



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

(11) PI 0711179-7 B1



(22) Data do Depósito: 30/04/2007

(45) Data de Concessão: 08/02/2022

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO COMPOSTO INIBIDOR DE DPP IV E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61P 3/10; A61K 9/32.

(30) Prioridade Unionista: 04/05/2006 EP 06 009201.2.

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

(72) Inventor(es): ANJA KOHLRAUSCH; PATRICK ROMER; GERD SEIFERT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007054204 de 30/04/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/128724 de 15/11/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/11/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO COMPOSTO INIBIDOR DE DPP IV E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de inibidores de DPP IV com um grupo amino, à preparação das mesmas e ao uso das mesmas para tratar diabetes mellitus.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO COMPOSTO
INIBIDOR DE DPP IV E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO".**

[0001] A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de inibidores de DPP IV selecionados, à preparação dos mesmos e ao uso dos mesmos para tratar estados de saúde médicos selecionados.

[0002] A enzima DPP-IV (dipeptidil peptidase IV) também conhecida como CD26 é uma serina protease conhecida por levar à clivagem de um dipeptídeo partindo da extremidade N-terminal de um número de proteínas que possuem em sua extremidade N-terminal um resíduo de prolina ou de alanina. Devido a esta propriedade, os inibidores de DPP-IV interferem no nível plasmático de peptídeos bioativos incluindo o peptídeo GLP-1 e são considerados como sendo fármacos promissores para o tratamento de diabetes mellitus.

[0003] Em tentativas de preparar composições farmacêuticas de inibidores de DPP-IV selecionados foi observado, que os inibidores de DPP-IV com um grupo amino primário ou secundário exibem incompatibilidades, problemas de degradação ou problemas de extração com um número de excipientes costumeiros tais como celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, croscarmelose de sódio, ácido tartárico, ácido cítrico, glicose, frutose, sacarose, lactose, maltodextrinas. Embora os próprios compostos sejam muito estáveis, reagem com muitos excipientes utilizados em formas de dosagem sólidas e com impurezas dos excipientes, especialmente em contato íntimo fornecidos em comprimidos e em altas proporções de excipiente/fármaco. O grupo amino parece reagir com açúcares redutores e com outros grupos carbonila reativos e com grupos funcionais de ácido carboxílico formados, por exemplo, na superfície de celulose microcristalina através da oxidação. Estas dificuldades inesperadas são primariamente observadas em faixas de dosagem

baixas que são requeridas devido à potência surpreendente dos inibidores selecionados. Assim, são necessárias composições farmacêuticas para solucionar estes problemas técnicos associados com a potência inesperada de compostos inibidores de DPP-IV selecionados.

[0004] Uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é pretendida para o tratamento para atingir o controle glicêmico em um paciente com diabetes mellitus do tipo 1 ou do tipo 2 e compreende um inibidor de DPP-IV com um grupo amino, especialmente um grupo amino livre ou primário, como um ingrediente ativo, um primeiro e um segundo diluentes, um agente aglutinante, um agente de desintegração e um agente lubrificante. Um agente de desintegração adicional e um agente de deslizamento adicional constituem uma opção adicional. Adicionalmente, as composições podem ser utilizadas para tratar artrite reumatóide, obesidade e osteoporose assim como para sustentar o transplante de aloenxerto.

[0005] Os diluentes adequados para uma composição farmacêutica de acordo com a invenção são pó de celulose, fosfato de cálcio dibásico anidro, fosfato de cálcio dibásico diidratado, eritritol, hidroxipropil celulose substituída inferior, manitol, amido pré-gelatinizado ou xilitol. Entre estes diluentes o manitol e o amido pré-gelatinizado são preferidos.

[0006] Os diluentes preferidos como o segundo diluente são os diluentes mencionados anteriormente amido pré-gelatinizado e hidroxipropilcelulose substituída inferior (L-HPC) que exibem propriedades aglutinantes adicionais.

[0007] Os agentes lubrificantes adequados para uma composição farmacêutica de acordo com a invenção são talco, polietilenoglicol, behenato de cálcio, estearato de cálcio, óleo de mamona hidrogenado ou estearato de magnésio. O agente lubrificante preferido é o estearato

de magnésio.

