



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0911273-1 B1



(22) Data do Depósito: 02/04/2009

(45) Data de Concessão: 16/07/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM INIBIDOR DE DPP-IV, BEM COMO PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 45/06; A61K 47/18; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 03/04/2008 EP 08 154039.5; 08/08/2008 US 61/087,343.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): THOMAS FRIEDL; MICHAEL BRAUN; KENJI EGUSA; HIKARU FUJITA; MEGUMI MARUYAMA; TAKAAKI NISHIOKA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009053978 de 02/04/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/121945 de 08/10/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 01/10/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM INIBIDOR DE DPP-IV, BEM COMO PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO A presente invenção se refere às composições farmacêuticas que compreendem combinações de dose fixas de um fármaco inibidor de DPP-4 e um fármaco parceiro, aos processos para a preparação das mesmas e ao seu uso no tratamento de determinadas doenças.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM INIBIDOR DE DPP-IV, BEM COMO PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO**".

5 A presente invenção se refere às composições farmacêuticas que compreendem combinações de dose fixas de um fármaco inibidor de DPP-4 e um fármaco parceiro, a processos para a preparação das mesmas e seu uso no tratamento de determinadas doenças.

10 Em um aspecto mais detalhado, a presente invenção refere-se às formas de dosagem sólidas orais para a combinação de dose fixa (FDC) de um fármaco inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) selecionado e um determinado fármaco parceiro. As formulações de FDC são quimicamente estáveis e a) exibem similaridade de perfis de dissolução *in vitro* e/ou são bioequivalentes à combinação livre ou b) permitem o ajuste do desempenho *in vitro* e *in vivo* aos níveis desejados. Em uma modalidade preferida, a
15 invenção refere-se às formulações de FDC quimicamente estáveis que mantêm os perfis de dissolução exclusivos dos monocomprimidos correspondentes de cada entidade individual, com um tamanho razoável do comprimido.

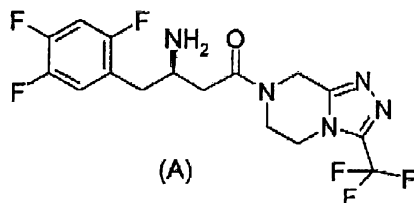
20 A enzima DPP-4, também conhecida como CD26, é uma protease de serina conhecida por conduzir à clivagem de um dipeptídeo da extremidade do N-terminal de uma série de proteínas que têm sua extremidade do N-terminal em um resíduo de prolina ou de alanina. Devido a esta propriedade, os inibidores de DPP-4 interferem no nível plasmático dos peptídeos bioativos, incluindo o peptídeo GLP-1, e são considerados como fármacos
25 promissores para o tratamento de diabetes mellitus.

Por exemplo, os inibidores de DPP-4 e seus usos são descritos nos Pedidos de Patente WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO
30 2006/027204, WO 2006/029769 ou WO2007/014886; ou no Pedido de Patente WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO

2007/128721 ou WO 2007/128761.

Como inibidores de DPP-4 adicionais, os seguintes compostos podem ser mencionados:

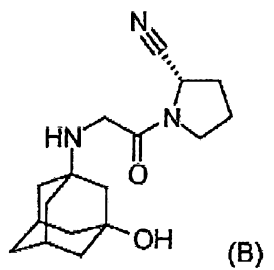
- A sitagliptina (MK-0431), que tem a fórmula estrutural A abaixo, é (3R)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetraidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, também chamada de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina,



Em uma modalidade, a sitagliptina está na forma de seu sal di-hidrogenofosfato, isto é, fosfato de sitagliptina. Em uma modalidade adicional, o fosfato de sitagliptina está na forma de um anidrato ou de um monohidrato cristalino. Uma classe desta modalidade refere-se ao mono-hidrato de fosfato de sitagliptina. A base livre de sitagliptina e sais farmacologicamente aceitáveis da mesma são descritos na Patente U.S. nº. 6.699.871 e no Exemplo 7 do Pedido de Patente WO 03/004498. O mono-hidrato de fosfato de sitagliptina cristalino é descrito no Pedido de Patente WO 2005/003135 e no Pedido de Patente WO 2007/050485.

Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feita referência, desse modo, a estes documentos.

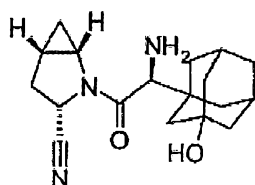
- A vildagliptina (LAF-237), que tem a fórmula estrutural B abaixo, é (2S)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrila, também chamada de (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,



A vildagliptina é descrita especificamente na Patente U.S. nº. 6.166.063 e no Exemplo 1 do Pedido de Patente WO 00/34241. Os sais específicos de vildagliptina são descritos no Pedido de Patente WO 2007/019255. Uma forma de vildagliptina cristalina é descrita no Pedido de Patente WO 2006/078593. Uma forma de vildagliptina cristalina é descrita no

Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feita referência, desse modo, a estes documentos.

- A saxagliptina (BMS-477118), que tem a fórmula estrutural C abaixo, é (1S, 3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, também chamada de (S)-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinonitrila,



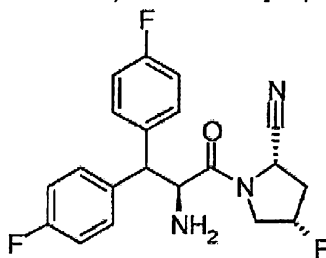
(C)

A saxagliptina é descrita especificamente na Patente U.S. nº. 6.395.767 e no Exemplo 60 do Pedido de Patente WO 01/68603. Em uma modalidade, a saxagliptina está na forma de seu sal HCl ou de seu sal monobenzoato tal como descrito no Pedido de Patente WO 2004/052850. Em uma modalidade adicional, a saxagliptina está na forma da base livre. Contudo, em uma modalidade adicional, a saxagliptina está na forma de monohidrato da base livre tal como descrito no Pedido de Patente WO

2004/052850. As formas cristalinas do sal HCl e a base livre da saxagliptina são descritas no Pedido de Patente WO 2008/131149. Um processo para preparar a saxagliptina também é descrito no Pedido de Patente WO 2005/106011 e no Pedido de Patente WO 2005/115982.

5 Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feita referência, desse modo, a estes documentos.

- A denagliptina (GSK-823093), que tem a fórmula estrutural D abaixo, é (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-bis(4-fluorofenil)propionil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila, também chamada de (2S,4S)-4-flúor-1-[4-flúor-beta-(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidinacarbonitrila



(D)

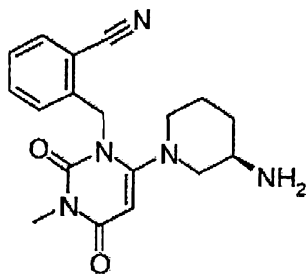
A denagliptina é descrita especificamente na Patente U.S. nº. 7.132.443 e no Pedido de Patente WO 03/002531.

15 Em uma modalidade, a denagliptina está na forma de seu sal cloridrato tal como descrito no Exemplo 2 do Pedido de Patente WO 03/002531 ou seu sal tosilato, tal como descrito no Pedido de Patente WO 2005/009956. Uma classe desta modalidade refere-se ao tosilato de denagliptina. O tosilato de denagliptina anidro cristalino é descrito no Pedido de Patente WO 2005/009956.

20 Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feita referência, desse modo, a estes documentos.

- A alogliptina (SYR-322), que tem a fórmula estrutural E abaixo, é 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il}metil)benzoni-trila

25



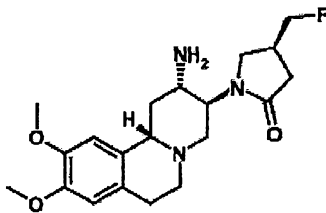
(E)

A alogliptina é descrita especificamente no Pedido de Patente U.S. nº. 2005/261271, no Pedido de Patente EP 1586571 e no Pedido de Patente WO 2005/095381.

Em uma modalidade, a alogliptina está na forma de seu sal benzoato, de seu sal cloridrato ou de seu sal tosilato, cada um deles tal como descrito no Pedido de Patente WO 2007/035629. Uma classe desta modalidade refere-se ao benzoato de alogliptina. Os polimorfos de benzoato de alogliptina são descritos no Pedido de Patente WO 2007/035372. Um processo para preparar a alogliptina é descrito nos Pedidos de Patente WO 10 2007/112368 e, especificamente em WO 2007/035629.

Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feita referência, desse modo, a estes documentos.

15 $-(S)-1-((2S,3S,11bS)-2\text{-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,7,11b-hexa-hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4\text{-fluorometil-pirrolidin-2-ona}$ ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:

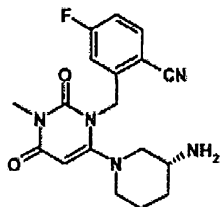


Estes compostos e métodos para a sua preparação são descritos no Pedido de Patente WO 2005/000848. Um processo para preparar este composto (especificamente seu sal dicloridrato) também é descrito nos

Pedidos de Patente WO 2008/031749, WO 2008/031750 e WO 2008/055814.

Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feita referência, desse modo, a estes documentos.

5 -(R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Estes compostos e métodos para a sua preparação e uso são
 10 descritos no Pedido de Patente WO 2005/095381, Pedido de Patente U.S. nº. 2007060530, Pedido de Patente WO 2007/033350, Pedido de Patente WO 2007/035629, Pedido de Patente WO 2007/074884, Pedido de Patente WO 2007/112368 e Pedido de Patente WO 2008/033851. Os sais especificamente reivindicados incluem o succinato (Pedido de Patente WO
 15 2008/067465), benzoato, benzeno-sulfonato, p-toluenossulfonato, (R)-mandelato e cloridrato. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feita referência, desse modo, a estes documentos.

Os fármacos parceiros a serem combinados com os inibidores
 20 de DPP-4 dentro das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são as biguanidas (por exemplo, a metformina, tal como o cloridrato de metformina), as tiazolidinonas (por exemplo, a pioglitazona, tal como o cloridrato de pioglitazona), as estatinas (por exemplo, atorvastatina) ou ARBs (por exemplo, telmisartano).

25 O agente anti-hiperglicêmico de biguanida metformina é descrito na Patente U.S. nº. 3.174.901. A preparação da metformina (dimetilbiguanida) e de seu sal cloridrato pertencem à técnica e foi descrita primeiramente

por Emil A. Werner e James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Outros sais farmacologicamente aceitáveis de metformina podem ser encontrados no Pedido de Patente US de Nº. de Série 09/262.526 depositado em 4 de março de 1999 ou na Patente U.S. nº. 3.174.901. É preferível que a metformina aqui empregada seja o sal cloridrato de metformina.

A menos que esteja indicado especificamente, no presente contexto, os termos "inibidor(es) de DPP-4", "biguanida(s)", "tiazolidinona(s)", "estatina(s)", "ARB(s)" ou qualquer espécie dos mesmos tais como "metformina", "pioglitazona", também se prestam a compreender qualquer sal farmacologicamente aceitável do mesmo, forma de cristal, hidrato, solvato, diastereômero ou enantiômero do mesmo.

Para que não reste dúvida, a descrição de cada um dos documentos antecedentes citada acima é aqui incorporada especificamente a título de referência em sua totalidade.

Nas tentativas de preparar composições farmacêuticas dos inibidores de DPP-4 selecionados, observou-se que os inibidores de DPP-4 com um grupo amino primário ou secundário mostram incompatibilidades, problemas de degradação ou problemas de extração com uma série de excipientes habituais tais como a celulose microcristalina, o glicolato de amido sódico, a croscarmelose sódica, o ácido tartárico, o ácido cítrico, a glicose, a frutose, a sacarose, a lactose, as maltodextrinas. Embora os próprios compostos sejam muito estáveis, reagem com o fármaco parceiro incompatível ou o seu produto da impureza e/ou com muitos excipientes utilizados em formas de dosagem sólidas e com as impurezas dos excipientes, especialmente no contato íntimo provido nos comprimidos e em relações elevadas entre excipiente/fármaco. O grupo amino parece reagir com os açúcares redutores e com outros grupos carbonila reativos e com os grupos ácido carboxílico funcionais formados, por exemplo, na superfície da celulose microcristalina pela oxidação. Estas dificuldades imprevistas são observadas principalmente em baixas faixas de dosagem do inibidor de DPP-4 utilizado, que são requeridas devido a sua potência surpreendente e/ou em faixas elevadas de dosagem do fármaco parceiro utilizado. Desse modo, as composi-

ções farmacêuticas são requeridas para resolver estes problemas técnicos, que podem ser associados com a potência inesperada dos compostos inibidores de DPP-4 selecionados.

5 Outros objetos da presente invenção ficarão evidentes ao elemento versado na técnica a partir das observações anteriores e que vêm a seguir.

Foi agora verificado que as composições farmacêuticas, que são aqui descritas em mais detalhes, têm propriedades surpreendentes e em particular vantajosas.

