



(12) SØKNAD

(11) 20200892

(13) A1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20200892	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.01.17 PCT/EP2005/000400
(22)	Inng.dag	2020.08.10	(85)	Videreføringsdag	2020.08.10
(24)	Løpedag	2005.01.17	(30)	Prioritet	2004.01.20, US, 60/537,706 2004.08.25, US, 60/604,274
(41)	Alm.tilgj	2006.10.20			
(62)	Avdelt fra	20063739, 2006.08.21			
(71)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Arun P Patel, 10 East Maple Avenue, NJ07876 SUCCASUNNA, USA James Kowalski, 70 Ketcham Road, NJ08502 BELLE MEAD, USA Jayanth Lakshman Parthiban, 215 Vista Drive, NJ07927 CEDAR KNOLLS, USA			
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Direkte sammenpressingsformulering og fremgangsmåte
(57)	Sammendrag	

Dipeptidylpeptidase-IV-inhibitor (her referert til som DPP-IV), som kan være 98,5-100 % rent er et høydosemedikament som er i stand til å bli direkte komprimert med spesifikke tilsetningsstoffer til solgte doseringsformer, slik som tableter og kapsler med ønsket hardhet, oppløsningsevne og akseptable oppløsningskarakteristikker. DPP-IV er i seg selv ikke sammenpressbart, og representerer således formuleringsproblemer. Tilsetningsstoffer som anvendes i formuleringen forbedrer medikamentets og tableters flyt- og sammenpressingsegenskaper. Optimal flyt medvirker til enhetlig støping og vektkontroll. Bindemidlet som anvendes sørger for tilstrekkelig kohesive egenskaper som tillater at DPP-IV komprimeres ved anvendelse av direkte kompresjonsfremgangsmåte. De produserte tableter gir en akseptabel *in vitro* oppløsningsprofil.

DIREKTE SAMMENPRESSINGSFORMULERING OG FREMGANGSMÅTE

Denne oppfinnelsen vedrører tabletter, spesielt tabletter som formes ved direkte sammenpressing av en dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitorforbindelse, en fremgangsmåte for fremstilling av dette, til nye farmasøytiske sammensetninger, og nye tablettpulvere som omfatter DPP-IV inhibitor formuleringer som er i stand til å sammenpresses direkte til tabletter. Oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for fremstilling av tablettene ved å blande virkestoffet og spesifikke tilsetningsstoffer til de nye formuleringene, og så direkte sammenpresse formuleringene til direkte sammenpressete tabletter.

De foretrukne DPP-IV-inhibitorforbindelsene, som foreliggende oppfinnelse er rettet mot, beskrives nedenfor.

I den foreliggende sammenheng er "en DPP-IV-inhibitor" også ment å omfatte aktive metabolitter og promedikamenter derav, slik som aktive metabolitter og promedikamenter av DPP-IV-inhibitorer. En "metabolitt" er et aktivt derivat av en DPP-IV-inhibitor, fremstilt når DPP-IV-inhibitoren metaboliseres. Et promedikament er en forbindelse som enten er metabolisert til en DPP-IV-inhibitor eller til de(n) samme metabolitt(er) som en DPP-IV-inhibitor.

DPP-IV-inhibitorer er kjent i faget. For eksempel er DPP-IV-inhibitorer i hvert tilfelle med felles navn, og er spesifikt beskrevet for eksempel i WO 98/19998, DE19616486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 og WO 9967279.

Foretrukne DPP-IV-inhibitorer er beskrevet i de følgende patentsøknader: WO 02053548, spesielt forbindelsene 1001 til 1293 og eksemplene 1 til 124; WO 02067918, spesielt forbindelsene 1000 til 1278 og 2001 til 2159; WO 02066627, spesielt de beskrevne eksemplene; WO 02/068420, spesielt alle forbindelsene som er spesifikt opplistet i eksemplene I til LXIII og de beskrevne samsvarende analoger, også foretrukne forbindelser er 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) beskrevet i tabellen som beskriver IC₅₀; WO 02083128, spesielt eksemplene 1 til 13; US 2003096846, spesielt de spesifikt beskrevne forbindelsene; WO 0168603, spesielt forbindelsene i eksemplene 1 til 109; EP1258480, spesielt forbindelsene i eksemplene 1 til 60; WO 0181337, spesielt eksemplene 1 til 118; WO 02083109, spesielt eksemplene 1A til 1D; WO 030003250, spesielt forbindelsene fra eksemplene 1 til 166, særlig foretrukne er 1 til 8; WO

03035067, spesielt forbindelsene beskrevet i eksemplene; WO 03/035057, spesielt forbindelsene beskrevet i eksemplene; US2003216450, spesielt eksemplene 1 til 450; WO 99/46272, spesielt forbindelsene i kravene 12, 14, 15 og 17; WO 0197808, spesielt forbindelsene i krav 2; WO 03002553, spesielt forbindelsene i eksemplene 1 til 33; 5 WO 01/34594, spesielt forbindelsene beskrevet i eksemplene 1 til 4; WO 02051836, spesielt eksemplene 1 til 712; EP1245568, spesielt eksemplene 1 til 7; EP1258476, spesielt eksemplene 1 til 32; US 2003087950, spesielt de beskrevne eksemplene; WO 02/076450 spesielt eksemplene 1 til 128; WO 03000180, spesielt eksemplene 1 til 162; WO 03000181, spesielt eksemplene 1 til 66; WO 03004498, spesielt eksemplene 1 til 10 33; WO 0302942, spesielt eksemplene 1 til 68; US 6482844, spesielt de beskrevne eksemplene; WO 0155105, spesielt forbindelsene opplistet i eksemplene 1 og 2; WO 0202560, spesielt eksemplene 1 til 166; WO 03004496, spesielt eksemplene 1 til 103; WO 03/024965, spesielt eksemplene 1 til 54; WO 0303727, spesielt eksemplene 1 til 209; WO 0368757, spesielt eksemplene 1 til 88; WO 03074500, spesielt eksemplene 1 15 til 72, 4.1 til 4.23 og 5.1 til 5.10, 6.1 til 6.30, 7.1 til 7.23, 8.1 til 8.10 og 9.1 til 9.30; WO 02038541, spesielt eksemplene 1 til 53; WO 02062764, spesielt eksemplene 1 til 293, fortrinnsvis forbindelsen i eksempel 95: (2-{{3-(aminometyl)-4-butoksy-2-neopentyl-1-okso-1,2 dihydro-6-isokinolinyl}oksy}acetamid hydroklorid); WO 02308090 spesielt eksemplene 1-1 til 1-109, 2-1 til 2-9, eksempel 3, eksemplene 4-1 til 20 4-19, 5-1 til 5-39, 6-1 til 6-4, 7-1 til 7-10, 8-1 til 8-8, 7-1 til 7-7 på side 90, eksemplene 8-1 til 8-59 på sidene 91 til 95, eksemplene 9-1 til 9-33 og 10-1 til 10-20; US 2003225102, spesielt forbindelsene 1 til 115, forbindelsene i eksemplene 1 til 121, fortrinnsvis forbindelsene a) til z), aa) til az), ba) til bz), ca) til cz) og da) til dk); WO 0214271, spesielt eksemplene 1 til 320; og US 2003096857; WO 2004/052850, 25 spesielt de spesifikt beskrevne forbindelsene, slik som eksemplene 1 til 42, og forbindelsene ifølge krav 1; DE 10256264 A1, spesielt de beskrevne forbindelsene som i eksemplene 1 til 181 og forbindelsene ifølge krav 5; WO 04/076433, spesielt forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som de opplistet i tabell A, fortrinnsvis forbindelsene opplistet i tabell B, fortrinnsvis forbindelsene I til XXXXVII, eller 30 forbindelsene ifølge kravene 6 til 49; WO 04/071454, spesielt de spesifikt beskrevne forbindelsene, for eksempel forbindelsene 1 til 53 eller forbindelsene i tabellene 1a til 1f, eller forbindelsene ifølge kravene 2 til 55; WO 02/068420, spesielt forbindelsene som er spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene I til LXIII eller eksempel I og analogene 1 til 140, eller eksempel 2 og analogene 1 til 174, eller eksempel 3 og analog 35 1, eller eksempel 4 til 5, eller eksempel 6 og analogene 1 til 5, eller eksempel 7 og analogene 1-3, eller eksempel 8 og analog 1, eller eksempel 9 eller 10 og analogene 1 til 531, også foretrukket er forbindelsene ifølge krav 13; WO 03/000250 særlig

forbindelsene som er spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene 1 til 166, fortrinnsvis forbindelsene i eksemplene 1 til 9; WO 03/024942, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene 1 til 59, forbindelsene i tabell 1 (1 til 68), forbindelsene ifølge krav 6, 7, 8 og 9; WO 03024965, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene 1 til 54; WO 03002593, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, som forbindelsene i tabell 1 eller ifølge kravene 2 til 15; WO 03037327, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, som forbindelsene i eksemplene 1 til 209; WO 03/000250, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, som forbindelsene 1 til 166, fortrinnsvis forbindelsene i eksemplene 1 til 9; WO 03/024942, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, som forbindelsene 1 til 59, forbindelsene i tabell 1 (1 til 68), forbindelsene ifølge krav 6, 7, 8 og 9; WO 03024965, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene 1 til 54; WO 03002593, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene i tabell 1 eller ifølge kravene 2 til 15; WO 03037327, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene i eksemplene 1 til 209; WO 0238541; WO 0230890; U.S. søknad med serie nr. 09/788173, arkivert 16. februar 2001 (fullmaktsdokument LA50), særlig de beskrevne eksempler; WO 99/38501, særlig de beskrevne eksemplene; WO 99/46272, særlig de beskrevne eksemplene; og DE19616486 A1, særlig val-pyr, val-tiazolidid, isoleucyl-tiazolidid, isoleucyl-pyrrolidid, og fumarsalter av isoleucyl-tiazolidid og isoleucyl-pyrrolidid; WO 0238541, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, som forbindelsene i eksemplene 1 til 53; WO 03/002531, særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, fortrinnsvis forbindelsene opplistet fra side 9 til 13, mest foretrukket er forbindelsene i eksemplene 1 til 46, og enda mer foretrukket er forbindelsen i eksempel 9; U.S. patent nr. 6 395 767, fortrinnsvis forbindelse i eksemplene 1 til 109, mest foretrukket er forbindelsen i eksempel 60.

Ytterligere foretrukne DPP-IV-inhibitorer inkluderer de spesifikke eksemplene som er angitt i US patent nr. 6 124 305 og US 6 107 317; internasjonale patentsøknad publikasjonsnumre WO 9819998, WO 95153 09 og WO 9818763; slik som 1-[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)aminoetyl-amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidin og (2S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoyl]-2-pyrrolidinkarbonitril.

WO 9819998 angir N-(N'-substituert glycyloxy)-2-cyanopyrrolidiner, spesielt 1-[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidin. Foretrukne forbindelser beskrevet i WO 03/002553 er opplistet på sidene 9 til 11, og er inkorporert i den foreliggende søknad med referanse. Publisert patentsøknad WO 0034241 og publisert patent US 6 110 949 angir henholdsvis N-substituert adamantyl-amino-acetyl-

2-cyano pyrrolidiner og N-(substituert glycy)-4-cyanopyrrolidiner. DPP-IV-inhibitorer av interesse er spesielt de som er sitert i kravene 1 til 4. Spesielt beskriver disse søknadene forbindelsen 1-[[[3-hydroksey-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidin (også kjent som LAF237).

5

WO 9515309 angir aminosyre 2-cyanopyrrolidinamider som inhibitorer av DPP-IV, og WO 9529691 angir peptidylderivater av diestere av α -aminoalkylfosfonsyrer, spesielt de med prolin eller beslektede strukturer. DPP-IV-inhibitorer av interesse er spesielt de som er sitert i eksempel 1 og kravene 1, 4 og 6. WO 9310127 angir prolinborsyreestere som nyttige DPP-IV-inhibitorer. DPP-IV-inhibitorer av interesse er spesielt de som er sitert i eksemplene 1 til 9. Publisert patentsøknad WO 9925719 angir sulfostin, en DPP-IV-inhibitor som fremstilles ved dyrking av en streptomycin mikroorganisme. WO 9938501 angir N-substituerte 4- til 8-leddete heterosykliske ringer. DPP-IV-inhibitorer av interesse er spesielt de som er sitert i kravene 15 til 20.

15

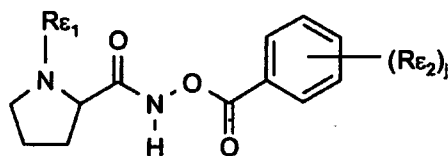
WO 9946272 angir fosforaktige forbindelser som inhibitorer av DPP-IV, DPP-IV-inhibitorer av interesse er spesielt de som er angitt i kravene 1 til 23.

Andre foretrukne DPP-IV-inhibitorer er forbindelsene med formel I, II eller III som er beskrevet i patentsøknad WO 03/057200, side 14 til 27. Mest foretrukne DPP-IV-inhibitorer er forbindelsene spesielt beskrevet på sidene 28 og 29.

Publiserte patentsøknader WO 9967278 og WO 9967279 angir DPP-IV-promedikamenter og inhibitorer i formen A-B-C, der C enten er en stabil eller ustabil DPP-IV-inhibitor.