[0008] Os agentes aglutinantes adequados para uma composição farmacêutica de acordo com a invenção são copovidona (co-polimerizados de vinilpirrolidona com outros derivados de vinila), hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), amido pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose substituída inferior (L-HPC), a copovidona e o amido pré-gelatinizado sendo os preferidos.

[0009] Os agentes aglutinantes mencionados anteriormente amido pré-gelatinizado e L-HPC exibem propriedades diluentes e de desintegração adicionais e podem também ser utilizados como o segundo diluente ou o agente de desintegração.

[00010] Os agentes de desintegração adequados para uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção são amido de milho, crospovidona, hidroxipropilcelulose substituída inferior (L-HPC) ou amido pré-gelatinizado, o amido de milho sendo o preferido.

[00011] Como um agente de deslizamento opcional pode ser utilizado o dióxido de silício coloidal.

[00012] Um exemplo de composição de acordo com a presente invenção compreende o diluente manitol, amido pré-gelatinizado como um diluente com propriedades de agente aglutinante adicionais, o agente aglutinante copovidona, o agente de desintegração amido de milho e o estearato de magnésio como o agente lubrificante.

[00013] As formas de dosagem preparadas com as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção contêm ingredientes ativos nas faixas de dosagem de 0,1-100 mg. As dosagens preferidas são 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

As composições farmacêuticas típicas compreendem (% em peso)

0,5-20 % de ingrediente ativo

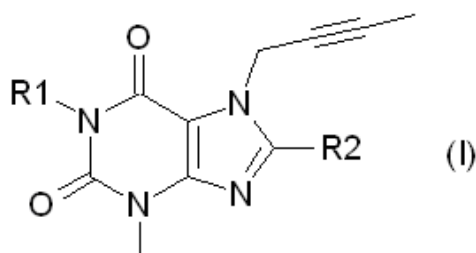
40-88 % de diluente 1,
3-40 % de diluente 2,
1-5 % de agente aglutinante,
5-15 % de agente de desintegração e
0,1-4 % de agente lubrificante.

As composições farmacêuticas preferidas compreende (% em peso)

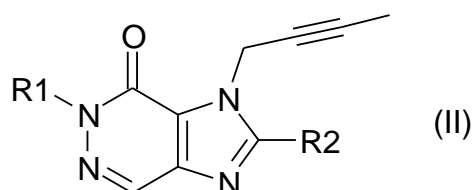
0,5-7 % de ingrediente ativo
50-75 % de diluente 1,
5-15 % de diluente 2,
2-4 % de agente aglutinante,
8-12 % de agente de desintegração e
0,5-2 % de agente lubrificante

[00014] As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são pretendidas para uso oral e podem ser utilizadas na forma de dosagem de uma cápsula, um comprimido ou de um comprimido revestido com filme. Tipicamente o revestimento de filme representa 2-4%, preferencialmente 3% da composição e compreende um agente formador de filme, um agente de plastificação, um agente de deslizamento e opcionalmente um ou mais pigmentos. Um exemplo de composição de revestimento pode compreender hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polietileno glicol (PEG), talco, dióxido de titânio e opcionalmente óxido de ferro.

[00015] Os ingredientes ativos preferidos no contexto da presente invenção são inibidores de DPP-IV com um grupo amino primário e sais dos mesmos tal como qualquer inibidor de DPP-IV e sal do mesmo definido pela fórmula (I)



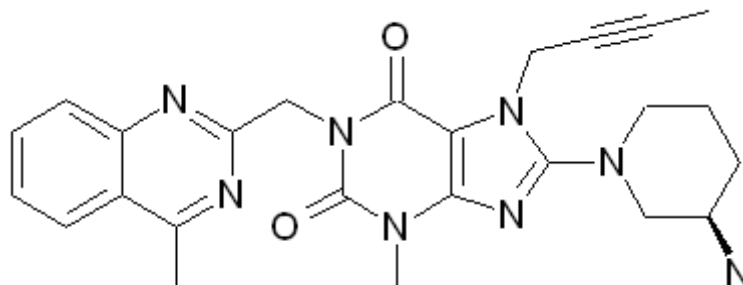
ou fórmula (II)