10 Em particular, foi verificado que, pela utilização de um agente nucleofílico e/ou básico, que pode ser apropriado para a estabilização, tal como, por exemplo, um agente de tamponamento apropriado como estabilizante, dentro destas composições farmacêuticas, estes problemas podem ser superados, por exemplo, de incompatibilidade e de fraca estabilidade, 15 especialmente de decomposição e/ou de "diminuição do ensaio", que podem ser causados, por exemplo, pela reação (por exemplo, pela acilação, formação de ureia ou reação Maillard, ou similar) dos inibidores de DPP-4 do tipo base livre quando combinados com um fármaco parceiro incompatível ou seu produto da impureza e/ou um excipiente farmacêutico que tem tal grupo 20 funcional (tal como uma extremidade redutora de um açúcar ou de um grupo acila, tal como, por exemplo, um grupo acetila ou carbamoíla) para formar derivados com os inibidores de DPP-4 do tipo base livre, tais como, por exemplo, a N-acetila, ou os derivados de N-carbamoíla. Portanto, pela utilização de um agente nucleofílico e/ou básico apropriado, (por exemplo, um agente de tamponamento e/ou de modificação do pH), pode ser conseguida a 25 proteção, dentro destas composições farmacêuticas, contra a decomposição e a degradação.

Desse modo, a presente invenção refere-se a uma formulação de FDC quimicamente estável que compreende um inibidor de DPP-4, um 30 fármaco parceiro e um agente nucleofílico e/ou básico.

Desse modo, a presente invenção também se refere a uma formulação de FDC quimicamente estável que compreende um inibidor de

DPP-4, um fármaco parceiro e um agente de tamponamento apropriado.

Desse modo, a presente invenção também se refere a uma formulação de FDC quimicamente estável que compreende um inibidor de DPP-4, um fármaco parceiro e um agente de modificação do pH.

5 Um inibidor de DPP-4 dentro da abrangência da presente invenção inclui, sem limitação, qualquer um dos inibidores de DPP-4 mencionados acima e acima, de preferência os inibidores de DPP-4 oralmente ativos.

Em uma modalidade mais próxima, um inibidor de DPP-4 dentro da abrangência da presente invenção inclui um inibidor de DPP-4 com um grupo amino primário, especialmente com um grupo amino primário ou livre.

10 Contudo, em uma modalidade mais próxima, um inibidor de DPP-4 no contexto da presente invenção é um inibidor de DPP-4 com um grupo amino primário, em particular com um grupo amino primário livre.

O fármaco parceiro utilizado é selecionado do grupo que consiste em uma biguanida (por exemplo, a metformina, tal como o cloridrato de metformina), uma tiazolidinona (por exemplo, a pioglitazona, tal como o cloridrato de pioglitazona), uma estatina (por exemplo, a atorvastatina) e um ARB (por exemplo, a telmisartana). Um fármaco parceiro preferido dentro da abrangência da presente invenção é a metformina, em particular, o cloridrato de metformina (cloridrato de 1,1-dimetilbiguanida ou HCl de metformina).

20 O agente de tamponamento utilizado pode ser um aminoácido básico, que tem um grupo amino intramolecular e características alcalinas (ponto isoelétrico, pi: 7,59-10,76), como, por exemplo, a L-arginina, a L-lisina ou a L-histidina. Um agente de tamponamento preferido dentro da abrangência da presente invenção é a L-arginina. A L-arginina tem um efeito estabilizante apropriado particular nas composições da presente invenção, por exemplo, ao suprimir a degradação do inibidor de DPP-4 na presença do fármaco parceiro.

25 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de DPP-4, um fármaco parceiro, um agente nucleofílico e/ou básico e um ou mais excipientes farmacêuticos.

A presente invenção também se refere a uma composição far-

macêutica que compreende um inibidor de DPP-4, um fármaco parceiro, um agente de tamponamento apropriado e um ou mais excipientes farmacêuticos.

5 A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de DPP-4, um fármaco parceiro, um agente de modificação do pH e um ou mais excipientes farmacêuticos.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica (por exemplo, uma forma de dosagem sólida oral, em particular um comprimido) que compreende um inibidor de DPP-4; um fármaco parceiro (em particular, a metformina); e L-arginina, para estabilizar a composição e/ou o inibidor de DPP-4, em particular contra a degradação química; bem como um ou mais excipientes farmacêuticos.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica (por exemplo, uma forma de dosagem sólida oral, em particular um comprimido) obtível de um inibidor de DPP-4; um fármaco parceiro (em particular, a metformina); e L-arginina, para estabilizar a composição e/ou o inibidor de DPP-4, em particular contra a degradação química; bem como um ou mais excipientes farmacêuticos.

Em geral, os excipientes farmacêuticos que podem ser utilizados podem ser selecionados do grupo que consiste em uma ou mais cargas, um ou mais aglutinantes ou diluentes, um ou mais lubrificantes, um ou mais desintegrantes e um ou mais agentes deslizantes, um ou mais agentes de revestimento de película, um ou mais agentes plastificantes, um ou mais pigmentos e similares.

25 As composições farmacêuticas (comprimidos) da presente invenção compreendem geralmente um aglutinante.

Mais detalhadamente, as composições farmacêuticas (comprimidos) da presente invenção compreendem geralmente uma ou mais cargas (por exemplo, D-manitol, amido de milho e/ou amido pré-gelatinizado), um aglutinante (por exemplo, copovidona), um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio) e um agente deslizante (por exemplo, sílica anidra coloidal).

Apropriadamente, os excipientes farmacêuticos utilizados na presente invenção são materiais convencionais tais como o D-manitol, o amido de milho, o amido pré-gelatinizado como uma carga, a copovidona como aglutinante, o estearato de magnésio como lubrificante, a sílica anidra coloidal como agente deslizante, hipromelose como agente de revestimento de película, o propileno glicol como agente plastificante, o dióxido de titânio, um óxido de ferro vermelho/amarelo como pigmento e um talco, etc..

Uma composição típica de acordo com a presente invenção compreende a copovidona aglutinante (também conhecida como copolividona ou Kollidon VA64).

Além disso, uma composição típica de acordo com a presente invenção compreende o amido de milho como carga, a copovidona como aglutinante, o estearato de magnésio como lubrificante e a sílica anidra coloidal como agente deslizante.

Uma composição farmacêutica de acordo com uma modalidade da presente invenção se presta ao tratamento do diabetes e/ou para conseguir o controle glicêmico em um paciente com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, e compreende uma formulação de combinação de dose fixa tal como aqui descrito em conjunto com os excipientes farmacêuticos apropriados. Adicionalmente, as composições podem ser utilizadas para tratar a artrite reumatoide, a obesidade e a osteoporose, bem como para o suporte do transplante de aloenxerto.

Desse modo, em particular, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica (especialmente uma forma de dosagem sólida oral, em particular um comprimido) que compreende um inibidor de DPP-4, um cloridrato de metformina, uma L-arginina e um ou mais excipientes farmacêuticos, em particular uma ou mais cargas, um ou mais aglutinantes, um ou mais agentes deslizantes e/ou um ou mais lubrificantes.

Mais em particular, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica (especialmente uma forma de dosagem sólida oral, em particular um comprimido) que compreende um inibidor de DPP-4, cloridrato de metformina, L-arginina, copovidona como o aglutinante e um ou mais ex-

ipientes farmacêuticos adicionais.

As composições farmacêuticas típicas da presente invenção podem compreender na porção do inibidor de DPP-4 0,1 A 10% de L-arginina (tal como, por exemplo, cerca de 0,1%, 0,25%, 0, 556%, 2,12%, 2,22% ou 5 10%) em peso da porção total do inibidor de DPP-4, em particular cerca de 2% (por exemplo, mais especificamente, 2,12% em peso do núcleo total do comprimido do comprimido de camada única sem revestimento).

As composições farmacêuticas típicas da presente invenção podem compreender na porção do inibidor de DPP-4 (% em peso da porção 10 total do inibidor de DPP-4):

0,2 a 10% do inibidor DPP-4 e

0,1 a 10% de L-arginina.

As composições farmacêuticas típicas da presente invenção podem compreender o inibidor de DPP-4 e a L-arginina em uma relação de 15 peso de cerca de 1:20 a cerca de 10:1 ou de cerca de 1:15 a cerca de 10:1 ou de cerca de 1:10 a cerca de 10:1, especialmente de 1:10 a 5:2, como, por exemplo, em uma relação de peso de 1:10, 1:8,5, 1:5, 1:1 ou 1:0,4, mais detalhados em uma relação de peso de 2,5 mg : 25 mg, 2,5 mg : 21,2 mg, 2,5 mg : 12,5 mg, 2,5 mg : 2,5 mg ou 2,5 mg : 1 mg.

As composições farmacêuticas típicas da presente invenção podem compreender o cloridrato de metformina e a L-arginina em uma relação 20 de peso de cerca de 40:1 a cerca de 1000:1, como, por exemplo, em uma relação de peso de 40:1, 200:1, 340:1, 400:1, 500:1, 850:1 ou 1000:1, mais detalhados em uma relação de peso de 500 mg : 12,5 mg, 850 mg : 21,2 mg, 25 1.000 mg : 25 mg, 500 mg : 2,5 mg, 850 mg : 2,5 mg, 1.000 mg : 2,5 mg, 500 mg : 1 mg, 850 mg : 1 mg ou 1.000 mg : 1 mg.

As composições farmacêuticas típicas da presente invenção podem compreender o inibidor de DPP4, o cloridrato de metformina e a L-arginina em uma relação de peso de cerca de 1:200:0,4 a cerca de 1:200:5 30 (por exemplo, 1:200:0,4, 1:200:1, 1:200:5) ou de cerca de 1:340:0,4 a cerca de 1:340:8,5 (por exemplo, 1:340:0,4, 1:340:1,1:340:8,5) ou de cerca de 1:400:0,4 a cerca de 1:400:10 (por exemplo, 1:400:0,4, 1:400:1, 1:400:10).

As composições farmacêuticas típicas da presente invenção podem compreender uma ou mais das seguintes quantidades (% em peso da massa total do comprimido revestido):

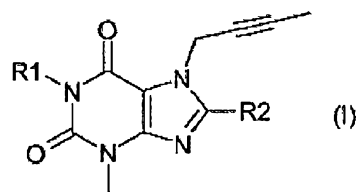
	0,1-0,5%	inibidor de DPP-4,
5	47-85%	cloridrato de metformina,
	0,07-2,2%	L-arginina,
	3,9-8,1%	aglutinante (por exemplo, copovidona),
	2,3-5,9%	carga 1 (por exemplo, amido de milho),
	0-4,4%	carga 2 (por exemplo, amido pré-gelatinizado),
10	0-33%	carga 3 (por exemplo, D-manitol),
	0,7-1,5%	lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)

e

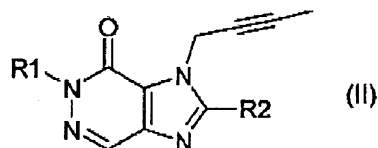
0,1-0,5% agente deslizante (por exemplo, sílica anidra coloidal).

15 Detalhes adicionais sobre as formulações de FDC da presente invenção, por exemplo, os ingredientes, a relação entre os ingredientes (tal como, por exemplo, a relação entre o inibidor de DPP-4, o cloridrato de metformina, a L-arginina e/ou os excipientes), em particular com respeito às formas especiais de dosagem (comprimidos) utilizadas na presente invenção, bem como a sua preparação, ficarão evidentes ao versado técnica a partir da descrição acima e em seguida (incluindo, por exemplo, os seguintes exemplos, bem como as reivindicações).

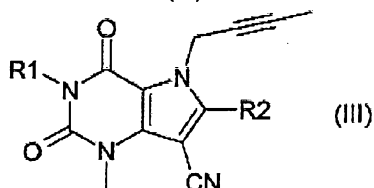
20 Em uma primeira modalidade (a modalidade A), um inibidor de DPP-4 no contexto da presente invenção é qualquer inibidor de DPP-4 da fórmula (I)



ou da fórmula (II)



ou da fórmula (III)



em que R1 denota ([1,5]naftiridin-2-il)metila, (quinazolin-2-il)metila, (quinoxalin-6-il)metila, (4-metil-quinazolin-2-il)metila, 2-ciano-benzila, (3-ciano-quinolin-2-il)metila, (3-ciano-piridin-2-il)metila, (4-metil-pirimidin-2-il)metila ou (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metila e R2 denota 3-(R)-amino-piperidin-1-ila, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino ou (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

ou seu sal farmacologicamente aceitável;

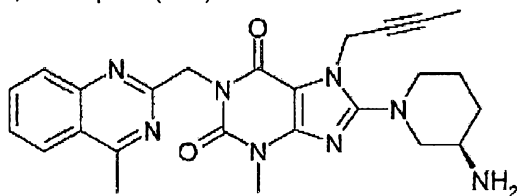
Em uma segunda modalidade (a modalidade B), um inibidor de DPP-4 no contexto da presente invenção é um inibidor de DPP-4 selecionado do grupo que consiste em

sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e alogliptina,

ou seu sal farmacologicamente aceitável.