25

N-peptidyl-O-aroyl hydroksylamin er fortrinnsvis en forbindelse med formel VII.



(VII)

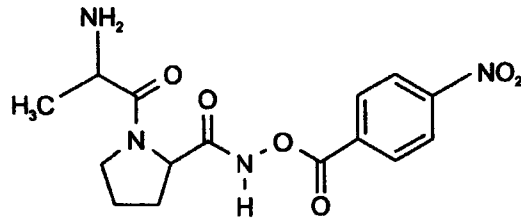
hvor

j er 0, 1 eller 2;

30 $R_{\epsilon 1}$ representerer sidekjeden av en naturlig aminosyre; og

$R_{\epsilon 2}$ representerer lavere alkoksy, lavere alkyl, halogen eller nitro; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I en meget foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen, er N-peptidyl-O-aryol hydroksylamin en forbindelse med formel VIIa



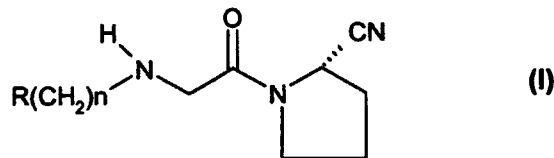
(VIIa)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

N-peptidyl-O-aryol hydroksylaminer, for eksempel med formel VII eller VIIa, og deres fremstilling er beskrevet av H. U. Demuth *et al.* i J. Enzyme Inhibition 1988, bind 2, s. 129-142, spesielt sidene 130-132.

10 Mest foretrukket er inhibitorene N-(substituert glycy)-2-cyanopyrrolidiner med formel (I)



(I)

hvor

R er substituert adamantyl; og

N er 0 til 3; i fri form eller i form av syreaddisjonsalt.

15

Betegnelsen "substituert adamantyl" refererer til adamantyl, dvs. 1-eller 2-adamantyl, substituert med én eller flere, for eksempel to substituenten valgt fra alkyl, $-\text{OR}_1$ eller $-\text{NR}_2\text{R}_3$, hvor R_1 , R_2 og R_3 er uavhengig hydrogen, alkyl, (C_1 - C_8 alkanoyl), karbamyl eller $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, hvor R_4 og R_5 er uavhengig alkyl, substituert eller usubstituert aryl, og hvor én av R_4 og R_5 i tillegg er hydrogen eller R_4 og R_5 sammen representerer C_2 - C_7 alkylen.

Betegnelsen "aryl" representerer fortrinnsvis fenyl. Substituert fenyl er fortrinnsvis fenyl substituert med én eller flere, for eksempel to substituenten valgt fra alkyl, alkoksy, halogen og trifluorometyl.

25

Betegnelsen "alkoksy" refererer til alkyl-O.

Betegnelsen "halogen" eller "halo" refererer til fluor, klor, brom og jod.

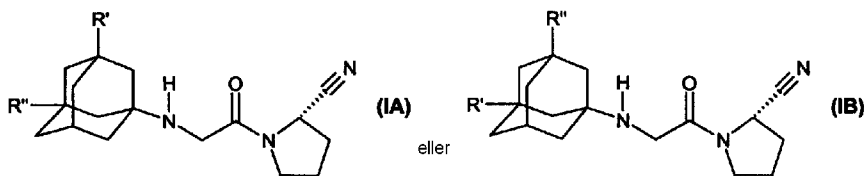
Betegnelsen "alkylen" refererer til en rettkjedet bro med 2 til 7 karbonatomer, fortrinnsvis 3 til 6 karbonatomer, mest foretrukket 5 karbonatomer.

5

En foretrukket gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er forbindelsene med formel (I), hvori adamantylsubstituenten er bundet på et brohode eller et metylen tilstøtende til et brohode. Forbindelsene med formel (I), der glycy-2-cyanopyrrolidinhalvdelen er bundet til et brohode, er fortrinnsvis R' substituenten på adamantyl 3-hydroksy. Forbindelser med formel (I), hvori glycy-2-cyanopyrrolidindelen er bundet til et metylen tilstøtende til et brohode, R1-substituenten på adamantyl er fortrinnsvis 5-hydroksy.

10

Foreliggende oppfinnelse vedrører spesielt en forbindelse med formel (IA) eller (IB)



hvor

- 15 R' representerer hydroksy, C₁-C₇alkoksy, C₁-C₈alkanoyloksy eller R₅R₄N-CO-O-, hvori R₄ og R₅ uavhengig er C₁-C₇alkyl eller fenyyl som er substituert eller usubstituert med en substituent valgt fra C₁-C₇alkyl, C₁-C₇alkoksy, halogen og trifluorometyl og hvor R₄ i tillegg er hydrogen; eller R₄ og R₅ sammen representerer C₃-C₅alkylen; og
- R'' representerer hydrogen; eller
- 20 R' og R'' uavhengig representerer C₁-C₇alkyl;
- i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt.

Disse DPP-IV-inhibitorforbindelsene med formel (I), (IA) eller (IB) er kjent, og er beskrevet i US patent nr. 6 166 063, utstedt 26. desember 2000, og WO 01/52825.

- 25 Spesielt angitt er (S)-1-{2-[5-cyanopyridin-2yl]amino]etyl-aminoacetyl}-2-cyanopyrrolidin eller (S)-1-[(3-hydroksy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidin (LAF237). Dekan opptre i fri form eller i form av syreaddisjonssalt. Farmasøytisk akseptable, dvs. ikke-toksisk og fysiologisk akseptable salter foretrekkes, selv om andre salter også er nyttige, for eksempel for å isolere eller rense forbindelsene i denne
- 30 oppfinnelsen. Selv om de foretrukne syreaddisjonssalter er hydroklorider, kan også salter av metansulfonsyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, melkesyre og eddiksyre anvendes.

Foretrukne DPP-IV-inhibitorer er de som er beskrevet av Mona Patel og kol. (Expert Opinion Investig Drugs., april 2003; 12(4):623-33), i avsnitt 5, spesielt s. 32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 og andre, og denne utgivelsen er herved inkorporert med referanse, spesielt de beskrevne DPP-IV-inhibitorene.

5

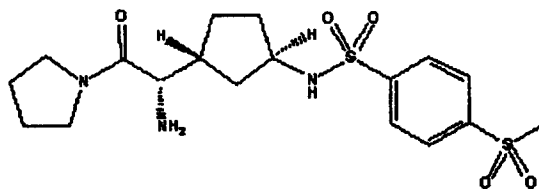
FE-999011 er beskrevet i patentsøknaden WO 95/15309 s. 14, som forbindelse nr. 18.

En annen foretrukket inhibitor er forbindelse BMS-477118, angitt i US patent nr. 6 395 767 (forbindelse i eksempel 60), også kjent som (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroksytrisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1-oksoetyl]-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karbonitril, benzoat (1:1) som vist i formel M i patentsøknad WO 2004/052850 side 2, og den samsvarende frie base, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroksytrisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1-oksoetyl]-2-azabisyklo-[3.1.0]heksan-3-karbonitril (M') og dets monohydrat (M'') som vist i formel M i patentsøknad
15 WO 2004/052850 side 3.

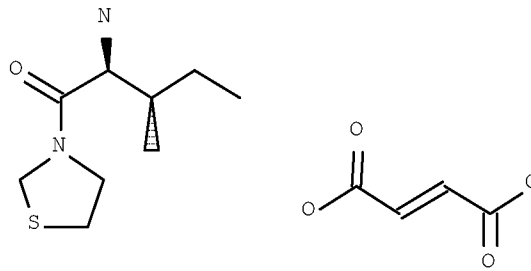
En annen foretrukket inhibitor er forbindelse GSK23A angitt i WO 03/002531 (eksempel 9), også kjent som (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoksybenzyl)sulfonyl]-3-metylbutanoyl)-4-fluoropyrrolidin-2-karbonitrilhydroklorid.

20

Andre meget foretrukne DPP-IV inhibitorer ifølge oppfinnelsen er beskrevet i den internasjonale patentsøknad WO 02/076450 (særlig eksemplene 1 til 128), og av Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863), særlig forbindelse 1 og forbindelsene opplistet i tabell 1 og 2. foretrukket forbindelse er
25 forbindelse 21e (tabell 1) med formelen



P32/98 eller P3298 (CAS nummer: 251572-86-8), også kjent som 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metyl-1-okopentyl]tiazolidin, kan anvendes som 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metyl-1-okso-pentyl]tiazolidin og (2E)-2-butendioat (2:1) blanding, slik som vist nedenfor,



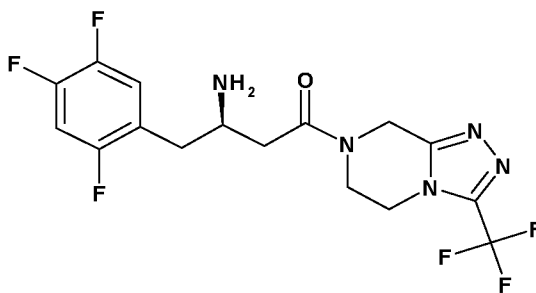
og er beskrevet i WO 99/61431 i navnet av Probiomedikament, og er også forbindelsen P 93/01.

- 5 Andre foretrukne DPP-IV-inhibitorer er forbindelsene som er angitt i patentsøknad WO 02/083128, slik som i kravene 1 til 5. Mest foretrukne DPP-IV-inhibitorer er forbindelsene som er spesifikt beskrevet i eksemplene 1 til 13, og i kravene 6 til 10.

Andre foretrukne DPP-IV-inhibitorer er beskrevet i patentsøknad WO 2004/037169, særlig de som er beskrevet i eksemplene 1 til 48 og WO 02/062764, spesielt de
10 beskrevne eksemplene 1 til 293, også foretrukket er forbindelsene 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isokinolin karboksamid og 2-{{3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl}oksy}acetamid, beskrevet på side 7, og også i patentsøknad WO 2004/024184, spesielt i referanseeksemplene 1 til 4.

15

Andre foretrukne DPP-IV-inhibitorer er beskrevet i patentsøknad WO 03/004498, spesielt eksemplene 1 til 33, og mest foretrukket er forbindelsen med formelen:



MK-0431

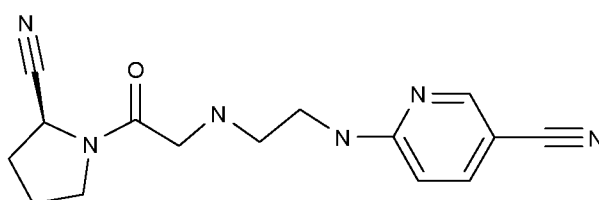
- 20 beskrevet i eksempel 7, og er også kjent som MK-0431.

Foretrukne DPP-IV-inhibitorer er også beskrevet i patentsøknad WO 2004/037181, særlig i eksemplene 1 til 33, mest foretrukne er forbindelsene beskrevet i kravene 3 til 5.

Foretrukne DPP-IV-inhibitorer er N-substituerte adamantyl-amino-acetyl-2-cyanopyrrolidiner, N (substituert glycyll)-4-cyanopyrrolidiner, N (N'-substituert glycyll)-2-cyanopyrrolidiner, N-aminoacyltiazolidiner, N-aminoacylpyrrolidiner, L-allo-iso-leucyltiazolidin, L-treo-iso-leucylpyrrolidin og L-allo-iso-leucylpyrrolidin,
 5 1-[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidin og farmasøytiske salter derav.

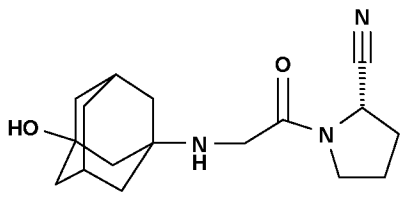
Særlig foretrukket er 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino}acetyl-2(S)-cyano-pyrrolidindihydroklorid (DPP728) med formelen:

10



Særlig dihydrokloridet derav, og (S)-1-[(3-hydrokso-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidin (LAF237) med formelen:

15



og L-treoisoleucyltiazolidin (forbindelseskode ifølge Probiomedikament: P32/98, som beskrevet ovenfor), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isokinolinkarboksamid og 2-{[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl]oksy}acetamid, og eventuelle farmasøytiske
 20 salter derav i hvert tilfelle.

DPP728 og LAF237 er de mest foretrukne forbindelsene, og er spesifikt angitt i henholdsvis eksempel 3 i WO 98/19998, og i eksempel 1 i WO 00/34241. DPP-IV-inhibitor P32/98 (se ovenfor) er spesifikt beskrevet i Diabetes 1998, 47:1253-1258.
 25 DPP728 og LAF237 kan formuleres som beskrevet på side 20 i WO 98/19998, eller i WO 00/34241. De foretrukne formuleringer for tilførsel av LAF237 er beskrevet i US midlertidige søknad nr. 60/604274.

30 Særlig foretrukket er oralt aktive DPP-IV-inhibitorer.

For hvert tilfelle, spesielt i kravene vedrørende forbindelser og opparbeidelsessluttproduktene, emnet i sluttproduktene, er de farmasøytiske fremstillinger og krav herved inkorporert i foreliggende søknad med referanse til de omtalte publikasjoner eller patentsøknader heri.