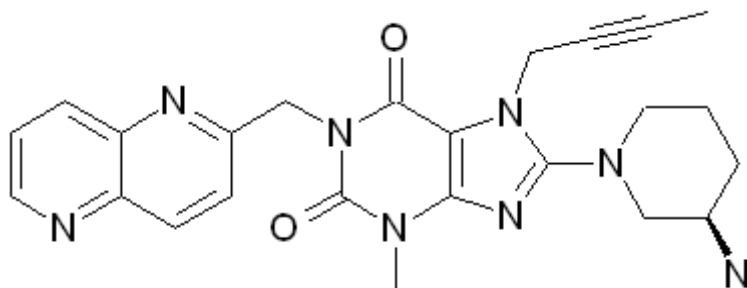
em que **R1** é ([1,5]naftiridin-2-il)metila, (quinazolin-2-il)metila, (quinoxalin-6-il) metila, (4-Metil-quinazolin-2-il)metila, 2-Ciano-benzila, (3-Ciano-quinolin-2-il) metila, (3-Ciano-piridin-2-il)metila, (4-Metil-pirimidin-2-il)metila ou (4,6-Dimetil -pirimidin-2-il)metila e **R2** é 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ila, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino ou (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino.

[00016] Os compostos inibidores de DPP IV preferidos são os compostos a seguir e os sais dos mesmos:

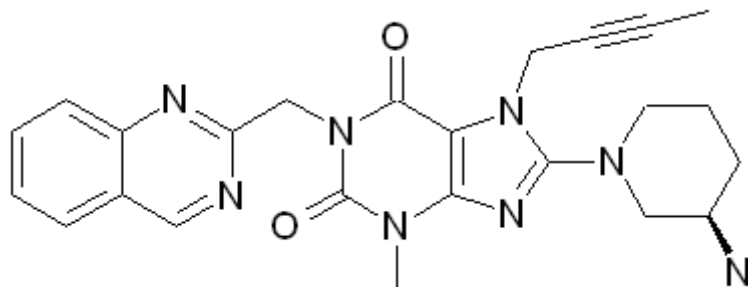
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com WO 2004/018468, exemplo 2(142)):



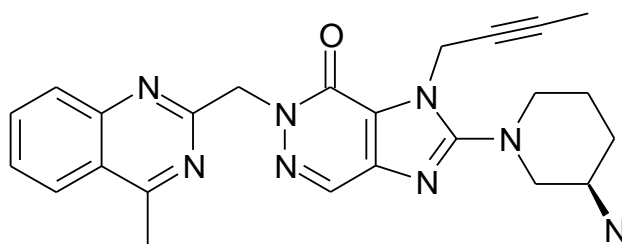
- 1-[[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com WO 2004/018468, exemplo 2(252)):



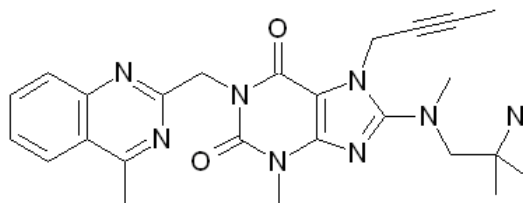
• 1-[(Quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com WO 2004/018468, exemplo 2(80)):



• 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-iinil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (comparar com WO 2004/050658, exemplo 136):

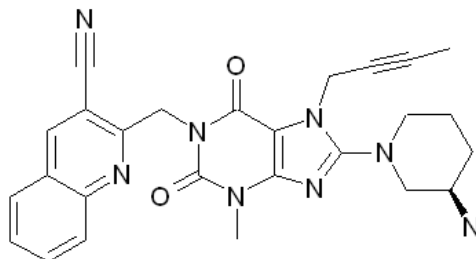


• 1-[(4-Metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butiin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (comparar com WO 2006/029769, exemplo 2(1)):

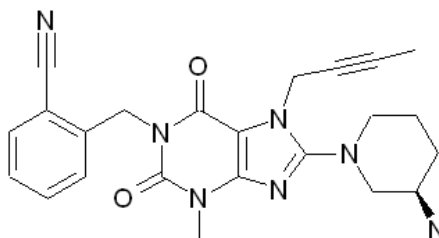


• 1-[(3-Ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-

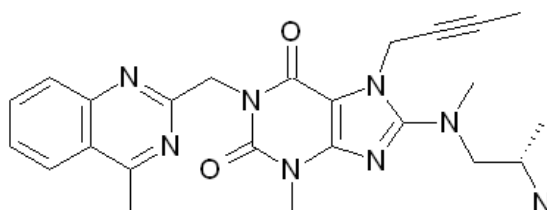
((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com WO 2005/085246, exemplo 1(30)):



