta patente, ocurrió lo contrario, disminuyó la compresibilidad, por eso es que afirmamos que fue un hecho inesperado.

Finalmente, luego de evaluar los resultados se optó por procesar la composición por granulación húmeda, previa molienda de la Metformina a polvo fino según las condiciones mencionadas previamente, y utilizando bajo contenido de excipientes. La granulometría de la Metformina molida a polvo fino es de no más de 300 micrones.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica mejorada de administración oral, bajo la forma de comprimido recubierto, para el tratamiento de DM2, que comprende la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables, con una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina clorhidrato, con bajo contenido de excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere también a las dosis terapéuticamente efectivas de Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables, las que pueden estar comprendidas en el rango de 10 mg a 20 mg y a las dosis terapéuticamente efectivas de Metformina clorhidrato, las que pueden estar en el rango de 500 a 2000 mg.

En otro aspecto, la invención se refiere a los procesos para obtener una composición farmacéutica mejorada de

administración oral, bajo la forma de comprimido recubierto, para el tratamiento de DM2, que comprende moler Metformina, mezclar, granular, mezclar nuevamente y comprimir cantidades terapéuticamente efectivas de los principios activos Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina clorhidrato junto a bajo contenido de excipientes farmacéuticamente aceptables y recubrir, los comprimidos obtenidos.

En una de las variantes de la invención, se incorpora la Teneligliptina mezclada con Metformina. En otra variante, la incluye disuelta en la solución aglutinante, y por último, en otra variante, incorpora la Teneligliptina a partir de la suspensión del recubrimiento.

En los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se describen los procesos en detalle.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

EJEMPLO 1

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 12 horas, comprendiendo Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables 10 mg y Metformina clorhidrato 500 mg. Si bien la fórmula descrita a continuación es por unidad de dosis, el lote industrial es por 100 kg, y se amasó en una rotogranuladora Zanchetta de 300 Litros de capacidad.

NÚCLEO	mg por comprimido en el núcleo recubierto	
Teneligliptina Bromhidrato (1)	15,50	2,83
Metformina Clorhidrato	500,00	91,24
Povidona K30	29,80	5,43
Estearato de Magnesio	2,70	0,49
Alcohol etílico (solvente que se evapora)	c.s.	

RECUBRIMIENTO	mg	el comprimido recubierto
Hipromelosa	9,40	1,67
Dióxido de titanio	4,50	0,80
Triacetina	1,40	0,25
Óxido de hierro amarillo	0,70	0,12
Agua de osmosis inversa	159	

Peso del núcleo: 548 mg

Peso del comprimido recubierto: 564 mg

1) Equivale a 10 mg de Teneligliptina, puede utilizarse otra sal, como es el caso de Teneligliptina Besilato.

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Disolver la Povidona K30 en el alcohol etílico.
2. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm y transferir a la amasadora.
3. Tamizar Teneligliptina, por Fitz Mill, por malla de 1 mm.
4. Mezclar con el mixer a 125 r.p.m. durante 2 minutos y adicionar la solución obtenida en el punto 1. Amasar 5 minutos.
5. Agregar una alícuota de alcohol etílico de 12 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.
6. Calibrar el granulado por una malla de 2 mm.
7. Secar el granulado calibrado en una secadora de lecho fluido, hasta obtener entre 1,5 y 2 % de humedad.
8. Calibrar el granulado seco por una malla de 1,5 mm.
9. Mezclar el granulado calibrado con el Estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
10. Comprimir a 548 mg $\pm$ 5% mg de peso teórico.
11. Preparar el recubrimiento suspendiendo perfectamente el óxido de hierro amarillo y el dióxido de titanio en el agua y adicionando posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Recubrir los comprimidos hasta obtener un peso teórico de alrededor de 564 mg $\pm$ 5%.

EJEMPLO 2

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 12 horas,

comprendiendo Teneligliptina 10 o sus sales farmacéuticamente aceptables mg y Metformina clorhidrato 1000 mg.

Si bien la fórmula descripta a continuación es por unidad de dosis, el lote industrial es por 200 kg, se amasó en dos alícuotas de 100 kg cada una, en una rotogranuladora Zanchetta de 300 Litros de capacidad.

NUCLEO	mg por comprimido en el núcleo recubierto	
eligliptina Bromhidrato (1)	15,50	1,44
Metformina Clorhidrato	1000,00	92,60
Povidona K30	59,00	5,46
Estearato de Magnesio	5,50	0,51
hol etílico (solvente que se evapora)	c.s.	