5

DPP-IV-inhibitorforbindelser, for eksempel de med formel (I) og deres samsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, kan kombineres med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere og eventuelt med én eller flere andre konvensjonelt farmasøytiske hjelpemidler som tilføres enteralt, for eksempel oralt, i form av tablett, kapsler, harde tablett osv., eller parenteralt, for eksempel intravenøst i form av sterilt injiserbare løsninger eller suspensjoner. De enterale og parenterale sammensetningene kan fremstilles ved konvensjonelle midler.

15

DPP-IV-inhibitorforbindelser, for eksempel de som har formel (I) og deres samsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, kan formuleres til enteralt og parenteralt farmasøytiske sammensetninger, inneholdende en mengde av virkestoffet som er effektivt i behandling av tilstander formidlet av DPP-IV-inhibisjon, som sammensetninger i enhetsdoseform og sammensetninger som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer.

20

DPP-IV-inhibitorforbindelser, for eksempel de som har formel (I), inkludert alle de for sub-anvendelsesområdet derav, og alle eksemplene, kan tilføres i enantiomerisk ren form, for eksempel > 98 %, fortrinnsvis > 99 %; eller sammen med R-enantiomeren, for eksempel i rasemisk form. Doseringsområdene ovenfor er basert på forbindelsene med formel (I), som ekskluderer mengden av R-enantiomeren.

25

Med henblikk på deres evne til å inhibere DPP-IV, er for eksempel DPP-IV-inhibitorforbindelsene med formel (I), og deres samsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter nyttige i behandling av tilstander formidlet av DPP-IV-inhibisjon. Basert på det ovennevnte og resultater i litteraturen, er det forventet at forbindelsene beskrevet heri er nyttige i behandling av tilstander som ikke-insulinavhengig diabetes mellitus, artritt, fedme, allograft transplantasjon og kalsitonin-osteoporose. Basert på glukagonetterliknende peptider, som GLP-1 og GLP-2, og deres tilknytning til DPP-IV-inhibisjon, er det også forventet at forbindelsene beskrevet heri er nyttige, for eksempel for å produsere en beroligende eller angstdempende virkning, eller for å svekke postkirurgisk katabolske endringer og hormonelle reaksjoner på stress, eller for å redusere dødelighet og sykkelighet etter hjerteinfarkt, eller i behandling av tilstander

35

vedrørende de ovenfor nevnte virkninger, som kan være formidlet av GLP-1- og/eller GLP-2-nivåer.

Mer spesifikt forbedrer for eksempel DPP-IV inhibitorforbindelsene, for eksempel de
5 med formel (I) og deres korresponderende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, tidlig insulinreaksjon på en oral glukoseutfordring, og er derfor nyttige i behandling av ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

DPP-IV-inhibitorforbindelser, spesielt forbindelser med formel I, IA eller IB, som er
10 nyttige i denne oppfinnelsen, er vannabsorberende, fremviser stabilitetsproblemer, og er ikke i seg selv sammenpressbare. Følgelig er det behov for å tilveiebringe en frittflytende og bindekraftig sammensetning som er i stand til å bli direkte sammenpresset til sterke tabletter med en akseptabel *in vitro* oppløsningsprofil. Tabletter kan defineres som fast, farmasøytisk doseringsform inneholdende
15 medikamentkjerne med eller uten egnet fyllmasse. De produseres ved sammenpressing av en formulering inneholdende den aktive ingrediens og visse hjelpestoffer som velges for å bistå i fremstillingen, og for å bedre produkttegenskapene. Tabletter kan belegges, og fremstilles fra pulver eller krystallinsk materiale. De kan inkludere forskjellige fortynningsmidler, bindemidler, oppløsningsmidler, smøremidler, glidemidler og
20 fargestoffer. Anvendte hjelpestoffer klassifiseres i henhold til den funksjon de skal utføre. For eksempel kan et glidemiddel anvendes for å bedre en pulverblandings flyt i beholder og tablettstøpeform.

Det har blitt omfattende anvendelse av tabletter siden siste del av det 19. århundre, og
25 størstedelen av farmasøytiske doseringsformer markedsføres i tablettform. Hovedårsaken til tablettens popularitet som doseringsform er enkelhet, lav kostnad og produksjonshastighet. Andre årsaker inkluderer medikamentproduksjonsstabilitet, enkel innpakning, transport og utdeling. Tabletter er enkelt for pasient eller forbruker å anvende, har nøyaktig dosering, er kompakt og bærbar, forskjellig smak, enkel tilførsel
30 og elegant og markant utseende.

Tabletter kan være slette, film- eller sukkerbelagte, mønstret, forsinket eller vedvarende frigivelse. De kan lages i mange størrelser, former og farger. Tabletter kan svelges, tygges eller oppløses i munnhulen eller under tungen. De kan oppløses i vann for lokal
35 eller topikal påføring. Sterile tabletter anvendes vanligvis i parenterale løsninger, og for implantering under huden.

Tabletter kan inneholde mange uvirksomme materialer som hjelpestoffer, i tillegg til de virksomme eller terapeutiske ingredienser. Hjelpestoffene klassifiseres i henhold til den rolle de har i den ferdige tablett. Den primære sammensetning inkluderer et fyllstoff, bindemiddel, smøremiddel og et glidemiddel. Andre hjelpestoffer som gir fysiske kjennetegn til den ferdige tablett er farge- og smaksstoffer i tilfelle av tyggbare tabletter. De fleste medikamenter og farmasøytiske ingredienser kan ikke direkte sammenpresses til tabletter uten hjelpestoffer. Årsaken til dette er først og fremst den dårlige flytegenskap og bindekraft til de fleste medikamenter. Vanligvis tilsettes hjelpestoffer til en formulering for å sørge for gode flyt- og kompresjonsegenskaper til materialet som skal presses. Slike egenskaper gis disse hjelpestoffene ved forhåndsbehandlingstrinn, som for eksempel våtgranulering, støtstrømning, spredetørring eller krystallisasjon.

Smøremidler tilsettes vanligvis for å hindre tablettmaterialet fra å klebe til stanser, og å minske friksjon under tablettkompresjon, og for å lette fjerningen av den sammenpressete tablett etter støping. Slike smøremidler inkluderes vanligvis i den endelige tablettblandingen, vanligvis i mindre enn 1 vektprosent.

Tabletter inneholder ofte også fortynningsmidler som tilsettes for å øke omfangsvekten av det blandete stoffet, som så resulterer i en praktisk størrelse for kompresjon. Dette er ofte nødvendig når medikamentdosen er forholdsvis liten.

En annen alminnelig anvendt klasse av tablett-hjelpestoffer er bindemidler. Bindemidler er gir bindekraktige kvaliteter til pulvermaterialet. Vanlig anvendte bindemidler inkluderer stivelse og sukkere, slik som sukrose, glukose, dextrose og laktose.

Desintegranter inkluderes ofte for å sikre at tablettene har en akseptabel nedbrytningshastighet. Vanlige desintegranter inkluderer stivelsesderivater og salter av karboksymetylcellulose.

Andre ønskelige egenskaper hos hjelpestoffer inkluderer det følgende:

- Høy kompresjonsevne for å tillate sterke tabletter som kan fremstilles ved liten kompresjonskraft;
- Gode flytegenskaper som kan forbedre andre hjelpestoffers flyteevne i formuleringen; og
- Bindevne (for å hindre tablettene fra å falle fra hverandre under opparbeidelse, frakt og behandling).

Det er tre kommersielt viktige prosesser for å fremstille komprimerte tabletter:

Våtgranulering, direkte sammenpressing og tørrgranulering (støting eller valsekompresjon). Fremgangsmåte for fremstilling og type hjelpestoff velges for å gi tablettformuleringen de ønskete, fysiske egenskaper som gir hurtig tablettkompresjon.

5 Etter kompresjon må tablettene ha ytterligere egenskaper, slik som utseende, hardhet, oppløsningsevne og en akseptabel oppløsningsprofil. Valg av fyllstoffer og andre hjelpestoffer avhenger av medikamentets kjemiske og fysiske egenskaper, blandings atferd under fremstilling, og de endelige tabletters egenskaper.

10 Forhåndsformuleringsstudier gjøres for å bestemme virkestoffets kjemiske og fysiske blandbarhet med de tiltenke hjelpestoffer.

Medikamentegenskaper, doseringsformer og besparelsene vedrørende gjennomføringen vil bestemme valget av den beste fremgangsmåte for tablettproduksjonen. Generelt anvendes både våtgranulering og direkte sammenpressing i fremstillingsprosessen av
15 tabletter.

Tørrgranuleringsfremgangsmåten kan anvendes der én av bestanddelene, enten medikamentet eller fortynningsmiddelet har tilstrekkelig bindingsegenskaper for å lage tabletter. Fremgangsmåten består av blanding, støte ut ingrediensene, tørr screening, smøring og sammenpressing.
20

Våtgranuleringsfremgangsmåten anvendes for å omdanne en pulverblanding til granuler med passende flyt- og bindingsegenskaper for å lage tabletter. Fremgangsmåten består i å blande pulvere i en passende blander, fulgt av tilsetning av granulatløsningen under skjæring til de blandete pulvere for å oppnå granulering. Den fuktige massen blir så
25 avsøkt gjennom en passende skjerm og tørket ved trautørking eller ved fluidisert pulversengtørking. Alternativt kan den fuktige massen tørkes og gjennomløpe i en presse. Hele prosessen inkluderer veiing, tørrpulverblanding, maling, blanding, smøring og sammenpressing.

30

Generelt har ikke pulvere nok bindemiddel- eller bindekraftegenskaper til å danne harde, sterke granuler. Et bindemiddel kreves vanligvis for å binde pulverpartiklene sammen pga. de svake bindingsegenskapene til de fleste pulvere. Varme- og fuktsensitive medikamenter kan vanligvis ikke fremstilles ved anvendelse av
35 våtgranulering. De mange fremstillingstrinnene og -prosesstiden er problematiske pga. høye produksjonskostnader. Våtgranulasjon er også kjent for å redusere

sammenpressingsevnen til noen farmasøytiske hjelpestoffer, som mikrokrySTALLINSK cellulose.

Direkte kompresjon er ansett for å være en relativt rask prosess der pulvermaterialene sammenpresses direkte uten endringer i medikamentets fysiske og kjemiske egenskaper. Virkestoffet/virkestoffene, direkte sammenpressingshjelpestoffer og andre hjelpestoffer, slik som glidemiddel og smøremiddel, blandes i en dobbelt skallblander eller liknende skjærapparat før sammenpressing til tablett. Denne type blanding var antatt å være vesentlig for å fremstille "farmasøytisk akseptable" doseringsformer. Noen farmasøytiske forskere antar at måten et smøremiddel tilsettes en formulering må forsiktig kontrolleres. Smøremidler tilsettes følgelig til en granulasjon ved forsiktig blanding. Også antatt er det at forlenget blanding av et smøremiddel med granulasjon kan påvirke materiell hardhet og oppløsnings tid for de produserte tablett. Overdreven blanding av smøremidler med granuleringrediensene kan forårsake at granulene blir vannbestandige, og således redusere hardhet eller styrke av den sammenpressete tablett. Av disse årsaker har høy skjærblendingsbetingelser ikke blitt anvendt i fremstillingen av direkte sammenpressingsdoseringsformer.

Fordelene av direkte sammenpressing inkluderer ensartet blanding og færre produksjonstrinn, dvs. hele prosessen inkluderer pulverveiling, blanding og sammenpressing, herav lavere kostnader; eliminering av varme og fuktighet, førsteklasses partikkeloppløsning og fysisk stabilitet.

Farmasøytiske produsenter vil foretrekke anvendelse av direkte sammenpressingsteknikker i forhold til våt- eller tørrgranuleringsmetoder pga. kort produksjonstid og kostnadsbesparende fordeler. Direkte sammenpressing er imidlertid vanligvis begrenset til de situasjoner der medikamentet eller den aktive ingrediens har fysiske karakteristikk som er nødvendige for å danne farmasøytisk akseptable tablett. Ett eller flere hjelpestoffer må imidlertid ofte kombineres med virkestoffet før den direkte sammenpressingsfremgangsmåten kan anvendes, da mange ingredienser ikke har de nødvendige egenskaper. Da slike hjelpestoffer som er tilsatt formuleringen øker tablettstørrelsen i sluttproduktet, må produsenter ofte begrense anvendelsen av den direkte sammenpressingsfremgangsmåten der formuleringen inneholder en lav dose av virkestoffet i hver komprimert tablett.

En fast doseringsform inneholdende en høydose av medikament, dvs. medikamentet i seg selv omfatter en vesentlig del av den totalt komprimerte tablettvekt, kan bare

sammenpresses direkte dersom medikamentet selv har tilstrekkelig fysiske karakteristikk, for eksempel bindekraft, for de ingredienser som skal sammenpresses direkte.

5 Som eksempel er DPP-IV-inhibitoren, for eksempel de som har formel (I) betraktet å være et høydosemedikament. De fleste tablettformuleringer inkluderer omkring 70-85 vektprosent av DPP-IV-inhibitor pr. tablett. Dette høydosemedikament kombinert med dets heller dårlige fysiske karakteristikk for direkte kompresjon, har ikke tillatt direkte kompresjon som en fremgangsmåte for fremstilling av den endelige tablett. I tillegg har
10 de aktive ingredienser dårlig stabilitet i nærvær av vann, som er en annen faktor som motarbeider anvendelsen av våtgranuleringsfremgangsmåten.