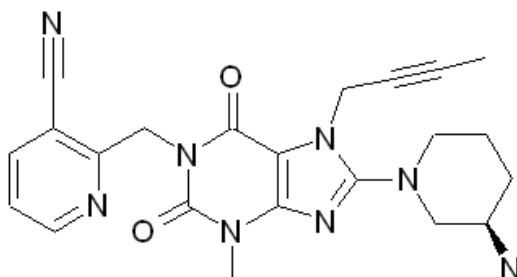
• 1-(2-Ciano-benzil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com WO 2005/085246, exemplo 1(39)):



• 1-[(4-Metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (comparar com WO 2006/029769, exemplo 2(4)):

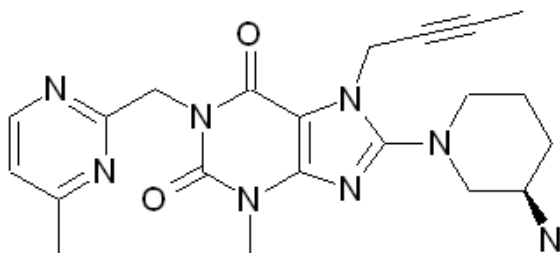


• 1-[(3-Ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com WO 2005/085246, exemplo 1(52)):

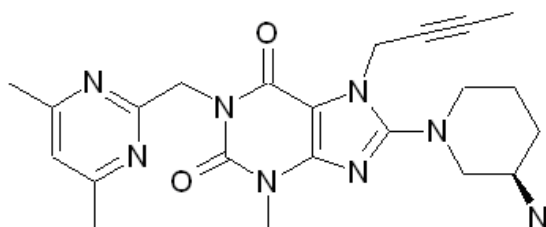


• 1-[(4-Metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar com WO 2005/085246,

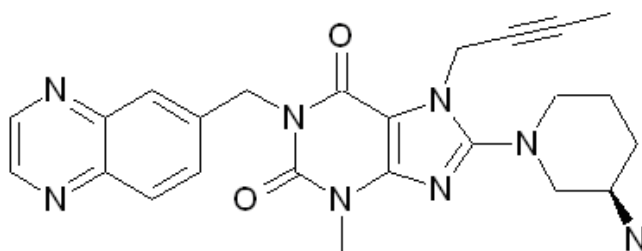
exemplo 1(81)):



• 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 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 WO 2005/085246, exemplo 1(83)):



[00017] Para preparar as composições de acordo com a invenção, um granulado pode ser preparado através de um processo de granulação úmida. Os métodos alternativos para a granulação de ingrediente ativo e excipientes com um líquido de granulação são a granulação em leito fluidizado ou a granulação em um recipiente.

[00018] No processo de granulação úmida o líquido de granulação é um solvente tal como água, etanol, metanol, isopropanol, acetona, preferencialmente água purificada e contém um agente aglutinante tal como copovidona. O solvente é um componente volátil, que não

permanece no produto final. O ingrediente ativo e os outros excipientes com a exceção do agente lubrificante são pré-misturados e granulados com o líquido aquoso de granulação utilizando um granulador de alto cisalhamento. A etapa de granulação úmida é seguida por uma etapa de peneiração úmida opcional, secagem e peneiração seca dos grânulos. Por exemplo, uma secadora em leito fluidizado pode ser então utilizada para a secagem.

[00019] Os grânulos secos são peneirados através de uma peneira apropriada. Após a adição dos outros excipientes com a exceção do agente lubrificante a mistura é misturada em uma misturadora convencional adequada tal como uma misturadora de queda livre seguida pela adição do agente lubrificante tal como estearato de magnésio e pela mistura final na misturadora.

