

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
22 de febrero de 2018 (22.02.2018)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2018/033808 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/155 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/IB2017/053749

(22) Fecha de presentación internacional:

23 de junio de 2017 (23.06.2017)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2016/010682

17 de agosto de 2016 (17.08.2016) MX

(71) Solicitante: SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.
[MX/MX]; Antonio Dovali Jaime No. 70 Torre D Piso 12
Col. Santa Fe. Delg. Álvaro Obregón, Ciudad de México,
01210 (MX).

(72) Inventor: FIORE, Esteban Alejandro; General José Ger-
vasio Artigas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA),
3045 (AR).

(74) Mandatario: LINDNER LÓPEZ, Hedwig Adelheid; In-
surgentes Sur 1605, Piso 20, Col. San José Insurgentes,
Delg. Benito Juárez, Ciudad de México, 03900 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG,
AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL,
ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

— sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea
concedida una patente (Regla 4.17(ii))

(54) Title: IMPROVED COMPOSITION OF TENELIGLIPTIN AND METFORMIN AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Título: COMPOSICIÓN MEJORADA DE TENELIGLIPTINA Y METFORMINA Y PROCESO PARA PREPARARLA

(57) Abstract: The present invention relates to an improved pharmaceutical composition in the form of a coated oral tablet, with teneligliptin or the pharmaceutically acceptable salts thereof and metformin or the pharmaceutically acceptable salts thereof, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The pharmaceutical composition is obtained by means of wet granulation, using metformin ground to a fine powder and a low load of excipients consisting of a binder, in this case povidone, and magnesium stearate as a lubricant during compression. The use of ground metformin considerably improves the compressibility of same, allowing operative conditions to be optimised. Compared with the two active ingredients separately and vehiculised in the form of coated tablets, the improved pharmaceutical composition comprising the combination of teneligliptin and metformin show no differences in in vitro release (solution), and, moreover, improved the compressibility of the powder and the friability of the tablets. The features mentioned distinguish this improved composition from other compositions containing the same active ingredients and using more excipients. Said composition is therefore the main subject matter of the present invention.

(57) 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 principio 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.



WO 2018/033808 A1

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

COMPOSICIÓN MEJORADA DE TENELIGLIPTINA Y METFORMINA Y PROCESO
PARA PREPARARLA.

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

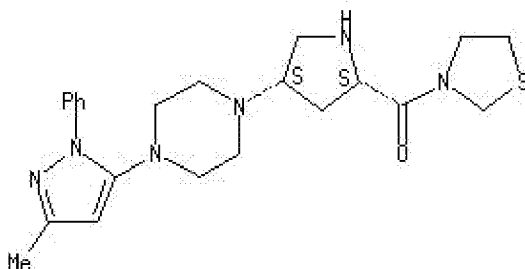
La presente invención se refiere a una composición mejorada a dosis fija que comprende la combinación de dos principios activos hipoglucemiantes, uno de la familia de las gliptinas, la Teneligliptina y el otro de la familia de las biguanidas, la Metformina, para el tratamiento por vía oral de la diabetes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

15

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)**.

25

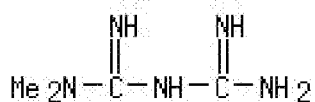


Formula (I)

- 2 -

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

- 3 -

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 pueden 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

- 4 -

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

- 5 -

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

- 6 -

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
5 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
10 (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.

15

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
20 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.

25

Por medio de este proceso, se logró aumentar la fuerza de cohesión entre las partículas y por lo 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.

30

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

- 7 -

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.

15

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.

30

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

- 8 -

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

5 Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina clorhidrato junto a bajo contenido de excipientes farmacéuticamente aceptables y recubrir, los comprimidos obtenidos.

10 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.

15

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

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

20

EJEMPLO 1

Se describe el proceso para preparar una formulación de comprimidos recubiertos para administrar cada 12 horas, comprendiendo Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente

25 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.

