

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 725**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2012 PCT/US2012/023262**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12106303**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2012 E 12704975 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 2670397**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de amina**

30 Prioridad:

01.02.2011 US 201161438307 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.01.2021

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (50.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US y
ASTRAZENECA UK LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

NARANG, AJIT;
RAO, VENKATRAMANA M. y
DESAI, DIVYAKANT S.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 801 725 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de amina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos revestidos que comprenden compuestos de amina que pueden prevenir o reducir la generación de ácido fórmico y/o especies de formilo en la forma de dosificación durante el proceso de fabricación y/o durante el almacenamiento de vida útil. Las formulaciones de la presente invención pueden prevenir o reducir la formación de impurezas de N-formilo (y reticulación de gelatina) durante el proceso de fabricación y/o durante el almacenamiento de vida útil.

Antecedentes de la invención

15 La saxagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) que se usa actualmente para el tratamiento de diabetes tipo 2 y se comercializa con el nombre comercial Onglyza®. Comprimidos de saxagliptina, 2,5 mg y 5 mg, se han desarrollado utilizando un proceso de revestimiento activo. En este proceso, un núcleo de comprimido inerte se reviste con tres capas de suspensión de revestimiento basada en Opadry® II de pH ajustado. La primera capa forma la capa de sellado y contiene Opadry® blanco; la segunda capa contiene saxagliptina y Opadry® blanco; y la tercera, exterior, capa contiene Opadry® con color opcional, para distinguir diferentes fuerzas.

25 Además, los comprimidos de combinación de dosis fija (FDC) de saxagliptina con clorhidrato de metformina de liberación inmediata (Met IR) y de liberación prolongada (Met XR) se han desarrollado utilizando el mismo proceso de revestimiento activo reemplazando los núcleos de comprimidos inertes con los comprimidos de núcleo Met IR o Met XR. Los comprimidos FDC están destinados a mejorar el cumplimiento del paciente al proporcionar dos fármacos con diferentes modos de acción en un solo comprimido.

30 La Figura 1 ilustra un par de rutas de reacción para la degradación de saxagliptina. En forma de comprimido, la saxagliptina se degrada a través de ciclación intramolecular para formar una amidina cíclica (CA) como se describe en el documento WO 2005/117841. La formulación de saxagliptina con Opadry® II blanco como segundo revestimiento reduce la formación de CA (y su producto de reacción DKP). Sin embargo, los presentes inventores han determinado que durante el proceso de preparación del segundo revestimiento, se observa una impureza de aducto de N-formilo (NFA). La amina primaria de saxagliptina se formila por la reacción de saxagliptina con una especie formilante tal como ácido fórmico, ésteres de ácido fórmico, formiatos, anhídridos de ácido fórmico y/o formaldehído. Por tanto, existe la necesidad de prevenir o reducir la degradación de saxagliptina durante el proceso de fabricación, así como durante el almacenamiento en estantería. El documento WO 2005/117841 describe un comprimido de saxagliptina que tiene la saxagliptina en forma de una sal de clorhidrato dispuesta en una capa de revestimiento que contiene Opadry II (es decir, que contiene PEG y PVA).

40

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos revestidos que comprenden:

- 45 (a) un núcleo de comprimido en donde el núcleo de comprimido comprende
- (i) opcionalmente al menos un agente antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato;
- 50 (b) una capa de revestimiento activa que rodea el núcleo de comprimido en donde la capa de revestimiento comprende, en mezcla,
- (i) un material de revestimiento que comprende poli(etilenglicol) y poli(alcohol vinílico);
- 55 (ii) un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos; y
- (iii) saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60 La presente invención, por tanto, se refiere generalmente a formulaciones que comprenden un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos que pueden prevenir o reducir la formación de NFA de saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En particular, las formulaciones de la presente invención pueden prevenir o reducir la formilación de saxagliptina durante el proceso de fabricación y/o durante el almacenamiento de vida útil.

65 En un aspecto, la presente invención se refiere a formulaciones de comprimidos revestidos que comprenden al menos un núcleo de comprimido y una capa de revestimiento activa que rodea el núcleo de comprimido en donde la

capa de revestimiento comprende, en mezcla, un material de revestimiento que comprende poli(etilenglicol) y poli(alcohol vinílico), un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos en combinación con saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las formulaciones de la presente invención pueden prevenir o reducir la reacción del ingrediente farmacéutico activo con especies formilantes tales como formaldehído, ácido fórmico y/o derivados del mismo durante el proceso de fabricación y/o durante el almacenamiento en estantería, previniendo o reduciendo así las impurezas de formilo tales como NFA. Las formulaciones sólidas de la presente invención son formulaciones de comprimido. Las formulaciones de revestimiento de la presente invención tienen una propensión a formar o apoyar la formación de formaldehído, ácido fórmico y/o derivados del mismo, por ejemplo durante el proceso de fabricación.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a formulaciones de comprimidos revestidos que contienen un núcleo de comprimido rodeado por una capa de revestimiento activa. El núcleo de comprimido puede ser inerte o puede contener uno o más agentes antidiabéticos. El núcleo de comprimido está rodeado por una capa de revestimiento activa que comprende un ingrediente farmacéutico activo que es saxagliptina, en combinación con un material de revestimiento y un compuesto de amina tal como glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que contienen un núcleo de comprimido revestido con tres capas. El núcleo de comprimido puede ser inerte o puede contener uno o más agentes antidiabéticos. La primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina tal como glicina. La segunda capa reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo que es saxagliptina, en combinación con un material de revestimiento y un compuesto de amina tal como glicina. La tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina tal como glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata y de liberación prolongada. El núcleo del comprimido comprende un agente antidiabético y tres revestimientos. La primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina tal como glicina. La segunda capa reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo que es saxagliptina, en combinación con un material de revestimiento y un compuesto de amina tal como glicina. La tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina tal como glicina.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para preparar formulaciones sólidas, semisólidas y líquidas que evitan o reducen la N-formilación de un ingrediente farmacéutico activo que es una amina primaria o una amina secundaria que comprende agregar un compuesto de amina tal como glicina a la formulación.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o reducir la formación de ácido fórmico en formulaciones sólidas, semisólidas o líquidas que comprenden agregar un compuesto de amina tal como glicina a la formulación.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 ilustra las rutas de reacción para ciertos productos de degradación de saxagliptina.

Figura 2 ilustra las posibles vías de degradación del poli(etilenglicol) para formar especies formilantes.

Descripción detallada de la divulgación

En ciertos aspectos, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos en formulaciones de comprimidos revestidos para prevenir o reducir la N-formilación de ingredientes farmacéuticos activos que contienen amina. Los ingredientes farmacéuticos activos que contienen amina, tales como saxagliptina, pueden reaccionar con ácido fórmico o sus derivados para formar una impureza de NFA. Los compuestos de amina pueden reaccionar con ácido fórmico o sus derivados para prevenir o reducir la N-formilación.

Sorprendentemente, se ha descubierto que la presencia de ácido fórmico en un producto farmacológico afecta la estabilidad del producto farmacológico a largo plazo tras la exposición a corto plazo del producto farmacológico a condiciones de alta temperatura/humedad o el almacenamiento de la dispersión del revestimiento durante la fabricación del producto farmacéutico. Como se describe con mayor detalle a continuación, muchos componentes comunes de formulación, tales como poli(etilenglicol) (PEG) y poli(alcohol vinílico) (PVA) pueden incluir especies fórmicas en cantidades suficientes para causar la formación indeseable de aductos de N-formilo de ingredientes farmacéuticos activos que contienen amina primaria o secundaria.

La reacción de un ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria con ácido fórmico o un derivado del mismo puede formar un aducto de N-formilo. Los factores que pueden contribuir a N-formilación de ingredientes farmacéuticos activos incluyen temperatura, humedad, cantidad y tipo de especies formilantes presentes, y efectos del microambiente sobre la reactividad en estado sólido. En estado líquido, una reacción

bimolecular que involucra un ingrediente farmacéutico activo que contiene amina y una especie de formilación tal como ácido fórmico (o un derivado del mismo tal como formiato) o formaldehído es directamente proporcional a las concentraciones de las especies que reaccionan. En estado sólido, la temperatura y humedad juegan un papel al aumentar la plasticidad y movilidad molecular de las especies que reaccionan. El origen de las especies formilantes puede atribuirse a la degradación de los excipientes durante el proceso de fabricación del comprimido (o formulación líquida) o durante el almacenamiento.

Las impurezas de formilo en productos farmacéuticos pueden controlarse en teoría previniendo o reduciendo la presencia de las especies de formilación en las formulaciones. Sin embargo, existen desafíos importantes para controlar el nivel de especies formilantes generadas durante el proceso de fabricación y/o durante el almacenamiento en estantería de materias primas, materiales de revestimiento, y formas de dosificación terminadas. Por ejemplo, se desconoce el tipo y la proporción relativa de especies formilantes. Entre las especies que pueden estar presentes están ácido fórmico, formiatos, anhídrido fórmico acético, y posiblemente otras especies desconocidas. Se espera que estas especies diferentes tengan reactividades diferentes en una reacción bimolecular con un ingrediente farmacéutico activo que contiene amina.

El desarrollo de métodos analíticos para la cuantificación de especies formilantes es un desafío. Los métodos para detectar especies formilantes generalmente requieren derivatización con un alcohol, tal como etanol, para formar un éster seguido de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o separación y detección por cromatografía de gases (GC). Estos métodos generalmente no son específicos con respecto al tipo y la proporción relativa de especies formilantes presentes en los materiales de partida.

Las especies formilantes pueden estar presentes en los excipientes incluso antes de que comience el proceso de formulación. Por ejemplo, poli(alcohol vinílico), utilizado en ciertos revestimientos descritos en este documento, se fabrica a partir de poli(acetato de vinilo) por hidrólisis. PVA que está disponible comercialmente y se usa normalmente en procesos de revestimiento con película contiene ácido acético residual. Además, niveles relativamente altos de ácido fórmico pueden estar presentes en el PVA entrante como impureza. La presencia de ácido acético y ácido fórmico en la formulación de revestimiento puede facilitar la formación del anhídrido fórmico acético altamente reactivo.

El ácido fórmico se produce en poli(etilenglicol) (PEG) tras la exposición a altas temperaturas y condiciones de humedad y, sin quedar ligados a teoría alguna, se cree que es el resultado de un mecanismo oxidativo que involucra radicales libres (Figura 2). Además, los niveles de ácido fórmico aumentan con el almacenamiento cuando se combinan PEG y PVA, en comparación con PEG solo.

En formas de dosificación de cápsulas o formulaciones de cápsulas, el formaldehído generado a partir de PEG reacciona con la gelatina para reticular la gelatina además de N-formilar el ingrediente activo. Los depósitos de gelatina reticulada no se disuelven fácilmente en medio acuoso, que conduce a ralentización o falta de disolución de la cubierta de la cápsula y, por tanto, la liberación retardada del ingrediente activo. La reticulación de gelatina se encuentra en las formas de dosificación de cápsulas de gelatina dura que incluyen ingredientes de formulación sólida que incluyen pesos moleculares de PEG más altos (por ejemplo, >2000 Da). La reticulación también se encuentra en formulaciones de gelatina blanda rellenas de líquido o semisólidas que comprenden pesos moleculares más bajos (por ejemplo, <2000 Da) de PEG que son líquidos o semisólidos a temperatura ambiente. El uso de compuestos de amina en formulaciones de cubierta de cápsulas y/o formulaciones de productos farmacéuticos puede prevenir o reducir la reticulación de cápsulas y/o la N-formilación del ingrediente activo.