RECUBRIMIENTO	mg	el comprimido recubierto
Hipromelosa	18,80	1,69
Dióxido de titanio	9,00	0,81
Triacetina	2,80	0,25
xido de hierro amarillo	1,40	0,13
agua de osmosis inversa	318	

Peso del núcleo: 1080 mg

Peso del comprimido recubierto: 1112 mg

1) Equivale a 10 mg de Teneligliptina, puede utilizarse otra sal, como es el caso de Teneligliptina Besilato.

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Disolver la Povidona K30 en el alcohol etílico.
2. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm y transferir a la amasadora.
3. Tamizar Teneligliptina, por Fitz Mill, por malla de 1 mm.
4. Mezclar con el mixer a 125 r.p.m. durante 2 minutos y adicionar la solución obtenida en el punto 1. Amasar 5 minutos.
5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 24 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.
6. Calibrar el granulado por una malla de 2 mm.
7. Secar el granulado calibrado en una secadora de lecho fluido, hasta obtener entre 1,5 y 2 % de humedad.
8. Calibrar el granulado seco por una malla de 1,5 mm.
9. Mezclar el granulado calibrado con el estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
10. Comprimir a 1080 mg $\pm$ 5% mg de peso teórico.
11. Preparar el recubrimiento suspendiendo perfectamente el óxido de hierro amarillo y el dióxido de titanio

en el agua y adicionando posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.

12. Recubrir los comprimidos hasta obtener un peso promedio de 1112 mg $\pm$ 5%.

EJEMPLO 3

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 12 horas, comprendiendo Teneligliptina 10 mg o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina clorhidrato 850 mg.

Si bien la fórmula descripta a continuación es por comprimido recubierto, el lote industrial es por 200 kg, se amasó en dos alícuotas de 100 kg cada una, en una rotogranuladora Zanchetta de 300 Litros de capacidad.

NÚCLEO	mg por comprimido recubierto	%
Teneligliptina Bromhidrato (1)	15,50	1,68
Metformina Clorhidrato	850,00	92,29
Povidona K30	50,00	5,43
Estearato de Magnesio	5,50	0,60
Alcohol etílico (solvente que se evapora)	c.s.	

RECUBRIMIENTO	mg	%
Hipromelosa	16,45	1,90
Dióxido de titanio	7,90	7,80
Triacetina	2,45	2,36
Óxido de hierro amarillo	1,20	1,18
Agua de osmosis inversa	278	

Peso del núcleo: 921 mg

Peso del comprimido recubierto: 949 mg

1) Equivale a 10 mg de Teneligliptina, puede utilizarse otra sal, como es el caso de Teneligliptina Besilato.

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Disolver la Povidona K30 en el alcohol etílico.
2. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm y transferir a la amasadora.
3. Tamizar Teneligliptina, por Fitz Mill, por malla de 1 mm.
4. Mezclar con el mixer a 125 r.p.m. durante 2 minutos y adicionar la solución obtenida en el punto 1. Amasar 5 minutos.
5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 24 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.

6. Calibrar el granulado por una malla de 2 mm.
7. Secar el granulado calibrado en una secadora de lecho fluido, hasta obtener entre 1,5 y 2 % de humedad.
8. Calibrar el granulado seco por una malla de 1,5 mm.
9. Mezclar el granulado calibrado con el estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
10. Comprimir a $921 \text{ mg} \pm 5\% \text{ mg}$ de peso teórico.
11. Preparar el recubrimiento suspendiendo perfectamente el óxido de hierro amarillo y el dióxido de titanio en el agua y adicionando posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Recubrir los comprimidos hasta obtener un peso promedio de $949 \text{ mg} \pm 5\%$.

EJEMPLO 4

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 24 horas, comprendiendo Teneligliptina 20 mg sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina clorhidrato 850 mg.

Si bien la fórmula descripta a continuación, es por unidad de dosificación, el lote industrial es por 200 kg, y se amasó en dos alícuotas de 100 kg cada una, en una rotogranuladora Zanchetta de 300 Litros de capacidad.

NÚCLEO	mg por comprimido recubierto	%
Teneligliptina Bromhidrato (1)	31,00	3,31

Metformina Clorhidrato	850,00	90,80
Povidona K30	50,00	5,34
Estearato de Magnesio	5,00	0,053
Alcohol etílico (solvente que se evapora)	c.s.	