En annen begrensning for direkte sammenpressing som en fremgangsmåte for tablettproduksjon er den potensielle størrelse på de sammenpressete tablettene. Dersom
15 mengden aktiv ingrediens er høy, kan den farmasøytiske produsenten velge anvendelse av våtgranulering for den aktive ingrediens i samband med andre hjelpestoffer for å oppnå en akseptabel tablettstørrelse med den ønskete mengde virkestoff. Mengden fyllstoff, bindemiddel eller andre hjelpestoffer som kreves for våtgranulering, er mindre en det som er nødvendig for direkte sammenpressing, da våtgranuleringsprosessen
20 bidrar til de ønskete fysiske egenskaper i tablett.

Hydroksypropylmetylcellulose anvendes i den farmasøytiske industrien som hjelpestoff for faste doseringsformer i direkte sammenpressing. Hydroksypropylmetylcellulose er bearbeidet cellulose, og kontrollerer medikamentfrigivning fra faste doseringsformer.

25 Til tross for fordelene med direkte sammenpressing, som redusert behandlingstid og kostnader, anvendes våtgranulering i utstrakt bruk i industrien for fremstilling av faste doseringsformer. Våtgranulering foretrekkes ofte fremfor direkte sammenpressing da våtgranulering har større sjanse for å takle problemer forbundet med de fysiske
30 karakteristikk til de ulike ingredienser i formuleringsresepten. Dette gir materiale som har den nødvendige flyt og bindekraftige egenskaper som behøves for å oppnå en akseptabel fast doseringsform.

Populariteten til våtgranulering sammenliknet med direkte kompresjon baseres på minst
35 tre fordeler: Først, våtgranulering tilveiebringer materialet som skal sammenpresses med bedre fukteegenskaper, særlig i tilfeller med hydrofobe medikamentsubstanser. Tilsetning av hydrofile hjelpestoffer gjør den hydrofobe medikamentoverflaten med

hydrofil, som reduserer nedbrytnings- og oppløsningsproblemer. Dernest, det enhetlige innholdet av den faste doseringsformen er generelt forbedret med våtgranulering fordi granulene vanligvis inneholder den samme mengden medikament. Sist, segregering av medikament(er) fra hjelpestoffer unngås.

5

Segregering kan være et potensielt problem med direkte sammenpressing. Størrelse og form av partikler omfattende granulene som skal sammenpresses optimaliseres ved våtgranuleringsprosessen. Dette fordi når et fast tørrstoff våtgranuleres "limer" bindestoffet partiklene sammen slik at de klumper seg sammen til sfæriske kuler.

10

Til tross for de generelle fordelene ved våtgranulering er det ønskelig å anvende direkte sammenpressing av tablett som inneholder høydose-DPP-IV-inhibitor, eksempelvis som definert i formel (I), pga. forbindelsenes ustabilitet i nærvær av vann. I industrien er det behov for teknikker og farmasøytiske hjelpestoffer som tillater produsenter å fremstille høydose-DPP-IV-inhibitortabletter ved direkte sammenpressing.

15

Det er et formål ifølge foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et frittflytende, bindekraftig tabletteringspulver som er i stand til å bli direkte sammenpresset til tablett.

20

Det er et ytterligere formål ifølge foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en direkte sammenpresset DPP-IV-inhibitortablett i enhetsdoseform med en akseptabel oppløsningsprofil, så vel som en akseptabel hardhetsgrad og motstandsdyktighet mot avskalling, så vel som kort oppløsningstid.

25

Det er videre et ytterligere formål ifølge foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en sammenpresset DPP-IV-inhibitortablett ved direkte sammenpressing i enhetsdoseformer.

30

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en direkte, frittflytende, småpartikkel DPP-IV-inhibitor tablettformulering i form av tablettpulver, som er i stand til å bli direkte sammenpresset til en tablett med passende hardhet, hurtig oppløsningstid og med et akseptabelt oppløsningsmønster.

35

I tillegg til den aktive ingrediens inneholder tablettpulveret en rekke uvirksomme materialer, kjent som hjelpestoffer. De kan klassifiseres i henhold til den rolle de har i den endelige tablett. Den primære sammensetning inkluderer fyllstoffer, bindemidler

eller fortynningsmidler, smøremidler, oppløsningsmidler og glidemidler. Andre hjelpestoffer som vil gi fysiske karakteristikk til den ferdige tablett er fargestoffer, og smaksstoffer dersom det er tyggbare tabletter. Hjelpestoffer tilsettes vanligvis en formulering for å bedre god flyt- og sammenpressingskarakteristikk til det sammenpressete materialet.

Den foretrukne formulering ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter det følgende: Den aktive ingrediens som er DPP-IV-inhibitorforbindelsen, bindemidler eller fortynningsmidler som er mikrokrySTALLINSK cellulose og laktose, oppløsningsmiddelet som er natriumstivelsesglykolat, og smøremiddelet som er magnesiumstearat.

En, to, tre eller flere fortynningsmidler kan velges. Eksempler på farmasøytisk akseptable fyllstoffer og farmasøytisk akseptable fortynningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til melis, sammenpressbart sukker, dekstrater, dekstrin, dekstrose, laktose, mannitol, mikrokrySTALLINSK cellulose, knust cellulose, sorbitol, sukrose og talkum. Fyllstoffet og/eller fortynningsmiddelet kan for eksempel foreligge i en mengde fra omkring 15 til omkring 40 vektprosent av sammensetningen. De foretrukne fortynningsmidlene inkluderer mikrokrySTALLINSK cellulose som produseres ved kontrollert hydrolyse av α -cellulose, oppnådd som en fibermasse fra fibrøst plantemateriale, med mineralsyrefortynningsløsninger. Etter hydrolyse renses hydrocellulosen ved filtrering, og den vandige vellingen spredetørkes for å danne tørre, porøse partikler for bred størrelsesfordeling. Passende mikrokrySTALLINSK cellulose har en midlere partikkelstørrelse på fra omkring 20 nm til omkring 200 nm. MikrokrySTALLINSK cellulose er tilgjengelig fra flere leverandører. Egnede mikrokrySTALLINSK cellulose inkluderer Avicel pH 101, Avicel pH 102, Avicel pH 103, Avicel pH 105 og Avicel pH 200, produsert av FMC Corporation. Særlig foretrukket for praktisering av foreliggende oppfinnelse er Avicel pH 102, som har det minste overflateareal og porestruktur. Fortrinnsvis er den mikrokrySTALLINSKE cellulosen til stede i en tablettformulering i en mengde på fra omkring 25 til omkring 70 vektprosent. Et annet foretrukket materialeområde er fra omkring 30 til omkring 35 vektprosent; enda et annet foretrukket område er fra omkring 30 til omkring 32 vektprosent.

Et annet fortynningsmiddel er laktose. Fortrinnsvis baseres laktose på en midlere partikkelstørrelse på mellom omkring 50 og omkring 500 μm før formulering. Laktose eksisterer i tablettformuleringen i en mengde på fra omkring 5 til 40 vektprosent, og kan være fra omkring 18 til omkring 35 vektprosent, mest foretrukket fra omkring 20 til omkring 25 vektprosent.

En, to, tre eller flere oppløsningsmidler kan velges. Eksempler på farmasøytisk akseptable oppløsningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til stivelser, leire; celluloser; alginater; gummier; krysskoblede polymerer, for eksempel polyvinylpyrrolidon, krysskoblet kalsiumkarboksymetylcellulose og krysskoblet natriumkarboksymetylcellulose; soya polysakkarider; og guargummi.

Oppløsningsmiddelet kan for eksempel eksistere i en mengde fra omkring 2 til omkring 20 vektprosent, for eksempel fra omkring 5 til omkring 10 vektprosent, for eksempel omkring 7 vektprosent av sammensetningen. Et oppløsningsmiddel er også en eventuell men nyttig komponent i tablettformuleringen. Oppløsningsmidler inkluderes for å sikre at tablettene har en akseptabel oppløsningshastighet. Vanlige oppløsningsmidler inkluderer stivelsesderivater og salter fra karboksymetylcellulose.

Natriumstivelsesglykolat er det foretrukne oppløsningsmiddel for denne formulering. Fortrinnsvis er oppløsningsmiddelet til stede i tablettformuleringen i en mengde på fra omkring 0 til omkring 10 vektprosent, og kan være fra omkring 1 til omkring 4 vektprosent, mest foretrukket er den fra omkring 1,5 til omkring 2,5 vektprosent.

En, to, tre eller flere smøremidler kan velges. Eksempler på farmasøytisk akseptable smøre- og glidemidler inkluderer, men er ikke begrenset til kolloidal silika, magnesiumtrisilikat, stivelser, talkum, tribasisk kalsiumfosfat, magnesiumstearat, aluminiumstearat, kalsiumstearat, magnesiumkarbonat, magnesiumoksid, polyetylen glykol, knust cellulose og mikrokrystallinsk cellulose. Smøremiddelet kan for eksempel være til stede i en mengde fra omkring 0,1 til omkring 5 vektprosent av sammensetningen, mens derimot glidemiddelet for eksempel kan være til stede i en mengde fra omkring 0,1 til omkring 10 vektprosent. Smøremidler tilsettes vanligvis for å hindre at tablettmaterialene kleber seg fast til stansen, de reduserer friksjon under tablettkompresjon og tillater fjerning av den sammenpressete tablett fra stansen. Slike smøremidler anvendes vanligvis i tablettsluttblandingen i mengder som vanligvis er mindre enn 1 vektprosent. Smøremiddelkomponenten kan være hydrofob eller hydrofil. Eksempler på slike smøremidler inkluderer stearinsyre, talkum og magnesiumstearat. Magnesiumstearat reduserer friksjonen mellom stanseveggen og tablettblandingen under sammenpressing og utkastelse av tablettene, og hindrer adhesjon av tablettene til stempel og stanse. Magnesiumstearat hjelper også til i pulverflytstrømmen mellom tilførselstrakt og stansen. Det har en partikkelstørrelse i området 450-550 mikron, og en tetthet på 1,00-1,80 g/ml, og er stabilt og polymeriserer ikke i tablettblandingen. Magnesiumstearat er også det foretrukne smøremiddel og anvendes også i formuleringen. Fortrinnsvis er smøremiddelet til stede i tablettformuleringen i en mengde fra omkring 0,25 til omkring 6 vektprosent; også foretrukket er et nivå på

omkring 0,5 til omkring 4 vektprosent; mest foretrukket fra omkring 0,1 til omkring 2 vektprosent. Andre mulige smøremidler inkluderer talkum, polyetylenglykol, silika og herdete, vegetabiliske oljer. I en valgfri utførelsesform ifølge oppfinnelsen er smøremiddelet ikke til stede i formuleringen, men sprayes på stansene eller stemplene i stedet for å tilsettes direkte til formuleringen.

Andre konvensjonelle fyllstoffer eller bærere, som maisstivelse, kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, kalsiumstearat, magnesiumstearat, stearinsyre, glyserol mono- og distearat, sorbitol, mannitol, gelatin, naturlig eller syntetisk gummi som karboksymetylcellulose, metylcellulose, alginat, dekstran, akasiegummi, karayagummi, johannesbrød gummi, tragakant og liknende, fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, oppløsningsmidler, fargestoffer og smaksmidler, kan eventuelt anvendes.

Eksempler på farmasøytisk akseptable bindemidler inkluderer, men er ikke begrenset til stivelser; celluloser og derivater derav, for eksempel mikrokrySTALLINSK cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose; sukrose; dekstrose; maissirup; polysakkarider; og gelatin. Bindemiddelet kan for eksempel være til stede i en mengde fra omkring 10 til omkring 40 vektprosent av sammensetningen.

Ytterligere eksempler på nyttige hjelpemidler er beskrevet i "Handbook of pharmaceutical excipients, 3. utg., red. av A. H. Kibbe, utgitt av American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, eller Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4. utg., red. av Raymond C. Rowe – utgiver: Science and Practice, som er inkorporert heri med referanse.

I en første utførelsesform omfatter således den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning, som omfatter:

- (a) en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform, fortrinnsvis LAF237;
 - (b) et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel,
- hvori i enhetsdoseringsformen er vekten av DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 på en tørrvektsbasis til tablettvekt med fortynningsforhold, 0,5 til 0,25, fortrinnsvis 0,4 til 0,28.

Sammensetning som beskrevet ovenfor, hvori minst én fortynner er mikrokrySTALLINSK cellulose, og hvori enhetsdoseringsformen, vekten av DPP-IV-inhibitor fortrinnsvis

LAF237 på en tørrvektsbasis til tablettvekt av mikrokrystallinsk cellulose forhold, er på 2 til 0,333, fortrinnsvis 1 til 0,333, mest foretrukket er den på 0,7 til 0,333.

5 Sammensetning som beskrevet ovenfor omfattende mellom 20 og 120 mg LAF237, fortrinnsvis mellom 25 og 100 mg av LF237 eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

10 Sammensetning som beskrevet ovenfor, hvori fortynneren er valgt fra en mikrokrystallinsk cellulose og laktose, fortrinnsvis mikrokrystallinsk cellulose og laktose, er i sammensetningen.

