

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613499-8 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2006
(43) Data da Publicação: 11/01/2011
(RPI 2088)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/40
A61K 9/22
A61K 9/24

(54) Título: **FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDO FARMACÊUTICO DE 1[(3-HIDRÓXI-ADAMANT-1-ILAMINO)- ACETIL]- PIRROLIDINO-2 (S)- CARBONITRILA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA, COMPRIMIDO EM MULTICAMADA, COMPRIMIDO FARMACÊUTICO E CÁPSULA CONTENDO A MESMA, PROCESSO DE PRODUÇÃO DA MESMA, SEU USO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDO BEM COMO FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 10/06/2005 US 60/689,719,
14/06/2005 US 60/690,309

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Abu T. M. Serajuddin, JAY PARTHIBAN
LAKSHMAN, James Kowalski, James Kowalski, Yatindra Joshi

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022416 de 08/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/135723 de 21/12/2006

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDO FARMACÊUTICO DE 1[(3-HIDRÓXI-ADAMANT-1-ILAMINO)ACETIL]PIRROLIDINO-2(S)-CARBONITRILA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA, COMPRIMIDO EM MULTICAMADA, COMPRIMIDO FARMACÊUTICO E CAPSULA CONTENDO A MESMA, PROCESSO DE PRODUÇÃO DA MESMA SEU USO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDO BEM COMO FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA. A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem: (a) um composto como um ingrediente ativo, onde o composto tem uma fórmula: onde R é adamantila substituída e n é um número inteiro de a partir de 0 a 3 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; (b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%; (c) uma celulose microcristalina; e (d) um estearato de magnésio.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDO FARMACÊUTICO DE 1[(3-HIDRÓXI-ADAMANT-1-ILAMINO)-ACETIL]-PIRROLIDINO-2(S)-CARBONITRILA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA, COMPRIMIDO EM MULTICAMADA, 5 COMPRIMIDO FARMACÊUTICO E CÁPSULA CONTENDO A MESMA, PROCESSO DE PRODUÇÃO DA MESMA, SEU USO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDO BEM COMO FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA".

Antecedentes da Invenção

10 A presente invenção refere-se a uma preparação de liberação sustentada contendo um inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) útil para prevenção ou tratamento de diabetes mellitus, diabetes mellitus não-insulina dependente, obesidade, artrite, osteoporose e outras doenças.

DDP-IV é um fármaco útil para tratamento de diabetes mellitus, 15 diabetes mellitus não-insulina dependente, obesidade, artrite, osteoporose e outras doenças porque ele inibe inativação de peptídeo I do tipo glucagons (GLP-I) em plasma sanguíneo e aumenta sua ação de increção (WO 02/062.764, WO 01/55105, WO 02/02560).

No entanto, conforme descrito em detalhes abaixo, houve alguns 20 casos onde inibição forte da atividade de DPP-IV em um corpo vivo não era sempre preferida.

Por exemplo, foi relatado que o inibidor de DPP-IV aumenta a ação de vasodilatação pela substância O e que a atividade de DPP-IV era elevada quando tratando rinosinusite crônica porque havia uma relação 25 inversa entre atividade de DPP-IV de mucosa nasal de um paciente com rinosinusite crônica e densidade de células inflamatórias na mucosa nasal (por exemplo, *FASEB J.*, 2002, 16:1132-1134). Deste modo, é considerado indesejável inibir fortemente a atividade de DPP-IV em um paciente com inflamação crônica complicada pelo diabetes porque resulta em 30 agravamento de inflamação. Foi relatado que atividade de DPP-IV seletiva é importante para homeostase de glicose uma vez que GLP-I (9-36) amida, um metabólito de GLP-I com DPP-IV, reduz o nível de glicose no sangue

(*Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002, 282:E873-E879).

Ainda foi relatado que no tratamento de um paciente com Hepatite do tipo C usando interferon- α , severidade de depressão e ansiedade se relacionava com a diminuição de atividade de DPP-IV no soro
5 (por exemplo, *Mol. Psychiatry*, 2001, 6:475-480).

Em vista das circunstâncias atuais que há alguns casos onde inibição forte de atividade de DPP-IV *in vivo* não é sempre preferível para o corpo humano, os presentes inventores consideraram desenvolver uma preparação que pudesse inibir apropriadamente a atividade de DPP-IV e
10 também oferecesse conveniência ou obediência excelente.

Os presentes inventores revelam uma formulação de 1-[(3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila de liberação modificada/sustentada (também conhecida como LAF237 ou Vildagliptin (INN)) para esses propósitos. O desenvolvimento de uma formulação de
15 liberação modificada/sustentada (MR) compreendendo vildagliptin é necessária para melhorar a qualidade do tratamento ou dos pacientes tratados. Vildagliptin é um inibidor de dipeptidilpeptidase IV, oralmente ativo, indicado para melhora de controle glicêmico em diabetes tipo II.

LAF237 é especificamente revelada no Exemplo 1 do WO
20 00/34241. LAF237 pode ser formulada conforme descrito no WO 00/34241 ou no Pedido de Patente Internacional N° EP2005/000400 (número do pedido).

Uma vez que vildagliptin é sensível à umidade, uma das principais ênfases durante a Formulação de Mercado (MF) foi estabilidade
25 do produto. Hidrólise é o principal curso de degradação para vildagliptin. A estabilidade de vildagliptin é conhecida ser afetada pelo teor de umidade inicial do comprimido, excipientes com umidade intrínseca alta e a quantidade de excipientes presentes no comprimido (% de substância de enchimento de fármaco). A formulação de vildagliptin validada atual é um
30 comprimido de DC (compressão direta) com uma substância de enchimento de fármaco de 25%.

Considerando a sensibilidade à água de vildagliptin,

desenvolvimento de Forma de serviço clínico (*Clinical service form*) (SCF) e Formulação de Mercado (*Market Formulation*) (MF) foi planejado para focar em técnicas que não necessitassem do uso de água, tal como compressão direta.

5 Vildagliptin é classificada como Categoria II, então, quaisquer práticas de manuseamento especiais são requeridas.

A substância de fármaco (DS) de vildagliptin é sensível à umidade. Embalagem bastante impermeável é necessária. Dados de reteste atuais são 30 meses com armazenamento a 25° C.

10 É bem conhecido que adesão de paciente a um regime de fármaco indiretamente se relaciona com a frequência de dosagem, isto é, adesão maior é vista com um regime de dosagem de uma vez por dia (OD) comparado com um regime de dosagem de duas vezes por dia (BID). A maioria dos dados atualmente disponíveis para vildagliptin é derivada de
15 estudos baseados na formulação de liberação imediata (IR) de vildagliptin dada BID.

Substituição da dose BID IR de 50 mg com uma dose de liberação modificada OD vai prover o benefício duplo de conveniência de dosagem para o paciente e um produto OD inovador para tratamento de
20 pacientes.

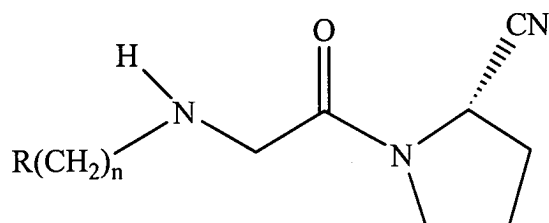
A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico, capaz de ser comprimida, de preferência diretamente comprimida, em um comprimido tendo uma dureza/friabilidade adequada, um tempo de desintegração aceitável, baixa sensibilidade à umidade,
25 estabilidade aperfeiçoada, um padrão de dissolução aceitável e perfil farmacocinético aperfeiçoado em pacientes tratados. A formulação de comprimido farmacêutico pode ser também usada em, por exemplo, uma cápsula, comprimido, comprimido prensado, comprimidos de compressão direta, grânulo.

30 **Sumário da Invenção**

A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo,

por comprimido, os ingredientes que seguem:

- (a) um composto como um ingrediente ativo, onde o composto tem uma fórmula:



em que R é adamantila substituída e n é um inteiro de 0 a 3; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

- (b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%;
- (c) uma celulose microcristalina; e
- 10 (d) um estearato de magnésio.

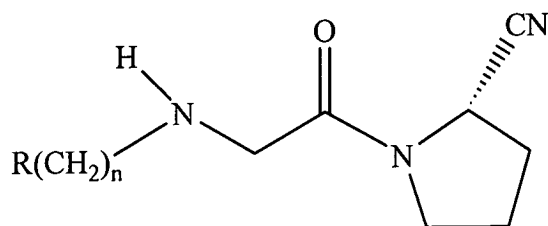
A presente invenção também provê uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo por comprimido de 400 mg os ingredientes que seguem:

- (a) vildagliptin ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em uma
- 15 quantidade de cerca de 100 mg;
- (b) uma hidroxipropil metilcelulose em uma quantidade de cerca de 160 mg, onde a hidroxipropil metilcelulose tem uma viscosidade aparente de 80.00 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.00 cP) quando presente em uma solução a 1%;
- 20 (c) uma celulose microcristalina em uma quantidade de 120 mg;
- (d) uma lactose em uma quantidade de cerca de 16 mg; e
- (e) um estearato de magnésio em uma quantidade de 4 mg.

A presente invenção também provê uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo,

25 por comprimido, os ingredientes que seguem:

- (a) um composto como um ingrediente ativo, onde o composto tem a fórmula:



onde R é adamantila substituída e n é um nº inteiro de 0 a 3; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e

- (b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1. Fluxo de Processo. Esta Figura mostra o processo de fabricação selecionado.

Figura 2. Perfil de Dissolução para Liberação Rápida e Lenta.

Figura 3. Perfil de compressão de comprimido de 100 mg de vildagliptin MR para formulação CSF contendo HPMC a 40%.

Figura 4. Friabilidade de comprimido de 100 mg de vildagliptin MR para formulação CSF contendo HPMC a 40%.

Figura 5. Efeito de compactação com rolo e tempo de contato, HPMC a 30%, comprimido de 100 mg. HPMC a 30% foi avaliada melhorar o perfil de compressão. O efeito do tempo de contato do comprimido foi simultaneamente avaliado em velocidades de a partir de 40 a 80 rpm.

Figura 6. Efeito de compactação com rolo sobre dureza de comprimido de 100 mg. Um Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) foi avaliado com a mistura de pó intermediária sem a adição de estearato de magnésio, em forças de compactação elevadas.

Figura 7. Efeito de compactação com rolo sobre dureza de comprimido de 150 mg. Um Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) foi avaliado com a mistura de pó intermediária sem a adição de estearato de magnésio, em forças de compactação elevadas.

Figura 8. Efeito de compactação com rolo sobre o perfil de dissolução de MR de 100 mg. O efeito de compactação com rolo sobre o perfil de dissolução foi estudado com HPMC a 40% K100M e comparado

com o perfil de dissolução da batelada clínica.

Figura 9. Efeito de compactação com rolo sobre o perfil de dissolução de MR de 150 mg. O efeito de compactação com rolo sobre o perfil de dissolução foi estudado com HPMC a 40% K100M e comparado com o perfil de dissolução da batelada clínica.

Figura 10. Efeito de compactação com rolo sobre a dureza de vildagliptin de 100 mg usando um compactador de rolo Bepex. O efeito de forças de compactação elevadas foi estudado.

Figura 11. Efeito de compactação com rolo sobre comprimidos de 150 mg de vildagliptin usando compactador de rolo Bepex. O efeito de forças de compactação elevadas foi estudado.

Figura 12. Efeito de compactação com rolo sobre comprimido de 100 mg. O efeito de compactador com rolo Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) em forças de compactação de 4,37 a 87,5 KN (50 a 10.000 lb/pol) em uma mistura em pó contendo HPMC a 40%.

Figura 13. Efeito de compactação com rolo sobre comprimido de 150 mg. O efeito de compactador com rolo Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) em forças de compactação de 4,37 a 87,5 KN (50 a 10.000 lb/pol) em uma mistura em pó contendo HPMC a 40%.

Figura 14. Efeito de compactação com rolo sobre a friabilidade de comprimido de 100 mg. Forças de compactação com rolo maiores do que ou 43,75 KN (5 lb/inch) produziram comprimidos com um perfil de compressão pior do que a CSF sem compactação com rolo ou pré-compressão.

Figura 15. Efeito de compactação com rolo sobre a concentração de HPMC e tempo de contato com comprimido de 100 mg.

Figura 16. Efeito de compactação com rolo sobre a concentração de HPMC e tempo de contato com comprimido de 150 mg.

Figura 17. Perfil de dissolução para comprimido de 100 mg.

Figura 18. Perfil de dissolução para comprimido de 150 mg.

Figura 19. Efeito de compactação com rolo sobre análise de peneira.