RECUBRIMIENTO	mg	%
Hipromelosa	16,45	1,70
Dióxido de titanio	7,90	0,82
Triacetina	2,45	0,25
Óxido de hierro amarillo	1,23	0,12
Agua de osmosis inversa	278	

Peso del núcleo: 936 mg

Peso del comprimido recubierto: 964 mg

1) Equivale a 20 mg de Teneligliptina, puede utilizarse otra sal, como es el caso de Teneligliptina Besilato.

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Disolver la Povidona K30 en el alcohol etílico.
2. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm y transferir a la amasadora.

3. Tamizar Teneligliptina, por Fitz Mill, por malla de 1 mm.
4. Mezclar con el mixer a 125 r.p.m. durante 2 minutos y adicionar la solución obtenida en el punto 1. Amasar 5 minutos.
5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 24 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.
6. Calibrar el granulado por una malla de 2 mm.
7. Secar el granulado calibrado en una secadora de lecho fluido, hasta obtener entre 1,5 y 2 % de humedad.
8. Calibrar el granulado seco por una malla de 1,5 mm.
9. Mezclar el granulado calibrado con el Estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
10. Comprimir a 936 mg $\pm$ 5% mg de peso teórico.
11. Preparar el recubrimiento suspendiendo perfectamente el óxido de hierro amarillo y el dióxido de titanio en el agua y adicionando posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Recubrir los comprimidos hasta obtener un peso promedio 964 mg $\pm$ 5%.

EJEMPLO 5

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 12 horas, comprendiendo 10 mg de Teneligliptina sus sales farmacéuticamente aceptables y 500 mg de Metformina, en la cual, la Metformina clorhidrato se comprimirá y la Teneligliptina será aplicada junto con el recubrimiento. La fórmula descripta a continuación es por unidad de

dosificación, el lote industrial es por 100 kg, y se amasó en una rotogranuladora Zanchetta de 300 Litros de capacidad.

NÚCLEO	mg por comprimido recubierto	el comprimido recubierto
Metformina Clorhidrato	500,00	91,24
Povidona K30	29,80	5,44
Estearato de Magnesio	2,70	0,49
Alcohol etílico (solvente que se evapora)	c.s.	

RECUBRIMIENTO	mg	%
Teneligliptina Bromhidrato (1)	15,50	2,83
Hipromelosa	9,40	1,66
Dióxido de titanio	4,50	0,78
Triacetina	1,40	0,25
Óxido de hierro amarillo	0,70	0,12
Agua de osmosis inversa	159	

Peso del núcleo: 548 mg

Peso del comprimido recubierto: 564 mg

1) Equivale a 10 mg de Teneligliptina, puede utilizarse otra sal, como es el caso de Teneligliptina Besilato.

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Disolver la Povidona K30 en el alcohol etílico.
2. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm y transferir a la amasadora.
3. Tamizar Teneligliptina, por Fitz Mill, por con malla de 1 mm.
4. Mezclar con el mixer a 125 r.p.m. durante 2 minutos y adicionar la solución obtenida en el punto 1. Amasar 5 minutos.
5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 12 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.
6. Calibrar el granulado por una malla de 2 mm.
7. Secar el granulado calibrado en una secadora de lecho fluido, hasta obtener entre 1,5 y 2 % de humedad.
8. Calibrar el granulado seco por una malla de 1,5 mm.
9. Mezclar el granulado calibrado con el estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
10. Comprimir a 548 mg $\pm$ 5% mg de peso teórico.
11. Preparar el recubrimiento suspendiendo perfectamente el óxido de hierro amarillo y el dióxido de titanio en el 80 % del agua y adicionar posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Dividir la suspensión anterior en tres alícuotas.
13. Disolver la Teneligliptina Bromhidrato en el 20 % del agua restante del punto 11 y adicionar a una de las

alícuotas de la suspensión de recubrimiento, mezclar hasta uniformidad.

14. Recubrir los comprimidos con una alícuota de suspensión de recubrimiento hasta obtener un peso teórico de alrededor de 553 mg $\pm$ 5%.
15. A continuación, recubrir con la alícuota de recubrimiento que contiene la Teneligliptina.
16. Y finalmente, recubrir con la alícuota restante de recubrimiento hasta obtener un peso promedio de 564 mg $\pm$ 5 %.

EJEMPLO 6

La metodología descrita en el ejemplo 5 es aplicable para las dosis de 10 mg de Teneligliptina sus sales farmacéuticamente aceptables, combinada con 850 mg de Metformina, 10 mg de Teneligliptina combinada con 1000 mg de Metformina clorhidrato (para administrar cada 12 hr.), y 20 mg de Teneligliptina combinada con 850 mg de Metformina clorhidrato (para administrar cada 24 hr).