30

- 9 -

NÚCLEO	mg por comprimido recubierto	% en el núcleo
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	% en 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

5

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

c.s.: Cantidad suficiente

- 10 -

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Disolver la Povidona K30 en el alcohol etílico.
2. Moler Metformina clorhidrato por Fitz Mill con malla
5 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
10 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
15 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
20 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
25 hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Recubrir los comprimidos hasta obtener un peso
teórico de alrededor de 564 mg $\pm$ 5%.

EJEMPLO 2

30

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

- 11 -

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.

NÚCLEO	mg por comprimido recubierto	% en el núcleo
Teneligliptina 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
Alcohol etílico (solvente que se evapora)	c.s.	

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

Peso del núcleo: 1080 mg

Peso del comprimido recubierto: 1112 mg

- 5 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

10

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.

15

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.

20

5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 24 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.

25

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.

30

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

- 13 -

en el agua y adicionando posteriormente hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.

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

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 descrita 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.	

- 14 -

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

- 5 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

10

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.

15

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.

20

5. Agregar un alícuota de alcohol etílico de 24 litros y amasar 2 minutos más o hasta obtener el punto de granulación.

- 15 -

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.
- 5 9. Mezclar el granulado calibrado con el estearato de Magnesio previamente tamizado por malla de 0,25 mm.
- 10 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

- 16 -

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

5

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

c.s.: Cantidad suficiente

10

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.

15

- 17 -

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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 12. Recubrir los comprimidos hasta obtener un peso promedio 964 mg $\pm$ 5%.

EJEMPLO 5

- 25 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
- 30 Teneligliptina será aplicada junto con el recubrimiento. La fórmula descripta a continuación es por unidad de

- 18 -

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	% en el comprimido recubierto
Teneligliptina Bromhidrato (1)	15,50	2,83
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	%
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	

5

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.

10

- 19 -

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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
- 30

- 20 -

alícuotas de la suspensión de recubrimiento, mezclar hasta uniformidad.

14. Recubrir los comprimidos con una alícuota de suspensión de recubrimiento hasta obtener un peso
5 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
10 mg $\pm$ 5 %.

EJEMPLO 6

La metodología descrita en el ejemplo 5 es aplicable para
15 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
20 clorhidrato (para administrar cada 24 hr).

EJEMPLO 7

Se describe el proceso para preparar una formulación de
25 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.

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

- 21 -

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

NÚCLEO	mg por comprimido recubierto	% en 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	

5

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.

10

- 22 -

c.s.: Cantidad suficiente

MÉTODO DE ELABORACIÓN

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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 descrita 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

- 24 -

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
Estearato de Magnesio	1,80	3,00	3,60
Alcohol 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
Polietilenglicol 3000	3,02	5,04	5,64
Talco	2,22	3,71	4,15
Agua 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

- 25 -

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

c.s.: Cantidad suficiente

5 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
10 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
15 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.
- 20 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
25 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
30 hidroxipropilmetilcelulosa y la triacetina.
12. Dividir la suspensión anterior en tres alícuotas.

- 26 -

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

DETERMINACIONES FARMACOTECNICAS Y PRUEBAS IN VITRO

- 15 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
- 20 principios activos consideradas por separado.

Determinaciones farmacotécnicas: metodología y equipos

25 **Dureza:** Equipo Schleuniger 2E, Erweka TBH-30

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

Velocidad: 25 r.p.m.

30 Tempo de ensayo: 4 minutos

Determinaciones analíticas:

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

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

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

10 **-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 al15 **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

5

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.

10

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)	0,1 %	0,1 %	0,1 %

- 29 -

sobre 20 determinaciones)			
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

5

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 10 850 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

- 30 -

Friabilidad (valores promedio sobre 20 determinaciones)	0,1 %	0,1 %	0,2 %
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

5

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

10 850 mg de Metformina clorhidrato.

Parámetros	<u>Ejemplo 4</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)	24 kp	14 kp	21 Kp

- 31 -

sobre 20 determinaciones)			
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

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	<u>Teneligliptina 10 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina clorhidrato 500 mg</u> comprimido recubierto
------------	---	--	---

	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

5

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.