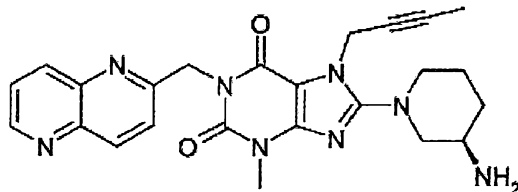
A respeito da primeira modalidade (a modalidade A), os inibidores de DPP-4 preferidos são qualquer um ou todos os seguintes compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butil-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2004/018468, Exemplo 2(142):

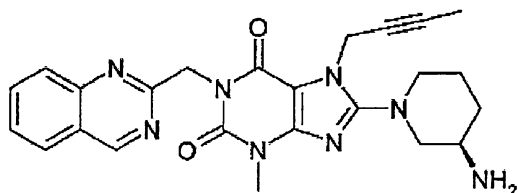


- 1-[(1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butil-1-il)-8-((R)-3-

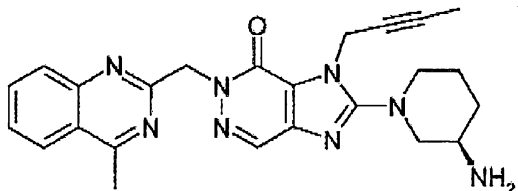
amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2004/018468, Exemplo 2(252)):



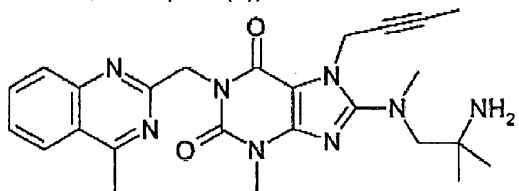
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2004/018468, Exemplo 2(80)):



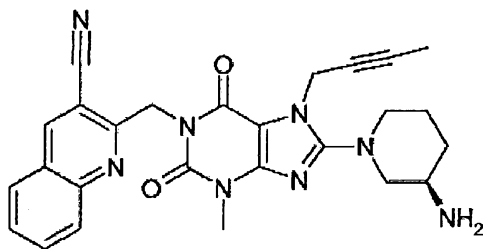
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-linil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-di-hidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (comparar com o Pedido de Patente WO 2004/050658, Exemplo 136):



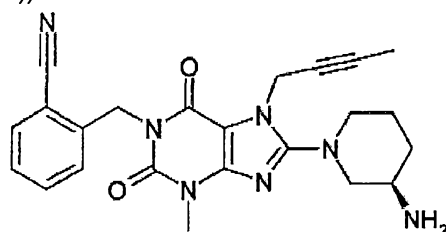
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2006/029769, exemplo 2(1)):



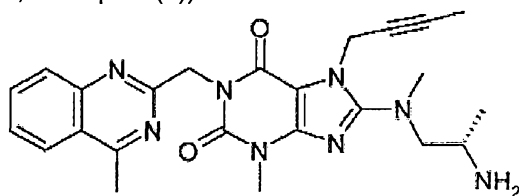
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2005/085246, Exemplo 1(30)):



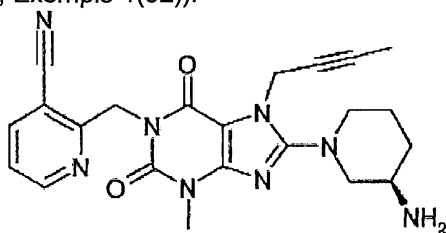
- 1-(2-ciano-benzil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2005/085246, Exemplo 1(39)):



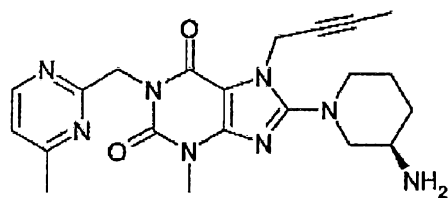
- 5
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((S)-(2-amino-propil)-metilamino)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2006/029769, Exemplo 2(4)):



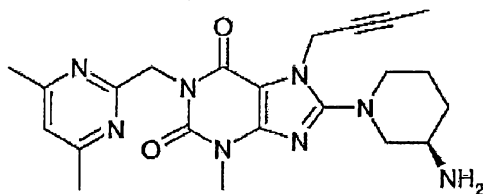
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2005/085246, Exemplo 1(52)):



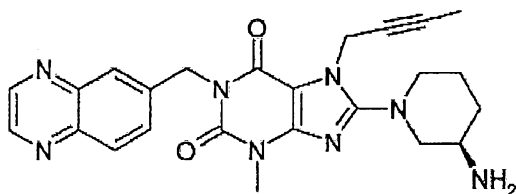
- 10
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2005/085246, Exemplo 1(81)):



• 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2005/085246, Exemplo 1(82)):



• 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com o Pedido de Patente WO 2005/085246, Exemplo 1(83)):



Estes inibidores de DPP-4 são distintos dos inibidores de DPP-4 estruturalmente comparáveis, porque combinam uma potência excepcional e um efeito duradouro com propriedades farmacológicas favoráveis, seletividade do receptor e um perfil favorável de efeitos colaterais, ou levam a vantagens ou melhorias terapêuticas inesperadas quando combinados com outras substâncias farmacêuticas ativas. A sua preparação é descrita nas publicações mencionadas.

Um inibidor de DPP-4 preferido entre os inibidores de DPP-4 acima mencionados da modalidade A da presente invenção é 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, em particular a base livre do mesmo (que também é conhecida como BI 1356).

A respeito da segunda modalidade (a modalidade B), os inibido-

res de DPP-4 preferidos são selecionados do grupo que consiste em vildagliptina, saxagliptina e alogliptina e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5 A menos que esteja indicado de alguma outra maneira, de acordo com a presente invenção, deve ser compreendido que as definições dos inibidores de DPP-4 acima relacionados também compreendem seus sais farmacologicamente aceitáveis bem como hidratos, solvatos e formas polimórficas dos mesmos. Com respeito aos sais, aos hidratos e às formas polimórficas dos mesmos, é feita referência particular àqueles que são referidos acima e abaixo.

10 Com respeito à modalidade A, os métodos de síntese para os inibidores de DPP-4 de acordo com a modalidade A da presente invenção são conhecidos pelo versado na técnica. Vantajosamente, os inibidores de DPP-4 de acordo com a modalidade A da presente invenção podem ser preparados ao utilizar métodos sintéticos, tal como descrito na literatura. Desse modo, por exemplo, os derivados de purina da fórmula (I) podem ser obtidos tal como descrito nos Pedidos de Patente WO 2002/068420, WO 15 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 ou no Pedido de Patente WO 2006/048427, cujas descrições são aqui incorporadas. Os derivados de purina da fórmula (II) podem ser obtidos tal como descrito, por exemplo, no 20 Pedido de Patente WO 2004/050658 ou WO 2005/110999, cujas descrições são aqui incorporadas. Os derivados de purina da fórmula (III) podem ser obtidos tal como descrito, por exemplo, no Pedido de Patente WO 2006/068163, WO 2007/071738 ou WO 2008/017670, cujas descrições são aqui incorporadas. A preparação desses inibidores de DPP-4, que são mencionados especificamente acima, é descrita nas publicações mencionadas em conexão com os mesmos. As modificações e as formulações de cristal polimórficas dos inibidores de DPP-4 particulares são descritas no Pedido de Patente WO 2007/128721 e no Pedido de Patente WO 2007/128724, respectivamente, cujas descrições são aqui incorporadas em suas totalidades.

30 Com respeito à modalidade B, os métodos de síntese para os inibidores de DPP-4 da modalidade B são descritos na literatura científica e/ou nos documentos de patente publicados, em particular, nestes citados

na presente invenção.

Com respeito à primeira modalidade (a modalidade A), a dosagem requerida tipicamente dos inibidores de DPP-4 aqui mencionados na modalidade A quando administrados oralmente é 0,5 mg a 100 mg, de preferência 2,5 mg a 50 mg ou 0,5 mg a 10 mg, com mais preferência 2,5 mg a 10 mg ou 1 mg a 5 mg, em cada caso 1 a 4 vezes ao dia. Desse modo, a dosagem requerida de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina quando administrada oralmente é de 0,5 mg a 10 mg por paciente por dia, e de preferência de 2,5 mg a 10 mg ou 1 mg a 5 mg por paciente por dia.

Uma forma de dosagem preparada com uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de DPP-4 aqui mencionado na modalidade A contém o ingrediente ativo em uma faixa de dosagem de 0,1 a 100 mg, e em particular de 0,5 a 10 mg. Desse modo, as potências particulares de dosagem de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina são de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg. Uma potência mais particular de dosagem unitária de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina para a inclusão em composições farmacêuticas de combinação de dose fixa da presente invenção é de 2,5 mg.

Com respeito à segunda modalidade (a modalidade B), as doses dos inibidores de DPP-4 aqui mencionados na modalidade B a serem administradas aos mamíferos, por exemplo, aos seres humanos, por exemplo, de cerca de 70 kg de peso corpóreo, pode ser geralmente de cerca de 0,5 mg a cerca de 350 mg, por exemplo, de cerca de 10 mg a cerca de 250 mg, de preferência de 20 a 200 mg, com mais preferência de 20 a 100 mg, da porção ativa por pessoa por dia ou de cerca de 0,5 mg a cerca de 20 mg, de preferência de 2,5 a 10 mg, por pessoa por dia, dividida de preferência em 1 a 4 doses únicas que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho. As potências de dosagem únicas compreendem, por exemplo, 2,5, 5, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 e 200 mg da porção ativa do inibidor de DPP-4.

Uma potência de dosagem do inibidor de DPP-4 de sitagliptina

está geralmente entre 25 e 200 mg da porção ativa. Uma dose recomendada de sitagliptina é de 100 mg, calculada para a porção ativa (anidrato de base livre) uma vez ao dia. As potências de dosagem unitária do anidrato de base livre de sitagliptina (porção ativa) são de 25, 50, 75, 100, 150 e 200 mg. As potências particulares de dosagem unitária de sitagliptina (por exemplo, por comprimido) são de 25, 50 e 100 mg. Uma quantidade equivalente de monohidrato de fosfato de sitagliptina para o anidrato de base livre de sitagliptina é utilizada nas composições farmacêuticas, a saber, de 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 e 257 mg, respectivamente. As dosagens ajustadas de sitagliptina de 25 e 50 mg são utilizadas para pacientes com falência renal.

Uma faixa de dosagem do inibidor de DPP-4 de vildagliptina fica geralmente compreendida entre 10 e 150 mg diários, e em particular entre 25 mg e 150 mg, 25 e 100 mg ou 25 e 50 mg ou 50 e 100 mg diários. Os exemplos particulares de dosagem oral diária são de 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ou 150 mg. Em um aspecto mais particular, a administração diária de vildagliptina fica compreendida entre 25 e 150 mg ou entre 50 e 100 mg. Em outro aspecto mais particular, a administração diária de vildagliptina é de 50 ou 100 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes ao dia, de preferência uma ou duas vezes ao dia. As potências particulares de dosagem de vildagliptina são de 50 mg ou 100 mg.

A metformina é dada geralmente em doses que variam de cerca de 250 a 3.000 mg, e em particular de 500 a 2.000 mg até 2.500 mg por dia, ao utilizar vários regimes de dosagem. Uma faixa de dosagem do fármaco parceiro metformina é geralmente de 100 mg a 500 mg ou 200 mg a 850 mg (1 a 3 vezes ao dia) ou de 300 mg a 1.000 mg uma vez ou duas vezes ao dia.

As potências de dosagem unitária do cloridrato de metformina para o uso na presente invenção podem ser de 100 mg a 2.000 mg ou de 250 mg a 2.000 mg, de preferência de 250 mg a 1.000 mg. As potências de dosagem particulares podem ser de 250, 500, 625, 750, 850 e 1.000 mg do cloridrato de metformina. Estas potências de dosagem unitária do cloridrato de metformina representam as potências de dosagem aprovadas nos Esta-

dos Unidos para o marketing para o tratamento do diabetes tipo 2. Forças de dosagem unitária mais particulares do cloridrato de metformina para a incorporação nas composições farmacêuticas de combinação de dose fixa da presente invenção são de 500, 850 e 1.000 mg do cloridrato de metformina.

5 Uma dosagem do fármaco parceiro pioglitazona é geralmente de 1 a 10 mg, 15 mg, 30 mg ou 45 mg uma vez ao dia.

Uma dosagem do fármaco parceiro telmisartano é geralmente de 20 mg a 320 mg ou de 40 mg a 160 mg por dia.

10 Uma dosagem do fármaco parceiro atorvastatina é geralmente de 1 mg a 40 mg ou 10 mg a 80 mg uma vez ao dia.

A quantidade do inibidor de DPP-4 e do fármaco parceiro na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção corresponde às faixas de dosagem respectivas, tal como provido acima. Por exemplo, uma composição farmacêutica compreende 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-
15 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina em uma quantidade de 0,5 mg a 10 mg (a saber, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg) e cloridrato de metformina em uma quantidade de 250 mg a 1.000 mg (a saber, 250, 500, 625, 750, 850 ou 1.000 mg).

As modalidades específicas de potências de dosagem para 1-
20 [(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina e cloridrato de metformina nas combinações de dose fixas da presente invenção são as seguintes:

(1) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-
25 metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina e 500 mg de cloridrato de metformina;

(2) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-
metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina e 850 mg de cloridrato de metformina;

(3) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-
30 metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

As combinações fixas de dose particulares de BI 1356 e da met-

forma da presente invenção podem ser administradas uma vez ou duas vezes ao dia ao paciente, em particular, duas vezes ao dia.

Em um aspecto preferido da presente invenção, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica (especialmente uma forma de dosagem sólida oral, em particular, um comprimido) que compreende ou pode ser obtida a partir de um inibidor de DPP-4 selecionado do grupo que consiste em:

base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, vildagliptina, saxagliptina e alogliptina, cloridrato de metformina, L-arginina e um ou mais excipientes farmacêuticos, tais como, por exemplo, aqueles descritos na presente invenção.

Um inibidor de DPP-4 em particular preferido a ser enfatizado dentro da abrangência da presente invenção é a base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (também conhecida como BI 1356).