EJEMPLO 7

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 24 horas, comprendiendo Teneligliptina 20 mg sus sales farmacéuticamente aceptables adicionada junto con la solución aglutinante y 850 mg de Metformina granulada de forma similar a los procesos descritos en los ejemplos previos.

Si bien la fórmula descrita a continuación, es por unidad de dosificación, el lote industrial es por 200 kg, se

amasó en dos alícuotas de 100 kg cada una, en una rotogranuladora Zanchetta de 300 Litros de capacidad.

NÚCLEO	mg por comprimido recubierto	el comprimido recubierto
Teneligliptina Bromhidrato (1)	31,00	3,31
Metformina Clorhidrato	850,00	90,81
Povidona K30	50,00	5,34
Estearato de Magnesio	5,00	0,53
Alcohol etílico (solvente que se evapora)	c.s.	

RECUBRIMIENTO	mg	%
Hipromelosa	16,45	1,70
Dióxido de titanio	7,90	0,82
Triacetina	2,45	0,25
Óxido de hierro amarillo	1,20	0,12
Agua de osmosis inversa	278	

Peso del núcleo: 936 mg

Peso del comprimido recubierto: 948 mg

1) Equivale a 10 mg de Teneligliptina, puede utilizarse otra sal, como es el caso de Teneligliptina Besilato.

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Tamizar Teneligliptina, por Fitz Mill, por malla de 1 mm y disolverla en el alcohol etílico.
2. Adicionar la Povidona K30 a la solución del paso uno.
3. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm y transferir a la amasadora.
4. Mezclar con el mixer a 125 r.p.m. durante 2 minutos y adicionar la solución obtenida en el punto 2. Amasar 5 minutos.
5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 24 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.
6. Calibrar el granulado por una malla de 2 mm.
7. Secar el granulado calibrado en una secadora de lecho fluido, hasta obtener entre 1,5 y 2 % de humedad.
8. Calibrar el granulado seco por una malla de 1,5 mm.
9. Mezclar el granulado calibrado con el estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
10. Comprimir a 936 mg $\pm$ 5% mg de peso teórico.
11. Preparar el recubrimiento suspendiendo perfectamente el óxido de hierro amarillo y el dióxido de titanio en el agua y adicionando posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Recubrir los comprimidos hasta obtener un peso promedio de 948 mg $\pm$ 5%.

EJEMPLO 8

La metodología aplicada en el Ejemplo 7, es aplicable para las dosis de 10 mg de Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables combinada con 500 mg de Metformina, 10 mg de Teneligliptina combinada con 1000 mg de Metformina clorhidrato, y 10 mg de Teneligliptina combinada con 850 mg de Metformina clorhidrato.

EJEMPLO 9

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 24 horas, en la cual, la Metformina clorhidrato se procesará de tal forma de obtener un comprimido de liberación prolongada y la Teneligliptina sus sales farmacéuticamente aceptables será aplicada junto con el recubrimiento. La fórmula descripta a continuación es por unidad de dosificación, el lote industrial es por 100 kg, y se amasó en una rotogranuladora Zanchetta de 300 Litros de capacidad.

NÚCLEO	mg por c.r. 20 mg de Teneligliptina + 500 mg de Metformina clorhidrato	mg por c.r. 20 mg de Teneligliptina + 850 mg de Metformina clorhidrato	mg por c.r. 20 mg de Teneligliptina + 1000 mg de Metformina clorhidrato
Teneligliptina Bromhidrato (1)	31,00	31,00	31,00

Metformina Clorhidrato	500,00	850,00	1.000,00
Povidona K30	14,70	25,00	29,40
hidroxipropilme- tilcelulosa K 100 M	223,50	292	312
arato de Magnesio	1,80	3,00	3,60
cohol isopropílico (solvente que se evapora)	c.s.	c.s.	c.s.
agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.