[00020] Assim, um exemplo de processo de granulação úmida para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção compreende

a. dissolver um agente aglutinante tal como copovidona em um solvente tal como água purificada à temperatura ambiente para produzir um líquido de granulação;

b. misturar um inibidor de DPP-IV, um diluente e um agente de desintegração em uma misturadora adequada para produzir uma pré-mistura;

c. umedecer a pré-mistura com o líquido de granulação e a granulação subsequente da pré-mistura umedecida, por exemplo, em uma misturadora de alto cisalhamento;

d. peneirar opcionalmente a pré-mistura granulada através de uma peneira com um tamanho de trama de pelo menos 1,0 mm e preferencialmente 3 mm;

e. secar o granulado à temperatura de ar de entrada de aproximadamente 40-75°C e preferencialmente 55-65°C, por exemplo,

em uma secadora em leito fluidizado até que a perda desejada no valor de secagem de 1-5 % seja obtida;

f. desagregar o granulado seco, por exemplo, peneirando através de uma peneira com um tamanho de trama de 0,6 mm-1,6 mm, preferencialmente 1,0 mm; e

g. adicionar preferencialmente o agente lubrificante peneirado no granulado para a mistura final, por exemplo, em uma misturadora de cuba.

[00021] Em um processo alternativo, parte dos excipientes tal como parte de um agente de desintegração (por exemplo, amido de milho) ou um diluente (por exemplo, amido pré-gelatinizado) ou um agente de desintegração adicional (crospovidona) pode ser adicionada de forma extragranular antes do final da mistura da etapa g.

[00022] Em uma outra versão alternativa do processo o granulado produzido nas etapas a até e é produzido em um processo de granulação de alto cisalhamento em um recipiente e a secagem subsequente é em um granulador de um recipiente.

[00023] Para a preparação de cápsulas, a mistura final é preenchida dentro de cápsulas.

[00024] Para a preparação de comprimidos ou núcleos de comprimidos, a mistura final é adicionalmente comprimida em comprimidos do peso do núcleo de comprimido-alvo com tamanho e força de compressão apropriados, utilizando uma prensa de comprimidos apropriada.

[00025] Para a preparação de comprimidos revestidos com filme é preparada uma suspensão de revestimento e os núcleos de comprimidos comprimidos são revestidos com a suspensão de revestimento até um ganho de peso de aproximadamente 2-4 %, preferencialmente aproximadamente 3%, utilizando um aparato de revestimento com filme padronizado. O solvente de revestimento com

filme é um componente volátil, que não fica no produto final. Para reduzir a quantidade requerida de agente lubrificante nos comprimidos é uma opção utilizar um sistema de lubrificação externa.

Exemplos

Exemplo 1 – **Formulação para compressão direta**

[00026] Um ingrediente inibidor de DPP IV ativo com um grupo amino primário e todos os outros excipientes com a exceção de estearato de magnésio são misturados em uma misturadora de alto cisalhamento. A pré-mistura é peneirada através de uma peneira de 1 mm. Após a adição de estearato de magnésio, a pré-mistura é misturada em uma misturadora de queda livre para produzir a mistura final. A mistura final é comprimida em comprimidos utilizando uma prensa de comprimidos adequada. Podem ser obtidas as composições a seguir:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/ comprimido
Ingrediente ativo	1,000	2,000	2,500	2,000
Manitol	43,250	86,500	108,125	86,500
Amido pré-gelatinizado	5,000	10,000	12,500	10,000
Estearato de magnésio	0,750	1,500	1,875	1,500
Total	50,000	100,000	125,000	100,000

Componente	mg/ comprimido	%/ comprimido	mg/ comprimido	%/ comprimido
Ingrediente ativo	5.000	2.000	10.000	2.000
Manitol	216,250	86,500	432,500	86,500
Amido pré-	25,000	10,000	50,000	10,000
Estearato de	3,750	1,500	7,500	1,500
Total	250,000	100,000	500,000	100,000

Exemplo 2 – **Formulação alternativa para compressão direta**

[00027] Um ingrediente inibidor de DPP IV ativo com um grupo amino primário e todos os outros excipientes com a exceção de

estearato de magnésio são misturados em uma misturadora de alto cisalhamento. Esta pré-mistura é peneirada através de uma peneira de 1 mm. Após a adição de estearato de magnésio, a pré-mistura é misturada em uma misturadora de queda livre para produzir a mistura final. A mistura final é comprimida em comprimidos utilizando uma prensa de comprimidos adequada. Podem ser obtidas as composições a seguir:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/ comprimido
Ingrediente ativo	1,000	1,667	0,500	0,833
Fosfato de cálcio dibásico, anidro	46,400	77,333	46,900	78,177
Hidroxipropilcelulose substituída inferior	12,000	20,000	12,000	20,000
Estearato de magnésio	0,600	1,000	0,600	1,000
Total	60,000	100,000	60,000	100,000