Em particular, foi verificado que a L-arginina é eficaz como agente estabilizante para combinações de FDC da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina com cloridrato de metformina. Mesmo após seis meses de armazenagem sob condições aceleradas, a L-arginina pode suprimir a degradação da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina eficazmente. O efeito parece ser dependente da concentração. Desse modo, a L-arginina pode agir como agente estabilizante e agente de tamponamento na formulação.

Em um aspecto preferido da presente invenção, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica (especialmente uma forma de dosagem sólida oral, em particular, um comprimido) que compreende ou é obtida a partir de base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (BI 1356), cloridrato de metformina, L-arginina e um ou mais excipientes farmacêuticos, tais como, por exemplo, aqueles descritos na presente invenção.

As composições farmacêuticas típicas de acordo com a presente

invenção compreendem ou são obtidas pela combinação de qualquer uma das seguintes quantidades (1), (2) ou (3) dos ingredientes ativos e da L-arginina:

5 (1) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de cloridrato de metformina e de 1,0 mg a 12,5 mg de L-arginina (especificamente 1,0 mg, 2,5 mg ou 12,5 mg de L-arginina);

10 (2) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de cloridrato de metformina e de 1,0 mg a 21,2 mg de L-arginina (especificamente 1,0 mg, 2,5 mg ou 21,2 mg de L-arginina);

15 (3) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de cloridrato de metformina e 1,0 mg a 25,0 de L-arginina (especificamente 1,0 mg, 2,5 mg ou 25 mg de L-arginina).

Em um aspecto adicional da presente invenção, a presente invenção apresenta métodos de fabricação das composições, formulações, misturas ou formas de dosagem da presente invenção, tal como, por exemplo, ao utilizar os métodos conhecidos pelo versado na técnica e/ou de uma maneira aqui descrita, por exemplo, podem ser obtidos pelos processos que compreendem a utilização dos componentes e/ou ingredientes (por exemplo, por mistura, combinação, misturação e/ou composição) ou pré-misturas destes, mencionados acima e a seguir, e a presente invenção apresenta adicionalmente as composições, formulações, misturas ou formas de dosagem 20 obteníveis por estes métodos ou processos e/ou que podem ser obtidos a partir dos componentes, ingredientes, pré-misturas e/ou misturas mencionados acima e a seguir.

Em um aspecto adicional da presente invenção, a presente invenção apresenta uma composição, uma formulação, uma mistura ou uma 30 forma de dosagem farmacêutica da presente invenção que é substancialmente livre ou compreende somente marginalmente impurezas e/ou produtos da degradação; o que significa, por exemplo, que a composição, a formu-

5 lação, a mistura ou a dosagem inclui cerca de <5% ou cerca de <4% ou cerca de <3% ou menos do que cerca de 2%, de preferência menos do que cerca de 1%, com mais preferência menos do que cerca de 0,5%, e ainda com mais preferência menos do que cerca de 0,2% de qualquer produto da
5 degradação ou impureza individual ou total em peso total, tal como, por exemplo, o derivado de N-acetila e/ou de N-carbamoíla do inibidor de DPP-4 do tipo base livre. O teor e/ou a degradação podem ser determinados pelos métodos analíticos bem conhecidos, ao utilizar, por exemplo, os métodos de HPLC.

10 Neste contexto, em um aspecto adicional da presente invenção, a presente invenção apresenta derivados de um inibidor de DPP-4 que tem um grupo amino, em particular, um grupo amino primário livre, tal como mencionado na presente invenção, cujos ditos derivados podem ser obtidos pela acetilação do grupo amino (por exemplo, para resultar no grupo -
15 NHC(O)CH_3) ou pela carbomoilação do grupo amino (por exemplo, para resultar no grupo -NHC(O)NH_2).

Formas de dosagem para as formulações de FDC da presente invenção:

20 Outra finalidade da presente invenção é o desenvolvimento das formulações de FDC da presente invenção com um tamanho de comprimido razoável, com boas propriedades do comprimido (por exemplo, estabilidade, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade do conteúdo e outros ainda) e, em uma modalidade preferida, sem perturbar os perfis de dissolução originais de cada comprimido de camada única, no caso de prova desejada
25 de bioequivalência com risco de falha minimizado.

O projeto da forma de dosagem é uma questão importante para otimizar não somente os perfis de tamanho e de dissolução do comprimido mas também para minimizar a quantidade de agente estabilizante, porque a mudança de pH ao dissolver o agente de tamponamento pode afetar os perfis de dissolução do inibidor de DPP-4 ou de um fármaco parceiro. A seleção
30 da forma de dosagem é dependente das potências de dose dos ingredientes ativos utilizados e de suas características físico-químicas e do estado sólido.

Uma abordagem convencional (isto é, separação física) pode não ser útil para a estabilização de determinados inibidores de DPP-4 da presente invenção. Um agente de tamponamento tal como a L-arginina precisa ser adicionado na formulação para suprimir a degradação; no entanto, 5 pode ser necessário minimizar a quantidade de L-arginina porque as suas características alcalinas conferem um impacto negativo nos perfis de dissolução ou de estabilidade do inibidor de DPP-4 ou de um fármaco parceiro.

Desse modo, foi verificado que as formas de dosagem apropriadas para as formulações de FDC da presente invenção são comprimidos 10 revestidos por películas (revestimento de película para o carregamento do fármaco, tal como, em particular, o carregamento do fármaco inibidor de DPP-4 pelo revestimento de película dos núcleos dos comprimidos que contêm o fármaco parceiro), comprimidos de camada única, comprimidos de duas camadas, comprimidos de três camadas e comprimidos revestidos por 15 compressão (por exemplo, comprimido em comprimido ou comprimido de olho de boi com núcleo do inibidor de DPP-4), cujas formas de dosagem são boas medidas para atingir o objetivo sob a consideração dos perfis e das características farmacêuticas desejadas de um inibidor de DPP-4 e de um fármaco parceiro utilizados.

20 Foi verificado que as ditas formas de dosagem são aplicáveis às formulações de FDC que mantêm os perfis de dissolução originais de cada comprimido de camada única ou que ajustam os perfis aos níveis desejados, por exemplo, incluindo as características de liberação prolongada e um tamanho de comprimido razoável.

25 Um comprimido de camada única típico da presente invenção compreende um inibidor de DPP-4, cloridrato de metformina, L-arginina, uma ou mais cargas (tal como, por exemplo, amido de milho), um ou mais aglutinantes (tal como, por exemplo, copovidona), um ou mais agentes deslizantes (tal como, por exemplo, sílica anidra coloidal) e um ou mais lubrificantes 30 (tal como, por exemplo, estearato de magnésio).

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica oral sólida, de preferên-

cia um comprimido, em particular um comprimido de camada única que compreende ou é feito de

1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (também conhecida como BI 1356, por exemplo, em uma quantidade de 2,5 mg),

metformina (em particular, o cloridrato de metformina, por exemplo, em uma quantidade de 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg),

L-arginina,

e um ou mais excipientes farmacêuticos, em particular uma ou mais cargas (por exemplo, o amido de milho), um ou mais aglutinantes (por exemplo, copovidona), um ou mais agentes deslizantes (por exemplo, sílica anidra coloidal) e/ou um ou mais lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio), bem como, opcionalmente, um revestimento de película que compreende, por exemplo, um ou mais agentes de revestimento de película (por exemplo, hipromelose), um ou mais agentes plastificantes (por exemplo, propileno glicol), um ou mais pigmentos (por exemplo, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e/ou óxido de ferro amarelo) e/ou um ou mais agentes deslizantes (por exemplo, talco).

Um método de fabricação de um comprimido da presente invenção compreende a compactação de comprimidos (por exemplo, a compressão) de um ou mais misturas finais na forma de grânulos. Os grânulos da mistura (final) de acordo com a presente invenção podem ser preparados pelos métodos bem conhecidos ao elemento versado na técnica (por exemplo, granulação a úmido com cisalhamento elevado ou granulação de leito fluido). Os grânulos de acordo com a presente invenção, bem como os detalhes sobre os processos de granulação (incluindo suas etapas separadas) para a preparação dos grânulos da presente invenção, são descritos por meio de exemplos nos exemplos a seguir.

Um processo ilustrativo de granulação para a preparação dos grânulos que compreendem a composição de camada única compreende

i.) a combinação (por exemplo, dissolução ou dispersão) da L-arginina, de um aglutinante (por exemplo, a copovidona) e, opcionalmente,

do inibidor de DPP-4 (por exemplo, BI 1356) em um solvente ou mistura de solventes tal como a água purificada à temperatura ambiente para produzir um líquido de granulação;

5 ii.) a misturação do cloridrato de metformina, de uma carga (por exemplo, o amido de milho) e, opcionalmente, do inibidor de DPP-4 (por exemplo, BI 1356) em um misturador apropriado (por exemplo, um granulador de leite fluido) para produzir uma pré-mistura;

10 em que o inibidor de DPP-4 (por exemplo, BI 1356) pode ser incluído na granulação líquida obtida em i.) ou na pré-mistura obtida em ii.), de preferência a BI 1356 é dispersa no líquido de granulação e está ausente na pré-mistura;

iii.) a aspersão do líquido de granulação na pré-mistura e granulação da mistura, por exemplo, em um granulador de leite fluido, de preferência sob condições secas;

15 iv.) a secagem do granulado, por exemplo, a temperaturas de entrada de ar de cerca de 70°C até que a perda desejada no valor de secagem na faixa de 1 a 2% seja obtida;

v.) a desfragmentação do granulado seco, por exemplo, ao peneirar através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,5 a 1,0 mm;

20 vi.) a misturação do granulado peneirado e de preferência peneirado com o agente deslizante (por exemplo, a sílica anidra coloidal) em um misturador apropriado;

25 vii.) a adição, de preferência, do lubrificante peneirado (por exemplo, o estearato de magnésio) ao granulado para a misturação final, por exemplo, no material misturado em queda livre.

De preferência, um comprimido de camada única de acordo com a presente invenção compreende ou é obtível a partir de uma mistura que compreende qualquer uma das seguintes quantidades (1), (2) ou (3) dos ingredientes ativos e da L-arginina:

30 (1) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de cloridrato de metformina e 12,5 mg de L-arginina;

(2) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de cloridrato de metformina e 21,2 mg de L-arginina;

(3) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de cloridrato de metformina e 25 mg de L-arginina.

Um comprimido de camada dupla típico da presente invenção compreende uma porção do inibidor de DPP-4 que compreende um inibidor de DPP-4, L-arginina, uma ou mais cargas (tal como, por exemplo, D-manitol, amido pré-gelatinizado e amido de milho), um ou mais aglutinantes (tal como, por exemplo, copovidona) e um ou mais lubrificantes (tal como, por exemplo, estearato de magnésio), e

uma porção de HCl de metformina que compreende o cloridrato de metformina, uma ou mais cargas (tal como, por exemplo, amido de milho), um ou mais aglutinantes (tal como, por exemplo, copovidona), um ou mais agentes deslizantes (tal como, por exemplo, sílica anidra coloidal) e um ou mais lubrificantes (tal como, por exemplo, estearato de magnésio).

De preferência, um comprimido de camada dupla de acordo com a presente invenção compreende ou pode ser obtido a partir de uma mistura que compreende qualquer uma das seguintes quantidades (1), (2) ou (3) dos ingredientes ativos e da L-arginina:

(1) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de cloridrato de metformina e 2,5 mg de L-arginina;

(2) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de cloridrato de metformina e 2,5 mg de L-arginina;

(3) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de cloridrato de metformina e 2,5 mg de L-arginina.

Um comprimido revestido por compressão típico (comprimido em comprimido ou comprimido de olho de boi) da presente invenção compreen-

de

uma porção do núcleo do inibidor de DPP-4 que compreende um inibidor de DPP-4, L-arginina, uma ou mais cargas (tal como, por exemplo, D-manitol, amido pré-gelatinizado e amido de milho), um ou mais aglutinantes (tal como, por exemplo, copovidona) e um ou mais lubrificantes (tal como, por exemplo, estearato de magnésio),

e

uma porção de HCl de metformina que compreende o cloridrato de metformina, uma ou mais cargas (tal como, por exemplo, amido de milho), um ou mais aglutinantes (tal como, por exemplo, copovidona), um ou mais agentes deslizantes (tal como, por exemplo, sílica anidra coloidal) e um ou mais lubrificantes (tal como, por exemplo, estearato de magnésio).

De preferência, um comprimido revestido por compressão (comprimido-em-comprimido ou comprimido de olho de boi) de acordo com a presente invenção compreende ou é obtível a partir de uma mistura que compreende qualquer uma das seguintes quantidades (1), (2) ou (3) dos ingredientes ativos e da L-arginina:

(1) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de cloridrato de metformina e 1,0 mg de L-arginina;

(2) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de cloridrato de metformina e 1,0 mg de L-arginina;

(3) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de cloridrato de metformina e 1,0 mg de L-arginina.