Sammensetning som beskrevet ovenfor som omfatter i tillegg;

- (c) 0-20 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel;
- 15 (d) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

Fortrinnsvis omfatter en sammensetning som beskrevet ovenfor i tillegg;

- (c) 1-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel;
- 20 (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

25 Forholdene ovenfor er oppnådd på en tørrvektsbasis for DPP-IV-inhibitorer og fortynningsmidler.

Enhetsdoseringsformen er enhver form av farmasøytisk doseringsform, slik som kapsler, tabletter, granuler, tyggbare tabletter, osv.

30 I en ytterligere utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter;

- (a) 5-60 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt, fortrinnsvis LAF237;
- (b) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner;
- 35 (c) 0-20 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt

(d) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

Fortrinnsvis angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende

- 5 (a) 20-40 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt, fortrinnsvis LAF237;
- (b) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner;
- (c) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- 10 (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

Mest foretrukket angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende

- 15 (a) 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt, fortrinnsvis LAF237;
- (b) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner;
- (c) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- 20 (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

Mest foretrukket angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende

- 25 (a) 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt, fortrinnsvis LAF237;
- (b) 62-78 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner;
- (c) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- 30 (d) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

Mest foretrukket angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende

- 35 (a) 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt, fortrinnsvis LAF237;
- (b) 62-78 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner;

- (c) 1-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

5

Mest foretrukket angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende

- (a) 22-28 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt, fortrinnsvis LAF237;
- 10 (b) 66-76 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortyner;
- (c) 0-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

15

Mest foretrukket angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende

- (a) 22-28 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt, fortrinnsvis LAF237;
- 20 (b) 66-76 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortyner;
- (c) 1-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

25

I den foreliggende søknad betyr referansen til et farmasøytisk akseptabel fortynningsmiddel at minst én fortyner, en blanding av for eksempel 2 eller 3 fortynningsmidler også er innenfor rekkevidden.

30 Fortrinnsvis omfatter de ovenfor beskrevne sammensetningene

- i) én eller to fortynningsmidler valgt fra mikrokrystallinsk cellulose og laktose
- ii) de to fortynningsmidlene mikrokrystallinsk cellulose og laktose,
- iii) 25-70 vektprosent, fortrinnsvis 35-55 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose, eller
- 35 iv) 25-70 vektprosent, fortrinnsvis 35-55 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose og 5-40, fortrinnsvis 18-35 vektprosent laktose.

Mest foretrukket omfatter de ovenfor beskrevne sammensetninger én eller to fortynningsmidler valgt fra mikrokrySTALLinsk cellulose, slik som Avicel pH 102 og laktose.

- 5 Mest foretrukket omfatter den farmasøytisk sammensetning det farmasøytisk akseptable smøremiddel (d).

I foreliggende søknad betyr referansen til et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel at minst ett oppløsningsmiddel, en blanding av for eksempel 2 eller
10 3 oppløsningsmidler også er innen rekkevidden.

I foreliggende søknad betyr referansen til et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel at minst ett smøremiddel, en blanding av for eksempel 2 eller 3 smøremidler også er innenfor rekkevidden.

15

Foretrukket DPP-IV-inhibitor er LAF237, foretrukne fortynningsmidler er mikrokrySTALLinsk cellulose eller laktose, eller fortrinnsvis en kombinasjon av mikrokrySTALLinsk cellulose og laktose, foretrukket oppløsningsmiddel er natriumstivelsesglykolat, og foretrukket smøremiddel er magnesiumstearat.

20

De særskilte sammensetninger i den foretrukne sammensetningen er de følgende:

- (a) 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;
- (b) 25-70 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel
25 mikrokrySTALLinsk cellulose;
- (c) 5-40 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat;
- (e) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

30

De særskilte sammensetninger i den foretrukne sammensetningen er de følgende:

- (a) 25-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;
- (b) 25-70 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel
35 mikrokrySTALLinsk cellulose;
- (c) 5-40 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;

- (d) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat;
- (e) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

5 En annen foretrukket sammensetning er den følgende:

- (a) fra omkring 30 til omkring 32 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor eller en DPP-IV-inhibitor med formel (I);
- (b) fra omkring 40 til omkring 45 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- 10 (c) fra omkring 20 til omkring 25 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) fra omkring 1,5 til omkring 2,5 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- (e) fra omkring 0,1 til omkring 2 vektprosent på en tørrvektsbasis av
15 magnesiumstearat.

En annen foretrukket sammensetning er den følgende:

- (a) 20-35 vektprosent, fortrinnsvis 22-28 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;
- 20 (b) 35-55 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- (c) 18-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) 1-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- 25 (e) 0,5-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

Enda en annen foretrukket sammensetning er den følgende:

- (a) fra omkring 22 til omkring 28 vektprosent, fortrinnsvis 24-26 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor eller en DPP-IV-inhibitor med formel (I);
- 30 (b) fra omkring 45 til omkring 50 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- (c) fra omkring 20 til omkring 25 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) fra omkring 1,5 til omkring 2,5 vektprosent på en tørrvektsbasis av et
35 farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- (e) fra omkring 0,1 til omkring 2 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

Enda en annen foretrukket sammensetning er den følgende:

- (a) fra 24-26 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor eller en DPP-IV-inhibitor med formel (I);
- (b) fra omkring 46 til omkring 48 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrySTALLINSK cellulose;
- (c) fra omkring 23 til omkring 24,5 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) fra omkring 1,5 til omkring 2,5 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- (e) fra omkring 0,1 til omkring 2 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

Enda en annen foretrukket sammensetning er den følgende:

- (a) 30-35 vektprosent, fortrinnsvis 22-28 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;
- (b) 35-50 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrySTALLINSK cellulose;
- (c) 18-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) 1-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- (e) 0,5-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

I en ytterligere utførelsesform vedrører foreliggende oppfinnelse enhver av de ovenfor beskrevne sammensetninger, hvori det farmasøytisk akseptable smøremiddel (d) bare er valgfritt omfattet i formuleringen. Men fortrinnsvis er det farmasøytisk akseptable smøremiddel (d) omfattet i sammensetningen.

For sammenpressete tablett, og særlig for direkte sammenpressete tablett, omfatter de ovenfor beskrevne sammensetninger mellom 20 og 35 vektprosent, mest foretrukket mellom 22 og 28 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor, særlig LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform.

Ytterligere konvensjonelle hjelpemidler kan valgfritt tilsettes de heri beskrevne formuleringer, slik som de konvensjonelle fyllstoffer eller bærere, beskrevet ovenfor.

De ovenfor beskrevne formuleringer er særlig tilpasset for produksjon av farmasøytiske tablett, for eksempel sammenpressete tablett, fortrinnsvis direkte sammenpressete

tabletter, harde tabletter eller kapsler, og tilveiebringer de nødvendige fysiske karakteristikkene, oppløsningsprofil og medikamentfrigivningsprofiler som er nødvendig for en fagperson. Foreliggende oppfinnelse vedrører i en ytterligere utførelsesform derfor anvendelsen av enhver av de ovenfor beskrevne formuleringer, for produksjon av farmasøytiske tabletter, harde tabletter eller kapsler, særlig for granulering, direkte sammenpressing og tørrgranulering (støting eller valsekompresjon).

Formuleringene ovenfor er også spesielt nyttige for produksjon av tabletter, særlig direkte sammenpressete tabletter.

10

Spesielt har tablettene som er oppnådd med de ovenfor beskrevne formuleringene, særlig ved fremstilt i form av direkte sammenpressete tabletter, eller de nedenfor beskrevne direkte sammenpressete tabletter, meget lav sprøhetsproblemer, meget god bruddstyrke, forbedret styrke i produksjon, optimal tabletttykkelse i forhold til vekt (direkte sammenpressete tabletter), mindre vann i formuleringen, særlig direkte sammenpressete tabletter, god fordelings- og oppløsningstid (DT) ifølge British Pharmacopoeia 1988, og god fordelingskvalitet.

Foreliggende oppfinnelse av direkte sammenpressing av DPP-IV-inhibitor omfatter blanding og kompresjon. Kvalitetsvalg av hjelpestoffer tok også hensyn til partikkelstørrelse innenfor et område som tillater homogenitet av pulverblandingen og enhetlig innhold av DPP-IV-inhibitor. Dette forebygger segregering av pulvere i tilførselstrakten ved direkte sammenpressing. Fordelene ved anvendelse av disse hjelpestoffene gir sammenpressbarhet, bindekraftighet og flytevne til pulverblandingen. Anvendelse av direkte sammenpressing tilveiebringer også konkurransedyktig enhetsproduksjonskostnad, lagringstid, eliminerer varme og fuktighet, tillater kvalitetspartikkeloppløsning, fysisk stabilitet og sikrer enhetlig partikkelstørrelse.

De beskrevne fordeler av sammensetningene som er kravsatt i denne patentsøknad er også meget nyttige eksempelvis for valsekompresjon (roller compaction) eller våtgranulering eller til kapselfylling.

Under utviklingen av de her beskrevne farmasøytiske sammensetninger, har søkeren oppdaget at de sammenpressete tablettene, særlig de direkte sammenpressete tabletter, er spesielt fordelaktige dersom:

- i) partiklene omfattende DPP-IV-inhibitoren har en partikkelstørrelsesfordeling på mindre enn 250 μm , fortrinnsvis mellom 10 til 250 μm , og/eller

- ii) vanninnholdet i tablettene er mindre 10 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % romfuktighet (RH), og/eller
- iii) tabletttykkelse i forhold til tablettvekt er 0,002 til 0,06 mm/mg.

5 Foreliggende oppfinnelse angår således en sammenpresset farmasøytisk tablett, fortrinnsvis en direkte sammenpresset farmasøytisk tablett, omfattende en DPP-IV-inhibitor i fri form eller syreaddisjonssaltform, med fysiske egenskaper som gjør tabletering til direkte sammenpressete, farmasøytisk tablett usannsynlig eller meget vanskelig. Foretrukket DPP-IV-inhibitor er LAF237.

10

I en første utførelsesform (a) angår således foreliggende oppfinnelse sammenpressete tabletter, fortrinnsvis direkte sammenpressete farmasøytiske tabletter, hvori dispersjonen inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller syreaddisjonssaltform, og hvori minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, og mest foretrukket 90 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mindre enn 250 µm eller fortrinnsvis mellom 10 og 250 µm.

Foreliggende oppfinnelse angår sammenpressete tabletter, fortrinnsvis direkte sammenpressete farmasøytiske tabletter, hvori dispersjonen inneholder partikler
20 omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller syreaddisjonssaltform, og hvori minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, og mest foretrukket 90 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er større enn 10 µm.

Betegnelsen "hvori minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, og mest foretrukket 90 %" betyr
25 minst 60 %, fortrinnsvis minst 80 %, og mest foretrukket minst 90 %.

Betegnelsen "hvori minst 25 %, fortrinnsvis 35 %, og mest foretrukket 45 %" betyr minst 25 %, fortrinnsvis minst 3 %, og mest foretrukket minst 45 %.

30 Foreliggende oppfinnelse angår spesielt sammenpressete tabletter, fortrinnsvis direkte sammenpressete farmasøytiske tabletter, hvori dispersjonen inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori minst 25 %, fortrinnsvis 35 %, og mest foretrukket 45 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mellom 50 og 150 µm.

35

I en andre utførelsesform (b) angår således foreliggende oppfinnelse en sammenpresset tablett, fortrinnsvis en direkte sammenpresset farmasøytisk tablett, hvori dispersjonen

inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller syreaddisjonssaltform, og hvori tablettens tykkelse i forhold til vekten er på 0,002 til 0,06 mm/mg, fortrinnsvis på 0,01 til 0,03 mm/mg.

- 5 Kombinasjonen av de ovenfor beskrevne første (a) og andre (b) utførelsesformer, tilveiebringer sammenpressete tabletter, fortrinnsvis direkte sammenpressete tabletter med gode kompresjonskarakteristikker.

10 Foreliggende oppfinnelse angår således også en sammenpresset tablett, fortrinnsvis en direkte sammenpresset tablett, hvori dispersjonen inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori:

- i) minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, mest foretrukket 90 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettens er mindre enn 250 μm eller fortrinnsvis mellom 10 og 250 μm , og
- 15 ii) tablettens tykkelse i forhold til vekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg eller på 0,01 til 0,03 mm/mg,

fortrinnsvis hvori:

- i) minst 25 %, fortrinnsvis 35 %, mest foretrukket 45 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettens er mellom 50 til 150 μm , og
- 20 ii) tablettens tykkelse i forhold til vekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg eller på 0,01 til 0,03 mm/mg.

I en tredje utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en sammenpresset tablett, 25 fortrinnsvis en direkte sammenpresset farmasøytisk tablett, hvori dispersjonen inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori:

- i) minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, mest foretrukket 90 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettens er mindre enn 250 μm , fortrinnsvis 30 mellom 10 og 250 μm ,
- ii) tablettens vanninnhold er mindre enn 10 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH, og
- iii) tablettens tykkelse i forhold til vekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg.