Se ha encontrado que la cantidad de especies formilantes puede aumentar en las formulaciones de comprimidos durante tres fases diferentes: almacenamiento en estantería de materiales de revestimiento como polvos (por ejemplo, que contienen PVA y/o PEG, tales como ciertos materiales de la marca Opadry®); almacenamiento en estantería de comprimido revestido (por ejemplo, que contiene PVA y/o PEG en estado sólido); y la fabricación de las formulaciones de comprimidos (por ejemplo, que contienen PVA y/o PEG en el estado de solución o en estado sólido), conocido como tiempo de espera de suspensión. Además, se ha encontrado que la N-formilación aumenta en comprimidos después de una exposición inicial, a corto plazo del comprimido en condiciones de alta temperatura/humedad durante un corto período de tiempo, por ejemplo, como se describe a continuación con respecto al Ejemplo 1.

Las condiciones iniciales de promoción de la oxidación a corto plazo que pueden causar el inicio de una reacción en cadena autopropagante incluyen almacenamiento en tiempo de espera de la suspensión de marca Opadry®. Como se describe a continuación con respecto al Ejemplo 2, las especies de formilo pueden aumentar relativamente rápido en las suspensiones de marca Opadry® almacenadas a temperatura ambiente. Este aumento inicial en la formación de especies de formilo en la suspensión de Opadry® puede tener un efecto negativo en la estabilidad del fármaco en envases terminados. Como se describe a continuación con respecto al Ejemplo 3, el almacenamiento de la suspensión de marca Opadry® durante hasta 72 horas a temperatura ambiente durante la operación de producción de rutina podría conducir a una mayor formación de NFA en el producto farmacológico terminado.

Aunque se ha demostrado que BHT previene eficazmente el crecimiento de ácido fórmico en PEG en estado sólido,

puede no ser tan eficaz para prevenir la generación de ácido fórmico en el estado de solución y en películas plastificadas de Opadry®, que puede tener una mayor movilidad molecular de especies reactivas en comparación con el polvo seco. Por tanto, el uso de un compuesto de amina como se describe en el presente documento puede ofrecer ventajas significativas, como se describe a continuación con respecto a los Ejemplos 4-7, a continuación.

5 Los ejemplos descritos en este documento muestran la tendencia a la generación de ácido fórmico durante el almacenamiento de una suspensión que contiene PVA y PEG (Opadry® II) y los efectos de almacenamiento a largo plazo de exposición inicial a corto plazo a condiciones de mayor temperatura y humedad. También se muestra la mayor eficacia de los compuestos de amina tales como glicina para prevenir la formación de NFA de saxagliptina en las películas de Opadry®. La inhibición eficaz de formilación durante la fabricación del fármaco o una excursión inicial de calor/humedad puede ser crítica para la estabilidad de almacenamiento de vida útil a largo plazo del producto farmacológico.

15 Por tanto, un aspecto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que incluye saxagliptina y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos en una mezcla sustancial. Saxagliptina y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos, están en contacto íntimo entre sí, de modo que el entorno químico de cada uno sea sustancialmente idéntico. Preferentemente, saxagliptina y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos, se mezclan homogéneamente. Por supuesto, en ciertas realizaciones puede haber cierto grado de falta de homogeneidad; por ejemplo, las partículas del ingrediente farmacéutico y/o las partículas del compuesto de amina pueden ser parte de un material sustancialmente mezclado. El ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria y el compuesto de amina se pueden disponer juntos, por ejemplo, en un núcleo de comprimido, en una formulación particulada o granulada o en una capa de revestimiento activa. La relación de compuesto de amina a ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1 en base molar. En ciertas realizaciones, la relación de compuesto de amina a ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1, o incluso en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 en base molar.

De acuerdo con la invención, saxagliptina y el compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos, se mezclan sustancialmente con un poli(etilenglicol) y un poli(alcohol vinílico). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el compuesto de amina y el ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria son parte de material sustancialmente mezclado que es al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 25 %, o incluso al menos aproximadamente 50 % de poli(etilenglicol), poli(alcohol vinílico), o una combinación de los mismos (calculado sobre una base peso/peso, excluyendo el disolvente). En una realización de la invención, la capa de revestimiento activa es al menos 25 % o al menos aproximadamente 50 % del total de poli(etilenglicol) y poli(alcohol vinílico). En ciertas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria y el compuesto de amina se mezclan sustancialmente con un poli(etilenglicol), un poli(alcohol vinílico), o ambos, como es el caso en las capas de revestimiento activas basadas en material Opadry® II como se describe a continuación.

45 Se puede usar varios compuestos de amina en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se pueden usar compuestos de amina orgánicos tales como aminoácidos y aminoalcoholes, y el compuesto de amina puede ser, por ejemplo, una amina primaria o una amina secundaria. En ciertas realizaciones, el compuesto de amina es una amina primaria. En ciertas realizaciones, el compuesto de amina es un aminoácido. Ejemplos de aminoácidos que pueden usarse según la invención son glicina, histidina y arginina. Los aminoalcoholes adecuados para usar de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención incluyen etanolamina, dietanolamina y trietanolamina. Como se describe con mayor detalle a continuación, un compuesto de amina preferente es glicina. Por supuesto, otros compuestos de amina (por ejemplo, sales de amonio, EDTA) pueden usarse en la práctica de la presente invención. Se puede proporcionar el compuesto de amina, por ejemplo, en su forma de base libre, sustancialmente en forma de sal de amonio, o como una combinación de los dos. Como apreciará la persona experta en la técnica, el compuesto de amina se puede proporcionar como una combinación de diferentes compuestos de amina.

En ciertas realizaciones, el compuesto de amina es glicina. Sorprendentemente, los presentes inventores han determinado que el uso de glicina puede proporcionar una mayor protección contra la formación de NFA que otros aminoácidos con más de un grupo amina y/o valores de pKa más altos. Además, sorprendentemente, la glicina puede proporcionar una protección eficaz contra la formación de NFA incluso cuando se proporciona sustancialmente como una sal de amonio (por ejemplo, cuando se deposita en una suspensión acuosa que tiene un pH ~ 2,0).

65 En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto de amina se proporciona a una concentración en el intervalo de 0,01 % en peso a 10 % en peso de la capa de revestimiento. En realizaciones preferentes de la invención, el

compuesto de amina se proporciona a una concentración en el intervalo de 0,5 % en peso a 5 % en peso de la capa de revestimiento. Por ejemplo, el compuesto de amina se puede proporcionar a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 5 % en peso del material en que se dispone.

5 En ciertas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria es saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, dutogliptina, o alogliptina. Por ejemplo, en una realización, el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. El ingrediente farmacéutico activo puede proporcionarse como su base libre, como una sal farmacéuticamente aceptable, o como una combinación de los mismos. Por ejemplo, el ingrediente farmacéutico activo puede proporcionarse sustancialmente como una sal de amonio o como una sal de clorhidrato. En una realización de la invención, la saxagliptina se proporciona sustancialmente como una sal de amonio.

15 En ciertas realizaciones de la presente invención, la capa de revestimiento también comprende un antioxidante soluble en agua en combinación con el compuesto de amina y el ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria. El antioxidante soluble en agua puede ser, por ejemplo, ácido ascórbico, galato de propilo, sulfito sódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, tioglicerol, ácido tioglicólico, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones de la invención, el antioxidante soluble en agua es ácido ascórbico o galato de propilo. El uso de antioxidantes solubles en agua se detalla en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/379.970.

20 Ciertas realizaciones de la invención como se describió anteriormente se describen con más detalle a continuación con respecto a varias formas de dosificación.

25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para prevenir o reducir la N-formilación de ingredientes farmacéuticos activos en un material de formulación sólido, semisólido o líquido sustancialmente mezclado que comprende agregar un compuesto de amina al material de formulación. Los materiales de formulación sólidos, semisólidos o líquidos pueden comprender un poli(etilenglicol), un poli(alcohol vinílico), o una combinación de los mismos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las formulaciones incluyen poli(etilenglicol), opcionalmente en combinación con poli(alcohol vinílico), como es el caso en el material Opadry® II. El ingrediente farmacéutico activo es una amina primaria o secundaria. Los ingredientes farmacéuticos activos preferentes se seleccionan de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, dutogliptina, y alogliptina. El ingrediente farmacéutico activo más preferente es saxagliptina. Los compuestos de amina preferentes incluyen los descritos anteriormente. El compuesto de amina más preferente es glicina. Las enseñanzas de la presente divulgación tal como se describen con respecto a las formas de dosificación se pueden aplicar a los métodos de la presente divulgación por el experto en la materia.

35 **Realizaciones de comprimidos revestidos**

La presente invención se refiere a formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido. Una capa de revestimiento activa rodea el núcleo de comprimido y comprende, en mezcla, un material de revestimiento que comprende poli(etilenglicol) y poli(alcohol vinílico), un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos, y saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La capa de revestimiento activa se puede proporcionar como se describió anteriormente, por ejemplo, con el ingrediente farmacéutico activo primario o secundario que contiene amina y el compuesto de amina como parte de material sustancialmente mezclado que es al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 25 %, o incluso al menos aproximadamente 50 % de poli(etilenglicol), poli(alcohol vinílico), o una combinación de los mismos. A continuación se proporciona una formulación de ejemplo en la Tabla 15.

50 El núcleo de comprimido puede en ciertas realizaciones incluir un fármaco diferente del ingrediente farmacéutico activo que contiene amina primaria o secundaria. Por ejemplo, en una realización, el núcleo del comprimido comprende opcionalmente al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético no es el ingrediente farmacéutico activo primario o secundario que contiene amina (por ejemplo, no es saxagliptina). El antidiabético puede ser, por ejemplo, un inhibidor de alfa glucosidasa, insulina, una meglitinida, una sulfonilurea, una biguanida, una combinación de biguanida/gliburida, una tiazolidinadiona, un agonista de PPAR-alfa, un agonista de PPAR-gamma, un agonista doble de PPAR alfa/gamma, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), un modulador de GPR-119, un modulador de GPR 40, un inhibidor de glucoquinasa, un péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) u otro agonista del receptor GLP-1, un inhibidor de SGLT2, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) que no sea saxagliptina, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el antidiabético puede ser acarbosa, miglitol, insulina, repaglinida, nateglinida, KAD1229, acetoexamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, gliclopiramida, tolazamida, tolbutamida, buformina, metformina, fenformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, MCC-555, faraglitazar, englitazona, darglitazona, CP-86325, isaglitazona, reglitazar, JTT-501, rivoglitazona, R-119702, liraglutida, (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]fenoxibut-2-eno, YM-440, muraglitazar, pelaglitazar, tesaglitazar AR-HO39242, GW-501516, KRP297, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, dutogliptina, y alogliptina, NVP-DPP728A (1-[[[2 -[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, canagliflozina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato,

remogliflozina, sergliflozina. En una realización, se proporciona metformina en el núcleo de comprimido. En otra realización, se proporciona dapagliflozina (por ejemplo, como dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato) en el núcleo de comprimido. En otras realizaciones, el núcleo de comprimido es inerte (por ejemplo, no contiene sustancialmente ningún fármaco).

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es distinto de saxagliptina. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un agente antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

40 El material de revestimiento de una o más de las capas (por ejemplo, la capa de revestimiento activa, la primera capa, la segunda capa y/o la tercera capa) puede incluir en ciertas realizaciones un poli(etilenglicol), un poli(alcohol vinílico), o una combinación de los mismos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el material de revestimiento incluye un poli(etilenglicol) en el intervalo de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 40 % en peso, y un poli(alcohol vinílico) en el intervalo de aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 60 % en peso. El material de revestimiento puede incluir opcionalmente otros materiales, tales como deslizantes (por ejemplo, talco), pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio), colorantes y plastificantes. Ciertos materiales de revestimiento adecuados están disponibles con el nombre comercial Opadry®.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina de cada

capa es una amina primaria o una amina secundaria, por ejemplo, un aminoácido tal como glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina de cada capa es una amina primaria o una amina secundaria, por ejemplo, un aminoácido tal como glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa es glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que opcionalmente comprende al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa es glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que comprende una o más cargas, un disgregante, y un lubricante. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa es glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que comprende dos cargas, un disgregante, y un lubricante. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina y el compuesto de amina es glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que comprende dos cargas, un disgregante, y un lubricante. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina y el compuesto de amina es glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que comprende dos cargas, un disgregante, y un lubricante. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina y el compuesto de amina es glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que comprende lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de

revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que comprende lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y
10 comprende Opadry® II color.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos que comprenden un núcleo de comprimido que comprende lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y
15 comprende Opadry® II color.