Um comprimido revestido por película típico (revestimento do inibidor de DPP-4 no comprimido de HCl de metformina, isto é, a formação de camada do fármaco pelo revestimento de película para o carregamento do fármaco) da presente invenção compreende

uma porção do núcleo de HCl de metformina que compreende o cloridrato de metformina, uma ou mais cargas (tal como, por exemplo, amido

de milho), um ou mais aglutinantes (tal como, por exemplo, copovidona), um ou mais agentes deslizantes (tal como, por exemplo, sílica anidra coloidal) e um ou mais lubrificantes (tal como, por exemplo, estearato de magnésio),

em que a dita porção do núcleo é revestida por vedação com um revestimento de película que compreende uma ou mais agentes de revestimento de película (tal como, por exemplo, hipromelose), um ou mais agentes plastificantes (tal como, por exemplo, propileno glicol), um ou mais pigmentos (tal como, por exemplo, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e/ou óxido de ferro amarelo) e um ou mais agentes deslizantes (tal como, por exemplo, talco);

e

uma camada do inibidor de DPP-4 que compreende um inibidor de DPP-4, L-arginina, um ou mais agentes de revestimento de película (tal como, por exemplo, hipromelose) e um ou mais agentes plastificantes (tal como, por exemplo, propileno glicol).

De preferência, um comprimido revestido por película (carregamento do fármaco do inibidor de DPP4) de acordo com a presente invenção compreende ou pode ser obtido a partir de uma mistura que compreende qualquer uma das seguintes quantidades (1), (2) ou (3) dos ingredientes ativos e da L-arginina:

(1) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 500 mg de cloridrato de metformina e 2,5 mg de L-arginina;

(2) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 850 mg de cloridrato de metformina e 2,5 mg de L-arginina;

(3) 2,5 mg da base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1000 mg de cloridrato de metformina e 2,5 mg de L-arginina.

De preferência, estes comprimidos acima mencionados (de camada única, de camada dupla, revestidos por compressão e revestidos por película) são adicionalmente recobertos com um revestimento final da pelí-

cula, que compreende um agente de revestimento de película (tal como, por exemplo, hipromelose), um agente plastificante (tal como, por exemplo, propileno glicol), pigmentos (tal como, por exemplo, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e/ou óxido de ferro amarelo) e um agente deslizante (tal como, por exemplo, talco). Tipicamente, este revestimento adicional da película pode representar 1 a 4%, e de preferência 1 a 2% da massa total da composição.

As seguintes formas de dosagem da invenção podem ser aplicadas à formulação de FDC de base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (BI 1356) e de cloridrato de metformina com base nas características das substâncias da fármaco e nos requisitos dos perfis farmacêuticos desejados:

a) comprimidos de camada única

Os comprimidos de camada única com L-arginina mostram resultados de estabilidade satisfatórios, boas propriedades de dissolução e uniformidade do conteúdo (CU). Os comprimidos de camada única podem ser fabricados ao utilizar tecnologias convencionais (que incluem a granulação de leite fluido para o inibidor de DPP-4 e o cloridrato de metformina, que compreende, por exemplo, a adição do inibidor de DPP-4 como um pó ou como uma suspensão aquosa no líquido de granulação ao granulado de leite fluido).

b) Comprimidos de camada dupla

Os comprimidos de camada dupla com L-arginina mostram resultados promissores de estabilidade, boas propriedades de dissolução e boa uniformidade de conteúdo dos comprimidos de camada dupla. Podem ser fabricados ao utilizar tecnologias de produção de comprimidos de camada dupla convencionais (por exemplo, máquina de produção de comprimidos de camada dupla giratória).

c) comprimidos revestidos por compressão

Os comprimidos revestidos por compressão (comprimido em comprimido e comprimidos de olho de boi revestidos por pressão avançados) mostram estabilidade promissora, boa uniformidade de conteúdo e dis-

solução. Os comprimidos revestidos por pressão podem ser fabricados ao utilizar a tecnologia de revestimento por pressão convencional, tal como, por exemplo, em uma prensa de comprimido Kilian para obter o comprimido-em-comprimido ou outro agente de revestimento por pressão convencional para se obter o comprimido de olho de boi. Como uma vantagem desta abordagem, é fácil minimizar a quantidade de L-arginina na formulação e controlar o ensaio e a uniformidade do conteúdo da porção do inibidor de DPP-4 (uma quantidade muito pequena de carregamento do fármaco; 2,5 mg/comprimido, onde as potências de dose de HCl de metformina são de 500, 850 e 1.000 mg/comprimido). Outra vantagem é que a porção do inibidor de DPP-4 e do HCl de metformina pode ser projetada de maneira flexível a fim de minimizar o tamanho do comprimido. Um comprimido revestido por compressão modificado chamado de "comprimido de olho de boi" pode ser uma dosagem universal potencialmente para comprimidos de camada dupla bem como outras FDC. O comprimido de olho de boi pode ser fabricado em um revestimento por compressão de uma etapa sem que seja necessária a formação separada do núcleo (como na produção de comprimidos de camada dupla).

Deve ser observado que dentro da abrangência da presente invenção o elemento versado na técnica está ciente do que significa o termo "comprimido de olho de boi" aqui utilizado. Como é conhecido pelo elemento versado na técnica, este comprimido (também denominado como um comprimido de enxerto ou um ponto) é composto de um revestimento externo e de um núcleo interno, em que, em vez da zona interna do núcleo ser completamente cercada pelo revestimento externo, uma superfície da zona que corresponde à zona interna do núcleo fica exposta.

d) comprimidos revestidos por película (formação de camadas do fármaco pelo revestimento de película para o carregamento do fármaco)

O revestimento da substância do fármaco inibidor de DPP-4 nos comprimidos de HCl de metformina mostra resultados aceitáveis de dissolução e dados promissores de estabilidade. A L-arginina precisa ser adicionada ao revestimento da película para a estabilização. Como uma vantagem

desta abordagem, é possível integrar a porção do inibidor de DPP-4 em uma porção do fármaco parceiro nas condições em que se encontra, mesmo se a forma de dosagem for uma formulação de liberação modificada/controlada. Dentro do processo de revestimento de película, a determinação do ponto final do revestimento é necessária através de exame analítico.

O método de formação de camadas do inibidor de DPP-4 pelo revestimento de película tal como descrito na presente invenção (incluindo as etapas de revestimento de vedação, carregamento do fármaco e, opcionalmente, um sobrerrevestimento) pode ser aplicado a qualquer tipo de núcleo ou comprimido que pode compreender um ingrediente ativo (por exemplo, um fármaco parceiro tal como mencionado na presente invenção), por exemplo, núcleos ou comprimidos de metformina, tais como, por exemplo, comprimidos de metformina de liberação imediata, comprimidos de metformina de liberação sustentada, comprimidos de metformina de liberação prolongada, comprimidos de metformina de liberação modificada, comprimidos de metformina de liberação controlada ou comprimidos de metformina de liberação atrasada. Desse modo, a presente invenção também se refere a um comprimido que compreende uma camada do revestimento de película que compreende o inibidor de DPP-4, um agente formador de película (por exemplo, a hipromelose), um agente plastificante (por exemplo, o propileno glicol) e L-arginina, ou que pode ser obtido pela utilização de tal método de formação de camadas do inibidor de DPP-4 de revestimento de película tal como descrito na presente invenção. A presente invenção também se refere a um comprimido de FDC que compreende um núcleo do comprimido de metformina de liberação imediata ou de liberação prolongada, um revestimento de vedação, uma camada do revestimento de película que compreende o inibidor de DPP-4, e, opcionalmente, um sobrerrevestimento, por exemplo, cada um tal como descrito na presente invenção, bem como se refere a tal comprimido de FDC feito por um processo que compreende as seguintes etapas de revestimento de vedação em um núcleo do comprimido de metformina, formação de camadas de um inibidor de DPP-4 pelo revestimento de película e, opcionalmente, um sobrerrevestimento, por exemplo,

sendo cada etapa tal como descrito na presente invenção.

As formas farmacêuticas de dosagem de liberação imediata da presente invenção têm de preferência propriedades de dissolução de uma maneira tal que, após 45 minutos para cada um dos ingredientes ativos, pelo menos 75%, ainda com mais preferência pelo menos 90% em peso do ingrediente ativo respectivo estão dissolvidos. Em uma modalidade particular, após 30 minutos para cada um dos ingredientes ativos, especialmente para o comprimido de camada única de acordo com a presente invenção (incluindo o núcleo do comprimido e o comprimido revestido por película), pelo menos 70 a 75% (de preferência, pelo menos 80%) em peso do ingrediente ativo respectivo são dissolvidos. Em uma modalidade adicional, após 15 minutos para cada um dos ingredientes ativos especialmente do comprimido de camada única de acordo com a presente invenção (incluindo o núcleo do comprimido e o comprimido revestido por película), pelo menos 55 a 60% do ingrediente ativo respectivo são dissolvidos em peso. As propriedades de dissolução podem ser determinadas em testes de dissolução-padrão, por exemplo, de acordo com farmacopeias-padrão (por exemplo, ao utilizar o método da pá com velocidade de agitação de 50 rpm, 0,1 M de ácido clorídrico como meio de dissolução a uma temperatura de 37°C e HPLC (BI 1356) e análise UV (metformina) das amostras.

Nas composições farmacêuticas e nas formas de dosagem farmacêuticas de acordo com a BI 1356 da invenção, por exemplo, uma forma cristalina da mesma, tem de preferência uma distribuição de tamanho da partícula (de preferência em volume) de uma maneira tal que pelo menos 90% do ingrediente farmacêutico ativo respectivo tem um tamanho de partícula de 200 μm , isto é, $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, e com mais preferência $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$. Com mais preferência, a distribuição de tamanho da partícula é tal que $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, e ainda com mais preferência $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$. Além disso, a distribuição de tamanho da partícula é de preferência tal que $X_{90} > 0,1 \mu\text{m}$, com mais preferência $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$, e com a máxima preferência $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$. Portanto, as distribuições de tamanho da partícula preferidas são tais que $0,1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$, em particular $0,1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, com mais

preferência $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, e ainda com mais preferência $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$. Um exemplo preferido de uma distribuição de tamanho de partícula de BI 1356 é tal que $X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ ou $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$. Pode-se verificar que uma composição farmacêutica que compreende BI 1356 com uma

5 distribuição de tamanho de partícula como indicado acima apresenta as propriedades desejadas (por exemplo, no que diz respeito à dissolução, uniformidade do conteúdo, produção ou similares). As propriedades do tamanho da partícula indicadas são determinadas pelo método de difração a laser, em particular a dispersão de luz a laser de baixo ângulo, isto é, a difração de

10 Fraunhofer. Alternativamente, as propriedades do tamanho da partícula também podem ser determinadas por meio de microscopia (por exemplo, a microscopia de elétrons ou a microscopia de elétrons por varredura). Os resultados da distribuição de tamanho da partícula determinados por técnicas diferentes podem ser correlacionados.

15 Formulação otimizada da porção de HCl de metformina:

Outra finalidade da presente invenção é a provisão de formulações aprimoradas da porção de HCl de metformina das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção.

20 Para a parte do HCl de metformina, é vantajoso que uma carga elevada do fármaco seja obtida como um pré-requisito para um tamanho pequeno razoável do comprimido.

Desse modo, foi verificado que a carga do fármaco de HCl de metformina e a compactabilidade (perfil de força de compressão-potência de esmagamento) dos comprimidos da presente invenção pode ser incrementada pelo tratamento de superfície do HCl de metformina com um polímero

25 solúvel em água, em particular, a copolividona.

Diversos polímeros solúveis em água, incluindo o álcool polivinílico (PVA), a hipromelose (HPMC), a hidróxi propil celulose (HPC), a metil celulose (MC), a povidona (PVP) e a copolividona, podem ser testados para

30 incrementar a compactabilidade (perfil de força de compressão-potência de esmagamento). Como resultado, o PVA mostra o melhor efeito em termos de compactabilidade, mas a capacidade de fabricação pode ser fraca devido

ao problema de aderência durante a granulação de leito fluido. Além disso, o PVA pode não ser finalmente selecionado por causa de seu impacto negativo na estabilidade de determinados inibidores de DPP-4 da presente invenção.

5 Os estudos de otimização da formulação identificaram uma composição com mais de 84% de carga do fármaco de HCl de metformina e potência de esmagamento incrementada pelo tratamento da superfície do cloridrato de metformina com o polímero de copolividona solúvel em água.

10 Portanto, finalmente, a copolividona é selecionada e a quantidade pode ser otimizada, vantajosamente resultando em formulações estáveis e a viscosidade da solução de granulação é bastante baixa para preparar a solução aquosa e operar a aspersão por meio de um granulador de leito fluido.

15 Em adição opcional, foi verificado que o aquecimento/a secagem da substância do fármaco de HCl de metformina é eficaz para incrementar a estabilidade de determinados inibidores de DPP-4 da presente invenção em combinação com o HCl de metformina. O pré-tratamento para o HCl de metformina precisa ser executado antes do início da granulação com o inibidor de DPP-4. O aquecimento/a secagem a 80°C com um granulador de leito
20 fluido pode ser útil para reduzir uma quantidade excessiva de impurezas voláteis (que podem ser ureia) no HCl de metformina.

A presente invenção não deve ser limitada no escopo pelas modalidades específicas descritas na presente invenção. Várias modificações da invenção além daquelas descritas na presente invenção podem ficar evi-
25 dentes aos elementos versados na técnica da presente descrição. Tais modificações se encontram dentro do escopo das reivindicações em anexo.

Todos os pedidos de patente citados na presente invenção são aqui incorporados a título de referência em suas totalidades.

30 Modalidades, características e vantagens adicionais da presente invenção podem ficar evidentes a partir dos seguintes exemplos. Os seguintes exemplos servem para ilustrar, por meio de exemplos, os princípios da invenção, sem restringir a mesma.