Figura 20. Efeito de compactação com rolo sobre análise de peneira.

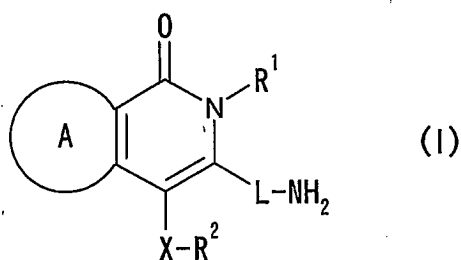
Descrição Detalhada da Invenção

Termos

- 5 "Inibidor de DPP-IV" significa um composto que inibe a atividade enzimática de DPP-IV [Classificação pela IUBMB; EC3.4.14.5]. O composto pode ser ou peptidila ou não-peptidila. Contanto que o inibidor de DPP-IV retenha sua atividade inibidora, a forma pode ser diferente antes e após administração ao corpo vivo. A saber, o inibidor de DPP-IV pode ser
- 10 "metabólitos ativos" que têm atividade inibidora de DPP-IV após sofrerem mudanças estruturais através de metabolismo no corpo vivo. Ainda, o inibidor de DPP-IV pode ser um "pró-fármaco" que é mudado para uma forma ativa através de reações com enzimas, ácidos do estômago, etc. sob condições fisiológicas *in vivo*. Ainda, a atividade inibidora de DPP-IV pode
- 15 ser confirmada utilizando, por exemplo, o método de Raymons e outros (*Diabetics*, 1998, 47:1253-1258).

Exemplos específicos do inibidor de DPP-IV incluem

(1) Um composto da fórmula:



- (em que o anel A é um anel aromático de 5 a 10 membros que pode ser substituído; R¹ e R² são, cada um, um grupo hidrocarbono que pode ser
- 20 igual ou diferente e pode ser substituído ou um grupo heterocíclico que pode ser substituído; X é uma ligação, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- ou -NR³- (R³ é um átomo de hidrogênio ou grupo hidrocarbono que pode ser substituído); e L é um grupo hidrocarbono divalente) descrito no WO 02/062764.

- 25 O composto representado pela fórmula (I) pode ser uma substância anidra ou aquosa, bem como um pró-fármaco.

Exemplos adequados do composto representado pela fórmula (I)

incluem os compostos que seguem:

Composto I-a

Um composto onde o anel A é um anel benzeno que pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados de:

- 5 1) um grupo ciano;
- 2) um grupo C_{1-10} alquila (de preferência, etila) ou um grupo C_{2-10} alquenila (de preferência, etenila) que pode ser substituído com um grupo carbamoíla ou um grupo carboxila, respectivamente;
- 3) um grupo hidroxila que pode ser substituído (de preferência, um grupo
- 10 C_{1-10} alcóxi (de preferência, metóxi, isopropóxi) que pode ter 1 a 3 substituintes selecionados de um grupo carbamoíla, um grupo carboxila e um grupo C_{2-5} alcóxicarbonila (de preferência metoxicarbonila); um grupo hidroxila; um grupo C_{7-13} aralquilóxi (de preferência, benzilóxi) (com mais preferência carbamoilmetóxi);
- 15 4) um grupo acila (de preferência, um grupo C_{1-6} alquil-carbonila (de preferência acetila), carbamoíla, mono- ou di- $(C_{1-6}$ alquila que pode ter 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de hidrogênio e uma C_{1-6} alcóxi-carbonil)-carbamoíla (de preferência, metilcarbamoíla, etilcarbamoíla, propilcarbamoíla, dimetilcarbamoíla, trifluoretilcarbamoíla, etoxicarbonilmetil-
- 20 carbamoíla, etc), C_{3-10} cicloalquil-carbamoíla (de preferência, ciclopropilcarbamoíla), C_{7-13} aralquil-carbamoíla (de preferência, benzilcarbamoíla), uma heterociclo-carbonila contendo nitrogênio que pode ser substituída com hidroxila (de preferência, pirrolidinilcarbonila, piperidinocarbonila), C_{1-6} alquilsulfonila (de preferência, metilsulfonila), uma
- 25 C_{1-6} alquilsulfinila (de preferência, metilsulfinila), carboxila, C_{1-6} alcóxi-carbonila (de preferência, metoxicarbonila) e tiocarbamoíla);
- 5) um grupo amino que pode ser substituído (de preferência, carbamoilamino);
- 6) um grupo tiol (de preferência, um grupo C_{1-10} alquiltio que pode ser
- 30 substituído com um grupo carbamoíla (de preferência, metiltio);
- 7) um grupo heterocíclico que pode ser substituído (um grupo heterocíclico aromático (de preferência furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila,

tetrazolila, piridila, pirrolila, triazolila)) ou um grupo heterocíclico não-aromático (de preferência, dioxoisindol, 5-oxooxadiazol-3-ila, 5-oxotiaziazol-3-ila), respectivamente, que pode ter 1 ou 2 substituintes de preferência selecionados de um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com 1 a 3 átomos de halogênio (de preferência, metila, trifluormetila), um grupo carboxila, um grupo C₂₋₇ alcóxi carbonila (de preferência, etoxycarbonila), um grupo ciano, um grupo carbamoila, um grupo amino, um grupo mono- ou di-C₂₋₁₀ alcanoilamino (por exemplo, acetilamino isopentanoilamino), um grupo C₁₋₁₀ alcóxi-carbonil amino (por exemplo, metoxycarbonilamino), um grupo carbamoilamino, um grupo mono- ou di-C₁₋₁₀ alquil-carbamoilamino (por exemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), um grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilamino (por exemplo, benzoilamino), um grupo C₃₋₁₀ cicloalquil-carbonilamino, um grupo C₇₋₁₃ aralquilóxi-carbonilamino, dimetilsulfonilamino, um grupo mono- ou di-C₁₋₁₀ alquil sulfonil amino (por exemplo, metil sulfonil amino, dimetil sulfonilamino), um grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilamino e um grupo C₁₋₆ alcóxi-carbonilamino (por exemplo, metoxycarbamoilamino);

8) um anel benzeno, que pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados de grupos amidino; R¹ é um grupo C₄₋₁₀ alquila (de preferência, isobutila, neopentila) ou um grupo C₄₋₁₀ cicloalquila (de preferência, ciclopropilmetila);

R² é um grupo C₆₋₁₄ arila (de preferência fenila) que pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados de um átomo de halogênio (de preferência, flúor, cloro) e C₁₋₆ alquila (de preferência metila); X é uma ligação; e L é C₁₋₁₀ alquilenos (de preferência, -CH₂-).

Composto I-b

Um composto onde o anel A é um anel benzeno que pode ter 1 ou 2 substituintes selecionados de:

- 1) um grupo C₁₋₁₀ alquila (de preferência, etila) ou um grupo C₂₋₁₀ alquenila (de preferência, etenila) que pode ser substituído com um grupo C₂₋₈ alcoxicarbonila (de preferência, etoxycarbonila) ou um grupo carbamoila, respectivamente;
- 2) um grupo hidroxila que pode ser substituído (de preferência, um grupo C₁₋₁₀ alcóxi (de preferência, metóxi) que pode ser substituído com um grupo

carbamoíla; com mais preferência, carbamoilmetóxi;

3) um grupo acila (de preferência, carbamoíla, tiocarbamoíla, carboxila);

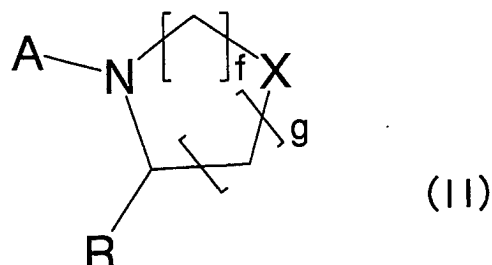
4) um grupo heterocíclico que pode ser substituído (um grupo heterocíclico aromático (de preferência, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila,

- 5 tetrazolila, piridila, pirrolila, triazolila) ou um grupo heterocíclico não-aromático (de preferência, 5-oxooxadiazol-3-ila), que pode ter 1 ou 2 substituintes de preferência selecionados de um grupo C₁₋₆ alquila (de preferência, metila), um grupo carboxila, um grupo C₂₋₈ alcóxicarbonila (de preferência, etoxicarbonila), um grupo ciano, um grupo carbamoíla, um
- 10 grupo amino, um grupo mono- ou di-C₂₋₁₀ alcanoilamino (por exemplo, acetilamino, isopentanoilamino), grupo C₁₋₁₀ alcóxi-carbonilamino (por exemplo, metoxicarbonilamino), um grupo carbamoilamino, um grupo mono- ou di-C₁₋₁₀ alquil-carbamoilamino (por exemplo, grupo metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), um grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilamino (por exemplo,
- 15 benzoilamino), um grupo C₃₋₁₀ cicloalquil-carbonilamino (por exemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilamino e um grupo C₁₋₆ alcóxi-carbamoilamino (por exemplo, metoxicarbamoilamino); R¹ é um grupo C₄₋₁₀ alquila (de preferência, isobutila, neopentila) ou um grupo C₄₋₁₀ cicloalquilalquila (de preferência, ciclopropilmetila); R² é um grupo C₁₋₁₀
- 20 alquila (de preferência, butila) que pode ser substituído com 1 a 3 átomos de halogênio; X é -O-; e L é C₁₋₁₀ alquilenos (de preferência, -CH₃-).

- Dentre os compostos representados pela fórmula I estão de preferência, especialmente, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano(S)-pirrolidona; 1-[(3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-
- 25 carbonitrila; 2-[3-(aminometil)-4-butóxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil[1,3]-tiazol-4-carbonitrila; ácido 2-[3-(aminometil)-4-butóxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxílico; 2-[3-(aminometil)-4-butóxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida; 2-[3-(aminometil)-4-butóxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-diidro-6-
- 30 isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etila; (E) 3-[3-(aminometil)-4-butóxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]-2-propenamida; (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]-2-propenamida; 3-

(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinocarboxamida; 2-
 {[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]óxi}octamida.

(2) Um composto representado pela fórmula



(em que f é 1 ou 2; g é 0, 1 ou 2; X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$
 5 ou $-\text{NR}_3$ (R^3 é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila); R é um
 átomo de hidrogênio, um grupo ciano, $-\text{CHO}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{R}^3)$, $\text{CC}-\text{R}^4$ ou
 $\text{CH}=\text{N}-\text{R}^5$ (R^4 é um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo C_{1-6}
 alquila, grupo ciano, grupo nitro, $-\text{OR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ou $-\text{COR}^3$ (R^3 tem o mesmo
 significado que acima mencionado); R^5 é um grupo fenila, grupo hidroxila, -
 10 OR^3 , $-\text{OCOR}^3$ ou grupo benzilóxi (R^3 tem o mesmo significado que acima
 mencionado); e A significa um resíduo de aminoácido que pode ser
 substituído) descrito no WO 95/15309, etc.

Na fórmula, o grupo C_{1-6} alquila indicado por R^3 inclui, por
 exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, t-butyla,
 15 pentila, isopentila, neopentila, 1-etilpropila, hexila, isoexila, 1,1-dimetila, 2,2-
 dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 2-etilbutila e similar.

O resíduo de aminoácido em "resíduo de aminoácido que pode
 ser substituído" indicado por A inclui um grupo onde OH de um grupo
 carboxila constituindo α - ou β -aminoácidos foi removido desses
 20 aminoácidos.

Aqui α -aminoácidos incluem, por exemplo, alanina, arginina,
 asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutâmico, glicina, histidina,
 isoleucina, leucina, licina, metionina, fenilalanina, prolina, sertina, treonina,
 triptofano, tirosina, valina, citrulina, ornitina, homocisteína e similar.

25 β -Aminoácidos incluem, por exemplo, β -alanina, ácido β -
 aminociclopropanóico, ácido β -aminociclobutanóico, ácido β -
 aminociclopentanóico, ácido β -aminociclohexanóico, ácido β -

aminocicloheptanóico, ácido β -aminociclooctanóico. Os ácidos β -amino podem ter ligações insaturadas em uma cadeia carbono constituindo os aminoácidos.

Os α - e β -aminoácidos conforme acima descrito podem ser qualquer uma das formas D-, L- e DL-, de preferência no tipo natural da forma L.

O dito resíduo de aminoácido pode ter 1 ou 2 substituintes em um grupo amino constituindo o aminoácido ou na cadeia lateral do aminoácido.

O dito "grupo substituído no grupo amino" inclui de preferência um grupo hidrocarbono que pode ser substituído em um grupo piperidinila que pode ser substituído.