Realizaciones de liberación inmediata

20 Las realizaciones de comprimidos revestidos descritas anteriormente pueden modificarse para proporcionar formulaciones de liberación inmediata. Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y opcionalmente al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es distinto de saxagliptina. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los
25 mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. A continuación se proporciona una formulación de ejemplo en la Tabla 16.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es un inhibidor de alfa glucosidasa, insulina, una meglitinida, una sulfonilurea, una biguanida, una combinación de biguanida/gliburida, una tiazolidinadiona, un agonista de PPAR-alfa, un agonista de PPAR-gamma, un agonista doble de PPAR alfa/gamma, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), un modulador de GPR-119, un modulador de GPR 40, un inhibidor de glucoquinasa, un péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) u otro agonista del receptor GLP-1, un inhibidor de SGLT2, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) que no sea saxagliptina, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende
40 un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es acarbosa, miglitol, insulina, repaglinida, nateglinida, KAD1229, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, glicopiramida, tolazamida, tolbutamida, buformina, metformina, fenformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, MCC-555, faraglitazar, englitazona, darglitazona, CP-86325, isaglitazona, reglitazar, JTT-501, rivoglitazona, R-119702, liraglutida, (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-ilmetil)]fenoxibut-2-eno, YM-440, , muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar ARHO39242, GW-501516, KRP297, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, dutogliptina, y alogliptina, NVP-DPP728A (1-[[[2 -[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, canagliflozina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, remogliflozina, sergliflozina o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de
65

revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es glibenclamida (gliburida), metformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es gliburida, metformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es gliburida, metformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la

primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un antioxidante soluble en agua. El compuesto de amina en cada capa puede ser como se describió anteriormente, por ejemplo, glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa puede ser como se describió anteriormente, por ejemplo, glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa es glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende povidona, agua purificada, estearato de magnesio y dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante, y clorhidrato de metformina. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden un núcleo de comprimido que comprende povidona, agua purificada, estearato de magnesio, y clorhidrato de metformina. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

Realizaciones de liberación prolongada

Las realizaciones de comprimidos revestidos descritas anteriormente se pueden modificar para proporcionar formulaciones de liberación prolongada. Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y opcionalmente al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es distinto de saxagliptina. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de

revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. A continuación se proporciona una formulación de ejemplo en la Tabla 17.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es un inhibidor de alfa glucosidasa, insulina, una meglitinida, una sulfonilurea, una biguanida, 10 una combinación de biguanida/gliburida, una tiazolidinadiona, un agonista de PPAR-alfa, un agonista de PPAR-gamma, un agonista doble de PPAR alfa/gamma, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), moduladores de GPR-119, un modulador de GPR 40, un inhibidor de glucoquinasa, un péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) u otro agonista del receptor GLP-1, un inhibidor de SGLT2, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) que no sea saxagliptina, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa 15 de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y 20 comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 donde el antidiabético es acarbosa, miglitol, insulina, repaglinida, nateglinida, KAD1229, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, gliclopiramida, tolazamida, tolbutamida, buformina, metformina, fenformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, MCC-555, faraglitazar, englitazona, darglitazona, CP-86325, isaglitazona, reglitazar, JTT-501, rivoglitazona, R-119702, liraglutida, (Z)-1,4-bis-4-[[[3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil]]fenoxibut-2-eno, YM-440, , muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR- 30 HO39242, GW-501516, KRP297, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, dutogliptina, y alogliptina, NVP-DPP728A (1-[[[2 -[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, canagliflozina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, remogliflozina, sergliflozina o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y 35 comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es glibenclamida (gliburida), metformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, 45 vildagliptina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o 50 trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 55 donde el antidiabético es gliburida, metformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de 60 amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un

agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es gliburida, metformina, Glucovance®, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación los mismos, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, un material de revestimiento y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende un material de revestimiento y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa es como se describió anteriormente, por ejemplo, glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa es como se describió anteriormente, por ejemplo, glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y al menos un antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o combinaciones de los mismos. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende un ingrediente farmacéutico activo, Opadry® II, y un compuesto de amina, donde el ingrediente farmacéutico activo es saxagliptina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II y opcionalmente un compuesto de amina. El compuesto de amina en cada capa es glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, agua purificada, estearato de magnesio y dapagliflozina o dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante, y clorhidrato de metformina. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de comprimidos de liberación prolongada que comprenden un núcleo de comprimido que comprende carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, agua purificada, estearato de magnesio, y clorhidrato de metformina. Una primera capa reviste el núcleo de comprimido y comprende Opadry® II blanco. La capa de revestimiento activa descrita en el presente documento se proporciona como una segunda capa que reviste la primera capa y comprende saxagliptina, Opadry® II blanco, y glicina. Una tercera capa reviste la segunda capa y comprende Opadry® II color.

Materiales de liberación modificada

La presente invención también contempla el uso de un revestimiento de liberación modificada como una o más de las capas de revestimiento descritas en este documento (por ejemplo, capa de revestimiento activa, primera capa, segunda capa, tercera capa). Por ejemplo, el revestimiento de liberación modificada puede comprender un material de revestimiento, al menos un componente de liberación modificada, opcionalmente un ingrediente farmacéutico activo, y opcionalmente un compuesto de amina. Las características de liberación en el tiempo para la liberación del ingrediente o ingredientes activos de cada una de las regiones (tales como el núcleo de comprimido o el revestimiento) se pueden modificar modificando la composición de cada componente, incluida la modificación de cualquiera de los excipientes o revestimientos que puedan estar presentes. En particular, la liberación del ingrediente activo puede controlarse cambiando la composición y/o la cantidad del revestimiento de liberación modificada en las partículas, si tal revestimiento está presente. Si hay más de un componente de liberación modificada, el revestimiento de liberación modificada para cada uno de estos componentes puede ser igual o diferente. Asimismo, cuando la liberación modificada se facilita mediante la inclusión de un material de matriz de liberación modificada, la liberación del ingrediente activo puede controlarse mediante la elección y la cantidad de material de matriz de liberación modificada utilizada. El revestimiento de liberación modificada puede estar presente, en cada componente, en cualquier cantidad que sea suficiente para producir el tiempo de retraso deseado para cada componente en particular. El revestimiento de liberación modificada puede preestablecerse, en cada componente, en cualquier cantidad que sea suficiente para producir el retraso de tiempo deseado entre los componentes. El tiempo de retraso o el tiempo de retardo para la liberación del ingrediente activo de cada componente también se puede modificar modificando la composición de cada uno de los componentes, incluyendo la modificación de cualquier excipiente y revestimiento que pueda estar presente. Por ejemplo, el primer componente puede ser un componente de liberación inmediata en donde el ingrediente activo se libera sustancialmente inmediatamente después de la administración. Como alternativa, el primer componente puede ser, por ejemplo, un componente de liberación inmediata con retraso de tiempo en donde el ingrediente activo se libera sustancialmente inmediatamente después de un retraso de tiempo. El segundo componente puede ser, por ejemplo, un componente de liberación inmediata con retraso de tiempo como se acaba de describir o, como alternativa, un componente de liberación sostenida o de liberación prolongada en donde el ingrediente activo se libera de forma controlada durante un período prolongado de tiempo.

Componentes adecuados para formulaciones farmacéuticas

Los aglutinantes adecuados para usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (incluyendo carboximetilcelulosa de sodio), hidroxipropilcelulosa (incluyendo HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, HPC-EXF, etc.), hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (incluyendo

hidroxipropilmetilcelulosa 2208), lactosa, goma arábica, goma arábica, gelatina, agar, etil celulosa, acetato de celulosa, tragacanto, alginato de sodio, pululano, así como un aglutinante de cera tal como cera de carnaúba, parafina, espermaceti, polietilenos o cera microcristalina, así como otros agentes aglutinantes convencionales y/o mezclas de dos o más de los mismos. Los aglutinantes preferentes de la presente invención son hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, y polivinilpirrolidona.

Los disgregantes adecuados para uso en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH21, polivinilpirrolidona reticulada, y otros disgregantes conocidos. Varios tipos específicos de disgregante son adecuados para su uso en las formulaciones descritas en este documento. Por ejemplo, se puede usar cualquier calidad de crospovidona, incluyendo, por ejemplo, crospovidona XL-10, e incluye miembros seleccionados del grupo que consiste en Kollidon CL®, Polyplasdone XL®, Kollidon CL-M®, Polyplasdone XL-10®, y Polyplasdone INF-10®. En una realización, el disgregante, si está presente, de la granulación madre es almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y/o crospovidona. Los disgregantes preferentes son croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, y almidón glicolato de sodio.

Las cargas adecuadas para uso en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina o celulosa de madera (incluyendo celulosa microcristalina 302), lactosa, lactosa anhidra, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol (incluyendo manitol Pearlitol SD 200), fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles, y otros agentes de relleno o cargas conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos. Varios tipos de celulosa microcristalina son adecuados para usar en las formulaciones descritas en este documento, por ejemplo, celulosa microcristalina seleccionada del grupo que consiste en los tipos de Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301, y otros tipos de celulosa microcristalina, tales como celulosa microcristalina silicificada. Varios tipos de lactosa son adecuados para usar en las formulaciones descritas en este documento, por ejemplo, lactosa seleccionada del grupo que consiste en lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, lactosa de flujo rápido, lactosa anhidra directamente compresible, y monohidrato de lactosa modificada. Las cargas preferentes de la presente invención son celulosa microcristalina y monohidrato de lactosa.

Los deslizantes y/o antiadherentes adecuados para usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco, y otras formas de dióxido de silicio, tales como silicatos agregados y sílice hidratada. Los deslizantes preferentes son talco, lecitina, y dióxido de silicio coloidal.

Los lubricantes adecuados para usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato de sodio lauril sulfato de sodio, palmitoestearato de glicerilo, ácido palmítico, ácido mirístico y aceites y grasas vegetales hidrogenados, así como otros lubricantes conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos. Los lubricantes preferentes de la presente invención son estearato de magnesio y ácido esteárico.