35 Foreliggende oppfinnelse angår fortrinnsvis en sammenpresset tablett, mest foretrukket en direkte sammenpresset tablett, hvori dispersjonen inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori:

- i) minst 25 %, fortrinnsvis 35 %, mest foretrukket 45 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablett er mellom 50 og 150 μm ,
- ii) tablettens vanninnhold er mindre enn 10 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH, og
- iii) tablettens tykkelse i forhold til vekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg.

5

Foreliggende oppfinnelse angår fortrinnsvis en sammenpresset tablett, mest foretrukket en direkte sammenpresset tablett, hvori dispersjonen inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori:

- i) minst 25 %, fortrinnsvis 35 %, mest foretrukket 45 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablett er mellom 50 og 150 μm ,
- ii) tablettens vanninnhold er mindre enn 5 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH, og
- iii) tablettens tykkelse i forhold til vekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg.

Foreliggende oppfinnelse angår fortrinnsvis en sammenpresset tablett, mest foretrukket en direkte sammenpresset tablett, hvori dispersjonen inneholder partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori:

- i) minst 25 %, fortrinnsvis 35 %, mest foretrukket 45 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablett er mellom 50 og 150 μm ,
- ii) tablettens vanninnhold er mindre enn 5 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH, og
- iii) tablettens tykkelse i forhold til vekt er på 0,001 til 0,03 mm/mg.

I et meget foretrukket aspekt inneholder de ovenfor tre beskrevne utførelsesformer for eksempel tabletter og direkte sammenpressete tabletter de heri beskrevne sammensetninger, slik som en farmasøytisk sammensetning omfattende:

- (a) 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform, fortrinnsvis LAF237;
- (b) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabel fortynningsmiddel;
- (c) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel;
- (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

DPP-IV-partiklene, og særlig LAF237-partiklene omfatter fortrinnsvis mer enn 70 % DPP-IV-inhibitor, mest foretrukket mer enn 90 eller 95 %, og enda mer foretrukket mer enn 98 % DPP-IV-inhibitor.

35

LAF237-partiklene omfatter fortrinnsvis mer enn 70 % LAF237, mer foretrukket mer enn 90 eller 95 %, og enda mer foretrukket mer enn 98 % LAF237.

Det er oppdaget at den valgte partikkelstørrelsesfordeling av DPP-IV-inhibitor, særlig
5 LAF237, ble spesielt viktig for å gi best tablettssammenpressing.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform er partikkelstørrelsesfordelingen av de valgte
hjelpestoffene (b), (c) og/eller (d) liknende partikkelstørrelsesfordelingen av DPP-IV-
inhibitorpartikler, fortrinnsvis LAF237-partikler.

10

Betegnelsen "liknende" betyr at partikkelstørrelsesfordelingen av hjelpestoffet i
tablettene er mellom 5 og 400 μm , eller mellom 10 og 300 μm , fortrinnsvis mellom 10
og 250 μm .

15 De foretrukne hjelpestoffer med en tilpasset partikkelstørrelsesfordeling kan utvelges
fra for eksempel Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4. utg., red. av Raymond C.
Rowe – Utgiver: Science and Practice.

Medikamentpartikkelstørrelse, for eksempel LAF237 partikkelstørrelse, kontrolleres
20 ved krystallisasjon, tørking og/eller maling/sikting (ikkebegrensede eksempler er
beskrevet nedenfor). Partikkelstørrelse kan også finfordeles ved anvendelse av
valsekomprimering og maling/sikting. Produksjon av korrekt partikkelstørrelse er
velkjent og beskrevet i faget som sådan i "Pharmaceutical dosage forms: Volum 2, 2.
utg., red. H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz (kap. 3: Size Reduction)".

25

Flere partikkelstørrelser er studert, og det er oppdaget at det heri beskrevne, spesifikke
størrelsesområdet gir uventete gode resultater for direkte sammenpressing.

PARTIKKELSTØRRELSESFORDELINGSOVERSLAG VED ANALYTISK SILING:

30 Partikkelstørrelsesfordeling måles ved anvendelse av silingsanalyse,
fotonkorrelasjonsspektroskopi eller laser diffraksjon (internasjonal standard ISO 13320-
1) eller elektronisk følsomhetssone, lysobstruksjon, bunnfelling eller mikroskopi, som
alle er prosedyrer som er velkjente av fagfolk i faget. Sikting er en av de eldste
fremgangsmåter for klassifisering av pulvere ved partikkelstørrelsesfordeling. Slike
35 fremgangsmåter er velkjente og er beskrevet i faget som sådan i enhver analytisk
kjemilærebok eller av United State Pharmacopeia's (USP) publikasjon USP-NF (2004 -
kapitel 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD,

USA)), som beskriver US Food and Drug Administration (FDA) standarder som håndheves. De anvendte teknikker er for eksempel beskrevet i Pharmaceutical dosage forms: Bind 2, 2. utg., red.: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz, som er et godt eksempel. Der nevnes også (s. 187) ytterligere fremgangsmåter: Elektronisk følsomhetszone, lysobstruksjon, luftgjennomtrengning, avsetting i gass eller væske.

Der en partikkelstørrelse måles ved siling med en luftstråle, trekkes luft oppover gjennom en sil fra en roterende spalte, slik at materialet i silen blir flytende. Samtidig tilføres negativt trykk i bunnen av silen, som fjerner finpartikler til en oppsamlingsinnretning. Størrelsen analyseres og bestemmelse av midlere partikkelstørrelse utføres ved å fjerne partikler fra den tynne enden av størrelsesfordelingen ved anvendelse av enkle siler etter hverandre. Se også "Particle Size Measurement", 5. utg., s. 178, bind 1; T. Allen, Chapman & Hall, London, UK, 1997, for flere detaljer om dette. For en dyktig person i faget, er slik størrelsesmåling således av konvensjonell karakter.

Vanninnhold i tablett kan måles ved anvendelse av "Loss" ved tørkefremgangsmåter, eller ved Karl-Fischer metoden som er velkjent i faget (for eksempel kan vanninnhold måles ved tap ved tørking ved termogrammetri). Slike fremgangsmåter er velkjente og er beskrevet i faget, som i enhver analytisk kjemilære bok (J. A. Dean, Analytical Chemistry Handbook, avs. 19, McGraw-Hill, N.Y. 1995) eller i United State Pharmacopeia's (USP) publikasjon USP-NF (2004), som beskriver US Food and Drug Administration (FDA) håndhevede standarder (2004 - USP - kap. 921).

Tabletthet måles ved anvendelse av en linjal, skyvelære, en gjengelære eller en elektronisk fremgangsmåte for måling av dimensjoner. Tablettheten måles i mm, og divideres med tablettens vekt i mg for å få forholdet. Slike fremgangsmåter er velkjente og er beskrevet i faget, slik som i enhver analytisk kjemilære bok eller i United State Pharmacopeia's (USP) publikasjon USP-NF (2004), som beskriver US Food and Drug Administration (FDA) håndhevede standarder.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer spesielt en sammenpresset tablett eller direkte sammenpresset tablett, som er i stand til å oppløses i vann i løpet av en tidsperiode på fra 5 til 15 minutter for å gi en dispersjon som kan passere gjennom en sil med maskeåpning på 710 μm i henhold til den heri definerte British Pharmacopoeia test for dispergerende tabletter.

En tablett i henhold til oppfinnelsen, så vel som å være hurtig oppløsende i vann, har den ytterligere fordel at den imøtekommer British Pharmacopoeia (B.P.) test for oppløselige tabletter med hensyn til oppløsningstider og oppløsningskvalitet (dvs. passering gjennom en 710 μm sil).

5

Oppløsningstiden for en tablett i henhold til oppfinnelsen er fortrinnsvis mindre enn 15 minutter, mer foretrukket mindre enn 12 minutter, og mest foretrukket mindre enn 10 minutter.

- 10 En ytterligere fordel med tablettene i henhold til oppfinnelsen er at fordi at en relativt tynn dispersjon som danner tablettene vil ha en kortere oppløsningstid, og således kan medikamentet absorberes mye raskere i blodstrømmen. De raske oppløsningstidene og de relativt tynne oppløsningene som oppnås med tabletter i henhold til oppfinnelsen, er også fordelaktige for svelgbare tabletter. Tablettene ifølge oppfinnelsen kan således
- 15 frembys både for oppløsning i vann og også for direkte svelging. Tabletter ifølge oppfinnelsen som er tilsiktet for svelling, er fortrinnsvis filmbelagt for å lette svelgingen.

- I en ytterligere utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en sammenpresset tablett med forbedret oppløsningsforhold (oppløsning av medikamentet), hvori dispersjonen inneholder partikler, dvs. DPP-IV-partikler, særlig LAF237-partikler omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform, hvori minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, og mest foretrukket 90 % av partikkelstørrelsesfordelingen i

25 og hvori

- i) 85 til 99,5 % av virkestoffet frigjøres mellom 0 til 10 minutter, og
- ii) 90 til 99,5 % av virkestoffet frigjøres mellom 10 og 15 minutter,

fortrinnsvis hvori

- i) 88 til 99,5 % av virkestoffet frigjøres mellom 0 til 10 minutter, og
- 30 ii) 95 til 99,5 % av virkestoffet frigjøres mellom 10 og 15 minutter,

eller fortrinnsvis

- i) 89 til 94 % av virkestoffet frigjøres mellom 0 til 10 minutter, og
- ii) 96 til 99 % av virkestoffet frigjøres mellom 10 og 15 minutter.

- 35 "Paddle"-fremgangsmåten for å måle medikamentoppløsningshastigheten (% frigivning) anvendes med 1000 ml 0,01 N HCl. Slike fremgangsmåter er velkjent og er beskrevet i faget, slik som i enhver analytisk kjemilære bok, eller i United State Pharmacopoeia's

(USP) publikasjon USP-NF (2004 - kap. 711), som beskriver US Food and Drug Administration (FDA) håndhevede standarder.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av en

5 sammenpresset DPP-IV-inhibitortablett i enhetsdoseform, hvori

i) minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, mest foretrukket 90 % av partiklene omfattende DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i syreaddisjonssaltform i tabletten har en partikkelstørrelsesfordeling mellom 10 og 250 μm ,

ii) tablettens vanninnhold er mindre enn 10 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH, og

10 iii) tablettens tykkelse i forhold til vekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg

som omfatter:

(a) blanding som en vektprosent på tørrvektsbasis:

i) 5-60 vektprosent på en tørrvektsbasis av DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237; og

15 ii) minst ett hjelpestoff valgt fra et fortynningsmiddel, et oppløsningsmiddel og et smørestoff, for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tablettpulver som kan direkte sammenpresses til en tablett; og

(b) sammenpresse formuleringen som er fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitortablett i enhetsdoseform.

20

Fortrinnsvis omfatter den ovenfor beskrevne fremgangsmåte:

(a) blanding som en vektprosent på tørrvektsbasis:

i) 5-60 vektprosent på en tørrvektsbasis av DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;

25 ii) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner;

iii) 0-20 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og

iv) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel,

30 for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tabletteringspulver som er i stand til å bli direkte sammenpresset til en tablett; og

(b) sammenpresse formuleringen fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitortabletten i enhetsdoseform.

35

Mest foretrukket omfatter fremgangsmåten:

(a) blanding som en vektprosent på tørrvektbasis:

- i) 25-35 vektprosent på en tørrvektbasis av DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;
 - 5 ii) 40-95 vektprosent på en tørrvektbasis av en farmasøytisk akseptabel fortyner;
 - iii) 0-10 vektprosent på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og
 - iv) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel,
 - 10 for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tabletteringspulver som er i stand til å bli direkte sammenpresset til en tablett; og
- (b) sammenpresse formuleringen fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitortabletten i enhetsdoseform.

- 15 Fortrinnsvis velges den blandete sammensetning anvendt under trinn (a) fra de heri beskrevne, foretrukne formuleringer.

Foretrukket DPP-IV-inhibitor er LAF237, foretrukne fortynningsmidler er mikrokrystallinsk cellulose eller laktose eller en kombinasjon av mikrokrystallinsk
20 cellulose og laktose, foretrukket oppløsningsmidler natriumstivelsesglykolat, og foretrukket smøremiddel er magnesiumstearat.

I en beste utførelsesform omfatter fremstillingen:

(a) blanding som en vektprosent på tørrvektbasis:

- 25 i) 20-35 vektprosent eller fortrinnsvis 25-30 vektprosent på en tørrvektbasis av DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i en syreaddisjonssaltform;
- ii) 25-70 vektprosent eller 35-50 vektprosent på en tørrvektbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose, slik som Avicel pH 102;
- iii) 5-40 vektprosent eller fortrinnsvis 18-35 vektprosent på en tørrvektbasis av en
30 farmasøytisk akseptabel laktose;
- iv) 0-10 vektprosent eller fortrinnsvis 1-4 vektprosent på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- v) 0,25-6 vektprosent eller fortrinnsvis 0,5-4 vektprosent på en tørrvektbasis av et akseptabelt magnesiumstearat
- 35 for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tabletteringspulver som er i stand til å bli direkte sammenpresset til en tablett; og

(b) sammenpresse formuleringen fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitortabletten i en enhetsdoseform.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av en sammenpresset DPP-IV-inhibitortablett i enhetsdoseform, omfattende:

(a) blanding som en vektprosent på tørrvektsbasis:

- i) 30-32 vektprosent på en tørrvektsbasis av DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i en syreaddisjonssaltform;
- ii) 40-45 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose (Avicel pH 102);
- iii) 20-25 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel laktose;
- iv) 1,5-2 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- v) 0,1-2 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat,

for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tabletteringspulver som er i stand til å bli direkte sammenpresset til en tablett; og

(b) sammenpresse formuleringen fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitortabletten i en enhetsdoseform.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av en sammenpresset DPP-IV-inhibitortablett i enhetsdoseform, omfattende:

(a) blanding som en vektprosent på tørrvektsbasis:

- i) 23-28 vektprosent på en tørrvektsbasis av DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i en syreaddisjonssaltform;
- ii) 40-45 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose (Avicel pH 102);
- iii) 20-25 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel laktose;
- iv) 1,5-2 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- v) 0,1-2 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat,

for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tabletteringspulver som er i stand til å bli direkte sammenpresset til en tablett; og

(b) sammenpresse formuleringen fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitortabletten i en enhetsdoseform.