RECUBRIMIENTO	15 mg	25 mg	28 mg
Alcohol	6,00	10,00	11,20
dióxido de titanio	3,75	6,25	7,00
lietilenglicol 3000	3,02	5,04	5,64
Talco	2,22	3,71	4,15
a de osmosis inversa	102	170	190
Peso del núcleo	771 mg	1201 mg	1376 mg
Peso del comprimido recubierto	786 mg	1226 mg	1404 mg

1) Equivale a 20 mg de Teneligliptina, puede utilizarse otra sal, como es el caso de Teneligliptina Besilato.

c.s.: Cantidad suficiente

c.r.: comprimido recubierto

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Disolver la Povidona K30 en el alcohol etílico.
2. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm y transferir a la amasadora.
3. Tamizar Teneligliptina, por Fitz Mill, por con malla de 1 mm.
4. Mezclar con el mixer a 125 r.p.m. durante 2 minutos y adicionar la solución obtenida en el punto 1. Amasar 5 minutos.
5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 12 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.
6. Calibrar el granulado por una malla de 2 mm.
7. Secar el granulado calibrado en una secadora de lecho fluido, hasta obtener entre 1,5 y 2 % de humedad.
8. Calibrar el granulado seco por una malla de 1,5 mm.
9. Mezclar el granulado calibrado con el estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
10. Comprimir al peso teórico estipulado $\pm 5\%$ mg.
11. Preparar el recubrimiento suspendiendo perfectamente el óxido de hierro amarillo y el dióxido de titanio en el 80 % del agua y adicionar posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Dividir la suspensión anterior en tres alícuotas.
13. Disolver la Teneligliptina Bromhidrato en el 20 % del agua restante del punto 11 y adicionar a una de las alícuotas de la suspensión de recubrimiento, mezclar hasta uniformidad.

14. Recubrir los comprimidos con una alícuota de suspensión de recubrimiento. A continuación, recubrir con la alícuota de recubrimiento que contiene la Teneligliptina.
15. Finalmente recubrir con la alícuota restante de recubrimiento hasta obtener el peso promedio estipulado $\pm 5 \%$.

DETERMINACIONES FARMACOTECNICAS Y PRUEBAS IN VITRO

Se realizaron determinaciones farmacotécnicas y pruebas *in vitro* para evaluar los parámetros farmacotécnicos y analíticos comparando la composición mejorada conteniendo Teneligliptina y Metformina clorhidrato, obtenidas en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 ,7 y 9 con las composiciones de ambos principios activos consideradas por separado.

Determinaciones farmacotécnicas: metodología y equipos

Dureza: Equipo Schleuniger 2E, Erweka TBH-30

Friabilidad: Equipo Friabilómetro tipo "ROCHE", según USP General Tests and Assays <1216>

Velocidad: 25 r.p.m.

Tempo de ensayo: 4 minutos

Determinaciones analíticas:

-Valoración Teneligliptina: por HPLC (Cromatografía líquida de alta performance)

-Valoración Metformina clorhidrato: por HPLC (Cromatografía líquida de alta performance)

-Test de disolución Teneligliptina: según USP General Test Assays <711>

-Test de disolución Metformina según USP General Test Assays <711>

-Uniformidad de contenido Teneligliptina: por HPLC (Cromatografía líquida de alta performance)

Determinaciones y pruebas IN VITRO correspondientes al Ejemplo 1

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 10 mg y Metformina clorhidrato 500 mg, comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 10 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 500 mg de Metformina clorhidrato.

Parámetros	<u>Ejemplo 1</u> Teneligliptina 10 mg Metformina clorhidrato 500 mg Comprimido recubierto	<u>Teneligliptina 10 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> <u>clorhidrato 500 mg</u> comprimido recubierto
Dureza (valores promedio sobre 20 determinaciones)	15 kp	13 kp	12,6 Kp
Friabilidad (valores promedio sobre 20 determinaciones)	0,1 %	0,1 %	0,2 %
Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	9,8 mg	10,1 mg	-----

Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	490 mg	-----	493 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	101%-99%-100%-98%- 102%-99- Promedio: 99,8%	103-101-102-99-102- 101- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato Q=70% Valores individuales Q+5%	98%-99%-99%-101%- 101%-100% Promedio: 99,7%	-----	100%-99%-99%-100%- 99%-100% Promedio: 100%

Determinaciones y pruebas IN VITRO correspondientes al
Ejemplo 2

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 10 mg y Metformina clorhidrato 1000 mg, comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 10 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 1000 mg de Metformina clorhidrato.

Parámetros	<u>Ejemplo 2</u> Teneligliptina 10 mg Metformina clorhidrato 1000 mg Comprimido recubierto	<u>Teneligliptina 10 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> <u>clorhidrato 1000 mg</u> comprimido recubierto
Dureza (valores promedio sobre 20 determinaciones)	25 kp	13 kp	23 Kp
Friabilidad (valores promedio sobre 20 determinaciones)	0,1 %	0,1 %	0,1 %

Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	9,9 mg	10,1 mg	-----
Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	991 mg	-----	995 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	99%-101%-100%-98%- 102%-98- Promedio: 99,7%	103-101-102-99-102- 101- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato Q=70% Valores individuales Q+5%	99%-98%-101%-101%- 100%-97% Promedio: 99,3%	-----	100%-99%-99%-100%- 99%-100% Promedio: 100%

**Determinaciones y pruebas IN VITRO correspondientes al
Ejemplo 3**

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 10 mg y Metformina clorhidrato 850 mg, comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 10 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 850 mg de Metformina clorhidrato.