Los modificadores de liberación adecuados para usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, alginato de sodio, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etil celulosa (EC), polímeros de acrilato, cualquier calidad de Eudragit® tal como Eudragit RL o RS, poli(ácido acrílico) y copolímeros de poliácilato y metacrilato tales como los vendidos bajo la marca registrada Eudragite S y L, acetato de polivinilacetamilo, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, goma laca; hidrogeles y materiales formadores de gel, tales como polímeros de carboxivinilo, alginato de sodio, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, carboximetilalmidón sódico, alcohol polivinílico, hidroxietil celulosa, metilcelulosa, gelatina, polímeros reticulados basados en almidón y celulosa, en donde el grado de reticulación es bajo para facilitar la adsorción de agua y la expansión de la matriz polimérica, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón reticulado, celulosa microcristalina, quitina, copolímero de aminoacrilato-metacrilato (Eudragit® RS-PM, Rohm & Haas), pululano, colágeno, caseína, agar, goma arábica, carboximetilcelulosa sódica, (polímeros hidrofílicos hinchables) poli(metacrilato de hidroxialquilo) (peso molecular ~ 5k g/mol-5.000k g/mol), polivinilpirrolidona (peso molecular ~ 10k g/mol -360k g/mol), hidrogeles aniónicos y catiónicos, alcohol polivinílico que tiene un residuo bajo de acetato, una mezcla hinchable de agar y carboximetilcelulosa, copolímeros de anhidrido maleico y estireno, etileno, propileno o isobutileno, pectina (peso molecular ~ 30k g/mol - 300k g/mol), polisacáridos tales como agar, goma arábica, karaya, tragacanto, algas y guar, poliacrilamidas, óxidos de polietileno Polyox® (peso molecular ~ 100k g/mol - 5.000k g/mol), polímeros de acrilato AquaKeep®, diésteres de poliglucano, alcohol polivinílico reticulado y poli-N-vinil-2-pirrolidona, almidón glucolato de sodio (por ejemplo, Explotab®; Edward Mandell C. Ltd.); polímeros hidrófilos tales como polisacáridos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o calcio, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, nitro celulosa, carboximetil celulosa, éteres de celulosa, óxidos de polietileno (por ejemplo Polyox®, Union Carbide), metil etil celulosa, etilhidroxietil celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, propionato de celulosa, gelatina, colágeno, almidón, maltodextrina, pululano, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, ésteres de ácidos grasos de glicerol,

poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido metacrílico o ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit®, Rohm and Haas), otros derivados de ácido acrílico, ésteres de sorbitán, gomas naturales, lecitinas, pectina, alginatos, alginato de amoníaco, sodio, calcio, alginatos de potasio, alginato de propilenglicol, agar y gomas tales como arábigo, karaya, algarrobo, tragacanto, carragenanos, goma guar, xantano, escleroglucano y mezclas y mezclas de las mismas.

Los agentes humectantes adecuados para usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, polisorbato, polivinilpirrolidona, tensioactivos aniónicos (basados en aniones permanentes tales como sulfato, sulfonato, fosfato o aniones dependientes de pH tales como carboxilato) tales como lauril sulfato de amonio, lauril sulfato de sodio (SDS), laureth sulfato de sodio (también conocido como lauril éter sulfato de sodio (SLES)), myreth sulfato de sodio; dioctilsulfosuccinato de sodio, perfluorooctanosulfonato (PFOS), perfluorobutanosulfonato; alquil benceno sulfonatos; alquil aril éter fosfatos, alquil éter fosfatos, carboxilatos de alquilo tales como sales de ácidos grasos (jabones), estearato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio; fluorotensioactivos de carboxilato: perfluorononanoato, perfluorooctanoato; tensioactivos catiónicos que dependen del pH (por ejemplo, aminas primarias, secundarias o terciarias) tales como diclorhidrato de octenidina; catión amonio cuaternario permanentemente cargado tal como sales de alquiltrimetilamonio, por ejemplo, bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB) o bromuro de hexadecil trimetilamonio, cloruro de cetil trimetilamonio (CTAC); cloruro de cetilpiridinio (CPC); seboamina polietoxilada (POEA); cloruro de benzalconio (BAC); cloruro de bencetonio (BZT); 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano; cloruro de dimetildioctadecilamonio; bromuro de dioctadecildimetilamonio (DODAB); tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros tales como sulfonatos, por ejemplo, CHAPS (3 -[(3-Colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato), sultainas: cocamidopropil hidroxisultaína; carboxilatos, tales como aminoácidos, iminoácidos, betaínas, por ejemplo, cocamidopropil betaína; fosfatos tales como lecitina; tensioactivos no iónicos tales como alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico (que consiste principalmente en alcoholes cetílico y estearílico), alcohol oleílico; polioxietilenglicol alquil éteres (Brij): CH₃-(CH₂)₁₀₋₁₆-(O-C₂H₄)₁₋₂₅-OH: octaetilenglicol monododecil éter, pentaetilenglicol monododecil éter; polioxipropilenglicol alquil éteres: CH₃-(CH₂)₁₀₋₁₆-(O-C₃H₆)₁₋₂₅-OH; glucósido alquil éteres: CH₃-(CH₂)₁₀₋₁₆-(O-Glucósido)₁₋₃-OH: decil glucósido, lauril glucósido, octil glucósido; polioxietilenglicol octilfenol éteres: C₈H₁₇-(C₆H₄)-(O-C₂H₄)₁₋₂₅-OH: Triton X-100; polioxietilenglicol alquilfenol éteres: C₉H₁₉-(C₆H₄)-(O-C₂H₄)₁₋₂₅-OH: oonoxinol-9; ésteres alquílicos de glicerol tales como laurato de glicerilo; ésteres alquílicos de polioxietilenglicol sorbitán: polisorbatos; ésteres alquílicos de sorbitán: Spans; cocamida MEA, cocamida DEA; óxido de dodecil dimetilamina; y copolímeros en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, tales como poloxámeros.

En ciertas realizaciones, uno o más de los materiales de revestimiento descritos en este documento tienen la propensión a formar, o ayudar a la formación de, especies formilantes incluyendo, pero sin limitación, ácido fórmico, formiatos, formaldehído, y/o derivados del mismo. Por ejemplo, en una realización, al menos el material de revestimiento de una capa de revestimiento activa tiene la propensión a formar, o ayudar a la formación de, especies formilantes incluyendo, pero sin limitación, ácido fórmico, formiatos, formaldehído, y/o derivados del mismo.

El término "Opadry® II color" incluye, pero sin limitación, Opadry® HP, Opadry® II blanco, Opadry® II naranja, Opadry® II marrón, u Opadry® II amarillo. Además de Opadry® II color, la tercera capa también puede incluir opcionalmente un antiadherente o deslizante tal como talco, sílice ahumada, o estearato de magnesio, o un agente opacificante, tal como dióxido de titanio. La tercera capa puede incluir opcionalmente combinaciones de uno o más materiales de Opadry® II color. Los revestimientos preferentes de la presente invención son Opadry® II blanco, Opadry® II marrón, Opadry® II naranja, y Opadry® II amarillo.

El término "Opadry® HP" como se usa en este documento significa un revestimiento de película para un comprimido que comprende 40 % de alcohol polivinílico, 20 % de polietilenglicol, 15 % de talco, y 25 % de dióxido de titanio.

El término "Opadry® II", como se usa en este documento, significa un revestimiento de película para un comprimido que comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol (PEG), y talco. Opadry® II blanco 85F 18422 está compuesto de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, y talco. Opadry® II amarillo 85F92582 está compuesto de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, y dióxido de hierro amarillo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal", como se usa en este documento, se refiere a sales que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido nicotínico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, o ácido tartárico, preparadas usando métodos bien conocidos en la técnica. La sal farmacéuticamente aceptable preferente de saxagliptina para usar en los métodos de la presente invención es HCl.

El término "antioxidante soluble en agua" como se usa en el presente documento significa cualquier antioxidante con una solubilidad en agua igual o mayor que, 0,1 mg/ml.

Los agentes antidiabéticos adecuados para usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin

limitación, inhibidores de alfa glucosidasa (acarbosa o miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina), meglitinidas (repaglinida, nateglinida o KAD1229 (PF/Kissei)), sulfonilureas, biguanidas (buformina, metformina, fenformina), combinaciones de biguanida/gliburida (Glucovance®),
 5 tiazolidinedionas, agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), moduladores de GPR-119, moduladores de GPR 40, inhibidores de glucoquinasa, péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y otros agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de SGLT2 e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) que no sean saxagliptina. Los agentes antidiabéticos usados en las formulaciones de la presente invención se pueden usar en las cantidades indicadas en Physician's Desk Reference o en las patentes y solicitudes de patentes citadas anteriormente o como se conoce y usa de otra manera por un experto en la técnica.
 10

Las tiazolidinadionas adecuadas incluyen, pero sin limitación, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, MCC-555 (desvelado en la Patente de Estados Unidos n.º 5.594.016, Mitsubishi), faraglitazar (GI-262570, Glaxo-Wellcome),
 15 englitzazone (CP-68722, Pfizer) o darglitazone (CP-86325, Pfizer; isaglitazona, MIT/Johnson & Johnson), reglitazar (JTT-501, (JPNT/Pharmacia & Upjohn), rivoglitazona (R-119702, Sankyo/WL), liraglutida (NN-2344, Dr. Reddy/NN) y (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]fenoxibut-2-eno (YM -440, Yamanouchi). Las tiazolidinedionas preferentes son rosiglitazona y pioglitazona.

Las sulfonilureas adecuadas incluyen, pero sin limitación, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida),
 20 gliclazida, glimepirida, glipizida, gliclopiramida, tolazamida, y tolbutamida. La sulfonilurea preferente es gliburida.

Las formas adecuadas del agente antidiabético metformina para su uso en las formulaciones de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como clorhidrato, bromhidrato, fumarato, succinato, p-clorofenoxi acetato o embonato. Las sales de fumarato y succinato son preferentemente fumarato de metformina (2:1) y succinato de metformina (2:1). El clorhidrato de metformina es la sal preferente.
 25

Agonistas de PPAR-alfa adecuados, agonistas PPAR-gamma y agonistas dobles PPAR alfa/gamma incluyen, pero sin limitación, muraglitazar, peligitazar, tesaglitazar AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los revelados por Murakami *et al*, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998); Publicación Internacional de Solicitud de Patente n.º WO 01/21602 y en la Patente de Estados Unidos n.º 6.414.002 y en la Patente de Estados Unidos n.º 6.653.314 empleando dosificaciones como se establece en el mismo. En una realización, los compuestos designados como preferentes en las referencias citadas son preferentes para uso en este documento.
 30
 35

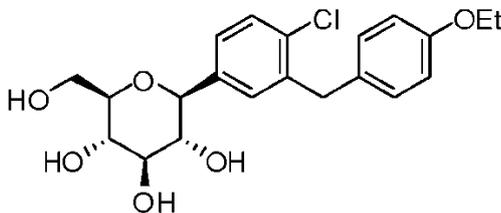
Los inhibidores de aP2 adecuados incluyen, pero sin limitación, los divulgados en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º de Serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999 (emitida como Patente de Estados Unidos n.º 7.390.824), y en la Patente de Estados Unidos n.º 6.548.529 empleando las dosis establecidas en el mismo.
 40

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, dutogliptina, y alogliptina, así como los desvelados en las solicitudes de patente internacionales n.º WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG) y WO99/61431 (PROBIODRUG); NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina] (Novartis) cómo desvela Hughes *et al*, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999; TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-3-carboxílico (desvelado por Yamada *et al*, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540); 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, cómo desvela Ashworth *et al*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, n.º 22, pág. 1163-1166 y 2745-2748 (1996); y los compuestos desvelados en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º de Serie 10/899.641 (publicada como Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0038020) empleando las dosis establecidas en las referencias anteriores. Los inhibidores de DPP4 preferentes para el núcleo de comprimido (agente antidiabético) se seleccionan entre sitagliptina y vildagliptina. La saxagliptina es el ingrediente farmacéutico activo preferente para los revestimientos o capas.
 45
 50

Saxagliptina o (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo puede prepararse usando los procedimientos sintéticos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 6.395.767, en particular el Ejemplo 60. La presente invención abarca el uso de sales farmacéuticamente aceptables en las formulaciones, como se define en el presente documento, de saxagliptina, en particular el ácido benzoico, ácido fumárico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, sales de saxagliptina, para uso en los métodos descritos en este documento. Las sales de saxagliptina se preparan usando técnicas bien conocidas en la técnica o usando los procedimientos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 6.395.767 y 7.420.079, y la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 08/131149. La presente invención también abarca el uso de formas cristalinas de saxagliptina como hidratos y/o solvatos en las formulaciones. En particular, se abarca el uso en las formulaciones de la invención del monohidrato de saxagliptina. La presente invención también contempla otras formas de hidrato incluyendo hemihidrato o (2:1) saxagliptina:H₂O.
 55
 60
 65 Los hidratos de sales de saxagliptina también se contemplan en las formulaciones de la presente invención e incluyen las sales/hidratos cristalinos descritos en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO

08/131149. La saxagliptina inhibe DPP4, $K_i = 1,3$ nM en inhibición de DPP4 humana.