Før kompresjonstrinnet (b) anvendes fortrinnsvis et siletrinn i formuleringen for grunnleggende fjerning av klumper.

I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse kapsler, omfattende de ovenfor beskrevne farmasøytiske sammensetninger, og fortrinnsvis hvori

- i) minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, mest foretrukket 90 % av partiklene omfattende DPP-IV-inhibitoren, fortrinnsvis LAF237, i fri form eller i en syreaddisjonssaltform i kapselen, har en partikkelstørrelsesfordeling på mellom 10 til 500 μm ,
- ii) vanninnholdet i tablettene er mindre enn 10 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH.

Mer foretrukket omfatter kapselen beskrevet ovenfor farmasøytiske sammensetninger, og fortrinnsvis hvori

- i) minst 60 %, fortrinnsvis 80 %, mest foretrukket 90 % av partiklene omfattende DPP-IV-inhibitoren, fortrinnsvis LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform, i kapselen har en partikkelstørrelsesfordeling på 10 til 250 μm ,
- ii) vanninnholdet i tablettene er mindre enn 10 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH.

15

Sluttproduktet fremstilles i form av tabletter, kapsler eller liknende ved anvendelse av konvensjonelle tabletteringsmaskineri eller liknende maskineri.

Mest foretrukket velges DPP-IV-inhibitoren for de heri beskrevne formuleringer, sammenpressete tabletter eller fremstillinger fra 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino}acetyl-2(S)-cyanopyrrolidindihydroklorid, (S)-1-[(3-hydroksy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidin, L-treoisoleucyltiazolidin, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isokinolinkarboksamid og 2-{[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl]oksy}acetamid og valgfritt i hvert tilfelle farmasøytiske salter derav.

Mest foretrukket er DPP-IV-inhibitoren 1-[3-hydroksy-adamant-1-ylamino]acetyl]pyrrolidin-2(S)-karbonitril (LAF237 eller vildagliptin).

I et ytterligere aspekt angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av de her beskrevne formuleringer, kapsler, tabletter, sammenpressete tabletter, direkte sammenpressete tabletter for behandling av tilstander, slik som ikke-insulinavhengig diabetes mellitus, artritt, fedme, allograft transplantasjon, kalsitonin-osteoporose, hjertefeil, svekket glukosemetabolisme, IGT (svekket glukosetoleranse), neurodegenerative sykdommer som Alzheimers og Parkinsons sykdom, modulasjonshyperlipidemi, moduleringsstilstander forbundet med hyperlipidemi eller for redusert VLDL, LDL og Lp(a)-nivåer, kardiovaskulære eller renale sykdommer, for eksempel diabetisk

kardiomyopati, venstre eller høyre ventrikulærhypertrofi, hypertrofisk medial arteriefortykning og/eller i store blodkar, mesentrial vaskulærhypertrofi, mesanglial hypertrofi, neurodegenerative og kognitive forstyrrelser, for å produsere en beroligende eller angstdempende virkning, for å svekke postkirurgiske katabolske endringer og reaksjoner på stress, for å redusere sykkelighet og dødelighet etter hjerteinfarkt, behandling av tilstander vedrørende de ovenfor beskrevne virkninger som kan formidles av GLP-1- og/eller GLP-2-nivåer.

I hvert tilfelle, særlig i kravene vedrørende forbindelsene er sluttproduktene i arbeidseksemplene, innholdet i sluttproduktene, de analytiske og målefremgangsmåtene (for eksempel USP-dokumenter), fremgangsmåtene for å oppnå riktig partikkelstørrelse, de farmasøytiske fremstillingene, hjelpestoffene og kravene herved inkorporert i den foreliggende søknad ved referanse til de heri nevnte publikasjoner eller patentsøknader.

Denne oppfinnelsen illustreres ytterligere ved de påfølgende eksempler:

Eksempel 1

For å fremstille en tablett på 25 mg størrelse (direkte sammenpresset tablett), fremstilles en satsstørrelse på 7 kg ved anvendelse av mengder i henhold til det følgende pr. enhet: 25 mg pr. enhet av forbindelsen 1-[3-hydroksy-adamant-1-ylamino)-acetyl]pyrrolidin-2(S)-karbonitril blandes med 35,1 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, 17,5 mg vannfri laktose og 1,6 mg natriumstivelsesglykolat. Ingrediensene forhåndsblendes i en kommersiell reaktor, så siles gjennom et 500 µm eller 850 µm filter. Blandingen blandes pånytt i reaktoren, og så tilsettes den nødvendige mengde magnesiumstearat for å oppnå 0,8 mg magnesiumstearat pr. 25 mg tablettstørrelse. Blanding i hvert trinn utføres ved omkring 150-450 rotasjoner for å sikre homogen blanding. Deretter ny blanding i reaktoren, og blandingen kan så tabletteres i en konvensjonell tabletteringsmaskin. Den individuelle tablettvekt for 25 mg tablett er 80 mg. Tabletter med 50 mg virkestoff veier 160 mg, og tabletter med 100 mg virkestoff veier 320 mg. Blandingen er et pulver som har en utmerket sammenpressingsevne for de ønskete tablettstørrelser.

Eksempel 2

Den samme fremgangsmåte som beskrevet ovenfor i eksempel 1, kan anvendes for fremstilling av den nedenfor beskrevne foretrukne 50 mg tablett (direkte sammenpresset).

Komponenter	Sammensetning pr. enhet (mg)	Mengde pr. sats (kg)
LAF 237 medikamentsubstans	50,00	65,0
Mikrokrystallinsk cellulose, pH 102 (Ph. Eur., NF)	95,68	124,38
Laktose, vannfri DT (USP, Ph. Eur.)	47,82	62,17
Natriumstivelsesglykolat (USP, Ph. Eur.)	4,00	5,2
Magnesiumstearat (Ph. Eur., NF)	2,50	3,25
Totalvekt pr. tablett eller pr. sats	200,0	260,0

5

Eksempel 3

Tablettene som fremstilles i henhold til beskrivelsen ovenfor, og eksemplene, kan testes på følgende måte.

10 **Tablett evalueringsfremgangsmåter**

1. Gjennomsnittlig tablettvekt. 20 tabletter veies på en analysevekt, og midlere tablettvekt beregnes.
2. Tablett bruddstyrke (kilo bond-kp). 5 tabletter testes individuelt ved bruk av en
15 Schleuniger "knusestyrketester", og den midlere bruddstyrke beregnes.
3. Sprøhet (% tap). 10 tabletter nøyaktig veid, underkastes 10 minutter sprøhetstest ved bruk av en Roche Friabilator. Tablettene avstøves og veies pånytt, og vekt tap pga. sprøhet beregnes som prosent av opprinnelig vekt.
4. Dispersjonsdesintegrasjonstid DT (test for tablettoppløsning definert i British
20 Pharmacopoeia, 1988, bind II, s. 895 - BP 1988). 6 tabletter testes i henhold til den ovenfor definerte BP-test (uten plater) for oppløsende tabletter. Denne testen anvender vann med temperatur på 19-21 °C.
5. Dispersjonskvalitet. I henhold til BP-overensstemmelse av dispersjonstest for oppløsende tabletter (BP 1988, bind II, s. 895), plasseres to tabletter i 100 ml vann
25 med 19-21 °C og oppløses.

Fremgangsmåter for evaluering av granuler

1. Tap ved tørking (LOD). Restfuktighetsinnhold i granuler (LOD) kan bestemmes ved 3-4 g prøver ved bruk av et Computrac fuktighetsanalysesett ved 90 °C, som
5 anvendes i henhold til produsentens instruksjoner.
2. Vekt Median Diameter (WMD). En granulatrøve på 10 gram siktes i 2 minutter ved passende impulser og impulsutslag i en Allen Bradley ultralydsiktemaskin i henhold til produsentens instruksjoner. Sikting av 300 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100
10 µm, 53 µm og 40 µm anvendes. WMD beregnes ut fra kumulativ prosentvis understørrelsesfordeling ved bruk av et dataprogram.

Eksempel 4

Forbedret produkthardførhet.

- 15 En foreløpig bedømmelse av sammenpressingsevne utføres i en Carver-presse ved bruk av ulike formuleringer, så vel som binærblandinger av LAF237 med forskjellige hjelpestoffer, for eksempel mikrokrySTALLINSK cellulose (Avicel pH102).

Data viste at oppfinnelsens kravsatte sammensetninger ved komprimering ved økende trykknivåer (kompresjonstrykk), viste en vesentlig nyttig økning i tablettstyrke. Særlig, for eksempel blanding av LAF237 og Avicel viste en vesentlig nyttig økning i tablettstyrke. Disse resultater viste, med henblikk på kompresjonsevne, at mikrokrySTALLINSK cellulose, for eksempel Avicel, vil være et foretrukket hjelpestoff i kombinasjon med LAF237. Med økende trykk (kompresjonstrykk) viste foreliggende
25 oppfinnelses formuleringer og selekterte områder som det kreves patent for, en vesentlig nyttig økning i tablettstryke.

En komprimeringsstudie (D. Becker, personlig kommunikasjon) ble utført ved en instrumentert Korsch enkelt stasjonærtrykk med trykksensorer og forskyvningssensorer
30 på både øvre og nedre stanseløkk.

En tydelig indikasjon fra disse data viste at LAF237-tabletter meget sannsynlig vil ha dårlig tablettthardhet/knusningsstyrke, om de ikke ble uttynnet ved anvendelse av tilstrekkelig fyllstoff med utmerket komprimeringsevne. Søkernes formuleringer og
35 selekterte områder som det kreves patent for, er spesielt tilpasset for å tilveiebringe den nødvendige komprimeringsevne. MikrokrySTALLINSK cellulose, for eksempel Avicel, er et godt valg som fyllstoff i denne resepten.

Eksempel 5: Sprøhet

5 Evaluering ble utført ved anvendelse av en Manesty Betapress ved seks forskjellige innstillinger: presshastighetsinnstilling med 66-90 rpm (63.000-86.000 TPH) og kraft på 7,5-15 kN. Prøvene brukte Flat-Faced Beveled-Edge (FFBE) bearbeiding på 9 mm diameter for 250 mg tabletter og 10 mm diameter for 310 mg tabletter (andre diametre ble anvendt avhengig av vekten av den testete tablett). Totale tablettvekter ble valgt slik at både 9 og 10 mm FFBE-tablettene hadde 100 mg LAF237 og identisk tabletttykkelse. Sprøhet, kompresjonsprofil, presshastighetsprofil og vektvariasjon er de målte resultater. Undersøkellesmodell og sprøhetsresultater oppnådd fra undersøkelsen ble 10 anvendt for å bestemme variablene (partikkelstørrelsesfordelingen i formuleringen, tablettvekt og -tykkelse, vanninnhold i tablett, osv.) som innvirket på hardhetsresultatet.

Eksempel 6: Mekanisk belastning (partikkelstørrelsesfordeling)

15 Materialet i det ønskete partikkelstørrelsesområdet kan fremstilles fra enhver form av vildagliptin, for eksempel amorf vildagliptin ved mekanisk belastning. Denne belastningen kan formidles ved støt, forskyvning eller kompresjon. I mest kommersielt tilgjengelig knuse/malingsutstyr opptrer en kombinasjon av disse prinsipper. Mekanisk knusing eller oppmaling anvendes fortrinnsvis for vildagliptin. Den mest foretrukne 20 mekaniske støteknusere kan utstyres med ulike typer av knusere, filtre, "liners" eller "pin plates". I søkernes fremgangsmåte anvendes fortrinnsvis en knuse/maleknusere med platestøtere og spalteåpning på 5 x 2,5 cm. Støtehastigheten bør være variabel mellom 20 og 100 m/s (som perifer hastighet) for tilpasning til enhver sats-til-sats-variasjon. I søkernes tilfelle ble det anvendt en perifer hastighet på omkring 40-50 m/s på knuseren.

P a t e n t k r a v

1.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 5 (a) 5-60 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssalt;
- (b) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortyner;
- (c) 0-20 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- 10 (d) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

2.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 15 (a) 20-40 vektprosent, fortrinnsvis 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform;
- (b) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortyner;
- (c) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt
- 20 oppløsningsmiddel; og eventuelt
- (d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

3.

Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- (a) 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform;
- (b) 62-78 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortyner;
- 30 (c) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og eventuelt
- (d) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

4.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 5 (a) 22-28 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform.

5.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 10 (a) 30-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og
(b) 58-72 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner.