Parámetros	<u>Ejemplo 3</u> Teneligliptina 10 mg Metformina clorhidrato 850 mg Comprimido recubierto	<u>Teneligliptina 10 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> <u>clorhidrato 850 mg</u> comprimido recubierto
Dureza (valores promedio sobre 20 determinaciones)	23 kp	13 kp	21 Kp
Friabilidad (valores promedio sobre 20)	0,1 %	0,1 %	0,2 %

determinaciones)			
Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	10,4 mg	10,1 mg	-----
Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	845 mg	-----	840 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	99%-101%-99%-102%- 102%-99- Promedio: 100,3%	103-101-102-99-102- 101- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato Q=70% Valores individuales Q+5%	98%-97%-100%-102%- 98%-101% Promedio: 99,3%	-----	98%-99%-98%-100%-97%- 100% Promedio: 98,6%

Determinaciones y pruebas IN VITRO correspondientes al
Ejemplo 4

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 20 mg y Metformina clorhidrato 850 mg, comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 20 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 850 mg de Metformina clorhidrato.

Parámetros	<u>Ejemplo 4</u> Teneligliptina 20 mg Metformina clorhidrato 850 mg Comprimido recubierto	<u>Teneliqliptina 20 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> <u>clorhidrato 850 mg</u> comprimido recubierto
Dureza (valores promedio sobre 20 determinaciones)	24 kp	14 kp	21 Kp
Friabilidad			

(valores promedio sobre 20 determinaciones)	0,1 %	0,1 %	0,2 %
Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	20,2 mg	20,8 mg	-----
Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	839 mg	-----	840 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	98%-99%-97%-99%-99%- 100 Promedio: 98,7%	103-102-102-100-101- 100- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato Q=70% Valores individuales Q+5%	98%-97%-99%-98%-98%- 97% Promedio: 97,8%	-----	98%-99%-98%-100%-97%- 100% Promedio: 98,6%

Determinaciones y pruebas IN VITRO correspondientes al
Ejemplo 5

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 10 mg en el recubrimiento y Metformina clorhidrato 500 mg, en el núcleo comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 10 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 500 mg de Metformina clorhidrato.

Parámetros	<u>Ejemplo 1</u> Teneligliptina 10 mg Metformina clorhidrato 500 mg Comprimido recubierto	<u>Teneligliptina 10 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> <u>clorhidrato 500 mg</u> comprimido recubierto
-------------------	---	---	---

Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	9,6 mg	10,1 mg	-----
Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	492 mg	-----	493 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	98%-97%-96%-97%-96%- 97- Promedio: 96,8%	103-101-102-99-102- 101- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato Q=70% Valores individuales Q+5%	98%-97%-99%-99%- 100%-97% Promedio: 98,3%	-----	100%-99%-99%-100%- 99%-100% Promedio: 100%

Determinaciones y pruebas IN VITRO correspondientes al
Ejemplo 7

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 20 mg adicionada disuelta en la solución aglutinante y Metformina clorhidrato 850 mg, granulada de forma similar a los ejemplos previos, comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 20 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 850 mg de Metformina clorhidrato.

Parámetros	<u>Ejemplo 7</u> Teneligliptina 20 mg Metformina clorhidrato 850 mg Comprimido recubierto	<u>Teneligliptina 20 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> <u>clorhidrato 850 mg</u> comprimido recubierto
Dureza (valores promedio sobre 20 determinaciones)	25 kp	14 kp	21 Kp

Friabilidad (valores promedio sobre 20 determinaciones)	0,2 %	0,1 %	0,2 %
Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	19,9 mg	20,8 mg	-----
Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	848 mg	-----	840 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	100%-99%-101%-98%- 99%-102 Promedio: 99,8%	103-102-102-100-101- 100- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato Q=70% Valores individuales Q+5%	99%-101%-102%-98%- 97%-99% Promedio: 99,3%	-----	98%-99%-98%-100%-97%- 100% Promedio: 98,6%

Determinaciones y pruebas IN VITRO correspondientes al Ejemplo 9

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 20 mg en el recubrimiento y Metformina clorhidrato 500 mg, en el núcleo de liberación prolongada comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 20 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 500 mg de Metformina clorhidrato de liberación prolongada.