Componente	mg/ comprimido	%/comprimido	mg/ comprimido	%/comprimido
Ingrediente ativo	10,000	1,667	10,000	2,222
Fosfato de cálcio dibásico, anidro	464,000	77,333	344,000	76,788
Hidroxipropilcelulose substituída inferior	120,000	20,000	90,000	20,000
Estearato de magnésio	6,000	1,000	6,000	1,000
Total	600,000	100,000	450,000	100,000

Exemplo 3 – Formulação de comprimido

[00028] A copovidona é dissolvida em água purificada à temperatura ambiente para produzir um líquido de granulação. Um ingrediente inibidor de DPP IV ativo com um grupo amino primário, manitol e parte do amido pré-gelatinizado são misturados em uma misturadora adequada, para produzir uma pré-mistura. A pré-mistura é umedecida com o líquido de granulação e granulada subsequentemente. O

granulado umedecido é opcionalmente peneirado através de uma peneira com um tamanho de trama de 1,6-3,0 mm. O granulado é seco a 55 °C em uma secadora adequada até um teor de umidade residual correspondendo a 2-5 % de perda na secagem. O granulado seco é peneirado através de uma peneira com um tamanho de trama de 1,0 mm. O granulado é misturado com parte do amido pré-gelatinizado em uma misturadora adequada. O estearato de magnésio é adicionado a esta mistura após passar através de uma peneira de 1,0 mm para desagregação.

[00029] Subseqüentemente, a mistura final é produzida através da mistura final em uma misturadora adequada e comprimida em comprimidos. Pode ser obtida a composição de comprimido a seguir:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente ativo	10,000	1,667
Amido pré-gelatinizado	210,000	35,000
Manitol	236,000	39,333
Copovidona	18,000	3,000
Total (granulado)	474,000	79,000
Amido pré-gelatinizado	120,000	20,000
Estearato de magnésio	6,000	1,000
Total	600,000	100,000

Exemplo 4 – Formulação de comprimido revestido

[00030] A copovidona é dissolvida em água purificada à temperatura ambiente para produzir um líquido de granulação. Um ingrediente inibidor de DPP IV ativo com um grupo amino primário, manitol, amido pré-gelatinizado e amido de milho são misturados em uma misturadora adequada para produzir a pré-mistura. A pré-mistura é umedecida com o líquido de granulação e granulada subseqüentemente utilizando uma misturadora de alto cisalhamento. O granulado umedecido é opcionalmente peneirado através de uma peneira com tamanho de trama de 1,6-3,0 mm. O granulado é seco a aproximadamente 60 °C em

uma secadora em leito fluidizado até que uma perda no valor de secagem de 2-4 % seja obtida. A mistura final é comprimida em núcleos de comprimido.

[00031] A hidroxipropil metilcelulose, o polietileno glicol, o talco, o dióxido de titânio e o óxido de ferro são suspensos em água purificada em uma misturadora adequada à temperatura ambiente para produzir uma suspensão de revestimento. Os núcleos de comprimidos são revestidos com uma suspensão de revestimento até um ganho de peso de aproximadamente 3 % para produzir comprimidos revestidos com filme. Podem ser obtidas as composições de comprimido a seguir:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente ativo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Amido pré-gelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Amido de milho	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Estearato de magnésio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Massa Total (núcleo de comprimido)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titânio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de ferro, amarelo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Massa Total (comprimido revestido)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Exemplo 5 – Formulação de comprimido

[00032] A copovidona é dissolvida em água purificada à temperatura ambiente para produzir um líquido de granulação. Um ingrediente inibidor de DPP IV ativo com um grupo amino primário, manitol e amido pré-gelatinizado são misturados em uma misturadora adequada para produzir uma pré-mistura. A pré-mistura é umedecida com o líquido de granulação e subsequente granulada. O granulado umedecido é

opcionalmente peneirado através de uma peneira adequada. O granulado é seco a aproximadamente 50 °C em uma secadora adequada até que uma perda no valor de secagem de 3-5% seja obtida. O granulado seco é peneirado através de uma peneira com tamanho de trama de 1,0 mm.