Um grupo hidrocarbono no "grupo hidrocarbono que pode ser substituído" inclui, por exemplo, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{3-12} cicloalquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{3-12} cicloalquenila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{4-12} cicloalcadienila, um grupo C_{6-14} arila (de preferência, grupo fenila), um grupo C_{7-15} alcarila (de preferência, grupo benzila, fenetila), um grupo adamantila, um grupo biciclo [2,2,1], um grupo biciclo [3,1,1]heptila e similar.

O grupo hidrocarbono pode ter 1 a 3 substituintes nas posições substituíveis, e tais substituições incluem, por exemplo, um átomo de halogênio (de preferência, flúor, cloro); um grupo ciano; um grupo hidroxila que pode ser substituído com um grupo acila; um grupo hidroximetila; um grupo C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído com 1 a 3 átomos de halogênio (de preferência flúor); e um grupo amino que pode ser mono- ou dissustituído com um grupo C_{6-14} arila que pode ser substituído ou um grupo heterocíclico que pode ser substituído.

Aqui, um grupo acila no "grupo hidroxila que pode ser substituído com um grupo acila" inclui, por exemplo, o exemplificado como um substituinte no anel A no dito composto I-a.

Um grupo C_{6-14} arila no "grupo C_{6-14} arila que pode ser substituído" inclui, por exemplo, um grupo fenila ou um grupo naftila.

Um grupo heterocíclico no "grupo heterocíclico que pode ser substituído" inclui, por exemplo, um grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo pirazinila, um grupo quinolinila, um grupo isoquinolila, um grupo quinoxalila e similar.

- 5 O grupo C₆₋₁₄ arila e grupo heterocíclico podem ter 1 a 3 substituintes nas posições substituíveis e tais substituintes incluem, por exemplo, um átomo de halogênio (de preferência, flúor, cloro, bromo); um grupo ciano; um grupo nitro; um grupo C₁₋₆ alquila; um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com 1 a 3 átomos de halogênio (de preferência flúor);
- 10 um grupo carboxila; um grupo carbamoíla; um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila (de preferência, grupo metanossulfonila); um grupo aminossulfonila que pode ser mono- ou dissustituído com grupo C₁₋₆ alquila (de preferência grupo dimetilaminossulfonila).

- Especialmente preferido para um substituinte no dito "grupo
- 15 hidrocarbono que pode ser substituído" é um grupo 5-nitro-2-piridilamino, grupo 5-ciano-2-piridilamino, grupo 2-piridilamino, grupo 2-pirazilamino e similar.

- Um substituinte no dito "grupo piperidinila que pode ser substituído" inclui, por exemplo, um grupo C₁₋₆ alquila; um grupo
- 20 hidroximetila; um grupo "C₆₋₁₄ arila que pode ser substituído" e um "grupo heterocíclico que pode ser substituído" exemplificados no dito "grupo amino que pode ser mono- ou dissustituído com grupo C₆₋₁₄ arila que pode ser substituído ou o grupo heterocíclico que pode ser substituído". O número de substituintes é, por exemplo, 1 a 3.

- 25 O dito "substituinte na dita cadeia lateral de um aminoácido" inclui, por exemplo, um grupo hidrocarbono que pode ser substituído, um grupo hidroxila, um grupo C₁₋₁₀ alcóxi que pode ser substituído com 1 a 3 átomos de halogênio (de preferência flúor), um grupo acila, um grupo amino que pode ser substituído e similar.

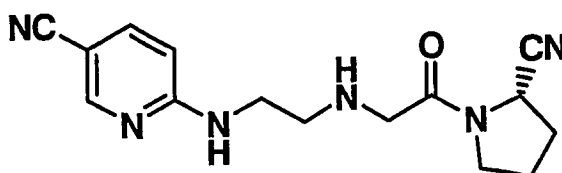
- 30 Aqui, um hidrocarbono no dito "grupo hidrocarbono que pode ser substituído" inclui, por exemplo, um grupo C₁₋₁₀ alquila, um grupo C₃₋₁₂ cicloalquila, um grupo C₂₋₁₀ alquenila, um grupo C₃₋₁₂ cicloalquenila e similar.

O grupo hidrocarbono pode ter 1 a 3 substituintes nas posições substituíveis, e tais substituintes incluem, por exemplo, um grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquil-carbonilamino (de preferência, grupo acetilamino), um grupo hidroxila, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo heterocíclico (de preferência, grupo piridila) e similar.

O dito "grupo acila" é de preferência um grupo heterocíclico-carbonila contendo nitrogênio que pode ser substituído. O "heterocíclico contendo nitrogênio que pode ser substituído" inclui heterociclos contendo nitrogênio (de preferência, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, etc.) que podem ter 1 a 3 substituintes selecionados de, por exemplo, um átomo de halogênio (de preferência, flúor, cloro, bromo), um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo C₁₋₆ alquila (por exemplo, grupo trifluormetila) que pode ser substituído com 1 a 3 átomos de halogênio (de preferência flúor, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo amino que pode ser mono- ou dissustituído com grupo C₁₋₆ alquila, um grupo hidroxila, um grupo carbóxi e um grupo C₁₋₆ alquil-oxicarbonila.

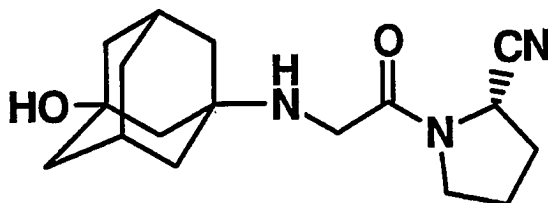
Um substituinte no dito "grupo amino que pode ser substituído" inclui um grupo C₁₋₆ alquila, etc. que pode ter 1 a 3 substituintes selecionados de, por exemplo, um grupo carboxila, um grupo carbamoila, um grupo C₁₋₆ alquil-oxicarbonila e um grupo heterocíclico contendo nitrogênio (de preferência, piridila). Esses substituintes podem ser acoplados com um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo amino e similar que está na cadeia lateral de um aminoácido.

Um exemplo adequado do composto representado pela fórmula (III) inclui derivado de N-(N'-glicil substituído)-2-ciano-pirrolidina tal como (2S)-1-{{{2-[(5-cianopiridino-2-il)amino]etil}amino}acetil}-2-ciano-pirrolidina (DPP-728) (descrita no WO 98/19998) representada pela fórmula:



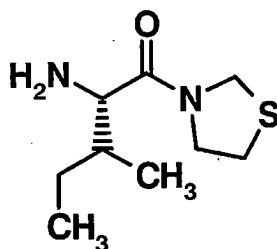
(2S)-1-[[[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-pirrolidino (1-[(3-hidróxi-

adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-carbonitrila) (também conhecida como LAF237 ou vildagliptin) descrita no WO 00/34241 representada pela fórmula:



(2S)-1-{{{2-[(pirimidino-2-ilpiperidino-4-il)amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina
5 (descrita no WO 02/30890).

(2S)-1-{{{2-[(piridino-2-il)amino]etil}amino}acetil}-2-ciano-
pirrolidina e (S)-1-{1-[5-(N,N'-dimetilaminossulfonil)-2-piridilamino]-2-metil-
propilamino}acetil-2-pirrolidinocarbonitrila (K-361) (descritas no WO
02/51836); derivados de tiazolina ou pirrolidina tal como L-treo-
10 isoleuciltiazolina (P32/98), L-alo-isoleuciltiazolina, L-treo-isoleucilpirrolidina,
L-alo-isoleucilpirrolidina e L-valilpirrolidina (descritos nos WO 01/72290)
representados pela fórmula



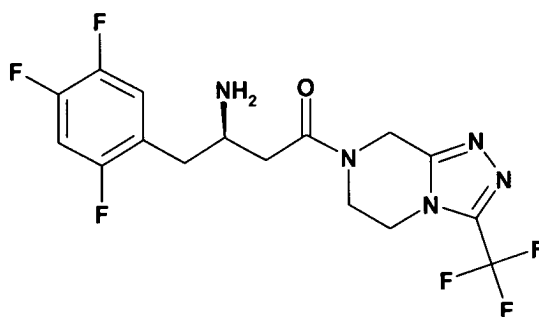
(3) derivados de 2-cianopirrol e 2-cianopirrolina N-substituídos descritos no
WO 01/55105. De preferência, (S,S)-1-(2-amino-3,3-dimetilbutilil)-2,5-diidro-
15 1H-pirrol-2-carbonitrila.

(4) Compostos heterocíclicos descritos no WO 02/02560. De preferência 7-
benzil-8-[6-hidroximetil]-1,4-diazepam-1-il]-1,3-dimetil-3,7-diidropurino-2,6-
diona.

(5) Derivados de pirrolidina de um anel condensado com ciclopropano
descrito no WO 01/68603. De preferência, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-3,3-
20 dimetilbutiril]-3-ciano-2-azabicyclo[3,1,0]hexano.

(6) Derivados de prolina descritos no WO 02/14271. De preferência, (2S)-1-
[(2S,4S)-4-(3-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

- (7) Derivados de cianopirrolidina descritos no WO 02/38541. De preferência, (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil]-2-ciano-4-fluorpirrolidina, (2S,4S)-2-ciano-4-fluor-1-[(1-hidroximetil)ciclopentilamino]acetilpirrolidina e (2S,4S)-2-ciano-4-fluor-1-[(1-hidróxi-3-adamantilamino]acetilpirrolidina.
- 5 (8) Compostos tal como P93/01 descritos nos WO 02/02560, WO 03/055881, WO 03/040174, WO 03/037327, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/000180, WO 03/000181, EP 1258476, WO 02/51836, WO 02/68420, US 6,432,969, etc.
- 10 (9) Um outro inibidor de DPP-4 preferido é o composto EMS-477118 revelado no WO 2001068603 ou Patente U.S. No. 6.395.767 (composto do Exemplo 60) também conhecido como (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, benzoato (1:1) conforme mostrado na Fórmula M do pedido de
- 15 patente WO 2004/052850 na página 2, e a base livre correspondente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidróxi-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo-[3.1.0]hexano-3-carbonitrila (M') e seu monoidrato (M'') conforme mostrado na Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 3. O composto EMS-477118 é também conhecido como saxagliptin.
- 20 (10) Um outro inibidor preferido é o composto GSK23A revelado no WO 03/002531 (Exemplo 9) também conhecido como cloridrato de (2S,4S)- 1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxibenzil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluorpirrolidino-2-carbonitrila.
- (11) Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos no pedido de
- 25 patente WO 03/004498, especialmente Exemplos 1 a 33 e, com mais preferência, o composto da fórmula



MK-0431

descrito no Exemplo 7 e também conhecido como MK-0431 ou Sitagliptin (INN).

(12) Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos pedidos de patente WO 2004/037169 especialmente aqueles descritos nos Exemplos 1 a 48 e WO 02/062764 especialmente os descritos nos Exemplos 1 a 293, mais preferidos ainda são os compostos 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinocarboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolinil]óxi]acetamida descritos na página 7 e também no pedido de patente WO 2004/024184 especialmente nos Exemplos de referência 1 a 4.

Exemplos específicos de hidroxipropil metil celulose incluem: Metholose SB-4 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 4 mPa·s), TC-5 RW (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 6 mPa·s), TC-5 S (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 15 mPa·s), Metholose 60SH-50 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade a 20°C: cerca de 50 mPa·s), Metholose 65SH-50 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 50 mPa·s), Metholose 90SH-100 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 100 mPa·s), Metholose 90SH-100SR (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a

20°C: cerca de 100 mPa·s), Metholose 65SH-400 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: 400 mPa·s), Metholose 65SH-1500 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 1500 mPa·s), Metholose 65SH-4000 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 1000 mPa·s), Metholose 65SH-1000 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20 °C: cerca de 1000 mPa·s), Metholose 90SH-1000 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: 4000 mPa·s), Metholose 90SH 1000SR (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20 °C: cerca de 4000 mPa·s), Metholose 90SH-30000 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 30000 mPa·s), Metholose 90SH-100000 (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20°C: cerca de 100000 mPa·s) e Metholose 90SH-100000SR (nome comercial, feito pela Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidade de solução aquosa a 2% em peso a 20 °C: cerca de 100000 mPa·s).

"Preparação de liberação sustentada" ou "preparação de liberação modificada" aqui significa uma preparação onde "a taxa de eluição do fármaco em 30 minutos após início do teste" é menos do que 85% quando conduzindo, por exemplo, o Segundo Método (método *paddle*) do Método de Teste de Eluição na Japan Pharmacopoeia usando 900 mL de uma solução de teste apropriada quando as contagens giratórias do fármaco na preparação eluída em 100% para a solução de teste estão abaixo de 1/3 da solubilidade de saturação do fármaco. Também, as soluções de teste convencionais no campo técnico farmacêutico, por exemplo, água, uma solução de manteiga e similar são usadas. "Preparação" significa uma formulação farmacêutica ou forma de dosagem unitária, por exemplo,

comprimido, grânulo.