10

Parámetros	<u>Ejemplo 7</u> Teneligliptina 20 mg Metformina clorhidrato 850 mg Comprimido	<u>Teneligliptina 20 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina</u> <u>clorhidrato 850 mg</u> comprimido recubierto
-------------------	---	---	---

- 33 -

	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

- 5 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
- 10 500 mg de Metformina clorhidrato de liberación prolongada.

- 34 -

Parámetros	<u>Ejemplo 1</u> Teneligliptina 20 mg de liberación inmediata Metformina clorhidrato 500 mg de liberación prolongada Comprimido recubierto	<u>Teneligliptina 20 mg</u> comprimido recubierto	<u>Metformina clorhidrato 500 mg</u> comprimido recubierto de liberación prolongada
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% 8ª Hora: 98%-100%-99%-104%-102%-101%	-----	1ª Hora 42 %-39%-43%-43%-38%-40% 4ª Hora 65 %-66%-70%-69%-70%-68% 8ª Hora: 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

- 35 -

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> <u>clorhidrato 1000 mg</u> 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% 8ª Hora: 98%-100%-99%- 104%-102%-101%	-----	1ª Hora 32 %-32%-32%-33%- 33%-33% 4ª Hora 60 %-59%-62%-61%- 62%-62% 8ª Hora: 98%-97%-99%-97%- 98%-98%

- 36 -

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.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente como hipoglucémico, que comprende la
5 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, junto con baja carga de excipientes
10 farmacéuticamente aceptables.

2. Una combinación farmacéutica para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 de conformidad con la reivindicación 1, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del
15 antidiabético Teneligliptina y una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina.

3. Una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación
20 1, que comprende una combinación de Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables junto a un aglutinante y un lubricante.

25 4. Una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación 1, que comprende una combinación de Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables donde el aglutinante es
30 Povidona y el lubricante es Estearato de Magnesio.

- 38 -

5. Una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es un comprimido recubierto.

5

6. Una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables molida a una granulometría menor de 300 micrones, incluidas en el núcleo del comprimido recubierto.

10

15

7. Una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente 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.

20

25

8. Una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente 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.

30

- 39 -

9. Una composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, 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.

10. Una composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación 9, 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.

11. Una composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad con las reivindicación 9, 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.

12. Una composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad con las reivindicación 8, 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 mas preferentemente 1000 mg por unidad de dosificación.

- 40 -

13. Una composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación 7, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de Teneligliptina es 20
5 mg por unidad de dosificación, y la cantidad terapéuticamente efectiva de Metformina es 850 mg por unidad de dosificación.

14. Una composición farmacéutica para ser administrable
10 oralmente de conformidad con la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica es administrable cada 12 horas.

15. Una composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad con las reivindicaciones 11 y 12, en
15 donde la composición farmacéutica además está adaptada para ser administrable una vez al día.

16. Un proceso para preparar una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de
20 conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, 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
25 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
30 Metformina.

- 41 -

17. Un proceso para preparar la composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación 16, que comprende adicionalmente, recubrir la composición farmacéutica obtenida.

5

18. Un proceso para preparar una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, que comprende granular Metformina con una solución aglutinante conteniendo
10 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
15 Teneligliptina con una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina.

19. Un proceso para preparar la composición farmacéutica para ser administrable oralmente de conformidad
20 con la reivindicación 18, que comprende adicionalmente recubrir la composición farmacéutica obtenida.

20. Un proceso para preparar una composición farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de
25 conformidad con la reivindicación 7, 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
30 terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina y recubrir los comprimidos con una suspensión conteniendo una

- 42 -

cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Teneligliptina.

21. Un proceso para preparar una composición
5 farmacéutica mejorada para ser administrable oralmente de conformidad con la reivindicación 8, que comprende granular Metformina molida a granulometría inferior a 300 micrones y una cantidad suficiente de hidroxipropilmetilcelulosa K 100 con una cantidad suficiente de Povidona disuelta en alcohol
10 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
15 Teneligliptina.