[00033] O estearato de magnésio é passado através de uma peneira de 1,0 mm e adicionado no granulado. Subseqüentemente, a mistura final é produzida através da mistura final e uma misturadora adequada e a mistura final é comprimida em comprimidos. Podem ser obtidas as composições de comprimido a seguir:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente ativo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	27,500	27,000	67,500	135,000	130,000
Amido pré-gelatinizado	20,000	20,000	50,000	100,000	100,000
Copovidona	1,500	1,500	3,750	7,500	7,500
Estearato de magnésio	0,500	0,500	1,250	2,500	2,500
Massa total do comprimido	50,000	50,000	125,000	250,000	250,000

Exemplo 6 – Variações de formulações de comprimido

[00034] A copovidona é dissolvida em água purificada à temperatura ambiente para produzir um líquido de granulação. Um ingrediente inibidor de DPP IV ativo com um grupo amino primário e uma parte do manitol, amido pré-gelatinizado e amido de milho são misturados em uma misturadora adequada, para produzir uma pré-mistura. A pré-mistura é umedecida com o líquido de granulação e subseqüentemente granulada. O granulado umedecido é peneirado através de uma peneira adequada. O granulado é seco à temperatura do ar de entrada a aproximadamente 60 °C em uma secadora em leito fluidizado até que uma perda no valor de secagem de 1-4 % seja obtida. O granulado seco é peneirado através de uma peneira com tamanho de trama de 1,0 mm.

[00035] O estearato de magnésio é passado através de uma peneira para a desagregação e é adicionado no granulado. Adicionalmente, a parte restante dos excipientes é adicionada de forma extragranular nesta etapa do processo. Subseqüentemente, a mistura final é produzida através da mistura final em uma misturadora adequada e comprimida em núcleos de comprimido.

[00036] A hidroxipropil metilcelulose, o polietileno glicol, o talco, o dióxido de titânio e o óxido de ferro são suspensos em água purificada em uma misturadora adequada à temperatura ambiente para produzir uma suspensão de revestimento. Os núcleos de comprimido são revestidos com a suspensão de revestimento até um ganho de peso de aproximadamente 3 % para produzir comprimidos revestidos com filme. Podem ser obtidas as variações de formulações a seguir:

Exemplo 6.1 – Variações de formulação com excipientes extragranulares

Componente	Formulação E		Formulação F	
	mg/Comprimido	%/Comprimido	mg/Comprimido	%/Comprimido
Ingrediente ativo	1,000	1,111	1,000	1,111
Manitol	23,300	25,889	66,950	74,389
Amido pré-gelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Amido de milho	4,500	5,000	4,500	5,000
Copovidona	1,350	1,500	2,700	3,000
Total (granulado)	34,650	38,500	79,650	88,500
Amido de milho	4,500	5,000	4,500	5,000
Amido pré-gelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Manitol	45,000	50,000		
Estearato de magnésio	1,350	1,500	1,350	1,500
Total (núcleo de comprimido)	90,000	100,000	90,000	100,000

Exemplo 6.2 – Variações de formulação com agente de desintegração extragranular adicional

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente ativo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Amido pré-gelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Amido de milho	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Massa Total (granulado)	88,650	88,650	88,650	177,300	177,300
Estearato de magnésio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Crospovidona	2,000	2,000	2,000	4,000	4,000
Massa Total (núcleo de comprimido)	92,000	92,000	92,000	184,000	184,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titânio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talc	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de ferro, yellow	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Massa Total (comprimido revestido)	95,000	95,000	95,000	189,000	189,000

Exemplo 6.3 - Formulações D de dose alta

Componente	mg/comprimido	%/comprimido	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente ativo	25,000	27,778	50,000	27,778
Manitol	40,700	45,222	81,400	45,222
Amido pré-gelatinizado	9,000	10,000	18,000	10,000
Amido de milho	9,000	10,000	18,000	10,000
Copovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Total (granulado)	86,400	96,000	172,800	96,000
Crospovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Estearato de Magnésio	0,900	1,000	1,800	1,000
Total (núcleo de comprimido)	90,000	100,000	180,000	100,000