Ainda, uma preparação onde a taxa de eluição de um fármaco em 30 minutos após início do teste não é menos do que 85% quando conduzindo o Segundo Método (método de pá) do Método de Teste de Eluição na Japan Pharmacopoeia sob condições similares às acima é referida como uma preparação de liberação imediata neste relatório.

Formas de dosagem ou formas de dosagem unitárias da presente preparação de liberação sustentada incluem, por exemplo, uma formulação oral tal como um comprimido, cápsula (incluindo uma microcápsula), grânulo ou pó; e uma formulação parenteral tal como um supositório (por exemplo, supositório retal, supositório vaginal, etc) e esses podem ser administrados com segurança oralmente ou parenteralmente, respectivamente. Dessas formas, uma formulação oral tal como um comprimido, cápsula ou grânulo é preferida.

A preparação de liberação sustentada da invenção pode ser fabricada misturando o inibidor de DPP-IV e polímero hidrofílico e moldando-os. Aqui, a mistura e a moldagem são realizadas de acordo com métodos farmacêuticos convencionais. Também, quando realizando as ditas mistura e moldagem, um veículo farmacologicamente aceitável pode ser usado.

Aqui, os veículos farmacologicamente aceitáveis incluem tipos diferentes de substâncias veiculoas orgânicas e inorgânicas convencionais, por exemplo, excipientes, lustradores, ligantes, desintegrantes e similar como materiais de base para a preparação. Ainda, aditivos para uma preparação tal como conservantes, antioxidantes, agentes de coloração e adoçantes podem ser também usados conforme necessário.

Quando o inibidor de DPP-IV usado na preparação de liberação sustentada da invenção é básico, um ácido orgânico pode ser adicionado para regular o comportamento de eluição da preparação de liberação sustentada. Em geral, uma vez que a solubilidade do fármaco básico é maior na condição ácida do que na condição neutra, a eluição de fármaco a partir da preparação de liberação sustentada pode variar dependendo do pH circundante. Em tal caso, mudança da propriedade de eluição de fármaco

com base no pH circundante pode ser reduzida através do uso de um ácido orgânico. Uma vez que o pH no corpo pode variar em pacientes individuais, redução de mudanças da eluição do fármaco com base no pH circundante é extremamente significativa para obtenção de um efeito de fármaco uniforme para vários pacientes.

Os ácidos orgânicos incluem, por exemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido aspártico, ácido glutâmico, etc. Desses, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, etc. são preferidos.

A preparação de liberação sustentada da invenção tem menos toxidez e menos efeitos colaterais, então ela pode ser administrada a mamíferos (por exemplo, seres humanos, bovinos, cavalos, cachorros, gatos, macacos, camundongos e ratos) como um agente de prevenção e terapêutico para várias doenças.

A preparação de liberação sustentada da invenção pode ser usada como um agente preventivo e terapêutico, por exemplo, para doenças tal como diabetes (por exemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes de gravidez), hiperlipidemia (por exemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia, hiperlipidemia pós-prandial), esclerose arterial, Tolerância à Glicose Alterada (IGT), Glicose de Jejum Alterada (IFG), Glicemia em Jejum Alterada (IFG) e complicações diabéticas (por exemplo, neuropatia, retinopatia, catarata, angiopatia de vaso grande, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, doenças infecciosas (por exemplo, infecção respiratória, infecção do trato urinário, infecção do sistema digestivo, infecção do tecido mole dérmico, infecção do membro inferior), gangrena diabética, cavidade oral seca, diminuição da audição, doença cerebrovascular, distúrbio de circulação periférica) e como um agente para redução do açúcar no sangue e similar.

A preparação de liberação sustentada da invenção pode prevenir Tolerância Anormal, Glicose de Jejum Alterada (IFG), Glicemia em Jejum Alterada (IFG) de se desenvolverem em diabetes.

Ainda, a preparação de liberação sustentada da invenção pode

ser usada para melhorar a função pancreática (célula β), regeneração pancreática (célula β), aceleração de regeneração pancreática (célula β), etc.

Uma vez que o inibidor de DPP-IV é um agente de aceleração de secreção de insulina dependente de glicose que exibe ação de aceleração seletivamente sobre secreção de insulina em um paciente com muito açúcar no sangue (por exemplo, pacientes que não têm menos do que 126 mg/dL de valor de açúcar no sangue em jejum ou não menos do que 140 mg/dL de valor de 2 horas após 75 g de Teste de Tolerância à Glicose (75 g de OGTT). A preparação de liberação sustentada da invenção é útil como um agente preventivo e terapêutico seguro para diabetes com menos risco para complicação do vaso sanguíneo, indução de hipoglicemia, etc. que são efeitos prejudiciais de insulina.

Embora a quantidade de dosagem da preparação de liberação sustentada da presente invenção varie dependendo do indivíduo, via de administração, doença-alvo, etc. para administração oral a um paciente adulto com diabetes, por exemplo, uma dose única do inibidor de DPP-IV, que é o ingrediente ativo, deve geralmente ser cerca de 0,01-100 mg/kg em peso, de preferência 0,05-30 mg/kg em peso, com mais preferência, 0,1-10 mg/kg em peso e idealmente ser administrada uma ou duas vezes por dia. De preferência, a preparação de liberação sustentada deve ser administrada para continuamente obter ação inibidora de DPP-IV no corpo vivo durante a partir de uma refeição a pelo menos 2 horas após uma refeição (de preferência 4 horas após uma refeição).

A duração da liberação da preparação de liberação sustentada do inibidor de DPP-IV no corpo vivo deve ser de preferência 1 a 24 horas; com mais preferência 2 a 14 horas.

Geralmente, quando usando um inibidor de DPP-IV para prevenir ou tratar diabetes, é necessário tomar o inibidor de DPP-IV antes de cada refeição uma vez que GLP-1, que é um substrato de DPP-IV, é secretado quando da ingestão de alimento. No entanto, uma vez que a preparação de liberação sustentada da invenção pode liberar o inibidor de

DPP-IV durante um longo tempo, ela exibe efeito inibidor suficiente de DPP-IV, mesmo quando tomada uma vez por dia.

A preparação de liberação sustentada da invenção pode ser usada em combinação com fármacos (daqui em diante referidos como fármacos concomitantes) tal como um agente terapêutico para diabetes, um agente terapêutico para complicações diabéticas, um agente anti-hiperlipidemia, um depressor, um agente antiobesidade, um diurético e um agente antitrombótico. Neste caso, o tempo de medicação da preparação de liberação sustentada da invenção e do fármaco concomitante não é limitado. Deste modo, esses podem ser simultaneamente administrados a um indivíduo, ou administrados em um momento diferente, respectivamente. Ainda, a preparação de liberação sustentada da invenção e o fármaco concomitante podem ser administrados como duas preparações contendo um ingrediente ativo cada ou administrados como uma preparação única contendo ambos ingredientes ativos.

A quantidade de dosagem do fármaco concomitante pode ser apropriadamente selecionada com base na dose clinicamente usada. A razão da preparação de liberação sustentada da invenção para o fármaco concomitante pode ser apropriadamente selecionada com base no indivíduo, via de administração, doença-alvo, sintoma, combinação, etc. Por exemplo, quando o indivíduo é humano, 0,01-100 partes em peso a 1 parte em peso do fármaco concomitante com base no inibidor de DPP-IV, que é um ingrediente ativo da preparação de liberação sustentada, são usadas.

Os ditos agentes terapêuticos para diabetes (antidiabéticos) incluem, por exemplo, preparações de insulina (por exemplo, preparações de insulina animal extraída do pâncreas de um bovino ou suíno; preparações de insulina humana sintetizada em engenharia genética *sing* E. coli ou levedura; insulina de zinco; insulina de zinco-protamina; fragmentos ou derivados de insulina (por exemplo, INS-1, etc)), agentes de melhora da resistência à insulina (por exemplo, cloridrato de Pioglitazona, Lociglitazona (maleato), GI-262570, Reglixane (JTT-501), Netoglitazona (MCC-555), YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, Ragaglitazar (NN-622), Tesaglitazar (AZ-

- 242), DMS-298585, EML-16336, compostos descritos no WO 99/58510 (por exemplo, ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetóxi)benziloximino]-4-fenilbutírico), agonista de PPAR γ , antagonista de PPAR γ , agonista duplo PPAR γ / α , inibidores de α -glicosidase (por exemplo, Voglibose, Acarbose,
- 5 Migritol, Emiglitato, agentes biguanida (por exemplo, Fenformin, Metformin, Buformina ou seus sais) (por exemplo, cloridrato, fumarato, succinato)), aceleradores de secreção de insulina (agentes sulfonilureia (por exemplo, Tolbutamida, Glibenclamida, Gliclazida, Clorpropamida, Tolazamida, Acetoexamida, Glicopiramida, Glimepirida, Glipizida, Glibuzol, etc),
- 10 Repaglinida, Senaglinida, Nateglinida, Mitiglinida ou seus hidratos de sal de cálcio), agonista de receptor de GLP-1 (por exemplo, GLP-1, NN-2211, AC-2993 (exedin-4), BIM-51077, Alb (8,35) h GLP-1 (7,37) NH₂), agonistas de amilina (por exemplo, Plamlintida, inibidores de fosfatase de fosfotirosina (por exemplo, ácido vanádico), agonistas de β 3 (por exemplo, CL-316243,
- 15 SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140), inibidores de neoçúcar (por exemplo, inibidor de glicogênio fosforilase, inibidor de glicose-6-fosfatase, antagonista de glucagon, agonista de receptor de somatostatina), inibidores de co-transportador de glicose de sódio (SGLT) (por exemplo, T-1095), etc.
- 20 Os agentes terapêuticos para complicações diabéticas incluem inibidores de aldose redutase (Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Phidarestat, SNK-860, CT-112), fator neurotrófico e seus agentes de aumento (por exemplo, NGF, NT-3, BDNF, aceleradores de produção/secreção de neurotrofina (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-
- 25 1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenóxi)propil]oxazol, etc.) descritos no WO 01/14372), inibidores de ACE (por exemplo, ALT946, Pimagedine, brometo de N-fenaciltiazol (ALT766), (EXO-226), agentes de crasing de oxigênio ativos (por exemplo, ácido tiocítico), dilatadores cerebrovasculares (por exemplo, Tiaprida, Mexiletina).
- 30 Os agentes anti-hiperlipidemia incluem compostos estatina que são inibidores de síntese de colesterol (por exemplo, Cerivastatin, Pravastatin, Simvastatin, Rovastatin, Atorvastatin, Fluevastatin, Itavastatin

ou seus sais (por exemplo, sais de sódio)), inibidores de esqualeno sintase (por exemplo, compostos descritos no WO 97/10224, por exemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil-2-oxo-1,2,3,5-tetraidro-4,1-benzooxazepino-3-il)acetil]piperidino-4-acético, etc.), compostos fibrato (por exemplo, Benzafibrato, Clofibrato, Simfibrato, Clinofibrato), inibidores de ACAT (por exemplo, Avasimibe, Eflucimibe), resinas de troca de ânion (por exemplo, Colestiramina), Probucol, fármacos de ácido nicotínico (por exemplo, nicomol, niceritrol), etil icosapentoato, esteróis de planta (esterol de soja), γ -orizanol, etc.

- 10 Os depressores incluem inibidores de enzima de conversão de angiotensina (por exemplo, Captopril, Enalapril, Delapril), antagonistas de angiotensina II (por exemplo, Candesartan, Cilexetila, Losartan, Eprosartan, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, Tasosartin), antagonistas de cálcio (por exemplo, Manidipina, Nifedipina, Amlodipina, Efonidipina, Nicardipina),
15 fármacos de abertura de canal de potássio (por exemplo, Levcromakalim, L-27152, AL671, NIP-121), Clonidina, etc.

- Os agentes antiobesidade incluem, por exemplo, agentes antiobesidade centrais (por exemplo, Dexfenfluramina, Fenfluramina, Fentelmina, Sibutramina, Anfepramona, Dexanfetamina, Mazindol, Fenilpropanolamina, Kobenzorex, inibidores de lipase pancreática (por exemplo, Orlistat), agonistas $\beta 3$ (por exemplo, CL 316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140), anoréticos de peptidila (por exemplo, Leptina, Fator Neutrófico Ciliar (CNTF)), agonistas de colecistoquinina (por exemplo, FPL-15849)), etc.