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/053749

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015132679 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD) 11/09/2015, Examples 8-12, and 14, claims 15-19	1-21
X	WO 2014080383 A1 (RANBAXY LAB LTD) 30/05/2014, Examples 1 and 2, claims 1 and 2	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
07/11/2017

Date of mailing of the international search report
(14/11/2017)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/053749

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/155 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/IB2017/053749

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2015132679 A1	11.09.2015	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO2014080383 A1	30.05.2014	NONE	
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB2017/053749

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2015132679 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD) 11/09/2015, Ejemplos 8-12, y 14, reivindicaciones 15-19	1-21
X	WO 2014080383 A1 (RANBAXY LAB LTD) 30/05/2014, Ejemplos 1 y 2, reivindicaciones 1 y 2	1-21

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
07/11/2017

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
14 de noviembre de 2017 (14/11/2017)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
Nº de teléfono 91 3498563

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/155 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/IB2017/053749

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2015132679 A1	11.09.2015	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
WO2014080383 A1	30.05.2014	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

LINDNER LOPEZ, Hedwig Adelheid
INSURGENTES SUR, n° 1605, Piso 20
COLONIA SAN JOSÉ INSURGENTES
Delegación BENITO JUÁREZ
C. P. 03900 CIUDAD DE MÉXICO
- MEXICO -

PCT

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(Regla 43bis.1 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 10948-0059		Fecha de expedición (día/mes/año) 14 NOVIEMBRE 2017 (14.11.2017)
Solicitud internacional N° PCT/IB2017/053749		Fecha de prioridad (día/mes/año) 17 AGOSTO 2016 (17.08.2016)
Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23 JUNIO 2017 (23.06.2017)		
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP VER HOJA ADICIONAL		
Solicitante SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C. V.		

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de la opinión |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la solicitud internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1 bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana N° de fax: 91 349 53 04	Fecha en que se ha concluido efectivamente esta opinión 14 noviembre 2017 (14.11.2017)	Funcionario autorizado H. Aylagas Cancio N° de teléfono: 91 349 85 63
--	--	---

Recuadro I. Base de la opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ una traducción de la solicitud original al , que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).

2. Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1 a)).

3. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias:

- a. ☐ que forma parte de la solicitud internacional tal y como se presentó;
- ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
- ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen.
- b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional de acuerdo a la Regla 13.ter. 1.a) del PCT a los fines de la búsqueda exclusivamente en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
- c. ☐ Presentada con posterioridad a la fecha de presentación únicamente a los fines de la búsqueda internacional:
- ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1(a)).
- ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1(b) e Instrucciones Administrativas, sección 713).

4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la que forma parte de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

5. Comentarios adicionales:

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones		Sí
	Reivindicaciones	1-21	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		Sí
	Reivindicaciones	1-21	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-21	Sí
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	WO 2015132679 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD)	11/09/2015
D02	WO 2014080383 A1 (RANBAXY LAB LTD)	30/05/2014

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de los antidiabéticos teneligliptina y metformina junto excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un aglutinante que es la povidona y un lubricante que es el estearato de magnesio. Se reivindican asimismo los procedimientos para preparar comprimidos que contienen dichas composiciones farmacéuticas.

En el documento D1 se describen los procedimientos para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen teneligliptina y metformina en forma de comprimidos bicapa o cápsulas. Los ejemplos 8 a 11 y 14 describen la preparación de composiciones con ambos principios activos elaborándose comprimidos en bicapa, y el ejemplo 12 describe la preparación de una mezcla con metformina con la que se preparan comprimidos que luego se recubren con una solución que lleva la teneligliptina. Se utiliza como agente lubricante el estearato de magnesio y como agente aglutinante la povidona.

El documento D2 se refiere a la preparación de composiciones farmacéuticas que llevan metformina y un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). La utilización de teneligliptina, entre otros inhibidores de DPP-IV, se cita en la reivindicación 2. Los ejemplos 4 a 6 describen la preparación de gránulos de ambos principios activos que posteriormente se mezclan y comprimen obteniendo un comprimido que se recubre con una dispersión de Opadry®. Como aglutinante se utiliza copovidona y como lubricante estearato magnésico entre otros excipientes.