Exemplos1. Comprimido de Camada Única

A composição de comprimidos de camada única para um inibidor de DPP-4 da presente invenção (BI 1356) + FDC de HCl de metformina (comprimidos revestidos por película) é mostrada na Tabela 1.

TABELA 1: Composição de BI 1356 + Comprimidos de Camada Única de FDC de HCl de Metformina

<u>Ingrediente</u>	<u>Potência da Dose (BI 1356/cloridrato de metformina), mg</u>					
	<u>2,5/500</u>		<u>2,5/850</u>		<u>2,5/1000</u>	
	<u>[mg]</u>	<u>[%]</u>	<u>[mg]</u>	<u>[%]</u>	<u>[mg]</u>	<u>[%]</u>
BI 1356	2,50	0,42	2,50	0,25	2,50	0,21
Cloridrato de Metformina	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
L-Arginina	12,50	2,12	21,20	2,12	25,00	2,12
Amido de milho	20,00	3,39	33,10	3,31	42,50	3,60
Copovidona	47,50	8,05	80,50	8,05	95,00	8,05
Sílica Anidra Coloidal	2,50	0,42	4,20	0,42	5,00	0,42
Estearato de magnésio	5,00	0,85	8,50	0,85	10,00	0,85
Água purificada*	186**		315**		372**	
<u>Massa total (núcleo do comprimido)</u>	<u>590,00</u>	<u>100,00</u>	<u>1000,00</u>	<u>100,00</u>	<u>1180,00</u>	<u>100,00</u>
Hipromelose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propileno glicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,88	18,50	2,96	18,50	4,455	18,50
Dióxido de titânio	2,40	25,0	4,00	25,00	3,60	25,00
Óxido de ferro, amarelo	0,12	1,25	0,20	1,25		
Óxido de ferro, vermelho			0,04	0,25	0,045	1,25
Água purificada**	88**		117**		132**	
<u>Massa total (revestimento de película)</u>	<u>12,00</u>	<u>100,00</u>	<u>16,00</u>	<u>100,00</u>	<u>18,00</u>	<u>100,00</u>
<u>Massa total (comprimido revestido)</u>	<u>602,00</u>		<u>1016,00</u>		<u>1198,00</u>	

** Removido durante o processamento, não aparece no produto final

Procedimento de fabricação (comprimidos de camada única):

10 O inibidor de DPP-4 da presente invenção (por exemplo, BI 1356) + comprimidos de camada única de FDC de HCl de metformina são produzidos por meio de um processo de granulação de leito fluido e um processo de produção de comprimidos convencional com uma prensa giratória. Opcionalmente, o HCl de metformina e o amido de milho podem ser pré-

5 tratados por meio de aquecimento em uma câmara do granulador de leito fluido para remover o HCl em excesso e/ou produtos de impureza antes de misturar com o ingrediente ativo do inibidor de DPP-4. Após o pré-tratamento opcional do HCl de metformina e do amido de milho, o inibidor de DPP-4 é adicionado como um pó e pré-misturado antes que a granulação de leito fluido seja executada por meio de aspersão do "Líquido de Granulação" composto de copolividona (Kollidon VA64), L-arginina e água purificada ou dispersa diretamente no "Líquido de Granulação". Após o término da granulação de leito fluido, o granulado é peneirado com uma tela apropriada. O granulado peneirado é misturado com a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) e o estearato de magnésio como um lubrificante. A mistura final é prensada na forma de comprimidos ao utilizar uma prensa giratória de comprimidos convencional.

15 Os núcleos dos comprimidos podem ser revestidos por película por uma suspensão aquosa para o revestimento de película que contém a hipromelose como agente formador de película, o propileno glicol como agente plastificante, o talco como agente deslizante e os pigmentos óxido de ferro amarelo e/ou óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

20 Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação preferido para os comprimidos de camada única:

a) O HCl de metformina e o amido de milho são peneirados ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1 mm antes da aplicação.

25 b) A L-arginina, a BI 1356 e a copolividona são finalmente dissolvidas e respectivamente dispersas em água purificada à temperatura ambiente com um misturador de hélice para produzir o "líquido de granulação".

c) O cloridrato de metformina e o amido de milho são sugados em uma câmara de um granulador de leito fluido apropriado e preaquecidos até uma temperatura-alvo do produto de cerca de 36°C.

30 d) Imediatamente depois que a temperatura-alvo do produto é alcançada, o "líquido de granulação" é aspergido na mistura para granulação de leito fluido sob condições secas para evitar a obstrução durante a granu-

lação.

e) No fim da aspersão, o granulado resultante é secado a uma temperatura do ar de entrada de cerca de 70°C até que o valor de LOD desejado (isto é, 1 a 2%) seja atingido.

5 f) O granulado é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1,0 mm.

g) O granulado peneirado e a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) são misturados com um misturador apropriado. O Aerosil 200 deve ser pré-peneirado com uma porção pequena do granulado peneirado através de
10 uma tela de 0,8 mm antes da utilização.

h) O estearato de magnésio é passado através de uma peneira de 0,8 mm e adicionado ao granulado. A "Mistura Final" é produzida subsequentemente pela mistura final no misturador em queda livre.

i) A "Mistura Final" é compactada em comprimidos com uma
15 prensa giratória.

j) O dióxido de titânio, o propileno glicol e o óxido de ferro (amarelo, vermelho ou amarelo e vermelho) são dispersos em água purificada com um misturador homogeneizador com cisalhamento elevado. Em seguida, a hipromelose e o talco são adicionados e dispersos com um misturador
20 homogeneizador e um misturador de hélice à temperatura ambiente para produzir a "Suspensão de Revestimento".

k) Os núcleos dos comprimidos são revestidos com a "Suspensão de Revestimento" até o ganho de peso-alvo para produzir os "Comprimidos Revestidos por Película". A "Suspensão de Revestimento" deve ser
25 agitada outra vez antes da utilização e ser mantida sob agitação lenta durante o processo de revestimento (aspersão).

Descrição mais específica da narrativa de um processo de fabricação alternativo para o comprimido de camada única:

a) O cloridrato de metformina é peneirado ao utilizar uma tela
30 com um tamanho de malha de 0,5 a 1 mm antes da pesagem.

b) A L-arginina e a copolividona são dissolvidas em água purificada à temperatura ambiente com um misturador de hélice para produzir o

"Líquido de Granulação"

- c) O cloridrato de metformina e o amido de milho são aquecidos em uma câmara do granulador de leito fluido de 70 a 80° por mais de 15 minutos até que a temperatura do produto atinja 60°C
- 5 d) A BI 1356 é adicionada ao recipiente, e é então misturada com o cloridrato de metformina e o amido de milho no granulador de leito fluido.
- e) O "Líquido de Granulação" é aspergido na mistura para a granulação de leito fluido sob condições secas para evitar a obstrução durante a
- 10 granulação.
- f) No fim da aspersão, o granulado resultante é secado de 70 a 80°C até o valor de LOD desejado (isto é, 1 a 2%), caso a LOD seja maior do que 2%.
- g) O granulado é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho
- 15 de malha de 0,5 a 1,0 mm.
- h) O granulado peneirado e a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) são misturados com um misturador apropriado. O Aerosil 200 deve ser peneirado com uma tela de 0,5 mm antes do uso.
- i) O estearato de magnésio é passado através de uma peneira
- 20 de 0,5 mm e é adicionado ao granulado. A "Mistura Final" é produzida subsequentemente por meio da misturação final no misturador.
- j) A "Mistura Final" é compactada em comprimidos com uma prensa giratória.
- k) A hipromelose e o propileno glicol são dissolvidos em água
- 25 purificada com um misturador de hélice. O talco, o dióxido de titânio, o óxido de ferro (amarelo, ou amarelo e vermelho) são dispersos em água purificada com um misturador homogeneizador. A suspensão é adicionada à solução de hipromelose, é então misturada com um misturador de hélice à temperatura ambiente para produzir a "Suspensão de Revestimento".
- 30 l) Os núcleos dos comprimidos são revestidos com a "Suspensão de Revestimento" até o ganho de peso-alvo para produzir os "Comprimidos Revestidos por Película". A "Suspensão de Revestimento" deve ser

agitada outra vez antes da utilização e ser mantida sob agitação lenta durante o processo de revestimento (aspersão).

2. Comprimido de Camada Dupla

A composição de comprimidos de camada dupla para um inibidor de DPP-4 da presente invenção (BI 1356) + FDC de HCl de metformina (comprimidos revestidos por película) é mostrada na Tabela 2.

TABELA 2: Composição de BI 1356 + Comprimidos de Camada Dupla FDC de HCl de Metformina

Ingrediente	Potência da Dose (BI 1356/cloridrato de metformina), mg					
	2,5/500		2,5/850		2,5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
<u>Porção de BI 1356:</u>	(450)	(100)	(450)	(100)	(450)	(100)
BI 1356	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
L-Arginina	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
D-manitol	334,75	74,39	334,75	74,39	334,75	74,39
Amido pré-gelatinizado	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Amido de milho	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Copovidona	13,50	3,00	13,50	3,00	13,50	3,00
Estearato de magnésio	6,75	1,50	6,75	1,50	6,75	1,50
<u>Porção de HCl de metformina:</u>	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Cloridrato de Metformina	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72
Amido de milho	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Copovidona	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Sílica Anidra Coloidal	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Estearato de magnésio	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
<u>Massa total (núcleo do comprimido)</u>	<u>1020</u>	100,00	<u>1419</u>	100,00	<u>1590</u>	100,00
Hipromelose (5 mPa*s)	8,00	50,00	9,50	50,00	11,00	50,00
Propileno glicol	0,80	5,00	0,95	5,00	1,10	5,00
Talco	2,96	18,50	3,515	18,50	4,07	18,50
Dióxido de titânio	4,00	25,00	4,75	25,00	5,50	25,00
Óxido de ferro, amarelo	0,20	1,25	0,2375	1,25	0,275	1,25
Óxido de ferro, vermelho	0,04	0,25	0,0475	0,25	0,055	0,25
<u>Massa total (revestimento de película)</u>	<u>16,00</u>	100,00	<u>19,00</u>	100,00	<u>22,00</u>	100,00
<u>Massa total (comprimido revestido)</u>	<u>1036</u>	100,00	<u>1438</u>	100,00	<u>1612</u>	100,00

Procedimento de fabricação (Comprimidos de camada dupla):

O inibidor de DPP-4 da presente invenção (por exemplo, BI 1356) + comprimidos de camada dupla de FDC de cloridrato de metformina são produzidos pelo processo de granulação a úmido com cisalhamento elevado (para o inibidor de DPP-4 - granulado), um processo de granulação de leito fluido (para o cloridrato de metformina - granulado) e um processo de produção de comprimidos de camada dupla com uma prensa giratória de múltiplas camadas.

Inibidor de DPP-4 - granulado:

Ao utilizar um granulador com cisalhamento elevado, o ingrediente ativo do inibidor de DPP-4 é pré-misturado com os diluentes D-manitol e amido pré-gelatinizado. A mistura é umedecida com o líquido de granulação, que contém água purificada e copovidona como um aglutinante. Após a mistura, secagem e peneiração adicionais, o granulado seco é misturado com o estearato de magnésio como um lubrificante.

Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para BI 1356 - granulado:

- a. A copovidona e a L-arginina são dissolvidas em água purificada à temperatura ambiente para produzir o líquido de granulação.
- b. A BI 1356, o manitol e o amido pré-gelatinizado são misturados em um misturador apropriado, para produzir a pré-mistura.
- c. A pré-mistura é umedecida com o líquido de granulação e é subsequentemente granulada.
- d. O granulado úmido é peneirado através de uma peneira apropriada.
- e. O granulado é secado a cerca de 50°C (máximo de 60°C) em um secador apropriado até que a perda desejada no valor de secagem seja obtida.
- f. O granulado seco é peneirado através de uma peneira com um tamanho de malha de 1,0 mm.
- g. O estearato de magnésio é passado através de uma peneira de 1,0 mm e é adicionado ao granulado. A "Mistura Final A" é produzida subsequentemente por meio da misturação final em um misturador apropriado.

do.

HCl de metformina - granulado: O HCl de metformina e o amido de milho são pré-tratados por meio de aquecimento em uma câmara do granulador de leito fluido para remover o cloridrato em excesso e/ou produtos de impureza. Após um pré-tratamento do HCl de metformina e do amido de milho, a granulação de leito fluido é executada por meio da aspersão do "Líquido de Granulação" composto de copolividona (Kollidon VA64) e água purificada. Após o término da granulação de leito fluido, o granulado é peneirado com uma tela apropriada. O granulado peneirado é misturado com sílica anidra coloidal (Aerosil 200) e estearato de magnésio como um lubrificante.

Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o cloridrato de metformina - granulado:

- a) O cloridrato de metformina é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1 mm antes da pesagem.
- b) A copolividona é dissolvida na água purificada à temperatura ambiente com um misturador de hélice para produzir o "líquido de granulação"
- c) O HCl de metformina e o amido de milho são aquecidos em uma câmara do granulador de leito fluido de 70 a 80°C por mais de 15 minutos até que a temperatura do produto atinja 60°C
- d) O "Líquido de Granulação" é aspergido na mistura para a granulação de leito fluido sob condições secas para evitar a obstrução durante a granulação.
- e) No fim da aspersão, o granulado resultante é secado de 70 a 80°C até o valor de LOD desejado (isto é, 1 a 2%), caso a LOD seja maior do que 2%.
- f) O granulado é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1,0 mm.
- g) O granulado peneirado e a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) são misturados com um misturador apropriado. O Aerosil 200 deve ser peneirado com uma tela de 0,5 mm antes da utilização.
- h) O estearato de magnésio é passado através de uma peneira

de 0,5 mm e é adicionado ao granulado. A "Mistura Final B" é produzida subsequentemente por meio da misturação final no misturador.