- 25 Os diuréticos incluem, por exemplo, derivados de xantina (por exemplo, teobromina de salicilato de sódio, teobromina de salicilato de cálcio), preparações de tiazida (por exemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bentilidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparações antialdosterona (por exemplo, espilonoacetona, trimetelen), inibidores de anidrase carbônica (por exemplo, acetazolamida), preparações de clorbenzenossulfonamida (por exemplo, clortalidona, meflucida, idapamida), azocernida, isosorbida, ácido

etacrínico, pirciadnida, brometanida, flocemida, etc.

Os agentes antitrombóticos incluem, por exemplo, heparina (por exemplo, heparina de sódio, heparina de cálcio, dalteparina de sódio), warfarina (por exemplo, warfarina de potássio), agentes antitrombina (por exemplo, aragatroban), trombolíticos (por exemplo, urocinase, tisociase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase), inibidores de agregação de plaqueta (por exemplo, cloridrato de flolopidina, clostazol, etil icosapentoato, beraprost de sódio, cloridrato de sarpogrelato), etc.

Os fármacos concomitantes são de preferência preparações de insulina, agentes de aperfeiçoamento de resistência à insulina, inibidores de α -glicosidase, agentes biguanida, aceleradores de secreção de insulina (de preferência, sulfonil ureias), etc.

Ainda, a presente invenção refere-se a um "fármaco compreendendo uma combinação de duas ou mais preparações com inibidor de DPP-IV e taxas de liberação diferentes para o inibidor de DPP-IV".

Aqui "a preparação contendo inibidor de DPP-IV" pode ser qualquer preparação contendo o inibidor de DPP-IV, ou uma preparação de liberação sustentada ou liberação imediata. Ainda, o mecanismo de controle de liberação do inibidor de DPP-IV na "preparação contendo inibidor de DPP-IV" não tem quaisquer limitações particulares, e a preparação pode ser qualquer uma que libere o inibidor de DPP-IV; através de difusão passiva acompanhando a degradação da preparação; através de resposta à mudança do pH circundante; através da pressão interna do inchaço dentro da preparação causado pela ingestão da água circundante; liberação imediata através da desintegração ou dissolução da preparação e similar.

Aqui "preparações que liberam o inibidor de DPP-IV através de difusão passiva" incluem, por exemplo, a preparação de liberação sustentada da invenção (de preferência, um comprimido matriz usando polímeros hidrofílicos (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose e polietilenoóxido)), um comprimido matriz usando materiais de base lipofílicos (por exemplo, cera de carnaúba, óleo de rícino hidrogenado, óleo de semente de colza hidrogenado, ésteres de ácido graxo

de poliglicerina), um comprimido ou grânulo revestido com materiais de base de liberação sustentada (por exemplo, polímeros de celulose tal como etilcelulose, polímeros de ácido acrílico tal como copolímero de aminoalquil metacrilato RS (Eudragit RS (nome comercial, feito pela Rohm Pharma Co. Ltd.)), suspensão de copolímero de acrilato de etila metacrilato de metila (Eudragit NE (nome comercial, feito pela Rohm Pharma Co. Ltd.)), etc.

As "preparações que liberam inibidor de DPP-IV da preparação através de degradação da preparação" incluem, por exemplo, uma cápsula contendo glicerídeos poliglicolados (por exemplo, Gelucire10/13 (nome comercial, feito pela GATTEFOSSE Co., Ltd.)), etc.

As "preparações que liberam inibidor de DPP-IV em resposta à mudança do pH circundante" incluem, por exemplo, um comprimido ou grânulo revestido com materiais de base entéricos (polímeros de ácido acrílico tal como copolímero de metacrilato (Eudragit L (nome comercial, feito pela Rohm Pharma Co., Ltd.)), copolímero de metacrilato LD (Eudragit L-30D55 (nome comercial, feito pela Rohm Pharma Co., Ltd.)), copolímero S de metacrilato (Eudragit (nome comercial, feito pela Rohm Pharma Co., Ltd.)), etc.

As "preparações que liberam inibidor de DPP-IV através da pressão interna do inchaço dentro da preparação causado por ingestão da água circundante" incluem, por exemplo, um sistema osmótico, isto é, Concerta® (Alza Co. Ltd., Fort Washington, PA), etc.

As "preparações que liberam inibidor de DPP-IV imediatamente através de desintegração ou dissolução da preparação" incluem, por exemplo, aquelas que são obtidas através de mistura do inibidor de DPP-IV com um veículo farmacologicamente aceitável e então realização da moldagem. Aqui, o veículo farmacologicamente aceitável inclui aqueles similares à preparação de liberação sustentada da invenção. Também, mistura e moldagem podem ser realizadas de acordo com técnicas farmacêuticas convencionais.

O mecanismo de liberação controlada das "duas ou mais preparações contendo inibidores de DPP-IV" constituindo o presente

fármaco da invenção pode ser ou igual ou diferente um do outro. As "duas ou mais preparações contendo inibidores de DPP-IV" podem ser uma preparação simples ou preparações plurais independentes umas das outras. A preparação simples inclui uma cápsula única contendo duas ou mais preparações contendo o inibidor de DPP-IV; um comprimido multicamada (de preferência um comprimido de 2 camadas) ou comprimido nucleado tendo partes de controle de liberação múltiplas e similar.

O presente fármaco da invenção deve ser de preferência composto de uma combinação de uma preparação de liberação sustentada contendo um inibidor de DPP-IV e uma preparação de liberação imediata contendo um inibidor de DPP-IV, e adotando tal combinação, a excelente ação de inibição de DPP-IV pode ser obtida imediatamente após administração e ser mantida durante um longo tempo.

Embora o teor do inibidor de DPP-IV na preparação de liberação sustentada contendo um inibidor de DPP-IV varie dependendo do tipo de inibidor de DPP-IV, quantidade de preparação, etc. o teor é, por exemplo, 20-30% em peso, de preferência, 25-35% em peso e idealmente 25% em peso.

Formas de dosagem da preparação contendo inibidor de DPP-IV são similares às daquelas da preparação de liberação sustentada da presente invenção.

O presente fármaco da invenção tem toxidez menor e menos efeitos colaterais, então ele pode ser administrado a mamíferos (por exemplo, seres humanos, bovinos, cavalos, cachorros, gatos, macacos, camundongos e ratos) como agentes preventivos e terapêuticos de várias doenças similarmente à dita preparação de liberação sustentada da invenção.

A dosagem do presente fármaco da invenção pode ser combinada com as duas ou mais preparações contendo inibidores de DPP-IV na administração. Tal forma de dosagem inclui, por exemplo, 1) administração como uma preparação única de duas ou mais preparações contendo inibidores de DPP-IV, 2) administração simultânea como

preparações múltiplas de duas ou mais preparações contendo inibidores de DPP-IV, 3) administração em momentos diferentes de preparações múltiplas de duas ou mais preparações contendo inibidores de DPP-IV, etc.

Embora a quantidade de dosagem do fármaco da invenção varie dependendo do indivíduo, via de administração, doença-alvo, etc. quando oralmente administrando-o a um paciente adulto com diabetes, por exemplo, a dose comum de inibidor de DPP-IV, que é o ingrediente ativo, deve ser cerca de 0,01-100 mg/kg em peso, de preferência 0,5 mg/kg em peso, com mais preferência 0,1-10 mg/kg em peso e essas quantidades devem ser administradas idealmente uma ou duas vezes por dia. De preferência, o fármaco da invenção deve ser administrado para continuamente obter ação do inibidor de DPP-IV no corpo vivo de antes de uma refeição até pelo menos 2 horas após uma refeição, de preferência até 4 horas após uma refeição.

O presente fármaco da invenção pode ser usado em combinação com o fármaco concomitante similar ao caso da preparação de liberação sustentada da presente invenção.

A presente invenção refere-se ainda à "preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV, que pode diminuir a atividade do DPP-IV no plasma sanguíneo em 10 a 90% (de preferência, 10 a 85%) 1 hora após administração", "a preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV que pode diminuir a atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo em 10 a 90% (de preferência, 10 a 85%) 8 horas após administração", "a preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV que pode diminuir a atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo em 10 a 90% (de preferência, 10 a 85%) 12 horas após administração", "a preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV, que pode diminuir a atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo em 10 a 90% (de preferência, 10 a 85%) durante 1 a 8 horas após administração", "a preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV, que pode diminuir a atividade do DPP-IV em plasma sanguíneo em 10 a 90% (de preferência, 10 a 85%) durante 1 a 12 horas após administração" e similar.

Aqui, o plasma sanguíneo em "atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo" significa plasma sanguíneo venoso periférico. Embora a atividade de DPP-IV e sua taxa de diminuição possam variar dependendo do tipo de plasma sanguíneo (por exemplo, plasma sanguíneo venoso, arterial ou portal), quaisquer preparações de liberação controlada pertencem à presente invenção de "preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV" contando que elas possam diminuir a atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo venoso periférico em 10 a 90% (de preferência 10 a 85%).

10 A presente invenção da preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV pode diminuir a atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo em 10 a 90%, de preferência 10 a 85%, com mais preferência 10 a 80%, com mais preferência 15 a 75%.

A atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo pode ser medida de acordo com, por exemplo, "o método de Raymond e outros, *Diabetes*, Vol. 47, p. 1253-1258, 1998". Contanto que a dita taxa de diminuição de atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo esteja dentro dos ditos erros normais, ela pode ser diferente dos ditos valores (10, 15, 75, 80, 95, 90%). Ainda, a taxa de diminuição da atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo pode ser diferente dos ditos valores dependendo do método de medição de atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo. Por exemplo, se condições de medição tal como tipo de substrato, concentração do substrato, tempo de reação, múltiplos diluídos de plasma sanguíneo e similar de atividade de DPP-IV em plasma sanguíneo forem diferentes daquelas no método descrito na literatura acima, a taxa de diminuição da taxa de DPP-IV em plasma sanguíneo pode ser maior do que aquelas descritas acima, por exemplo, o valor de 90% pode ser acima de 95%.

Dentre as preparações contendo o inibidor de DPP-IV da presente invenção, a "preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV" da presente invenção é uma preparação onde a liberação do inibidor de DPP-IV é controlada.

Tal preparação é de preferência a preparação de liberação

sustentada da invenção. Também, dentre os fármacos da invenção, "um fármaco compreendendo uma combinação de preparação de liberação sustentada contendo um inibidor de DPP-IV e uma preparação de liberação imediata contendo um inibidor de DPP-IV" é preferido.

- 5 A preparação com liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV da presente invenção tem toxidez menor e menos efeitos colaterais, consequentemente, ela pode ser administrada a mamíferos (por exemplo, seres humanos, bovinos, cavalos, cachorros, gatos, macacos, camundongos e ratos) como agentes preventivos e terapêuticos de várias doenças
10 similarmente à preparação de liberação sustentada da invenção.

- Embora a quantidade de dosagem da preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV da presente invenção varie dependendo do indivíduo, via de administração, doença-alvo, etc. quando oralmente administrando-a a um paciente adulto com diabetes, por exemplo,
15 a dose comum de inibidor de DPP-IV, que é o ingrediente ativo, deve ser cerca de 0,01-100 mg/kg em peso, de preferência 0,05-30 mg/kg em peso, com mais preferência 0,1-10 mg/kg em peso e idealmente administrada uma ou duas vezes por dia. De preferência, a preparação de liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV da presente invenção deve ser administrada
20 de modo que a ação do inibidor de DPP-IV no corpo vivo seja continuamente obtida de a partir de antes de uma refeição a pelo menos cerca de 2 horas após uma refeição (de preferência 4 horas após uma refeição).

- A preparação com liberação controlada contendo o inibidor de DPP-IV da presente invenção pode ser usada em combinação com um
25 fármaco concomitante como no caso da preparação de liberação sustentada da invenção.

Exemplos específicos de uma celulose microcristalina incluem, por exemplo, Avicel® PH102 e 101 (FMC Biopolymer, Filadélfia, PA).

- Exemplos específicos de um estearato de magnésio incluem, por
30 exemplo, Estearato de Magnésio Synpro® Grau Vegetal NF (Ferro Corp., Walton Hills, OH).

Exemplos específicos de uma lactose incluem, por exemplo,

Lactose DT e Lactose SD.

Ainda, comprimidos frequentemente contêm um diluente ou substância de enchimento que é adicionado para aumentar o peso em volume da mistura resultando em um tamanho prático para comparação.