Los inhibidores de SGLT2 adecuados incluyen canagliflozina, dapagliflozina, remogliflozina, y sergliflozina.



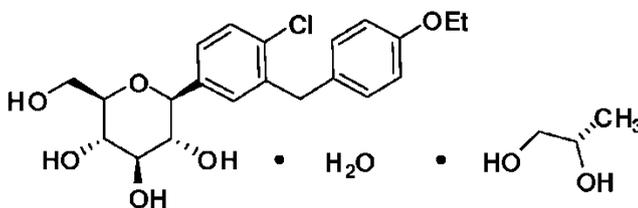
5

Dapagliflozina

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol

10

La dapagliflozina se puede preparar usando procedimientos similares a los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 6.515.117 o en las publicaciones de solicitud de patente internacional n.º WO 03/099836 y WO 2008/116179. EC_{50} SGLT2 = 1,1 nM.



15

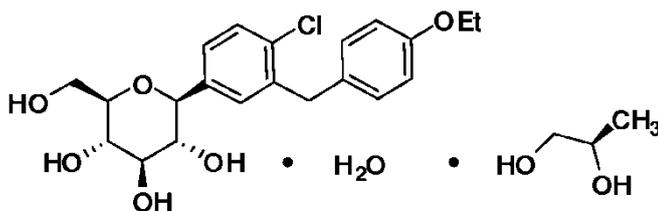
Dapagliflozina (S) PGS

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (S)-propano-1,2-diol hidrato (1:1:1)

20

Dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato (1:1:1) se puede preparar utilizando procedimientos similares a los descritos en las publicaciones de solicitud de patente internacional n.º WO 08/002824 y WO 2008/116179. EC_{50} SGLT2 = 1,1 nM.

25



Dapagliflozina (R) PGS

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (R)-propano-1,2-diol hidrato (1:1:1)

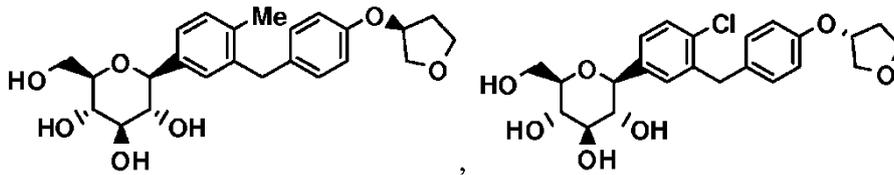
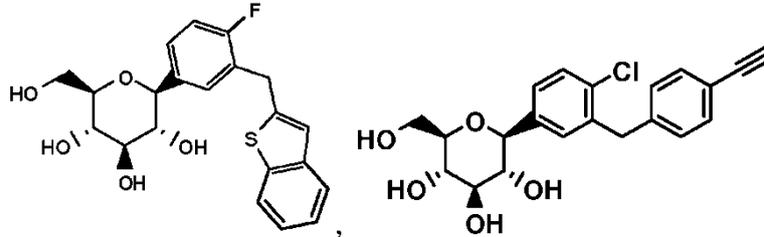
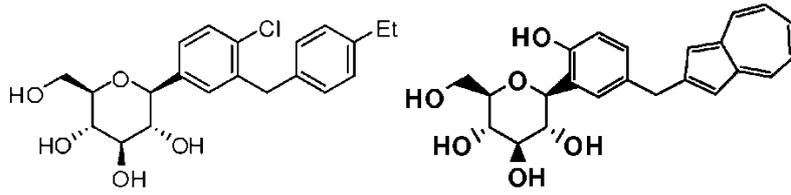
30

Dapagliflozina (R) propilenglicol hidrato (1:1:1) se puede preparar utilizando procedimientos similares a los descritos en las publicaciones de solicitud de patente internacional n.º WO 08/002824 y WO 2008/116179. EC_{50} SGLT2 = 1,1 nM.

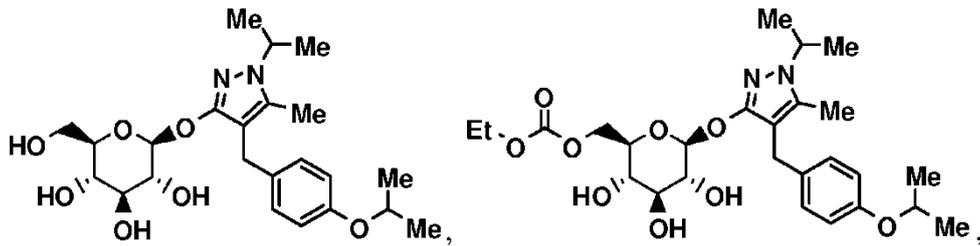
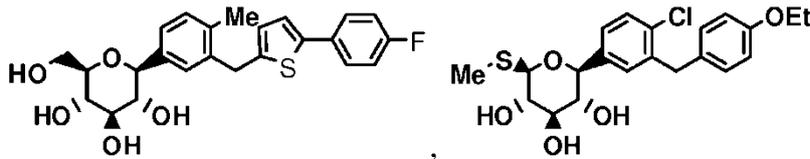
35

La presente invención también contempla formulaciones donde el inhibidor de SGLT2 es un compuesto de Fórmula (I) como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 6.414.126. Otros inhibidores de SGLT2 contemplados por la presente divulgación incluyen sergliflozina, remogliflozina, etabonato, canagliflozina, BI-10773 y BI-44847, ASP-1941, R-7201, LX-4211, YM-543, AVE 2268, TS-033 o SGL-0100, y los compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 7.589.193 y 7.288.528, Publicaciones de solicitud de patente internacional n.º WO 2007/007628 y WO 2009/03596, Publicación de solicitud de patente europea n.º EP 2 009 010, y las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 2009/0030198, US y US 2007/0197623. Los siguientes inhibidores de SGLT2, además de dapagliflozina, son preferentes:

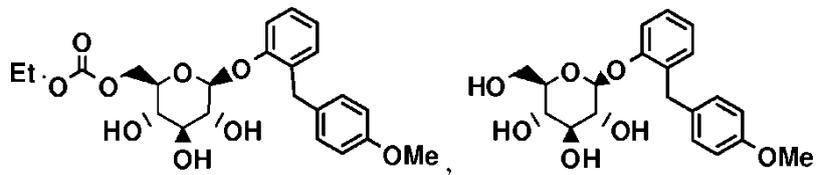
45



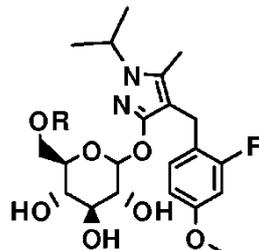
5



10



y



15

Ejemplos

Ejemplo 1

20

Los comprimidos de saxagliptina de 2,5 mg se expusieron durante un día a 60 °C/75 % HR y luego se almacenaron

a 30 °C/65 % HR durante 12 meses en botellas de HDPE que contenían desecante y se sellaron por inducción. Los comprimidos tenían la formulación proporcionada en la Tabla 1:

Tabla 1

Material	Función	Cantidad en mg/comprimido
Composición de núcleo de comprimido:		
Lactosa monohidrato	Carga	99
Celulosa microcristalina	Carga	90
Croscarmelosa de sodio	Disgregante	10
Estearato de magnesio	Lubricante	1
Composición de primera capa:		
Opadry® II blanco	Material de revestimiento	21
Composición de segunda capa:		
Saxagliptina	API	2,5
Opadry® II blanco	Material de revestimiento	20
Composición de tercera capa:		
Opadry II color	Material de revestimiento	17
Solución de ácido clorhídrico, IN	Para ajuste de pH	c.s.
Agua purificada	Vehículo para suspensión de revestimiento	c.s.
Solución de hidróxido de sodio, IN	Para ajuste de pH	c.s.
Opacode	Tinta de impresión	0,03

5 En un estudio de control, los comprimidos de saxagliptina se almacenaron en frascos de HDPE a 30 °C/65 % HR durante 12 meses sin exposición previa a 60 °C/75 % HR.

10 El nivel de NFA en los comprimidos expuestos fue significativamente mayor que los comprimidos no expuestos (~ 0,4 - 0,5 % p/p de saxagliptina frente a <0,05 % p/p). El nivel de CA en ambos casos fue similar (~ 0,05 % p/p de saxagliptina).

Ejemplo 2

15 Se utilizaron cuatro lotes de Opadry® II blanco para preparar suspensiones de revestimiento a una concentración de 17,5 % p/p en agua y se ajustó a pH 2,0 ± 0,3 usando ácido clorhídrico, según el proceso de fabricación de la suspensión de revestimiento de segunda capa de saxagliptina. Las suspensiones se almacenaron a temperatura ambiente (~ 25 °C) durante 8 o 14 días. Se analizaron para determinar el nivel total de especies de formilo mediante un método de cromatografía de gases de derivatización (GC). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

20

Tabla 2

Nivel de ácido fórmico en la suspensión de Opadry almacenada a temperatura ambiente			
Número de lote de Opadry® II blanco	Nivel de ácido fórmico (ppm basado en la masa de polvo de Opadry)		
	Inicial	Día 8	Día 14
1	112	427	582
2	130	627	960
3	50	225	339
4	132	305	446

25 Los datos en la Tabla 2 muestran un aumento significativo en los niveles de ácido fórmico en las suspensiones del material de revestimiento para todos los lotes de Opadry® II blanco. La interpolación de estos datos a 72 horas de almacenamiento en tiempo de espera, recomendado por el vendedor y seguido generalmente en una operación de fabricación de productos farmacéuticos, indica un aumento de 1-2 veces en los niveles de ácido fórmico.

Ejemplo 3**Efecto de mantener la suspensión de Opadry en la formación de NFA en comprimidos.**

- 5 Se dispersó polvo de Opadry® II blanco en agua a una concentración de 17,5 % p/p en agua y se ajustó a pH 2,0 ± 0,3 usando ácido clorhídrico, según el proceso de fabricación de suspensión de revestimiento de segunda capa de saxagliptina. Esta suspensión se usó para preparar comprimidos de saxagliptina de 2,5 mg usando un procedimiento de revestimiento de tres capas (descrito, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2005/0266080), mientras mantiene la suspensión hasta 72 horas (tiempo máximo de retención permitido durante la fabricación de rutina) para cada capa en un caso y hasta 12 horas (mínimo posible durante la fabricación de rutina) en otro caso. En el primer caso, la suspensión se mantuvo durante 48 horas antes del inicio del revestimiento, resultando en el tiempo total de almacenamiento de la suspensión (hasta el final del revestimiento) de hasta 72 horas. En el último caso, el revestimiento se inició inmediatamente después de la preparación de la suspensión, resultando en el tiempo total de almacenamiento de la suspensión (hasta el final del revestimiento) de hasta 12 horas. Los comprimidos revestidos se envasaron en botellas de HDPE con desecantes y se sellaron por inducción. El fármaco envasado se mantuvo a 40 °C y 75 % de HR durante 6 meses o a 50 °C durante 1 mes, seguido de análisis de impurezas. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Niveles de impureza en comprimidos de saxagliptina de 2,5 mg con retención de suspensión de Opadry® a temperatura ambiente durante diferentes períodos de tiempo durante la fabricación del producto			
Impureza (% p/p de saxagliptina)	Condiciones de almacenamiento en envases de HDPE	Tiempo de retención de suspensión (horas)	
		12	72
% NFA	Inicial	< 0,05	< 0,05
	40 °C/75 % HR/6 meses	0,06	0,24
	50 °C/1 mes	< 0,05	4,16
% CA	Inicial	< 0,05	0,08
	40 °C/75 % HR/6 meses	0,09	0,19
	50 °C/1 mes	< 0,05	0,26
Total	Inicial	0,06	0,08
	40 °C/75 % HR/6 meses	0,28	0,49
	50 °C/1 mes	0,07	5,31

- 20 Después del almacenamiento a 40 °C/75 % HR durante 6 meses, se encontró que el nivel de NFA en el fármaco que se almacenó durante 72 horas a temperatura ambiente fue 0,24 % p/p de saxagliptina, mientras que fue 0,06 % p/p para el fármaco almacenado durante 12 horas durante la fabricación del producto. Asimismo, después del almacenamiento a 50 °C durante 1 mes, se encontró que el nivel de NFA en el fármaco que se almacenó durante 72 horas fue 4,16 % p/p de saxagliptina, y <0,05 % p/p para el fármaco almacenado durante 12 horas durante la fabricación del producto.