Hidroxipropil metilcelulose	1,500	1,667	2,500	1,389
Polietileno glicol	0,150	0,167	0,250	0,139
Dióxido de titânio	0,750	0,833	1,250	0,694
Talco	0,525	0,583	0,875	0,486
Óxido de ferro amarelo	0,075	0,083	0,125	0,069
Total (comprimido revestido com filme)	93,000	103,333	185,000	102,778

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende: (i) 0,5 a 20% (% em peso) de um composto inibidor de DPP IV com um grupo amino como um ingrediente ativo, em que o composto inibidor de DPP IV com um grupo amino é 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina ou um sal do mesmo; (ii) manitol como primeiro diluente; (iii) amido pré-gelatinizado como segundo diluente; (iv) copovidona como agente aglutinante; (v) amido de milho como agente de desintegração; e (ii) estearato de magnésio como agente lubrificante.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende

40-88 %	de primeiro diluente,
3-40 %	de segundo diluente,
1-5 %	de agente aglutinante,
5-15 %	de agente de desintegração, e
0,1-4 %	de agente lubrificante

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende

0,5-7 %	de ingrediente ativo
50-75 %	de diluente 1,
5-15 %	de diluente 2,
2-4 %	de agente aglutinante,
8-12 %	de agente de desintegração e
0,5-2 %	de agente lubrificante

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está na forma de dosagem de uma cápsula, de um comprimido ou de um comprimido revestido com filme.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

4, caracterizada pelo fato de que compreende de 2 a 4 % de revestimento de filme.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o revestimento de filme compreende um agente formador de filme, um agente de plastificação, um agente de deslizamento e opcionalmente um ou mais pigmentos.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento de filme compreende hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polietileno glicol (PEG), talco, dióxido de titânio e óxido de ferro.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém o ingrediente ativo em uma dosagem de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém 5 mg do inibidor de DPP IV, que é 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

10. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

- a. dissolver um agente aglutinante em um solvente para produzir um líquido de granulação;
- b. misturar um inibidor de DPP-IV, um diluente e um agente de desintegração para produzir uma pré-mistura;
- c. umedecer a pré-mistura com o líquido de granulação e granular subsequentemente a pré-mistura umedecida;
- d. peneirar opcionalmente a pré-mistura granulada através de uma peneira com um mesh de pelo menos 1,0 mm;
- e. secar o granulado a 40-75°C até que a perda desejada no valor de secagem na faixa de 1-5 % seja obtida;

f. peneirar o granulado seco através de uma peneira com um tamanho de trama de 0,6 mm a 1,6 mm;

g. adicionar o agente lubrificante no granulado para a mistura final.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que ainda compreende as seguintes etapas:

h. comprimir a mistura final em núcleos de comprimido;

i. preparar uma suspensão de revestimento;

j. revestir os núcleos de comprimido com a suspensão de revestimento até um ganho de peso de aproximadamente 2 a 4 % para produzir comprimidos revestidos com filme.

12. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que parte dos excipientes é adicionada de forma extragranular antes da mistura final da etapa g.

13. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o granulado produzido nas etapas a-e é produzido em um processo de granulação de alto cisalhamento em um recipiente e subsequente secagem em um granulador de um recipiente.

14. Processo de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP IV é 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 5 mg.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto inibidor de DPP IV com um grupo amino que é

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

um primeiro diluente que é manitol, um segundo diluente que é amido pré-gelatinizado, um agente aglutinante que é copovidona, um agente de desintegração que é amido de milho e um agente lubrificante

que é estearato de magnésio.

em que a composição farmacêutica compreende

0,5-7 %	de ingrediente ativo
50-75 %	de primeiro diluente,
5-15 %	de segundo diluente,
2-4 %	de agente aglutinante,
8-12 %	de agente de desintegração, e
0,5-2 %	de agente lubrificante

em que a composição farmacêutica está em uma forma de dosagem de um comprimido ou um comprimido revestido com filme, e

em que o inibidor de DPP-IV está contido em uma dosagem de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que 5 mg do inibidor de DPP-IV está contido.