- 5 Um, dois, três ou mais diluente e/ou substância de enchimento pode ser selecionado. Exemplos de substâncias de enchimento farmacologicamente aceitáveis e diluentes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, açúcar de confeitaria, açúcar compressível, dextratos, dextrina, dextrose, lactose, manitol, celulose microcristalina, celulose em pó, sorbitol, 10 sacarose e talco. A substância de enchimento e/ou diluente, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de a partir de cerca de 15% a cerca de 55% ou de a partir de cerca de 15% a cerca de 45% em peso da composição. Com mais preferência as composições descritas acima compreendem uma ou duas substâncias de enchimento selecionadas de 15 celulose microcristalina tal como Avicel pH 102 e lactose.

- Lubrificantes são geralmente adicionados para prevenir que os materiais de formação de comprimido grudem aos furadores, minimizar a fricção durante a compressão de comprimido e permitir remoção do comprimido que sofreu compressão do molde. Tais lubrificantes são 20 geralmente incluídos na mistura de comprimido final em quantidades geralmente de cerca de ou menos do que 1% em peso. O componente lubrificante pode ser hidrofóbico ou hidrofílico. Exemplos de tais lubrificantes incluem ácido esteárico, talco e estearato de magnésio. Estearato de magnésio reduz a fricção entre a parede do molde e a mistura de 25 comprimido durante a compressão e ejeção dos comprimidos. Ele ajuda a prevenir adesão de comprimidos aos furadores e moldes. Estearato de magnésio também ajuda no fluxo do pó na tremonha e para o molde. Ele tem uma faixa de tamanho de partícula de 450-550 microns e uma faixa de densidade de 1,00-1,80 g/mL. Ele é estável e não polimeriza dentro da 30 mistura de formação de comprimido. O lubrificante preferido, estearato de magnésio, é também empregado na formulação.

De preferência, o lubrificante está presente na formulação de

comprimido em uma quantidade de a partir de cerca de 0,25% a cerca de 6%; também preferido é um nível de cerca de 0,5% a cerca de 4% em peso; e com mais preferência de a partir de cerca de 0,1% a cerca de 1% em peso. Outros lubrificantes possíveis incluem talco, polietileno glicol, sílica e óleos vegetais endurecidos. Em uma modalidade opcional da invenção, o lubrificante não está presente na formulação, mas é pulverizado sobre os moldes ou os furadores ao invés de ser adicionado diretamente à formulação.

Embora a presente invenção seja descrita em mais detalhes nos Detalhes Experimentais que seguem, a presente invenção não é limitada a esses e os usos da invenção podem ser variados contanto que o escopo não seja excedido.

Modalidades da Invenção

A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação C) compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

- (a) um inibidor de DPP-IV de preferência vildagliptin ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo,
- (b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.00 cP) quando presente em uma solução a 1%),
- (c) e opcionalmente uma substância de enchimento e/ou um lubrificante.

A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação D) compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

- (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptin, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,
- (b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em

uma solução a 1%,

(c) e opcionalmente uma substância de enchimento e/ou um lubrificante.

5 A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação E) compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

(a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptin, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,

10 (b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%,

(c) uma substância de enchimento; e

15 (d) um lubrificante.

A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação F) compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

20 (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptin, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,

(b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução
25 a 1%,

(c) 15-55%, de preferência 25-45%, em peso em uma base em peso seco de uma substância de enchimento farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente

(d) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.
30

A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação G) compreendendo por forma de dosagem

unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

- (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptin, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,
- 5 (b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%,
- (c) 15-55%, de preferência 25-45%, em peso em uma base em peso seco de
- 10 uma substância de enchimento farmaceuticamente aceitável selecionada de lactose e celulose microcristalina; e opcionalmente
- (d) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável tal como estearato de magnésio.

15 A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação H) compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

- (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptin, ou um seu sal
- 20 farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,
- (b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%,
- 25 (c) 25-40% em peso em uma base em peso seco de uma ou duas substâncias de enchimento farmaceuticamente aceitáveis selecionadas de lactose e celulose microcristalina; e opcionalmente
- (d) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

30 Uma formulação de comprimido farmacêutico conforme aqui descrito onde a substância de enchimento é selecionada de lactose e celulose microcristalina.

Uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação I) conforme aqui descrito compreendendo pelo menos duas substâncias de enchimento, de preferência lactose e celulose microcristalina. Em uma modalidade, a lactose está presente em uma quantidade de a partir de 1 a 5 8%, de preferência 1 a 5%, em peso e celulose microcristalina está presente em uma quantidade de a partir de 25 a 35% em peso.

Uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação J) conforme aqui descrito onde 20-30% em peso em uma base em peso seco de um inibidor de DPP-IV especialmente LAF237 estão contidos na 10 formulação.

Uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação K) conforme aqui descrito onde a hidroxipropil metil celulose está presente em uma quantidade de a partir de 34% a 46%, de preferência de a partir de 38% a 42% em peso.

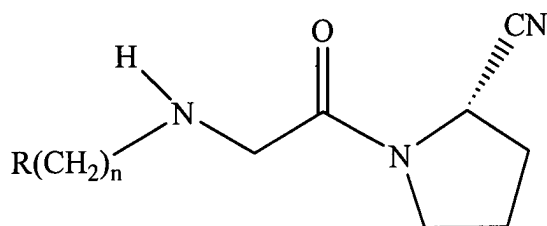
15 Uma formulação conforme aqui descrito onde o composto (inibidor de DPP-IV) é 1-[(3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-carbonitrila (LAF237 ou vildagliptin).

Uma formulação (Formulação L), cápsula, grânulo ou comprimido conforme descrito aqui onde vildagliptin (LAF237) é uma forma 20 cristalina de vildagliptin ("Forma A" cristal), caracterizada por um padrão de difração de raio X com picos em cerca de 16,6°, 17,1°, 17,2° +/- 0,3 grau 2-teta ou caracterizada por um padrão de difração de raio X com picos em cerca de 12,0°, 13,5°, 16,6°, 17,1°, 17,2°, 20,1°, 22,5°, 27,4°, 28,1°, +/- 0,3 grau 2-teta. Tal forma de cristal é descrita no Pedido de Patente 25 Internacional NO. PCT/US2006/001473.

O termo "vildagliptin" cobre qualquer forma cristalina, de preferência a forma de cristal "A" de vildagliptin.

A presente invenção provê uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, 30 por comprimido, os ingredientes que seguem:

(a) um composto como um ingrediente ativo, onde o composto tem uma fórmula:



em que R é adamantila substituída e n é um inteiro de a partir de 0 a 3, de preferência vildagliptin; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

- (b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%;

(c) uma celulose microcristalina; e

(d) um estearato de magnésio.

Em uma modalidade, com relação ao peso da formulação:

- (a) o composto, por exemplo, vildagliptin, está presente em uma quantidade de a partir de 20% a 30% em peso;

(b) a hidroxipropilmetilcelulose está presente em uma quantidade de a partir de 30% a 50% em peso;

(c) a celulose microcristalina está presente em uma quantidade de a partir de 25% a 35% em peso; e

- (d) o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de a partir de 0,1% a 3% em peso.

Em uma outra modalidade, com relação ao peso da formulação:

(a) o composto, por exemplo, vildagliptin, está presente em uma quantidade de cerca de 25% em peso;

- (b) a hidroxipropil metilcelulose está presente em uma quantidade de cerca de 40% em peso;

(c) a celulose microcristalina está presente em uma quantidade de cerca de 30% em peso; e

- (d) o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 1% em peso.

Em uma modalidade adicional, a formulação de comprimido compreende ainda uma lactose. Em uma modalidade, a lactose está presente em uma quantidade de a partir de 1% a 8% em peso. Em uma

modalidade adicional, a lactose está em uma quantidade de cerca de 4% em peso.

Em uma modalidade, o inibidor de DPP-IV é selecionado de monoclórato de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirolidino carbonitrila, vildagliptin, L-treo-isoleucil tiazolidina, Sitagliptin, Saxagliptin, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolino-carboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]óxi]acetamida e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade, o composto (inibidor de DPP-IV) é 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano(S)-pirrolidona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se a uma composição ou forma de dosagem unitária conforme aqui descrito onde o composto (inibidor de DPP-IV) é vildagliptin ou um seu sal.

Em ainda uma outra modalidade, o composto vildagliptin está presente na formulação ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção provê também uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação A) compreendendo por comprimido de 400 mg os ingredientes que seguem:

- (a) vildagliptin ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em uma quantidade de cerca de 100 mg;
- (b) uma hidroxipropil metilcelulose em uma quantidade de cerca de 160 mg, onde a hidroxipropil metilcelulose tem uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%;
- (c) uma celulose microcristalina em uma quantidade de 120 mg;
- (d) uma lactose em uma quantidade de cerca de 16 mg;
- (e) um estearato de magnésio em uma quantidade de cerca de 4 mg.

A presente invenção também provê uma formulação de comprimido farmacêutico (Formulação B) compreendendo por comprimido de 600 mg os ingredientes que seguem:

- (a) vildagliptin ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em uma quantidade de cerca de 150 mg;
- (b) uma hidroxipropil metilcelulose em uma quantidade de cerca de 240 mg, onde a hidroxipropil metilcelulose tem uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%;
- (c) uma celulose microcristalina em uma quantidade de 180 mg;
- (d) uma lactose em uma quantidade de cerca de 24 mg; e
- (e) um estearato de magnésio em uma quantidade de cerca de 6 mg.

Em uma modalidade, a formulação de comprimido farmacêutico compreende combinar os ingredientes nas quantidades mencionadas acima.

A presente invenção também provê um método de inibição da atividade de dipeptidil peptidase IV em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade das formulações de comprimido farmacêutico acima mencionadas eficazes para inibir a atividade de dipeptidil peptidase IV no indivíduo.

Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

A presente invenção também provê um método de tratamento de uma condição aliviada pela inibição de dipeptidil peptidase IV em um indivíduo sofrendo da condição compreendendo administrar ao indivíduo uma dose terapeuticamente eficaz de qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico aqui mencionadas, formas de dosagem unitária, por exemplo, cápsula, comprimido, comprimido prensado, comprimidos prensados diretamente, grânulo.

A presente invenção também compreende o uso de qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico aqui mencionadas, formas de dosagem unitárias, por exemplo, cápsulas, comprimido, comprimido prensado, comprimidos prensados direto, grânulo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição aliviada através da inibição de dipeptidil peptidase em um indivíduo sofrendo da condição compreendendo administrar ao indivíduo uma dose

terapeuticamente eficaz de qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico acima mencionadas.

A presente invenção também compreende o uso de qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico aqui mencionadas, 5 formas de dosagem unitárias, por exemplo, cápsula, comprimido, comprimido prensado, comprimidos prensados direto, grânulo para o tratamento de uma condição aliviada através da inibição de dipeptidil peptidase em um indivíduo sofrendo da condição compreendendo administrar ao indivíduo uma dose terapêuticamente eficaz de qualquer uma 10 das formulações de comprimido farmacêutico acima mencionadas.

De preferência a condição aliviada pela inibição de dipeptidil peptidase IV é selecionada de diabetes mellitus não-insulina-dependente, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, calcitonina-osteoporose, Falência Cardíaca, Metabolismo de Glicose Alterado, IGT (Tolerância à 15 Glicose Alterada), doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer e Parkinson, hiperlipidemia com modulação, condições de modulação associadas com hiperlipidemia ou para diminuição dos níveis de VLDL, LDL e Lp(a), doenças cardiovasculares ou renais, por exemplo, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, 20 espessamento medial hipertrófico em artérias e/ou em vasos grandes, hipertrofia da vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, distúrbios neurodegenerativos e distúrbios cognitivos, para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, para atenuar mudanças catabólicas pós-cirúrgicas e respostas hormonais a estresse, para reduzir a mortalidade e morbidez após infarto do 25 miocárdio, o tratamento de condições relacionadas com os efeitos acima que podem ser mediadas por níveis de GLP-1 e/ou GLP-2.

Em uma modalidade, a condição é diabetes mellitus não-insulina dependente.

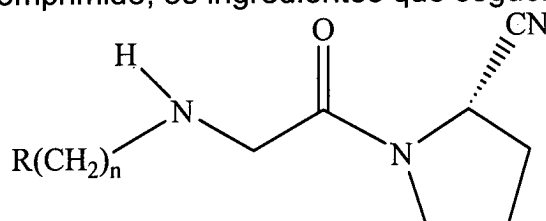
Em uma outra modalidade, a condição é obesidade, artrite ou 30 osteoporose. Em uma modalidade adicional, o indivíduo é um ser humano.

A presente invenção provê ainda um método de tratamento de uma condição aliviada através da inibição de dipeptidil peptidase IV em um

indivíduo sofrendo da condição compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico acima mencionadas em combinação com uma dose terapeuticamente eficaz de um fármaco antidiabético ou -artrite.