- 30 Al comparar el % CA y las impurezas totales entre lotes con diferentes tiempos de espera, se descubrió que NFA era el principal degradante que aumentaba en función del tiempo de retención de suspensión. Estos datos indicaron que el tiempo de retención de suspensión durante la fabricación del producto tuvo un impacto en el crecimiento de NFA durante la estabilidad del producto farmacológico.

Ejemplo 4

- 35 **Eficacia de los compuestos de amina en la reducción de la formación de NFA de saxagliptina en películas de Opadry®**

- 40 Se dispersó polvo de Opadry® II blanco en agua en una solución acuosa de saxagliptina a una concentración total de 6 % p/p (relación de masa de Opadry a saxagliptina = 1:9). Se transfirieron aproximadamente 0,5 ml de la suspensión a cada uno de los cuatro viales de liofilización de 5 ml. A tres de los viales se les añadió respectivamente etanolamina, dietanolamina y trietanolamina, para proporcionar amina en la dispersión a concentraciones de 2 % p/p; el cuarto se usó como control. Los viales abiertos se dejaron incubar durante la noche a 40 °C para formar películas en las superficies interiores inferiores de los viales. Los viales se sellaron e incubaron a 60 °C durante cinco días. Las películas se analizaron por HPLC para determinar la cantidad de NFA-saxagliptina en cada película. Los resultados se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4

Aducto de N-formilo de saxagliptina en películas de saxagliptina/Opadry® II	
Compuesto de amina	% NFA (como % del pico de saxagliptina)
Ninguno (control)	2,63
Etanolamina	0
Dietanolamina	3,61
Trietanolamina	1,01

Ejemplo 5

5

Eficacia de los compuestos de amina en la reducción de la formación de NFA de clorhidrato de saxagliptina en películas de Opadry®

10 Se repitieron los experimentos del Ejemplo 4, con la adición de ácido clorhídrico 1 N a la solución en cantidad equimolar con la saxagliptina. Las películas se analizaron por HPLC para determinar la cantidad de NFA-saxagliptina en cada película. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5

Aducto de N-formilo de saxagliptina en películas de clorhidrato de saxagliptina/Opadry® II	
Compuesto de amina	% NFA (como % del pico de saxagliptina)
Ninguno (control)	2,73
Etanolamina	0
Dietanolamina	0,62
Trietanolamina	1,83

15 En los experimentos de los Ejemplos 3 y 4, las aminas primarias fueron las más eficaces para prevenir la formación de NFA. Sin pretender quedar unidos a la teoría, los inventores suponen que el compuesto de amina actúa como un secuestrador de cualquier especie de formilo en el material de revestimiento, agotando así la cantidad de especies de formilo disponibles para reaccionar con un producto de amina primaria o secundaria tal como saxagliptina. Las aminas primarias generalmente serían más reactivas con las especies de formilo que las aminas secundarias o terciarias, porque aminas primarias son más nucleófilas y menos impedidas. Los resultados de los Ejemplos 3 y 4 sugieren que las aminas primarias pueden competir eficazmente con los productos farmacológicos que contienen amina, tales como saxagliptina, por las especies de formilo disponibles y, por tanto, pueden prevenir la formación de NFA.

Ejemplo 6

Eficacia de compuestos de aminoácidos en reducción de formación de NFA de saxagliptina en películas de Opadry®

30 Se dispersó polvo de Opadry® II blanco en agua al 6 % p/p de sólidos en una solución acuosa de saxagliptina al 6 % p/p de concentración total (relación de masa de Opadry a saxagliptina = 1:9). Se transfirieron aproximadamente 0,5 ml de la suspensión a cada uno de cinco viales de liofilización de 5 ml. A cuatro de los viales se les añadió respectivamente glicina, histidina, lisina y arginina, para proporcionar aminoácidos en la dispersión a concentraciones de 2 % p/p; el cuarto se usó como control. Los viales abiertos se dejaron incubar durante la noche a 40 °C para formar películas en las superficies interiores inferiores de los viales. Los viales se sellaron e incubaron a 60 °C durante cinco días. Las películas se analizaron por HPLC para determinar la cantidad de NFA-saxagliptina en cada película. Los resultados se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6

Aducto de N-formilo de saxagliptina en películas de saxagliptina/Opadry® II			
Compuesto de amina	% NFA (como % del pico de saxagliptina)	pKa del grupo amino	pKa de amino de cadena lateral
Ninguno (control)	2,63	---	---
Glicina	0	9,60	---
Histidina	1,68	9,17	6,04
Lisina	2,84	8,95	10,79
Arginina	0	9,04	12,48

Ejemplo 7**Eficacia de los compuestos de amina en la reducción de la formación de NFA de clorhidrato de saxagliptina en películas de Opadry®**

Se repitieron los experimentos del Ejemplo 6, con la adición de ácido clorhídrico 1 N a la solución en cantidad equimolar con la saxagliptina. Las películas se analizaron por HPLC para determinar la cantidad de NFA-saxagliptina en cada película. Los resultados se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7

Aducto de N-formilo de saxagliptina en películas de clorhidrato de saxagliptina/Opadry® II			
Compuesto de amina	% NFA (como % del pico de saxagliptina)	pKa del grupo amino	pKa de amino de cadena lateral
Ninguno (control)	2,73	---	---
Glicina	0	9,60	---
Histidina	n.a.	9,17	6,04
Lisina	2,08	8,95	10,79
Arginina	0	9,04	12,48

En los experimentos de los Ejemplos 5 y 6, se esperaba que los aminoácidos que portan dos aminas serían secuestradores de especies de formilo más potentes que la glicina, con el orden de protección siguiendo la basicidad del grupo amina de cadena lateral. Inesperadamente, se encontró que la glicina, un aminoácido con solo una amina, fue el más potente para proteger la saxagliptina de la reacción con especies de formilo. Además, el uso de otros aminoácidos, incluyendo arginina, también resultó en la formación de picos extraños no identificados en el cromatograma. Por tanto, mientras que pueden usarse aminoácidos distintos de la glicina en la práctica de la presente invención, la glicina es un aminoácido sorprendentemente preferente.

Ejemplo 8**Eficacia de la glicina en reducción de formación de NFA en la forma de dosificación de clorhidrato de saxagliptina/metformina**

Para confirmar el efecto estabilizador de la glicina en un fármaco, se fabricó un lote de saxagliptina/metformina de liberación inmediata 2,5/1000 comprimidos. Los comprimidos se preparan revistiendo un comprimido con núcleo de IR Met con material de revestimiento Opadry basado en PVA en un proceso de revestimiento de tres capas para incrustar saxagliptina en el material de revestimiento. Se pueden preparar otros productos de combinación de dosis fija modificando la carga de API y la composición de los excipientes en el núcleo o el revestimiento del comprimido y el peso total del comprimido. La Tabla 8 proporciona las cantidades de los diversos componentes en el comprimido.

Tabla 8

Composición de comprimido de Saxa/Met IR	
Material	Cantidad (mg/comprimido)
Composición de núcleo de comprimido:	
Metformina HCl	500
Estearato de magnesio	2,8
Povidona	20,0
Agua purificada ca.	5,2
Composición de primera capa:	
Opadry® II blanco	21,2
Composición de segunda capa:	
Saxagliptina	2,5
Opadry® II blanco	20,0
Glicina	5,9

(continuación)

Composición de comprimido de Saxa/Met IR	
Material	Cantidad (mg/comprimido)
Composición de tercera capa:	
Opadry® II Rosa	17,2
Composición de tercera capa:	
1N RCl	c.s. para ajuste de pH
NaOH 1 N	c.s. para ajuste de pH
Agua purificada	c.s. como vehículo para suspensiones de revestimiento
Opacode®	0,03

Para preparar la composición de la segunda capa, la saxagliptina se disolvió en agua y el pH se ajustó a $2,0 \pm 0,3$ usando HCl 1 N. Se añadió clorhidrato de glicina, después se suspendió Opadry II blanco. El pH de la suspensión final se ajustó a pH 2,0, usando HCl 1 N o NaOH 1 N según fue necesario. El uso de glicina en la composición de la segunda capa no produjo cambios importantes en las características de la suspensión, problemas de procesamiento o defectos de revestimiento, en comparación con composiciones similares sin glicina.

También se preparó un lote de comprimidos de control sin glicina.

Los comprimidos se incubaron a $40\text{ }^{\circ}\text{C}/75\%$ de humedad relativa en condiciones de plato abierto durante 14 días. Esta condición de almacenamiento se ha identificado como un sustituto de la estabilidad a largo plazo. Los resultados del análisis de HPLC para impurezas se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9

Impurezas en comprimidos de Saxa/Met IR con y sin glicina en capa activa			
Compuesto de amina	Componente/impureza	pKa del grupo amino	pKa de amino de cadena lateral
Ninguno (control)	Saxagliptina	91,58	95,46
Glicina	NFA	3,88	0,14
Histidina	CA	3,53	3,99
Lisina	DKP	0,27	0,24
Arginina	Todos los demás	0,74	0,17

Ejemplo 9

Formulación de revestimiento

Una formulación de revestimiento típica para el revestimiento con película de formas de dosificación sólidas orales, tal como un comprimido de liberación inmediata, se ejemplifica en la Tabla 10. Se puede incluir un ingrediente farmacéutico activo que sea una amina primaria o secundaria susceptible de N-formilación para proporcionar un revestimiento activo.

Tabla 10

Formulación de revestimiento típica para revestimiento de película de un comprimido			
Categoría funcional del componente	Ejemplos de componentes	Intervalo (% p/p del material de revestimiento total)	Intervalo preferente (% p/p del material de revestimiento total)
Polímero	Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), etil celulosa (EC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polímeros de acrilato (por ejemplo, Eudragits)	25 - 55	35 - 45

(continuación)

Formulación de revestimiento típica para revestimiento de película de un comprimido			
Categoría funcional del componente	Ejemplos de componentes	Intervalo (% p/p del material de revestimiento total)	Intervalo preferente (% p/p del material de revestimiento total)
Plastificante	Polietilenglicol (PEG), glicerina, aceite de ricino, galato de propilo (PG), tensioactivos	1 - 50	20 - 30
Opacificador	Dióxido de titanio, pigmento, lacas de aluminio, óxidos de hierro, colores naturales	0 - 40	10 - 30
Deslizante	Talco, lecitina	0 - 15	5 - 15
Compuesto de amina	Glicina, lisina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina o una combinación de los mismos	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 20:1	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 10:1

Ejemplo 10**5 Formulación de comprimidos con fármaco en el núcleo**

Los hallazgos descritos en esta invención también son aplicables a formas de dosificación sólidas orales con fármaco en el núcleo de comprimido. Las formulaciones de esta invención pueden usarse para fármacos que reaccionan con ácido fórmico o una especie formilante, tales como ésteres o anhídridos de ácido fórmico. Se pueden agregar compuestos de amina a las formulaciones que contienen niveles residuales de ácido fórmico o una especie de formilación diferente (por ejemplo, en el intervalo de 5 ppm o más). Las formulaciones pueden contener inicialmente una especie formilante y/o las especies formilantes pueden formarse durante el almacenamiento a altas temperaturas (como 40 °C a 60 °C) y/o condiciones de humedad (como 75 % HR a 95 % HR) durante un período de 2 días a 3 meses. Esta formulación de comprimido puede estar o no estar revestida. Si un comprimido está revestido, el compuesto de amina descrito en el presente documento puede usarse en el revestimiento o en el núcleo de comprimido o en ambos.