Parámetros	<u>Ejemplo 1</u>	<u>Teneligliptina 20 mg</u>	<u>Metformina</u>
	Teneligliptina 20 mg de liberación inmediata	comprimido recubierto	<u>clorhidrato 500 mg</u>
	Metformina clorhidrato 500 mg de liberación prolongada		comprimido recubierto de liberación prolongada
	Comprimido recubierto		

Dureza (valores promedio sobre 20 determinaciones)	27 kp		
Friabilidad (valores promedio sobre 20 determinaciones)	0,1%		
Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	19,8 mg	10,1 mg	-----
Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	498 mg	-----	493 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	97%-99-98%-98%-97%-97- Promedio: 97,6%	103-101-102-99-102- 101- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato 1ª Hora 25 – 45 % 4ª Hora 50 – 70 % 10ª Hora No menos de 85 %	1ª Hora 40 %-38%-42%-40%-39%- 42% 4ª Hora 67 %-65%-70%-68%-70%- 69% 8ªHora: 98%-100%-99%-104%- 102%-101%	-----	1ª Hora 42 %-39%-43%-43%- 38%-40% 4ª Hora 65 %-66%-70%-69%- 70%-68% 8ªHora: 98%-100%-99%- 104%-102%-101%

Composición mejorada en forma de comprimido recubierto comprendiendo Teneligliptina 20 mg en el recubrimiento y Metformina clorhidrato 1000 mg, en el núcleo de liberación prolongada comparado con comprimidos recubiertos conteniendo 20 mg de Teneligliptina y comprimidos recubiertos conteniendo 1000 mg de Metformina clorhidrato de liberación prolongada.

Parámetros	<u>Ejemplo 1</u> Teneligliptina 20 mg de liberación inmediata Metformina clorhidrato 1000 mg de liberación prolongada Comprimido recubierto	<u>Teneligliptina 20 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> clorhidrato 1000 mg comprimido recubierto de liberación prolongada
Dureza (valores promedio sobre 20 determinaciones)	29 kp		
Friabilidad (valores promedio sobre 20 determinaciones)	0,1%		
Valoración Teneligliptina (9 -10 mg/comp)	19,8 mg	10,1 mg	-----
Valoración Metformina clorhidrato (450-550 mg/comp)	997 mg	-----	995 mg
Disolución Teneligliptina Q=75% Valores individuales Q+5%	96%-98-99%-97%-99%- 101 Promedio: 98,3%	103-101-102-99-102- 101- Promedio: 101,3%	-----
Disolución Metformina clorhidrato 1ª Hora 25 – 45 % 4ª Hora 50 – 70 % 10ª Hora No menos de 85 %	1ª Hora 40 %-38%-42%-40%- 39%-42% 4ª Hora 67 %-65%-70%-68%- 70%-69% 8ªHora: 98%-100%-99%- 104%-102%-101%	-----	1ª Hora 32 %-32%-32%33%- 33%-33% 4ª Hora 60 %-59%-62%-61%- 62%-62% 8ªHora: 98%-97%-99%-97%- 98%-98%

Conclusión:

Ante los resultados galénicos obtenidos con la formulación mejorada y los resultados de las determinaciones y pruebas IN VITRO realizados sobre los mismos, se decidió procesar la composición por granulación húmeda, previa molienda de la Metformina a polvo fino (granulometría menor a 300 micrones) según las condiciones mencionadas previamente, y utilizando únicamente Povidona como aglutinante y Estearato de Magnesio como lubricante.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica mejorada en la forma de comprimido oral recubierto, con Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Dicha composición farmacéutica es obtenida por granulación húmeda, utilizando Metformina molida a polvo fino y baja carga de excipientes, consistentes en un aglutinante, en este caso Povidona y Estearato de Magnesio como lubricante durante la compresión.

El hecho de utilizar la Metformina molida, mejora notablemente la compresibilidad de la misma, permitiendo a su vez optimizar las condiciones operativas.