6.

15 Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- i) én eller to fortynningsmidler valgt fra mikrokrySTALLinsk cellulose og laktose
ii) de to fortynningsmidlene mikrokrySTALLinsk cellulose og laktose,
iii) 25-70 vektprosent, fortrinnsvis 35-55 vektprosent på en tørrvektsbasis av en
20 farmasøytisk akseptabel mikrokrySTALLinsk cellulose, eller
iv) 25-70 vektprosent, fortrinnsvis 35-55 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrySTALLinsk cellulose og 5-40, fortrinnsvis 18-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av laktose.

25 7.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- (c) 1-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel, og/eller
30 (d) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

8.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- (a) 20-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor;
- 5 (b) 25-70 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- (c) 5-40 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat;
- 10 (e) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

9.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 15 (a) 25-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform;
- (b) 25-70 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- (c) 5-40 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- 20 (d) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat;
- (e) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

10.

25 Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- (a) 30-35 vektprosent, fortrinnsvis 30-32 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;
- (b) 35-50 vektprosent, fortrinnsvis 40-45 vektprosent på en tørrvektsbasis av en 30 farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- (c) 18-35 vektprosent, fortrinnsvis 20-25 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) 1-4 vektprosent, fortrinnsvis 1,5-2,5 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- 35 (e) 0,5-4 vektprosent, fortrinnsvis 0,1-2 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

11.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- (a) 20-35 vektprosent, fortrinnsvis 22-28 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-
5 IV-inhibitor, for eksempel LAF237;
- (b) 35-55 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- (c) 18-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) 1-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt
10 natriumstivelsesglykolat; og
- (e) 0,5-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

12.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d
15 at den omfatter:

- (a) fra omkring 22 til omkring 28 vektprosent is 24-26 vektprosent på en tørrvektsbasis av en DPP-IV-inhibitor eller en DPP-IV-inhibitor med formel (I);
- (b) fra omkring 45 til omkring 50 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose;
- 20 (c) fra omkring 20 til omkring 25 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt laktose;
- (d) fra omkring 1,5 til omkring 2,5 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- (e) fra omkring 0,1 til omkring 2 vektprosent på en tørrvektsbasis av
25 magnesiumstearat.

13.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at DPP-IV-inhibitoren er valgt fra 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-

- 30 yl)amino]etyl-amino}acetyl-2(*S*)-cyanopyrrolidindihydroklorid, (*S*)-1-[(3-hydroksy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidin, L-treoisoleucyltiaolidin, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isokinolinkarboksamid og 2-{[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl]oksy}acetamid og valgfritt i hvert tilfelle farmasøytiske salter derav.

35

14.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at DPP-IV-inhibitoren er 1-[3-hydroksy-adamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2(S)-karbonitril eller et farmasøytisk salt derav.

5

15.

Sammenpresset, farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset, farmasøytisk tablett, k a r a k t e r i s e r t v e d at dispersjonen inneholder partikler omfattende en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori minst 60 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mindre enn 250 µm.

10

16.

Sammenpresset, farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset, farmasøytisk tablett, k a r a k t e r i s e r t v e d at dispersjonen inneholder partikler omfattende en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori tabletttykkelse i forhold til tablettvekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg, fortrinnsvis på 0,01 til 0,03 mm/mg.

15

17.

Sammenpresset, farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset, farmasøytisk tablett, k a r a k t e r i s e r t v e d at dispersjonen inneholder partikler omfattende en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori:

20

i) minst 60 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mindre enn 250 µm, fortrinnsvis mellom 10 til 250 µm, og

ii) tabletttykkelse i forhold til tablettvekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg, fortrinnsvis på 0,01 til 0,03 mm/mg.

25

18.

Sammenpresset, farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset, farmasøytisk tablett, k a r a k t e r i s e r t v e d at dispersjonen inneholder partikler omfattende en DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori:

30

i) minst 60 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mindre enn 250 µm, fortrinnsvis mellom 10 og 250 µm,

ii) tablettens vanninnhold er mindre enn 10 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH, og

35

iii) tablettens tykkelse i forhold til tablettvekt er på 0,002 til 0,06 mm/mg.

19.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 18, k a r a k t e r i s e r t v e d at partikkelstørrelsesfordelingen i tablett er mellom 50 og 150 μm .

5

20.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 19, k a r a k t e r i s e r t v e d at tablettens vanninnhold er mindre enn 5 % etter 1 uke ved 25 °C og 60 % RH.

10

21.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 20, k a r a k t e r i s e r t v e d at tabletttykkelse i forhold til tablettvekt er på 0,01 til 0,03 mm/mg.

15

22.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 21, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst 60 %, eller minst 80 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablett er mellom 10 til 250 μm .

20

23.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 21, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst 25 %, eller minst 35 % av partikkelstørrelsesfordelingen i tablett er mellom 50 til 150 μm .

25

24.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at tablett omfatter en sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 14.

30

25.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 24, k a r a k t e r i s e r t v e d at

35

- i) 85 til 99,5 % av virkestoffet frigjøres mellom 0 til 10 minutter, og
- ii) 90 til 99,5 % av virkestoffet frigjøres mellom 10 og 15 minutter.

26.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 24, k a r a k t e r i s e r t v e d at partikkelstørrelsesfordelingen i de farmasøytiske hjelpestoffer i tablett er mellom 5 og
5 400 µm.

27.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 26, k a r a k t e r i s e r t v e d at DPP-IV-
10 inhibitoren er valgt fra 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino}acetyl-2(*S*)-cyanopyrrolidindihydroklorid, (*S*)-1-[(3-hydrokso-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidin, L-treoisoleucyltiazolidin, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isokinolinkarboksamid og 2-
15 {[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl]oksy}acetamid og valgfritt i hvert tilfelle farmasøytiske salter deriv.

28.

Sammenpresset farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 26, k a r a k t e r i s e r t v e d at DPP-IV-
20 inhibitoren er *N*-(substituert glycylo)-2-cyanopyrrolidin, 1-[3-hydrokso-adamant-1-ylamino)-acetyl]-pyrrolidin-2(*S*)-karbonitril eller et farmasøytisk salt deriv.

29.

Sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 28,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en direkte sammenpresset tablett.

30.

Fast doseringsform av sammensetningen ifølge ethvert av kravene 1 til 14.

30 31.

Fast doseringsform ifølge krav 30, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en tablett.

32.

35 Fast doseringsform ifølge krav 30, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en kapsel.

33.

Fast doseringsform av sammensetningen ifølge ethvert av kravene 1 til 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en sammenpresset tablett, fortrinnsvis en direkte sammenpresset tablett.

5

34.

Fremgangsmåte for fremstilling av en direkte sammenpresset tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 29 i enhetsdoseform, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

10 (a) blanding som en vektprosent på tørrvektsbasis:

i) 6-60 vektprosent på en tørrvektsbasis av DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237; og

ii) minst ett hjelpestoff valgt fra et fortynningsmiddel, et oppløsningsmiddel og et smørestoff,

15 for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tablettpulver som kan direkte sammenpresses til en tablett; og

(b) sammenpresse formuleringen som er fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitor-tablett i enhetsdoseform.

20 35.

Fremgangsmåte for fremstilling av en direkte sammenpresset tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 29, i enhetsdoseform, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) blanding som en vektprosent på tørrvektsbasis:

25 i) 25-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av DPP-IV-inhibitor, for eksempel LAF237;

ii) 40-95 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel fortynner;

iii) 0-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel; og

30 iv) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel,

for å danne en DPP-IV-inhibitorformulering i form av et tabletteringspulver som er i stand til å bli direkte sammenpresset til en tablett; og

35 (b) sammenpresse formuleringen fremstilt under trinn (a) for å danne den sammenpressete DPP-IV-inhibitor-tabletten i enhetsdoseform.

36.

Fremgangsmåte ifølge krav 35, k a r a k t e r i s e r t v e d at den blandete formulering omfatter:

- 5 i) 20-35 vektprosent eller fortrinnsvis 25-30 vektprosent på en tørrvektsbasis av DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 i fri form eller i en syreaddisjonssaltform;
- ii) 25-70 vektprosent eller fortrinnsvis 35-50 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel mikrokrystallinsk cellulose, slik som Avicel pH 102;
- iii) 5-40 vektprosent eller fortrinnsvis 18-35 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabel laktose;
- 10 iv) 0-10 vektprosent eller fortrinnsvis 1-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og
- v) 0,25-6 vektprosent eller fortrinnsvis 0,5-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av et akseptabelt magnesiumstearat

15 37.

Fremgangsmåte ifølge krav 34, k a r a k t e r i s e r t v e d at den blandete sammensetning anvendt i trinn (a) er valgt fra sammensetningene i kravene 1 til 14.

38.

- 20 Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 34 til 37, k a r a k t e r i s e r t v e d at DPP-IV-inhibitoren er valgt fra 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl) amino]etyl amino} acetyl-2 (*S*)-cyanopyrrolidindihydroklorid, (*S*)-1-[(3-hydroksy-1-adamantyl) amino] acetyl-2-cyanopyrrolidin, L-treoisoleucyltiazolidin, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-
- 25 isokinolinkarboksamid og 2-{[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl]oksy} acetamid, og i hvert tilfelle eventuelle farmasøytiske salter derav.

39.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 34 til 37,

- 30 k a r a k t e r i s e r t v e d at DPP-IV-inhibitoren er 1-[3-hydroksy-adamant-1-yl amino] acetyl] pyrrolidin-2(*S*)-karbonitril eller farmasøytiske salter derav.

40.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform,

(b) et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel,

5 hvori i enhetsdoseformen er vekten av DPP-IV-inhibitor, fortrinnsvis LAF237 på en tørrvektsbasis til tablettvekt med fortynningsforhold 0,5 til 0,25, fortrinnsvis 0,4 til 0,28.

41.

Sammensetning ifølge krav 40, k a r a k t e r i s e r t v e d at

10 fortynningsmiddelet er valgt fra en mikrokrystallinsk cellulose og laktose.

42.

Sammensetning ifølge krav 40 eller krav 41, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst ett fortynningsmiddel er en mikrokrystallinsk cellulose, og hvori

15 enhetsdoseformen, vekten av DPP-IV-inhibitor på en tørrvektsbasis i forhold til tablettvekt av mikrokrystallinsk cellulose er 2 til 0,333, fortrinnsvis 1 til 0,333, mest foretrukket 0,7 til 0,333.

43.

20 Sammensetning ifølge krav 42 eller krav 43, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter laktose som fortynningsmiddel i tillegg til en mikrokrystallinsk cellulose.

44.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 40 til 43, k a r a k t e r i s e r t

25 v e d at DPP-IV-inhibitoren er valgt fra 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino}acetyl-2 (*S*)-cyanopyrrolidindihydroklorid, (*S*)-1-[(3-hydroksey-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidin, L-treoisoleucyltiazolidin, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isokinolinkarboksamid og 2-{[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl]oksy}acetamid, og i hvert tilfelle eventuelle farmasøytiske salter derav.

45.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 40 til 43, k a r a k t e r i s e r t

35 v e d at DPP-IV-inhibitoren er 1-[3-hydroksey-adamant-1-ylamino]acetyl]pyrrolidin-2(*S*)-karbonitril eller farmasøytiske salter derav.

46.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 33 eller 40 til 45,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter mellom 20 og 120 mg,

fortrinnsvis mellom 25 og 100 mg av 1-[3-hydroksey-adamant-1-

5 ylamino)acetyl]pyrrolidin-2(S)-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

47.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 40 til 46, k a r a k t e r i s e r t

10 v e d at den videre omfatter:

c) 0-20 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel;

d) 0,1-10 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

15

48.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 40 til 47, k a r a k t e r i s e r t

v e d at den videre omfatter:

c) 1-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt oppløsningsmiddel;

20

d) 0,25-6 vektprosent på en tørrvektsbasis av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel.

49.

25 Sammensetning ifølge ethvert av kravene 40 til 48, k a r a k t e r i s e r t

v e d at den videre omfatter:

c) 1-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av en farmasøytisk akseptabelt natriumstivelsesglykolat; og

d) 0,5-4 vektprosent på en tørrvektsbasis av magnesiumstearat.

30

50.

Sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge ethvert av kravene 15 til 29,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en sammensetning av kravene 40 til 49.

35

52.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 40 til 48, k a r a k t e r i s e r t v e d at ved at den er en tablett.

5 53.

Sammensetning ifølge ethvert av kravene 40 til 48, k a r a k t e r i s e r t v e d at ved at den er en kapsel.

54.

10 Sammenpresset farmasøytisk tablett, k a r a k t e r i s e r t v e d at den fortrinnsvis er en direkte sammenpresset tablett, omfattende en DPP-IV-inhibitor i fri form eller i syreaddisjonssaltform.

55.

15 Sammenpresset farmasøytisk tablett ifølge krav 54, k a r a k t e r i s e r t v e d at DPP-IV-inhibitoren er valgt fra 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino}acetyl-2 (*S*)-cyanopyrrolidindihydroklorid, (*S*)-1-[(3-hydrokso-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidin, L-treoisoleucyltiaolidin, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-
20 isokinolinkarboksamid og 2-{[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isokinolyl]oksy}acetamid, og i hvert tilfelle eventuelle farmasøytiske salter derav.