Un ejemplo de formulación de comprimido revestido de liberación inmediata se enumera en la Tabla 11 (sin enumerar el compuesto de amina). Basándose en los hallazgos de esta invención, una composición de formulación propuesta para el ejemplo citado en la Tabla 11 incluiría además un compuesto de amina, como se describe en el presente documento. Este compuesto de amina se puede incorporar en el núcleo de comprimido (Tabla 12), el material de revestimiento (Tabla 13) o ambos (Tabla 14).

Tabla 11

Composición típica de una formulación de comprimido de liberación inmediata				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Núcleo	Principio farmacéutico activo	Saxagliptina, sitagliptina, metformina	1 - 98	5 - 65
	Carga	Monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina	5 - 95	20 - 80
	Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), almidón, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	1 - 20	2 - 12
	Disgregante	Croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón glicolato de sodio	1 - 20	2 - 12
	Deslizante	Talco, dióxido de silicio coloidal	0,1 - 10	0,5 - 7,5
	Lubricante	Estearato de magnesio, ácido esteárico,	0,1 - 10	0,5 - 2,5

25

(continuación)

Composición típica de una formulación de comprimido de liberación inmediata				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Revestimiento	Polímero	Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), etil celulosa (EC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polímeros de acrilato (por ejemplo, Eudragits)	25 - 55	35 - 45
	Plastificante	Polietilenglicol (PEG), glicerina, aceite de ricino, galato de propilo (PG), tensioactivos	1 - 50	20 - 30
	Opacificador	Dióxido de titanio, pigmento, lacas de aluminio, óxidos de hierro, colores naturales	0 - 40	10 - 30
	Deslizante	Talco, lecitina	0 - 15	5 - 15

* de niveles que se pueden usar (% p/p del material de revestimiento total, peso del comprimido central, o peso total del comprimido)

Tabla 12

Composición propuesta de una formulación de comprimido de liberación inmediata con un compuesto de amina en el núcleo del comprimido				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Núcleo	Principio farmacéutico activo	Saxagliptina, sitagliptina, metformina	1 - 98	5 - 65
	Carga	Monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina	5 - 95	20 - 80
	Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), almidón, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	1 - 20	2 - 12
	Disgregante	Croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón glicolato de sodio	1 - 20	2 - 12
	Compuesto de amina	Glicina, lisina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina o una combinación de los mismos	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 20:1	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 10:1
	Deslizante	Talco, dióxido de silicio coloidal	0,1 - 10	0,5 - 7,5
	Lubricante	Estearato de magnesio, ácido esteárico,	0,1 - 10	0,5 - 2,5

(continuación)

Composición propuesta de una formulación de comprimido de liberación inmediata con un compuesto de amina en el núcleo del comprimido				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Revestimiento	Polímero	Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), etil celulosa (EC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polímeros de acrilato (por ejemplo, Eudragits)	25 - 55	35 - 45
	Plastificante	Polietilenglicol (PEG), glicerina, aceite de ricino, galato de propilo (PG), tensioactivos	1 - 50	20 - 30
	Opacificador	Dióxido de titanio, pigmento, lacas de aluminio, óxidos de hierro, colores naturales	0 - 40	10 - 30
	Deslizante	Talco, lecitina	0 - 15	5 - 15
* de niveles que se pueden usar (% p/p del material de revestimiento total, peso del comprimido central, o peso total del comprimido)				

Tabla 13

Composición propuesta de una formulación de comprimido de liberación inmediata con un compuesto de amina en el revestimiento del comprimido				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Núcleo	Principio farmacéutico activo	Saxagliptina, sitagliptina, metformina	1 - 98	5 - 65
	Carga	Monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina	5 - 95	20 - 80
	Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), almidón, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	1 - 20	2 - 12
	Disgregante	Croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón glicolato de sodio	1 - 20	2 - 12
	Deslizante	Talco, dióxido de silicio coloidal	0,1 - 10	0,5 - 7,5
	Lubricante	Estearato de magnesio, ácido esteárico,	0,1 - 10	0,5 - 2,5

(continuación)

Composición propuesta de una formulación de comprimido de liberación inmediata con un compuesto de amina en el revestimiento del comprimido				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Revestimiento	Polímero	Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), etil celulosa (EC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polímeros de acrilato (por ejemplo, Eudragits)	25 - 55	35 - 45
	Plastificante	Polietilenglicol (PEG), glicerina, aceite de ricino, galato de propilo (PG), tensioactivos	1 - 50	20 - 30
	Opacificador	Dióxido de titanio, pigmento, lacas de aluminio, óxidos de hierro, colores naturales	0 - 40	10 - 30
	Compuesto de amina	Glicina, lisina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina o una combinación de los mismos	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 20:1	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 10:1
	Deslizante	Talco, lecitina	0 - 15	5 - 15

* de niveles que se pueden usar (% p/p del material de revestimiento total, peso del comprimido central, o peso total del comprimido)

Tabla 14

Composición propuesta de una formulación de comprimido de liberación inmediata con antioxidante(s) soluble(s) en agua en tanto el núcleo como en el revestimiento del comprimido				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Núcleo	Principio farmacéutico activo	Saxagliptina, sitagliptina, metformina	1 - 98	5 - 65
	Carga	Monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina	5 - 95	20 - 80
	Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), almidón, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	1 - 20	2 - 12
	Disgregante	Croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón glicolato de sodio	1 - 20	2 - 12
	Compuesto de amina	Glicina, lisina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina o una combinación de los mismos	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 20:1	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 10:1
	Deslizante	Talco, dióxido de silicio coloidal	0,1 - 10	0,5 - 7,5
	Lubricante	Estearato de magnesio, ácido esteárico,	0,1 - 10	0,5 - 2,5

(continuación)

Composición propuesta de una formulación de comprimido de liberación inmediata con antioxidante(s) soluble(s) en agua en tanto el núcleo como en el revestimiento del comprimido				
Ubicación en el comprimido	Clase funcional	Ejemplos de componentes	Intervalo*	Intervalo preferente*
Revestimiento	Polímero	Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), etil celulosa (EC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polímeros de acrilato (por ejemplo, Eudragits)	25 - 55	35 - 45
	Plastificante	Polietilenglicol (PEG), glicerina, aceite de ricino, galato de propilo (PG), tensioactivos	1 - 50	20 - 30
	Opacificador	Dióxido de titanio, pigmento, lacas de aluminio, óxidos de hierro, colores naturales	0 - 40	10 - 30
	Compuesto de amina	Glicina, lisina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina o una combinación de los mismos	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 20:1	para dar como resultado una relación molar de amina a ingrediente activo en el intervalo de 1:1 a 10:1
	Deslizante	Talco, lecitina	0 - 15	5 - 15

* de niveles que se pueden usar (% p/p del material de revestimiento total, peso del comprimido central, o peso total del comprimido)

Ejemplo 11**5 Comprimido de saxagliptina**

Un comprimido de saxagliptina se prepara revistiendo un comprimido de núcleo de placebo con material de revestimiento Opadry® basado en alcohol polivinílico (PVA) en un proceso de revestimiento de tres capas para incrustar saxagliptina en el material de revestimiento. Una composición de formulación de un comprimido de saxagliptina según esta invención se enumera en la Tabla 15. Esta composición refleja una dosis de saxagliptina de 2,5 mg. Se pueden preparar comprimidos de saxagliptina de diferentes dosis modificando la carga de API y la composición de los excipientes y el peso total del comprimido.

10

Tabla 15

Composición del comprimido de saxagliptina (2,5 mg)		
Material	Función	Cantidad en mg/comprimido
Composición de núcleo de comprimido:		
Lactosa monohidrato	Carga	99
Celulosa microcristalina	Carga	90
Croscarmelosa de sodio	Disgregante	10
Estearato de magnesio	Lubricante	1
Composición de primera capa:		
Opadry® II blanco	Material de revestimiento	21
Composición de segunda capa:		
Saxagliptina	API	2,5
Opadry® II blanco	Material de revestimiento	20
Glicina	Compuesto de amina	5,9

15

(continuación)

Composición del comprimido de saxagliptina (2,5 mg)		
Material	Función	Cantidad en mg/comprimido
Composición de tercera capa:		
Opadry® II color	Material de revestimiento	17
Solución de ácido clorhídrico, 1 N	Para ajuste de pH	c.s.
Agua purificada	Vehículo para suspensión de revestimiento	c.s.
Solución de hidróxido de sodio, 1N	Para ajuste de pH	c.s.
Opacode	Tinta de impresión	0,03

Ejemplo 12**5 Comprimido de dosis fija de liberación inmediata de saxagliptina/metformina**

Un comprimido de liberación inmediata de saxagliptina/clorhidrato de metformina (Saxa/Met IR) se prepara revistiendo un comprimido de núcleo de Met IR con material de revestimiento Opadry® basado en PVA en un proceso de revestimiento de tres capas para incrustar saxagliptina en el material de revestimiento. Una composición de formulación del comprimido Saxa/Met IR se enumera en la Tabla 16. Esta composición refleja la dosis de saxagliptina de 2,5 mg y la dosis de clorhidrato de metformina de 500 mg. Se pueden preparar otros productos de combinación de dosis fija modificando la carga de API y la composición de los excipientes en el núcleo o el revestimiento del comprimido y el peso total del comprimido.

Tabla 16

Composición de comprimido de Saxa/Met IR		
Material	Función	Cantidad en mg/comprimido
Composición de núcleo de comprimido:		
Clorhidrato de metformina	API	500
Povidona	Aglutinante	20
Agua purificada ca.	Agente humectante	5
Estearato de magnesio	Lubricante	1,75
Composición de primera capa:		
Opadry II Blanco	Material de revestimiento	21
Composición de segunda capa:		
Saxagliptina	API	2,5
Opadry® II blanco	Material de revestimiento	20
Glicina	Compuesto de amina	5,9
Composición de tercera capa:		
Opadry II color	Material de revestimiento	17
Solución de ácido clorhídrico, 1 N	Para ajuste de pH	c.s.
Agua purificada	Vehículo para suspensión de revestimiento	c.s.
Solución de hidróxido de sodio, 1N	Para ajuste de pH	c.s.
Opacode	Tinta de impresión	0,03

Ejemplo 13**Comprimido de dosis fija de liberación prolongada de saxagliptina/metformina**

- 5 Un comprimido de liberación prolongada de saxagliptina/clorhidrato de metformina (Saxa/Met XR) se prepara revistiendo un comprimido de núcleo de Met XR con material de revestimiento Opadry® basado en PVA en un proceso de revestimiento de tres capas para incrustar saxagliptina en el material de revestimiento. Una composición de formulación del comprimido Saxa/Met XR se enumera en la Tabla 17. Esta composición refleja la dosis de saxagliptina de 2,5 mg y la dosis de clorhidrato de metformina de 500 mg. Se pueden preparar otros productos de combinación de dosis fija modificando la carga de API y la composición de los excipientes en el núcleo o el revestimiento del comprimido y el peso total del comprimido.