5 Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

A presente invenção também provê uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:



em que R é adamantila substituída e n é um inteiro de a partir de
10 0 a 3; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

Em uma modalidade, as formulações de comprimido
15 farmacêutico aqui descritas também contêm uma substância de enchimento. Em uma modalidade, a substância de enchimento é lactose. Em uma outra modalidade, a substância de enchimento é celulose microcristalina. Em uma modalidade adicional, a substância de enchimento é celulose microcristalina e lactose.

20 Em uma outra modalidade, as formulações de comprimido farmacêutico descritas aqui também contêm um lubrificante. Em uma modalidade, o lubrificante é de preferência estearato de magnésio.

Em ainda uma outra modalidade, com relação ao peso da
formulação, a hidroxipropil metil celulose está presente nas formulações
25 descritas aqui em uma quantidade de a partir de 30% a 50% em peso.

Em uma modalidade, a hidroxipropil metil celulose está presente nas formulações descritas aqui em uma quantidade de a partir de 34% a 46%, de preferência de a partir de 38% a 42% em peso.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se também à formulação de comprimido farmacêutico descrita aqui, onde na forma de dosagem unitária, a razão do peso de vildagliptin para o peso de hidroxipropil metilcelulose é de 0,16 a 2,5, de preferência 0,3 para 1,16 ou 0,4 para 1.

De preferência, as razões ou % expressas aqui são expressas em uma base em peso seco.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se também à formulação de comprimido farmacêutico descrita aqui, onde na forma de dosagem unitária, vildagliptin está presente em uma quantidade de 100 mg a 200 mg, de preferência 100 mg, 150 mg ou 200 mg ou a quantidade correspondente de qualquer um de seus sais.

A formulação de comprimido farmacêutico descrita aqui pode também ser usada em qualquer forma de dosagem unitária, por exemplo, uma formulação oral tal como um comprimido (incluindo comprimidos multicamada), cápsula (incluindo uma microcápsula, cápsulas contendo vários, por exemplo, compartimentos), grânulo ou pó; ou uma formulação parenteral tal como um supositório ou outro sistema de aplicação farmacêutico. De preferência, a formulação de comprimido farmacêutico descrita aqui é usada na forma de cápsula, grânulo ou comprimido.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se também a um comprimido multicamada farmacêutico onde a formulação de comprimido farmacêutico aqui descrita representa uma das camadas do comprimido. Isto pode ser feito como um comprimido multicamada (uma sobre a outra) ou como um revestimento uma camada circundando a outra.

De preferência a presente invenção também refere-se a um comprimido multicamada farmacêutico onde a formulação de comprimido farmacêutico descrita representa uma camada e uma formulação compreendendo um ingrediente ativo adicional representa a segunda e/ou terceira camada. De preferência, o ingrediente ativo adicional é glitazona (por exemplo, pioglitazona ou rosiglitazona) ou metformin. De preferência, a camada adicional ou segunda é uma formulação de liberação imediata. A

formulação de comprimido farmacêutico descrita aqui pode representar a camada do meio e a formulação de liberação imediata compreendendo um ingrediente ativo adicional pode representar as duas camadas externas. A formulação de comprimido farmacêutico aqui descrita pode representar a
5 camada central e a formulação de liberação imediata compreendendo um ingrediente ativo adicional pode representar a camada de revestimento circundante.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se também a um comprimido farmacêutico obtido através de compressão da
10 formulação de comprimido farmacêutico aqui descrita.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se também ao comprimido farmacêutico acima obtido através de compressão da formulação de comprimido farmacêutico aqui descrita, onde a formulação de comprimido farmacêutico aqui descrita é submetida à compactação com
15 rolo antes da compressão em comprimido.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se também ao comprimido farmacêutico acima onde a faixa de dureza é entre 10 a 13 Kp para o comprimido vildagliptin de 100 mg e entre 11 a 25 Kp para o comprimido vildagliptin de 150 mg.

20 No desenvolvimento das composições farmacêuticas descritas aqui, a requerente constatou que os comprimidos prensados especialmente comprimido de compressão direta são particularmente vantajosos se as partículas compreendendo o inibidor de DPP-IV, especialmente LAF237, tiverem uma distribuição de tamanho de partícula de menos do que 250 μm ,
25 de preferência entre 10 a 250 μm .

Deste modo em uma modalidade adicional a presente invenção refere-se às formulações de comprimido farmacêutico aqui descritas, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição ácido, e
30 onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% da distribuição de tamanho de partícula na formulação são menos do que 250 μm ou de preferência entre 10 a 250 μm .

A presente invenção refere-se às formulações de comprimido farmacêutico aqui descritas, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, na forma livre ou em forma de sal de adição ácido, e onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% da distribuição de tamanho de partícula na
5 formulação são menos do que 10 μm .

O termo "onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90%" significa pelo menos 60%, de preferência pelo menos 80% e com mais preferência pelo menos 90%.

10 O termo "onde pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45%" significa pelo menos 25%, de preferência pelo menos 35% e com mais preferência pelo menos 45%.

Em particular a presente invenção refere-se às formulações de comprimido farmacêutico aqui descritas, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, na forma livre
15 ou em forma de sal de adição ácido, e onde pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45% da distribuição de tamanho de partícula na formulação estão entre 50 a 150 μm .

A distribuição de tamanho de partícula selecionada provê um
20 perfil de dissolução aceitável, bem como graus de dureza, friabilidade, Resistência à quebra do comprimido, Qualidade de Dispersão e resistência a lascamento aceitáveis, bem como um tempo de desintegração apropriado, propriedades de fluxo e coesivas requeridas necessárias para se obter uma forma de dosagem sólida aceitável, Robustez de fabricação aperfeiçoada,
25 compatibilidade requerida.

Tamanho de partícula de fármaco, por exemplo, tamanho de partícula de LAF237, é controlado através de cristalização, secagem e/ou moagem/peneiramento (exemplos não-limitantes são descritos abaixo). O tamanho de partícula pode ser também cominuído usando compactação
30 com rolo e moagem/peneiramento. Produção do tamanho de partícula certo é bem conhecida e descrita na técnica tal como em "Pharmaceutica dosage forms: volume 2, 2ª edição, Ed.: H.A. Lieberman, L.Lachman, J.B. Schwartz

(Capítulo 3: SIZE REDUCTION").

Tamanhos de partícula múltiplos foram estudados e foi constatado que a faixa de tamanho específica descrita aqui provê resultados bons inesperados para compactação direta.

5 ESTIMATIVA DE DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA ATRAVÉS DE PENEIRAMENTO ANALÍTICO:

A distribuição de tamanho de partícula é medida usando Análise de peneira, Espectroscopia de Correlação de Fóton ou difração de laser (padrão internacional ISO 13320-1) ou zona de detecção (*sensing*)
 10 eletrônica, obstrução de luz, sedimentação ou microscopia que são procedimentos bem conhecidos pela pessoa versada na técnica. Peneiramento é um dos métodos mais antigos de classificação de pós através de distribuição do tamanho de partícula. Tais métodos são bem conhecidos e descritos na técnica tal como em qualquer livro de química
 15 analítica ou pela publicação da *United States Pharmacopoeia* (USP) USP-NF (2004-Capítulo 786 – (*The United States Pharmacopoeia Convention, Inc., Rockville, MD*)) que descreve os padrões impostos pela *Food and Drug Administration* (FDA). As técnicas usadas são, por exemplo, descritas em *Pharmaceutical dosage forms*: volume 2, 2ª edição, Ed.: H.A.Lieberman,
 20 L.Lachman, J.B. Schwartz é um bom exemplo. Ela também menciona (página 187) métodos adicionais: Zona de detecção eletrônica, obstrução de luz, permeação de ar, sedimentação em gás ou líquido.

Em uma medição de tamanho de partícula peneiramento com jato de ar, ar é soprado para cima, através de uma peneira, a partir de uma
 25 fenda giratória de modo que o material na peneira é fluidizado. Ao mesmo tempo uma pressão negativa é aplicada ao fundo da peneira que remove partículas finas para um dispositivo de coleta. Análises de tamanho e determinação do tamanho de partícula médio são realizadas através de remoção de partículas da extremidade fina da distribuição de tamanho
 30 usando peneiras únicas consecutivamente. Vide também "*Particle Size Measurement*", 5ª Ed., p. 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, Londres, RU, 1997, para mais detalhes sobre isso. Para uma pessoa versada na técnica, a

medição de tamanho deste modo é então de caráter convencional.

As formulações aqui descritas podem também estar na forma de uma camada em um comprimido multi ou de 2 camadas.

As formulações aqui descritas podem também estar na forma de
5 cápsulas, comprimidos, comprimidos prensados, comprimidos prensados diretos, grânulos.

Os compostos inibidores de DPP-IV, especialmente vildagliptin, úteis na presente invenção são higroscópicos, apresentam problemas de estabilidade e não são inerentemente compressíveis em comprimidos.
10 Consequentemente, há uma necessidade em prover uma composição de fluxo livre e coesa capaz de ser comprimida, de preferência diretamente, em comprimidos fortes com um perfil de dissolução *in vitro*, farmacocinético e farmacodinâmico aceitável.

O método de *Paddle* para medir a taxa de dissolução de fármaco
15 (% de liberação) é usado com 1000 ml de HCl a 0,01N. Tais métodos são bem conhecidos e descritos na técnica tal como em qualquer livro de química analítica ou pela publicação da *United States Pharmacopoeia* (USP) USP-NF (2004 – Capítulo 711) que descreve os padrões impostos pela *US Food and Drug Administration* (FDA).

20 Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se a duas formulações de comprimido farmacêuticas compreendendo respectivamente 100 mg ou 150 mg de vildagliptin e provendo um perfil de liberação de vildagliptin particularmente adaptado para provisão de um perfil farmacocinético aperfeiçoado. O perfil farmacocinético resultante resulta em
25 uma qualidade de tratamento aperfeiçoada do paciente.

Deste modo, a presente invenção refere-se a:

- 1) uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo 100 mg de vildagliptin ou um seu sal, de preferência comprimida na forma de um comprimido de liberação sustentada, onde;
30 - entre 10% e 16% de preferência entre 11% e 15% de vildagliptin são liberados após 0,5 hora,
- entre 18% e 24% de preferência entre 19% e 23% de vildagliptin são

- liberados após 1 hora,
- entre 30% e 36% de preferência entre 31% e 35% de vildagliptin são liberados após 2 horas,
 - entre 46% e 52% de preferência entre 47% e 51% de vildagliptin são
- 5 liberados após 4 horas,
- entre 58% e 64% de preferência entre 59% e 63% de vildagliptin são liberados após 6 horas,
 - entre 67% e 73% de preferência entre 68% e 72% de vildagliptin são liberados após 8 horas,
- 10 - entre 74% e 80% de preferência entre 75% e 79% de vildagliptin são liberados após 10 horas,
- entre 80% e 86% de preferência entre 81% e 85% de vildagliptin são liberados após 12 horas,
 - entre 91% e 97% de preferência entre 92% e 96% de vildagliptin são
- 15 liberados após 18 horas,
- entre 95% e 100% de preferência entre 96% e 100% de vildagliptin são liberados após 24 horas.
- 2) uma formulação de comprimido farmacêutico compreendendo 150 mg de vildagliptin ou um seu sal, de preferência comprimida na forma de um
- 20 comprimido de liberação sustentada, onde;
- entre 3,8% e 9,8% de preferência entre 4,8% e 8,8% de vildagliptin são liberados após 0,25 hora,
 - entre 8,1% e 14,1% de preferência entre 9,1% e 13,1% de vildagliptin são liberados após 0,5 hora,
- 25 - entre 14,7% e 20,7% de preferência entre 15,7% e 19,7% de vildagliptin são liberados após 1 hora,
- entre 25,3% e 31,3% de preferência entre 26,3% e 30,3% de vildagliptin são liberados após 2 horas,
 - entre 40,9% e 46,9% de preferência entre 41,9% e 45,9% de vildagliptin
- 30 são liberados após 6 horas,
- entre 62,1% e 68,1% de preferência entre 63,1% e 67,1% de vildagliptin são liberados após 8 horas,

- entre 76,5% e 82,5% de preferência entre 77,5% e 81,5% de vildagliptin são liberados após 10 horas,
- entre 83,5% e 89,5% de preferência entre 84,5% e 88,5% de vildagliptin são liberados após 12 horas,
- 5 - entre 88,5% e 94,5% de preferência entre 89,5% e 93,5% de vildagliptin são liberados após 18 horas.