5 A "Mistura Final A" e a "Mistura Final B" são compactadas em comprimidos de camada dupla ao utilizar uma prensa giratória de múltiplas camadas. Os núcleos dos comprimidos podem ser revestidos por película por uma suspensão aquosa para o revestimento de película, que contém a hipromelose como agente formador de película, o propileno glicol como agente plastificante, o talco como agente deslizante e os pigmentos óxido de ferro amarelo e/ou óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

10 Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o revestimento de película:

a) A hipromelose e o propileno glicol são dissolvidos em água purificada com um misturador de hélice. Dióxido de titânio, talco e óxido de ferro (amarelo, vermelho ou amarelo e vermelho) são dispersos em água purificada com um misturador homogeneizador. A suspensão é adicionada à solução de hipromelose, e é então misturada com um misturador de hélice à temperatura ambiente para produzir a "Suspensão de Revestimento".

20 b) Os núcleos dos comprimidos são revestidos com a "Suspensão de Revestimento" até o ganho de peso-alvo para produzir os "Comprimidos Revestidos por Película". A "Suspensão de Revestimento" deve ser agitada outra vez antes da utilização e ser mantida sob agitação lenta durante o processo de revestimento (aspersão).

3. Comprimido em comprimido ou Comprimido de olho de boi

25 A composição de comprimido em comprimido ou de comprimidos de olho de boi para um inibidor de DPP-4 da presente invenção (BI 1356) + FDC de HCl de metformina (comprimidos revestidos por película) é mostrada na Tabela 3.

TABELA 3: Composição de BI 1356 + Comprimido-em-comprimido ou Comprimidos de olho de boi de FDC de HCl de Metformina

Ingrediente	Potência da Dose (BI 1356/HCl de metformina), mg					
	2,5/500		2,5/850		2,5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
<u>Porção de BI 1356:</u>	(45)	(100)	(45)	(100)	(45)	(100)
BI 1356	2,50	5,56	2,50	5,56	2,50	5,56
L-Arginina	1,00	2,22	1,00	2,22	1,00	2,22
D-manitol	30,475	67,72	30,475	67,72	30,475	67,72
Amido pré-gelatinizado	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Amido de milho	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Copovidona	1,350	3,00	1,350	3,00	1,35	3,00
Estearato de magnésio	0,675	1,50	0,675	1,50	6,75	1,50
<u>Porção de HCl de metformina:</u>	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Cloridrato de Metformina	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72
Amido de milho	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Copovidona	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Sílica Anidra Coloidal	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Estearato de magnésio	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
<u>Massa total (núcleo do comprimido)</u>	<u>615</u>	<u>100,00</u>	<u>1014</u>	<u>100,00</u>	<u>1185</u>	<u>100,00</u>
Hipromelose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propileno glicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Dióxido de titânio	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Óxido de ferro, amarelo	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Óxido de ferro, vermelho	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
<u>Massa total (revestimento de película)</u>	<u>12,00</u>	<u>100,00</u>	<u>16,00</u>	<u>100,00</u>	<u>18,00</u>	<u>100,00</u>
<u>Massa total (comprimido revestido)</u>	<u>627</u>	<u>100,00</u>	<u>1030</u>	<u>100,00</u>	<u>1203</u>	<u>100,00</u>

Procedimento de fabricação (Comprimido em comprimido ou comprimido de olho de boi):

- 5 O inibidor de DPP-4 da presente invenção (por exemplo, BI 1356) + Comprimido em comprimido ou comprimido de olho de boi de FDC de HCl de metformina são produzidos pelo processo de granulação a úmido com cisalhamento elevado (para o inibidor de DPP-4 - granulado), uma prensa giratória (para o comprimido de núcleo do inibidor de DPP-4), um
- 10 processo de granulação de leito fluido (para o cloridrato de metformina - granulado) e um processo de revestimento por pressão com um agente de re-

vestimento por pressão.

Comprimido de núcleo do inibidor de DPP-4: Ao utilizar o granulador com cisalhamento elevado, o ingrediente ativo do granulador do inibidor de DPP-4 é pré-misturado com os diluentes D-manitol e amido pré-gelatinizado. A mistura é umedecida com o líquido de granulação, que contém água purificada e a copovidona como um aglutinante. Após a mistura, secagem e peneiração adicionais, o granulado seco é misturado com o estearato de magnésio como um lubrificante.

10 Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para os comprimidos de núcleo de BI 1356:

a. A copovidona e a L-arginina são dissolvidas em água purificada à temperatura ambiente para produzir o líquido de granulação.

b. BI 1356, o manitol e o amido pré-gelatinizado são misturados em um misturador apropriado, para produzir a pré-mistura.

15 c. A pré-mistura é umedecida com o Líquido de Granulação e é subsequentemente granulada.

d. O granulado úmido é peneirado através de uma peneira apropriada.

20 e. O granulado é secado a cerca de 50°C (máximo de 60°C) em um secador apropriado até que a perda desejada no valor de secagem seja obtida.

f. O granulado seco é peneirado através de uma peneira com um tamanho de malha de 1,0 mm.

25 g. O estearato de magnésio é passado através de uma peneira de 1,0 mm e é adicionado ao granulado. A "Mistura Final" é produzida subsequentemente por meio da mistura final em um misturador apropriado.

h. A "Mistura Final" é compactada nos "comprimidos de núcleo de BI 1356" com uma prensa giratória.

30 HCl de metformina - granulado: O HCl de metformina e o amido de milho são pré-tratados por meio de aquecimento em uma câmara do granulador de leito fluido para remover o HCl em excesso e/ou os produtos de impureza. Após um pré-tratamento do cloridrato de metformina e do amido

de milho, a granulação de leite fluido é executada por meio de aspersão do "Líquido de Granulação" composto de copolividona (Kollidon VA64) e água purificada. Após o término da granulação de leite fluido, o granulado é peneirado com uma tela apropriada. O granulado peneirado é misturado com a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) e o estearato de magnésio como um lubrificante.

Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o cloridrato de metformina - granulado:

a) O cloridrato de metformina é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1 mm antes da pesagem.

b) A copolividona é dissolvida em água purificada à temperatura ambiente com um misturador de hélice para produzir o "Líquido de Granulação"

c) O cloridrato de metformina e o amido de milho são aquecidos em uma câmara do granulador de leite fluido de 70 a 80°C por mais de 15 minutos até que a temperatura do produto atinja 60°C

d) O "Líquido de Granulação" é aspergido na mistura para a granulação de leite fluido sob condições secas para evitar a obstrução durante a granulação.

e) No fim da aspersão, o granulado resultante é secado de 70 a 80°C até o valor de LOD desejado (isto é, 1 a 2%), caso a LOD seja maior do que 2%.

f) O granulado é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1,0 mm.

g) O granulado peneirado e a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) são misturados com um misturador apropriado. O Aerosil 200 deve ser peneirado com uma tela de 0,5 mm antes da utilização.

h) O estearato de magnésio é passado através de uma peneira de 0,5 mm e é adicionado ao granulado. Subsequentemente, o "HCl de metformina - granulado" (a Mistura Final) é produzido por meio da mistura final no misturador.

Os "comprimidos de núcleo do inibidor de DPP-4" e o "HCl de

metformina - granulada" são compactados em Comprimido em Comprimido ou em comprimidos de olho de boi ao utilizar um agente de revestimento por pressão. A diferença entre o comprimido em comprimido e o comprimido de olho de boi é a posição do comprimido do núcleo.

5 Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o comprimido em comprimido:

a) Encher uma metade de HCl de metformina - granulada em uma matriz.

10 b) Colocar um comprimido de núcleo de BI 1356 na superfície do HCl de metformina - granulada.

c) Cobrir o comprimido de núcleo com a segunda metade do HCl de metformina - granulada, e então compactar em comprimidos (comprimido em comprimido).

15 Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o comprimido de olho de boi:

a) Encher com HCl de metformina - granulada em uma matriz.

b) Colocar o comprimido de núcleo BI 1356 no HCl de metformina - granulada na matriz, e então compactar em comprimidos (comprimidos de olho de boi).

20 Os comprimidos podem ser revestidos por películas por uma suspensão aquosa para o revestimento de película, que contém a hipromelose como agente formador de película, o propileno glicol como agente plastificante, o talco como agente deslizante e os pigmentos óxido de ferro amarelo e/ou óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

25 Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o revestimento de película:

30 a) A hipromelose e o propileno glicol são dissolvidos em água purificada com um misturador de hélice. O dióxido de titânio, o talco, e o óxido de ferro (amarelo, vermelho ou amarelo e vermelho) são dispersos em água purificada com um misturador homogeneizador. A suspensão é adicionada à solução de hipromelose, e é então misturada com um misturador de hélice à temperatura ambiente para produzir a "Suspensão de Revestimen-

to".

- b) Os núcleos dos comprimidos são revestidos com a "Suspensão de Revestimento" até o ganho de peso alvo para produzir os "Comprimidos Revestidos por Película". A "Suspensão de Revestimento" deve ser agitada outra vez antes da utilização e ser mantida sob agitação lenta durante o processo de revestimento (aspersão).

4. Inibidor de DPP-4 – Formação de Camadas de Fármaco no Comprimido de HCl de Metformina (revestimento de película para o carregamento do fármaco)

- 10 A composição de um inibidor de DPP-4 da presente invenção (BI 1356) + FDC de HCl de metformina (comprimidos revestidos por película) que são preparadas pelo carregamento do fármaco de revestimento de película no comprimido de HCl de metformina é mostrada na Tabela 4.

15 TABELA 4: Composição de BI 1356 + Revestimento de BI 1356 de FDC de HCl de Metformina no Comprimido de HCl de Metformina

Ingrediente	Potência da Dose (BI 1356/HCl de metformina), mg					
	2,5/500		2,5/850		2,5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
<u>Porção de HCl de metformina:</u>	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Cloridrato de Metformina	500,0	87,72	850,0	87,72	1000,0	87,72
Amido de milho	15,0	2,63	25,5	2,63	30,0	2,63
Copovidona	47,5	8,33	80,57	8,33	95,0	8,33
Sílica Anidra Coloidal	2,5	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Estearato de magnésio	5,0	0,88	8,5	0,88	10,0	0,88
<u>Massa total (núcleo do comprimido)</u>	<u>570</u>	100,00	<u>969</u>	100,00	<u>1140</u>	100,00
Revestimento de vedação (revestido por vedação):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Hipromelose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propileno glicol	0,60	5,0	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,22	18,50	2,9	18,50	3,33	18,50
Dióxido de titânio	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Óxido de ferro, amarelo	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Óxido de ferro, vermelho	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
<u>Camada do fármaco (carregamento do fármaco):</u>	(25)	(100)	(25)	(100)	(25)	(100)

Ingrediente	Potência da Dose (BI 1356/HCl de metformina), mg					
	<u>2,5/500</u>		<u>2,5/850</u>		<u>2,5/1000</u>	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
BI 1356	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
L-Arginina	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
Hipromelose (5 mPa*s)	18,00	72,00	18,00	72,00	18,00	72,00
Propileno glicol	2,00	8,00	2,00	8,00	2,00	8,00
Sobrerrevestimento (so- brerrevestido):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Hipromelose (5 mPa*s)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Propileno glicol	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Talco	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Dióxido de titânio	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Óxido de ferro, amarelo	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Óxido de ferro, vermelho	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
<u>Massa total (revestimento de película)</u>	<u>49</u>	100,00	<u>57</u>	100,00	<u>61</u>	100,00
<u>Massa total (comprimido revestido)</u>	<u>619</u>	100,00	<u>1026</u>	100,00	<u>1201</u>	100,00

Procedimento de fabricação (inibidor de DPP-4-formação de camadas por meio do revestimento de película no comprimido de HCl de metformina):

O inibidor de DPP-4 (por exemplo, BI 1356) + FDC de HCl de metformina com revestimento do fármaco é produzido por um processo de granulação de leite fluido, por um processo de produção de comprimidos convencional e pelo processo de revestimento de película com três etapas: revestimento de vedação, carregamento do fármaco e sobrerrevestimento. O sobrerrevestimento pode ser omitido ao combinar com o carregamento do fármaco, se a estabilidade for aceitável.

Comprimidos de HCl de Metformina: O cloridrato de metformina e o amido de milho são pré-tratados por meio de aquecimento em uma câmara do granulador de leite fluido para remover o HCl em excesso e/ou produtos de impureza. Após um pré-tratamento do HCl de metformina e do amido de milho, a granulação de leite fluido é executada por meio da aspersão do "Líquido de Granulação" composto de copolividona (Kollidon VA64) e água purificada. Após o término da granulação de leite fluido, o granulado é peneirado com uma tela apropriada. O granulado peneirado é misturado com

a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) e o estearato de magnésio como um lubrificante. A mistura final é compactada em comprimidos com uma prensa giratória convencional.