Ambos documentos citados, divulgan composiciones farmacéuticas que contienen la combinación de los dos principios activos metformina y teneligliptina. En cuanto a los excipientes utilizados, se desprende de la descripción que el uso de solo un lubricante y un aglutinante permite una buena compresibilidad en la preparación de los comprimidos. Sin embargo no se puede considerar un elemento técnico que pueda conferir novedad o actividad inventiva dado que, el estado de la técnica (ver documentos D1 y D2, ejemplos) recoge comprimidos con los mismos principios activos y con los mismos excipientes que en la presente solicitud junto con otros excipientes adicionales que también presentan una buena compresibilidad.

Continúa en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración.
Continuación 2

En consecuencia, las reivindicaciones 1- 15 carecen de novedad y de actividad inventiva.

Asimismo, los procedimientos de obtención de los comprimido recogidos en las reivindicaciones 16-21, son conocidos en la práctica farmacéutica (ver documento D1, ejemplos 8-11, 14 y documento D2, ejemplos 4-6) y por tanto, carecen también de novedad y de actividad inventiva.

En consecuencia, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-21 de la presente solicitud carece de novedad y actividad inventiva según los artículos 33 (2) (3) PCT.

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

Falta de claridad en las reivindicaciones 1 (Art. 6 PCT)

La reivindicación 1 se considera que tiene falta de claridad ya que el término "baja carga de excipientes" es vago e impreciso y deja duda sobre las características técnicas que se desean proteger.

Falta de claridad en la descripción (Art. 5 PCT)

En el ejemplo 5, en la redacción del método de elaboración de la página 19, no queda claro si la teneligliptina está en el núcleo del comprimido junto con la metformina. Dado que sí parece claro que la teneligliptina se encuentra en el recubrimiento debería de aparecer en la tabla de la página 18 en el recuadro correspondiente.

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/155 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 10948-0059	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN	ver Formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 de esta hoja.
Solicitud internacional N° PCT/IB2017/053749	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>) 23 JUNIO 2017 (23.06.2017)	Fecha de prioridad (la más antigua) (<i>día/mes/año</i>) 17 AGOSTO 2016 (17.08.2016)
Solicitante SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C. V.		

El presente informe de búsqueda de tipo internacional, elaborado por esta Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda de tipo internacional comprende un total de 4 hojas.

☒ Se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en el informe.

1. Base del informe

a. En lo que se refiere al **idioma**, la búsqueda de tipo internacional se ha realizado sobre la base de :

☒ la solicitud en el idioma en el que se presentó

☐ una traducción de la solicitud al ____, que es el idioma de la traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha realizado teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43.6bis.a)).

c. ☐ En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, véase Recuadro I.

2. ☐ **Se estima que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda** (ver Recuadro II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Con respecto al **título**,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Administración con la siguiente redacción:

5. Con respecto al **resumen**,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto (reproducido en el Recuadro IV) ha sido establecido por esta Administración de conformidad con la Regla 38.2.

El solicitante puede presentar observaciones a esta Administración en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. la figura de los **dibujos** a publicar junto con el resumen es la Figura N° __

☐ propuesta por el solicitante.

☐ propuesta por esta Administración, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.

☐ propuesta por esta Administración, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.

b. ☒ no debe publicarse ninguna figura.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2017/053749

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 2015132679 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD) 11/09/2015, Ejemplos 8-12, y 14, reivindicaciones 15-19	1-21
X	WO 2014080383 A1 (RANBAXY LAB LTD) 30/05/2014, Ejemplos 1 y 2, reivindicaciones 1 y 2	1-21

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
07/11/2017

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
14 de noviembre de 2017 (14/11/2017)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
N° de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/IB2017/053749

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2015132679 A1	11.09.2015	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
WO2014080383 A1	30.05.2014	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/155 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)