La composición farmacéutica mejorada, comprendiendo la combinación de Teneligliptina y Metformina, comparada con ambos principios activos por separado, vehiculizados en la forma de comprimidos recubiertos, no mostró diferencias en la liberación in vitro (disolución), y por otro lado mejoró la compresibilidad del granulado y la friabilidad de los comprimidos. Los aspectos mencionados hacen que esta composición mejorada se diferencie de otras composiciones que contienen los mismos activos y que utilizan mayor número de excipientes, y es por consiguiente, el objeto principal de la presente invención.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente Nº. NC2019/0001110
Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional “COMPOSICIÓN MEJORADA DE
TENELIGLIPTINA Y METFORMINA Y PROCESO PARA PREPARARLA”
Solicitante: SIEGRIED RHEIN S.A. DE C.V.
Nuestra Re: P2019/000009

RESPUESTA AL OFICIO No. 1411 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO 15 DE
FEBRERO DE 2019
(EXAMEN DE FORMA)

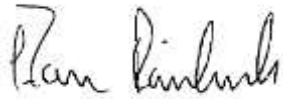
J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, y como apoderado de la sociedad solicitante en la radicación de la presente solicitud de patente, me permito manifestar lo siguiente en respuesta al oficio No. 1411, dentro del plazo establecido para este efecto en el artículo 39 de la Decisión 486:

Informo que la presente solicitud debe tramitarse bajo el Capítulo II del PCT, y allego copia del Reporte Internacional Preliminar sobre Patentabilidad en español, el cual contiene las modificaciones realizadas en la fase internacional bajo el Artículo 34 del OCT. Pongo de presente que el documento mencionado está disponible en los archivos públicos de la OMPI.

Asimismo, presento nuevos Descripción y Pliego Reivindicatorio en formato Word en donde se incluyen las modificaciones realizadas bajo el Artículo 34 del PCT, tal y como se presentan en los anexos del IPRP.

Habiendo dado respuesta completa al requerimiento, respetuosamente solicito se proceda a publicar la presente invención en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Documento de Poder
- Nueva Descripción
- Nuevo Pliego reivindicatorio

REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN ART. 34 DEL PCT

1. Una composición farmacéutica mejorada en forma de un comprimido recubierto para ser administrable oralmente como hipoglucémico, que comprende la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables con una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque el núcleo del comprimido recubierto recubierto consiste en: (a) un lubricante y un aglutinante, como únicos excipientes farmacéuticamente aceptables; y (b) el menos Metformina o sus sales farmacéuticas aceptables, como ingrediente activo.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el aglutinante es Povidona y el lubricante es Estearato de Magnesio.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables se encuentra molida a una granulometría de 300 micrones.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina incluida en el núcleo junto con entre 5 y 6 % Povidona y entre 0,1 y 1 % Estearato de Magnesio y una cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina o sus

sales farmacéuticamente aceptables incluida en el recubrimiento del comprimido.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina incluida en el núcleo y una cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina incluida en el recubrimiento, en donde la Metformina es de liberación prolongada.

6. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 10 mg y 20 mg y la cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 500 mg y 1000 mg.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables es 10 mg por unidad de dosificación, y la cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables es 500 mg o preferentemente 850 mg o más preferentemente 1000 mg por unidad de dosificación.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina es 20 mg por unidad de dosificación, y la cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina es 850 por unidad de dosificación.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina es 20 mg por unidad de dosificación, y la cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina es 500 mg o preferentemente 850 mg o más preferentemente 1000 mg por unidad de dosificación.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina es 20 mg por unidad de dosificación, y la cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina es 850 por unidad de dosificación.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica es administrable cada 12 horas.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicaciones 8 y 9, en donde la composición farmacéutica además está adaptada para ser administrable una vez al día.

13. Un proceso para preparar una composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende granular Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables previamente molida hasta granulometría inferior a 300 micrones, por malla de 0,5 mm, con una cantidad de entre 5% y 6 % de Povidona disuelta en alcohol etílico, secar el granulado, mezclarlo con una cantidad entre 0,1% y 1% de Estearato de Magnesio, y comprimir una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Teneligliptina

con una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina.

14. El proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, que comprende adicionalmente, recubrir la composición farmacéutica obtenida.

15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende granular Metformina con una solución aglutinante conteniendo la Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables disuelta y una cantidad suficiente de Povidona disuelta en alcohol etílico, secar el granulado, mezclarlo con una cantidad suficiente de Estearato de Magnesio, y comprimir una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Teneligliptina con una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina.

16. El proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, que comprende adicionalmente recubrir la composición farmacéutica obtenida.

17. Un proceso para preparar una composición farmacéutica mejorada de conformidad con la reivindicación 4, que comprende granular Metformina con una solución conteniendo una cantidad suficiente de Povidona disuelta en alcohol etílico, secar el granulado, mezclarlo con una cantidad suficiente de Estearato de Magnesio, y comprimir una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético

Metformina y recubrir los comprimidos con una suspensión conteniendo una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Teneligliptina.