5 Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o HCl de metformina - granulado:

a) O HCl de metformina é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1 mm antes da pesagem.

b) A copolividona é dissolvida em água purificada à temperatura ambiente com um misturador de hélice para produzir o "Líquido de Granulação"
10 ção"

c) O HCl de metformina e o amido de milho são aquecidos em uma câmara do granulador de leito fluido de 70 a 80°C por mais de 15 minutos até que a temperatura do produto atinja 60°C

d) O "Líquido de Granulação" é aspergido na mistura para a granulação de leito fluido sob condições secas para evitar a obstrução durante a
15 granulação.

e) No fim da aspersão, o granulado resultante é secado de 70 a 80°C até o valor de LOD desejado (isto é, 1 a 2%), caso a LOD seja maior do que 2%.

f) O granulado é peneirado ao utilizar uma tela com um tamanho de malha de 0,5 a 1,0 mm.
20

g) O granulado peneirado e a sílica anidra coloidal (Aerosil 200) são misturados com um misturador apropriado. O Aerosil 200 deve ser peneirado com uma tela de 0,5 mm antes do uso.

h) O estearato de magnésio é passado através de uma peneira de 0,5 mm e é adicionado ao granulado. A "Mistura Final" é produzida subsequentemente por meio da mistura final no misturador.
25

i) A "Mistura Final" é compactada em comprimidos com uma prensa giratória convencional.

30 Revestimento de película: Os comprimidos são revestidos por película por meio de (1) revestimento de vedação: por meio de uma suspensão aquosa para o revestimento de película, que contém a hipromelose co-

mo agente formador de película, o propileno glicol como agente plastificante, o talco como agente deslizante e os pigmentos óxido de ferro amarelo e/ou óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio, (2) carregamento do fármaco: por meio de uma suspensão aquosa para o revestimento de película, que contém a hipromelose como agente formador de película, o propileno glicol como agente plastificante, a BI 1356 como substância do fármaco e a L-arginina como estabilizante e (3) sobre-revestimento: por meio de uma suspensão aquosa para o revestimento de película, que contém a hipromelose como agente formador de película, o propileno glicol como agente plastificante, o talco como agente deslizante e os pigmentos de óxido de ferro amarelo e/ou óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

Descrição mais específica da narrativa do processo de fabricação para o revestimento de película com uma máquina de revestimento:

a) A hipromelose e o propileno glicol são dissolvidos em água purificada com um misturador de hélice. O dióxido de titânio, o talco e o óxido de ferro (amarelo, vermelho ou amarelo e vermelho) são dispersos em água purificada com um misturador homogeneizador. A suspensão é adicionada à solução de hipromelose, e é então misturada com um misturador de hélice à temperatura ambiente para produzir a "Suspensão de Revestimento" para o "revestimento de vedação" e o "sobre-revestimento".

b) A hipromelose, o propileno glicol e a L-arginina são dissolvidos em água purificada com um misturador de hélice. A BI 1356 (fármaco ativo) é adicionada à solução de hipromelose, a seguir dispersa com um misturador de hélice à temperatura ambiente para produzir a "Suspensão de Fármaco" para o "carregamento do fármaco".

c) Os comprimidos de cloridrato de metformina são revestidos com a "Suspensão de Revestimento" até o ganho de peso alvo para formar o "revestimento de vedação". A "Suspensão de Revestimento" deve ser agitada outra vez antes da utilização e ser mantida sob agitação lenta durante o processo de revestimento (aspersão).

d) Depois do revestimento de vedação, a "Suspensão de Fármaco" é aplicada à superfície dos comprimidos de cloridrato de metformina pa-

ra formar a "camada do fármaco" (carregamento do fármaco). A "Suspensão de Fármaco" deve ser agitada outra vez antes da utilização e ser mantida sob agitação lenta durante o processo de revestimento (aspersão). O ponto final do revestimento pode ser determinado pela PAT disponível (Process Analysis Technology).

e) Após o carregamento do fármaco, a "Suspensão de Revestimento" é aplicada aos comprimidos carregados com o fármaco de BI 1356 comprimidos para formar o "sobrerrevestimento" e para produzir os "Comprimidos Revestidos por Película". A "Suspensão de Revestimento" deve ser agitada outra vez antes da utilização e ser mantida sob agitação lenta durante o processo de revestimento (aspersão).

Descrição Do Produto:

A descrição do produto de BI 1356 + Comprimidos de camada única de FDC de HCl de Metformina (núcleo do comprimido e comprimidos revestidos por película) é mostrada nas Tabelas 8 e 9, respectivamente.

TABELA 8: Descrição do Produto de BI 1356 + Comprimidos de camada única de FDC de HCl de Metformina (Núcleo do Comprimido)

Itens	Potência da Dose (BI 1356/HCl de metformina), mg		
	2,5/500	2,5/850	2,5/1000
Formato do comprimido	Oval, biconvexo	Oval, biconvexo	Oval, biconvexo
Tamanho do comprimido [mm]	16,2x8,5	19,1x9,3	21,0x9,6
Cor	branco		
Peso	590	1000	1180
Espessura [mm], (Média)	aprox. 5,8	aprox. 7,3	aprox. 7,6
Potência de esmagamento [N], (Média)	≥ 100, aprox. 140	≥ 150, aprox. 190	≥ 150, aprox. 200
Tempo de desintegração [min.]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Friabilidade [%]	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5

TABELA 9: Descrição do Produto de BI 1356 + Comprimidos de camada única de FDC de HCl de Metformina (revestidos)

Itens	Potência da Dose (BI 1356/HCl de metformina), mg		
	2,5/500	2,5/850	2,5/1000
Cor	amarelo claro	alaranjado claro	vermelho claro
Peso	602	1016	1198
Espessura [mm], (Média)	aprox. 5,9	aprox. 7,4	aprox. 7,7
Potência de esmagamento [N] (Média)	≥ 100, aprox. 180	≥ 150, aprox. 240	≥ 150, aprox. 250
Tempo de desintegração [min.]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

Dados sobre a Estabilidade:

- Os dados da estabilidade de BI 1356 + Comprimidos de camada única de FDC de HCl de Metformina (núcleo do comprimido) com ou sem L-arginina são mostrados nas seguintes tabelas (por duas semanas, um mês e três meses):

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

Parâmetro de teste	Inicial	Frasco de vidro a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradação de BI 1356 (%) Total	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2

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

Parâmetro de teste	Inicial	Frasco de vidro a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradação de BI 1356 (%) Total	<0,2	1,1	2,9	8,5

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

Parâmetro de teste	Inicial	Frasco de vidro a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradação de BI 1356 (%) Total	<0,2	<0,2	<0,2	0,2

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

Parâmetro de teste	Inicial	Frasco de vidro a 60°C		
		2 W	1 M	3 M
Degradação de BI 1356 (%) Total	<0,2	1,9	4,7	13,6

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende ou é feita de

um inibidor de DPP-4 que é a base livre de 1-[(4-metil-
5 quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-
xantina em uma faixa de dosagem de 0,5 mg a 10 mg,

um fármaco parceiro que é cloridrato de metformina,
e um ou mais excipientes farmacêuticos,
e um agente nucleofílico e/ou básico para a estabilização do dito
10 inibidor de DPP-4 contra a degradação,

em que o agente nucleofílico e/ou básico é L-arginina estando presente em uma quantidade de 1 mg a 50 mg suficiente para suprimir a degradação de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

15 2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um inibidor de DPP-4 que é a base livre de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina em uma faixa de dosagem de 0,5 mg a 10 mg,

um fármaco parceiro que é cloridrato de metformina,
20 um ou mais excipientes farmacêuticos,
e um agente de tamponamento para a estabilização do dito inibidor de DPP-4 contra a degradação

em que o agente de tamponamento é L-arginina estando presente em uma quantidade de 1 mg a 50 mg suficiente para suprimir a
25 degradação de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o dito inibidor de DPP-4 é estabilizado contra a degradação química.

30 4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-4 está presente em uma potência de dosagem de 0,5, 1, 2,5, 5 ou 10 mg.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-4 está presente em uma potência de dosagem de 2,5 mg.

5 6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o cloridrato de metformina está presente em uma faixa de dosagem de 100 mg a 1.500 mg.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o cloridrato de metformina está presente em uma potência de dosagem de 250, 500, 625,
10 750, 850 ou 1.000 mg.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o cloridrato de metformina está presente em uma potência de dosagem de 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg.

15 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a L-arginina está presente de 1 mg a 25 mg.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-4 e a L-arginina estão presentes em uma relação de peso de 1:20 a 10:1.
20

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-4 e a L-arginina estão presentes em uma relação de peso de 1:15 a 10:1.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-4 e a L-arginina estão presentes em uma relação de peso de 1:10 a 10:1.
25

13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que os excipientes são selecionados do grupo que consiste em uma ou mais cargas que incluem D-manitol, amido de milho e amido pré-gelatinizado; um aglutinante que inclui a copovidona; um lubrificante que inclui o estearato de magnésio; e um agente deslizando que inclui a sílica anidra coloidal.
30

14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que compreende a copovidona como aglutinante.

5 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou mais dos seguintes: o amido de milho como carga, o estearato de magnésio como lubrificante e a sílica anidra coloidal como agente deslizante.

10 16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que está na forma de dosagem de um comprimido.

15 17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o comprimido é selecionado dentre um comprimido de camada única, um comprimido de camada dupla, um comprimido revestido por compressão (incluindo o comprimido em comprimido e o comprimido de olho de boi – “*bull’s eye tablet*”) e um comprimido que é revestido por película para o carregamento do fármaco.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizada pelo fato de que o comprimido compreende um revestimento de película.

20 19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o revestimento de película compreende um agente de revestimento de película, tal como, por exemplo, a hipromelose; um agente plastificante, tal como, por exemplo, o propileno glicol; opcionalmente, um agente deslizante, tal como, por exemplo, o talco e, 25 opcionalmente, um ou mais pigmentos, tais como, por exemplo, o dióxido de titânio, o óxido de ferro vermelho e/ou o óxido de ferro amarelo.

30 20. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é um comprimido de camada única, em que um ou mais dos seguintes são aplicados:

- a porcentagem de cloridrato de metformina é de 85% em peso do núcleo total do comprimido,

- a porcentagem do inibidor de DPP-4 é de 0,2% a 0,4% em peso do núcleo total do comprimido,

- a porcentagem da L-arginina é de 2% em peso do núcleo total do comprimido,

5 - a potência de esmagamento do comprimido é maior ou igual a 100 N,

- a friabilidade do comprimido é menor ou igual a 0,5%,

- a espessura do comprimido é de 5,7 a cerca de 8,4 mm,

- o peso do núcleo do comprimido é de 590 mg a 1.180 mg, e

10 - o tempo de desintegração do comprimido é menor ou igual a 15 minutos.

21. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizada pelo fato de que é uma forma de dosagem de liberação imediata, em que, em um teste de dissolução, após 15 45 minutos, pelo menos 75% em peso de cada um dos ingredientes ativos são dissolvidos.

22. Composição farmacêutica sólida, caracterizada pelo fato de que compreende ou é obtida a partir de:

20 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,

cloridrato de metformina,

L-arginina,

e uma ou mais cargas, um ou mais aglutinantes, um ou mais agentes deslizantes e/ou um ou mais lubrificantes.

25 23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 22, caracterizada pelo fato de que a 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina tem uma distribuição de tamanho de partícula de $X_{90} < 200 \mu\text{m}$.

30 24. Processo para preparação de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 1, 2, 13 ou 22, caracterizado pelo fato de que compreende a incorporação dos ingredientes ativos e de L-arginina em um ou mais excipientes farmacêuticos, tais como, por exemplo,

um ou mais excipientes farmacêuticos selecionados dentre D-manitol, amido de milho, amido pré-gelatinizado, copovidona, estearato de magnésio e sílica anidra coloidal.

25. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizada pelo fato de que compreende os ingredientes ativos em uma quantidade de:

(1) 2,5 mg de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, e 500 mg de cloridrato de metformina; ou

10 (2) 2,5 mg de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, e 850 mg de cloridrato de metformina; ou

(3) 2,5 mg de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, e 1000 mg de cloridrato de metformina.

26. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23 e 25, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais das seguintes quantidades (% por peso da massa total do comprimido revestido):

20 0,1-0,5% do inibidor DPP-4,
47-85% de Cloridrato de metformina,
0,07-2,2% de L-arginina,
3,9-8,1% de aglutinante,
2,3-5,9% de carga 1,
25 0-4,4% de carga 2,
0-33% de carga 3,
0,7-1,5% de lubrificante, e
0,1-0,5% de agente deslizando.

27. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, 25 e 26, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais das seguintes quantidades (% por peso da massa total do comprimido revestido):

- 0,1-0,5% do inibidor DPP-4,
47-85% de Cloridrato de metformina,
0,07-2,2% de L-arginina,
3,9-8,1% de aglutinante que é copovidona,
5 2,3-5,9% de carga 1 que é amido de milho,
0-4,4% de carga 2 que é amido pré-gelatinizado,
0-33% de carga 3 que é D-manitol,
0,7-1,5% de lubrificante que é estearato de magnésio, e
0,1-0,5% de agente deslizante que é sílica anidra coloidal.
- 10 28. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, 25, 26 e 27, caracterizada pelo fato de que é uma composição farmacêutica sólida, preferivelmente um comprimido, particularmente um comprimido monocamada compreendendo ou é feito de
- 15 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina em uma quantidade de 2,5 mg,
cloridrato de metformina em uma quantidade de 500 mg, 850 mg e 1000 mg,
L-arginina,
a carga amido de milho, aglutinante copovidona; o agente
- 20 deslizante sílica anidra coloidal e o lubrificante estearato de magnésio.