Tabla 17

Composición de comprimido de Saxa/Met XR		
Material	Función	Cantidad en mg/comprimido
Composición de núcleo de comprimido:		
Clorhidrato de metformina	API	500
Carboximetilcelulosa de sodio	Disgregante	50
Hidroxipropil metilcelulosa	Modificador de liberación	370
Celulosa microcristalina	Carga	100
Agua purificada ca.	Agente humectante	5
Estearato de magnesio	Lubricante	3,5
Composición de primera capa:		
Opadry II Blanco	Material de revestimiento	21
Composición de segunda capa:		
Saxagliptina	API	2,5
Opadry® II blanco	Material de revestimiento	20
Glicina	Compuesto de amina	5,9
Composición de tercera capa:		
Opadry II color	Material de revestimiento	17
Solución de ácido clorhídrico, 1 N	Para ajuste de pH	c.s.
Agua purificada	Vehículo para suspensión de revestimiento	c.s.
Solución de hidróxido de sodio, 1N	Para ajuste de pH	c.s.
Opacode	Tinta de impresión	0,03

15 Ejemplo de referencia 14**Formulaciones líquidas y semisólidas**

- 20 Las formulaciones de la presente invención también son aplicables a formulaciones líquidas, que pueden ser para uso oral, externo o parenteral. Estas formulaciones pueden incluir soluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, supositorios, sistemas autoemulsionantes, sistemas auto-microemulsionantes y otras formas de dosificación semisólidas. Las formulaciones líquidas de esta invención pueden usarse para fármacos que reaccionan con ácido fórmico o una especie formilante, tales como ésteres o anhídridos de ácido fórmico. Se pueden agregar compuestos de amina a las formulaciones que contienen niveles residuales de ácido fórmico o una especie de formilación diferente (por ejemplo, en el intervalo de 5 ppm o más). Las formulaciones pueden contener inicialmente una especie formilante y/o pueden formarse durante el almacenamiento a altas temperaturas (tal como 40 °C a 60 °C) y/o condiciones de humedad (tal como 75 % HR a 95 % HR) durante un período de 2 días a 3 meses.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido revestido que comprende:
 - 5 (a) un núcleo de comprimido en donde el núcleo de comprimido comprende
 - (i) opcionalmente al menos un agente antidiabético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en gliburida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, dapagliflozina y dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato;
 - 10 (b) una capa de revestimiento activa que rodea el núcleo de comprimido en donde la capa de revestimiento comprende, en mezcla,
 - (i) un material de revestimiento que comprende poli(etilenglicol) y poli(alcohol vinílico);
 - 15 (ii) un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos; y
 - (iii) saxagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
 2. El comprimido revestido según la reivindicación 1, en donde el compuesto de amina es histidina o arginina.
 - 20 3. El comprimido revestido según la reivindicación 1, en donde el compuesto de amina es glicina.
 4. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto de amina se proporciona sustancialmente como una sal de amonio.
 - 25 5. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto de amina se proporciona a una concentración en el intervalo del 0,01 % en peso al 10 % en peso de la capa de revestimiento.
 - 30 6. El comprimido revestido según la reivindicación 5, en donde el compuesto de amina se proporciona a una concentración en el intervalo del 0,5 % en peso al 5 % en peso de la capa de revestimiento.
 7. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la relación molar del compuesto de amina a saxagliptina está en el intervalo de 1:1 a 100:1.
 - 35 8. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la relación molar del compuesto de amina a saxagliptina está en el intervalo de 1:1 a 10:1.
 9. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el material de revestimiento comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.
 - 40 10. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde saxagliptina se proporciona sustancialmente como una sal de amonio.
 11. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la capa de revestimiento comprende además un antioxidante soluble en agua.
 - 45 12. El comprimido revestido según la reivindicación 11 en donde el antioxidante soluble en agua es ácido ascórbico o galato de propilo.
 - 50 13. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el núcleo de comprimido comprende una o más cargas, un disgregante y un lubricante.
 14. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el núcleo de comprimido comprende un aglutinante, un agente humectante, un lubricante y al menos uno de los antidiabéticos o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
 - 55 15. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde el núcleo de comprimido comprende un disgregante, un modificador de liberación, una carga, un agente humectante, un lubricante y al menos uno de los antidiabéticos o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
 - 60 16. El comprimido revestido según la reivindicación 14 o la reivindicación 15 en donde el antidiabético es metformina, dapagliflozina, dapagliflozina (S) propilenglicol hidrato, o una combinación de los mismos.
 - 65 17. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la capa de revestimiento activa es al menos 25 % del total de poli(etilenglicol) y poli(alcohol vinílico).

18. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la capa de revestimiento activa es al menos el 50 % del total de poli(etilenglicol) y poli(alcohol vinílico).

5 19. El comprimido revestido según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el comprimido revestido comprende:

(a) el núcleo de comprimido;

(b) una primera capa que reviste el núcleo de comprimido, y está revestida por la capa de revestimiento, en donde la primera capa comprende

10 (i) un material de revestimiento; y
(ii) opcionalmente un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos;

15 (c) la capa de revestimiento activa proporcionada como una segunda capa que reviste la primera capa; y

(d) una tercera capa que reviste la segunda capa en donde la tercera capa comprende

(i) un material de revestimiento; y

20 (ii) opcionalmente un compuesto de amina que es glicina, histidina, arginina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, o una combinación de los mismos.

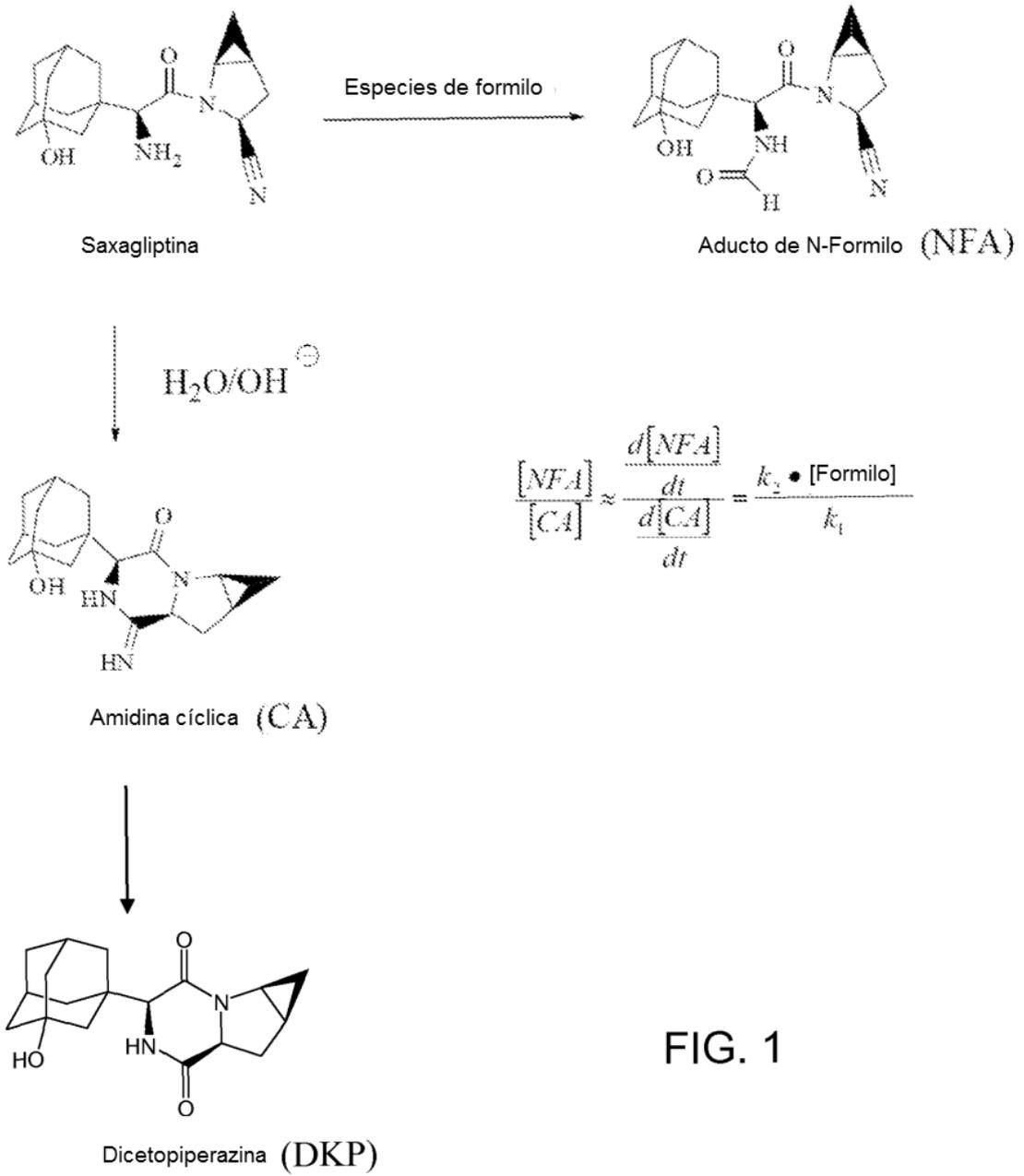
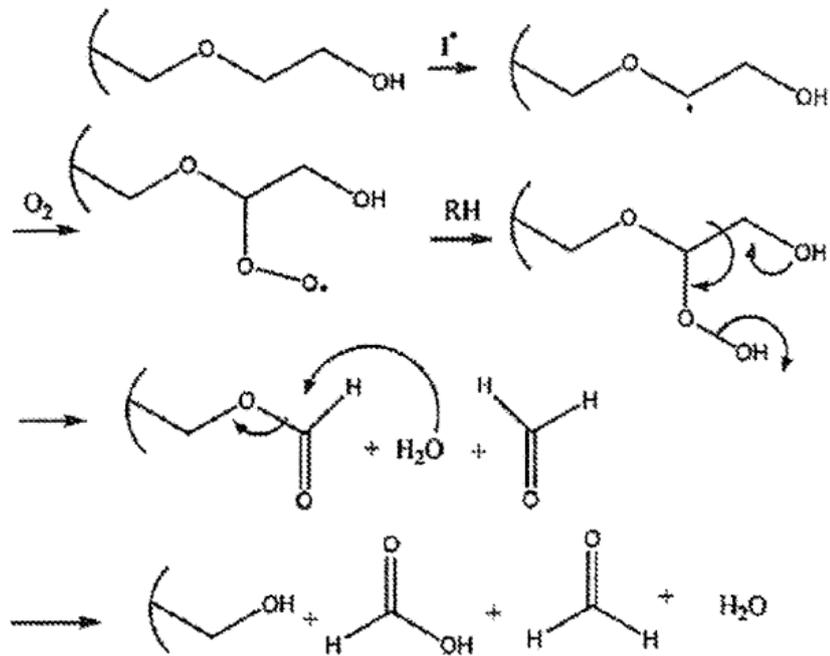


FIG. 1

A



B

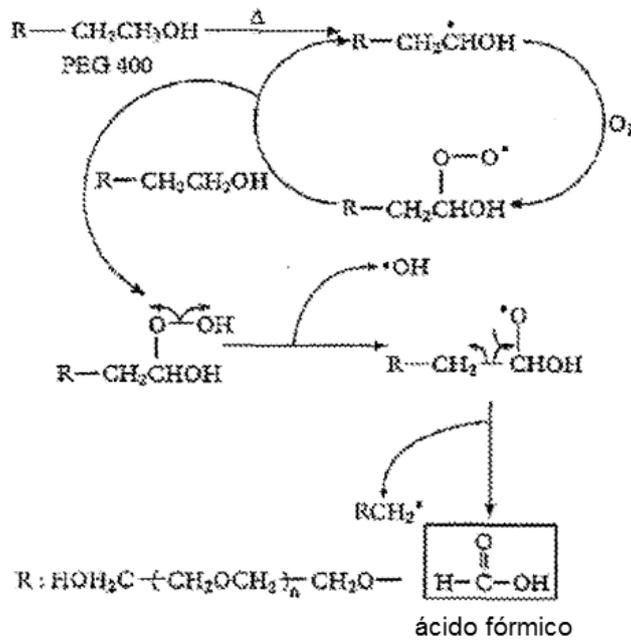


FIG. 2