Para as duas formulações de comprimido farmacêutico acima descritas o método *Paddle* para medir a taxa de dissolução de fármaco (% de liberação) foi usado.

- 10 De preferência as duas formulações de comprimido farmacêutico descritas acima compreendem uma hidroxipropil metilcelulose, de preferência entre 20% e 60%, entre 30% e 50% em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose.

- 15 De preferência as duas formulações de comprimido farmacêutico acima descritas compreendem uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.00 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%, de preferência entre 20% e 60%, ou entre 30% e 50% em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP
- 20 (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

De preferência as duas formulações de comprimido farmacêutico acima descritas compreendendo 150 mg ou 100 mg de vildagliptin estão na forma de um comprimido ou comprimido multicamada.

- 25 De preferência as duas formulações de comprimido farmacêutico acima descritas compreendendo 150 mg ou 100 mg de vildagliptin compreendem qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico aqui descritas.

- 30 De preferência as duas formulações de comprimido farmacêutico acima descritas estão na forma de um comprimido obtido através de compressão de uma formulação de comprimido farmacêutico conforme aqui descrito, onde a formulação de comprimido farmacêutico é submetida à compactação com rolo antes da compressão em comprimido.

De preferência os comprimidos farmacêuticos descritos acima compreendem 100 mg de vildagliptin ou um seu sal onde a faixa de dureza do comprimido é entre 10 a 13 Kp.

De preferência os comprimidos farmacêuticos descritos acima
5 compreendem 150 mg de vildagliptin ou um seu sal onde a faixa de dureza do comprimido está entre 11 a 25 Kp.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se ao uso das formulações farmacêuticas, cápsulas, comprimidos, comprimidos prensados, comprimidos prensados diretos, grânulos aqui descritos para o
10 tratamento de condições, tal como diabetes mellitus não-insulina dependente, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, calcitonina-osteoporose, Falência Cardíaca, Metabolismo de Glicose Alterado, IGT (Tolerância à Glicose Alterada), doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer e Parkinson, hiperlipidemia com modulação, condições
15 de modulação associadas com hiperlipidemia ou para diminuição dos níveis de VLDL, LDL e Lp(a), doenças cardiovasculares ou renais, por exemplo, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento medial hipertrófico em artérias e/ou em vasos grandes, hipertrofia da vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, distúrbios
20 neurodegenerativos e distúrbios cognitivos, para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, para atenuar mudanças catabólicas pós-cirúrgicas e respostas hormonais a estresse, para reduzir a mortalidade e morbidez após infarto do miocárdio, o tratamento de condições relacionadas com os efeitos acima que podem ser mediadas por níveis de GLP-1 e/ou GLP-2.

25 Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de condições, tal como diabetes mellitus não-insulina dependente, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, calcitonina-osteoporose, Falência Cardíaca, Metabolismo de Glicose Alterado, IGT (Tolerância à Glicose Alterada), doenças neurodegenerativas tal como
30 doença de Alzheimer e Parkinson, hiperlipidemia com modulação, condições de modulação associadas com hiperlipidemia ou para diminuição dos níveis de VLDL, LDL e Lp(a), doenças cardiovasculares ou renais, por exemplo,

cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento medial hipertrófico em artérias e/ou em vasos grandes, hipertrofia da vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, distúrbios neurodegenerativos e distúrbios cognitivos, para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, para atenuar mudanças catabólicas pós-cirúrgicas e respostas hormonais a estresse, para reduzir a mortalidade e morbidez após infarto do miocárdio, o tratamento de condições relacionadas com os efeitos acima que podem ser mediadas por níveis de GLP-1 e/ou GLP-2, compreendendo administrar a um animal de sangue quente com necessidade dele uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma formulação de comprimido farmacêutico, cápsulas, comprimidos, comprimidos prensados, comprimidos prensados diretos, grânulos conforme aqui descrito.

De preferência, a condição é selecionada de tal como diabetes mellitus não-insulina dependente, obesidade, calcitonina-osteoporose, Falência Cardíaca, Metabolismo de Glicose Alterado, IGT (Tolerância à Glicose Alterada), doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer e Parkinson, hiperlipidemia de modulação, condições de modulação associadas com hiperlipidemia ou para diminuição dos níveis de VLDL, LDL e Lp(a).

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um processo para preparação de um comprimido, em forma de dosagem unitária, que compreende:

- (a) mistura de uma formulação de comprimido farmacêutico conforme descrito aqui acima,
- (b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido prensado em forma de dosagem unitária.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um processo para preparação de um comprimido, em forma de dosagem unitária, que compreende:

- (a) mistura de uma formulação de comprimido farmacêutico conforme aqui acima descrito,
- (b) compactação com rolo da formulação preparada durante a etapa

(a)

(c) compressão da formulação preparada durante a etapa (b) para formar o comprimido prensado em forma de dosagem unitária.

5 Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um comprimido, em uma forma de dosagem unitária, que compreende:

(d) mistura de uma formulação de comprimido farmacêutico conforme descrito aqui acima,

(e) compactação com rolo da formulação preparada durante a etapa

10 (a) com uma força de compactação compreendida entre 10 e 16 KN ou qualquer uma das forças de compactação preferidas descritas aqui,

(f) compressão da formulação preparada durante a etapa (b) para formar o comprimido prensado em forma de dosagem unitária.

15 Em uma outra modalidade, a presente invenção provê uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin de 100 mg que é;

i-1) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 15,8 ng/mL +/- 6,85 ng/mL a cerca de 173 ng/mL a 52 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente
25 está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou

i-2) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 26,3 ng/mL +/- 13,1 ng/mL a cerca de 175 ng/mL a 62,5 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 9 em um
30

- paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou
- 5 i-3) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 26,9 ng/mL +/- 14,1 ng/mL a
- 10 cerca de 186 ng/mL +/- 80,6 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou
- 15 ii-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-inf)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1073 a cerca de 1825 ng•h/mL, isto é, 1449 ng•h/mL +/- 376
- 20 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou
- ii-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal
- 25 farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1001 a cerca de 1977 ng•h/mL, isto é, 1489 ng•h/mL +/- 488 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o
- 30 dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou

- ii-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1103 a cerca de 2173 ng•h/mL, isto é, 1638 ng•h/mL +/- 535 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou
- 10 iii-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 3,61 h +/- 1,44 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não
- 15 tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou
- iii-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem
- 20 provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 2,59 h +/- 1,4 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do
- 25 estudo acima descrito) e/ou
- iii-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 3,74 h +/- 1,44 h
- 30 seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo

descrito acima), e/ou

iv-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 205 ng/ml +/- 47 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou

iv-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 200 ng/ml +/- 64 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou

iv-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 245 ng/ml +/- 68 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou

v-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética de % de inibição de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 85,64% +/- 12,76% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do

estudo descrito acima), e/ou

v-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética de % de inibição de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 87,78% +/- 16,37% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou

v-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética de % de inibição de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 90,20% +/- 7,35% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou

vi-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 24, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou

vi-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 25, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA

dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou

vi-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 26, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou

De preferência, a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin de 100 mg compreende uma hidroxipropil metilcelulose, de preferência entre 20% e 60%, entre 30% e 50% ou entre 34% e 46% em peso em um base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose.

De preferência, a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin de 100 mg compreende uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal, 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%, de preferência entre 20% e 60%, entre 30% e 50% ou entre 34% e 46% em peso em um base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal, 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

De preferência a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin de 100 mg compreende qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico descritas acima.

De preferência a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin compreende uma formulação em comprimido farmacêutico selecionada da formulação A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K ou L acima descrita.

Em uma outra modalidade, a presente invenção provê uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada

vildagliptin de 150 mg que é;

- 5 i-a) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 30,7 ng/mL +/- 21,9 ng/mL a cerca de 223 ng/mL +/- 77,3 entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente
- 10 está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou
- i-b) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética
- 15 de vildagliptin variando de a partir de cerca de 48,7 ng/mL +/- 25,8 ng/mL a cerca de 223 ng/mL +/- 99,7 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de
- 20 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou
- i-c) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética
- 25 de vildagliptin variando de a partir de cerca de 44,6 ng/mL +/- 28,5 ng/mL a cerca de 263 ng/mL +/- 84,4 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia
- 30 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou
- ii-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de

- base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-inf)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1346 a cerca de 3196 ng•h/mL, isto é, 2271 ng•h/mL +/- 925
- 5 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou
- ii-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal
- 10 farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1277 a cerca de 3207 ng•h/mL, isto é, 2242 ng•h/mL +/- 965 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o
- 15 dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou
- ii-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal
- 20 farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1643 a cerca de 3273 ng•h/mL, isto é, 2458 ng•h/mL +/- 815ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia
- 25 desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou
- iii-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem
- 30 provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin 3,5 h +/- 1,17 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob

condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou

- iii-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin 2,87 h +/- 1,59 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou
- iii-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin 4,13 h +/- 1,24 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou
- iv-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 257 ng/ml +/- 59 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou
- iv-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 272 ng/ml +/- 111 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro

de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou

iv-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 308 ng/ml $\pm$ 91 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou

v-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma % de inibição média aritmética de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 90,04% $\pm$ 11,91% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou

v-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma % de inibição média aritmética de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 90,4% $\pm$ 17,50% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou

v-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma % de inibição média aritmética de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 91,64% $\pm$ 8,74% seguindo administração oral da dita

- forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima), e/ou
- 5 vi-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmacologicamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 24, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um
- 10 paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum (dia 1 do estudo descrito acima), e/ou
- vi-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmacologicamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na
- 15 Figura 25, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem (dia 9 do estudo acima descrito) e/ou
- 20 vi-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmacologicamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 26, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10
- 25 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum (dia 10 do estudo descrito acima).

De preferência, a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin compreende uma hidroxipropil metilcelulose, de preferência entre 0-20% e 60%, entre 30% e 50% ou entre 34% e 46%

30 em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropilmetilcelulose.

De preferência, a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de

- liberação sustentada vildagliptin de 150 mg compreende uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal, 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%, de preferência entre 20% e 60%, entre 30% e 50% ou entre 34% e 46% em peso em um base de peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal, 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

- De preferência a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin de 150 mg compreende qualquer uma das formulações de comprimido farmacêutico descritas acima.

De preferência a forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin compreende uma formulação em comprimido farmacêutica selecionada da formulação A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K ou L acima descrita.

- Qualquer uma da forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada vildagliptin de 100 mg ou 150 mg descrita acima onde:

- i) a formulação é uma formulação de matriz contendo um polímero hidrofílico farmaceuticamente aceitável que pode retardar a difusão de vildagliptin,
- ii) a forma de dosagem farmacêutica oral sólida é um comprimido prensado, e opcionalmente
- iii) a taxa de eluição de vildagliptin em 30 minutos após o início do teste é menos do que 30% quando conduzindo o método *Paddle*.

- "Polímeros hidrofílicos farmaceuticamente aceitáveis que podem retardar a difusão de um ingrediente ativo" são conhecidos na técnica, por exemplo, Hidroxipropil-metilcelulose.

Detalhes Experimentais

I. Desenvolvimento e Fabricação de Farmacêuticos

A. Formulação Selecionada e Composição de Processo

- Um processo de mistura seca com compactação com rolo foi desenvolvido para compressão direta, conforme mostrado no fluxograma do processo (Figura 1). Duas resistências de dosagem, 100 mg e 150 mg de

vildagliptin, foram selecionadas para desenvolvimento adicional e são mostradas nas Tabelas 2-1 e 2-2. Este processo utiliza uma mistura seca comum para as duas resistências.

Tabela 2-1 Composição por unidade de forma de dosagem de 100 mg para Formulação de Mercado contendo HPMC K100M a 40%

5

Nome do produto: vildagliptin Comp 100mg					
Número de base/Variante: 3768652.003					
Formato/tamanho/cor/impressão: 11mm FFBE (redondo)/branco a esbranquiçado					
Nº do material global	Componente		Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função
146082	vildagliptin		100	Novartis	Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina, PH102		120	Ph. NF	Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, anidra	DT 16		Ph. NF	Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil-metilcelulose K100M		160	Ph. NF	Polímero de liberação controlada
100217	Estearato magnésio	de 4		Ph. NF	Lubrificante de comprimido
Peso total			400		

Table 2-2 Composição por unidade de forma de dosagem de 150 mg para Formulação de Mercado contendo HPMC K 100M a 40%

Nome do produto: vildagliptin Comp 150mg					
Número de base/Variante: 6001732.001					
Formato/tamanho/cor/impressão: 17 x 6,7mm ovalóide/branco a esbranquiçado					
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste		Função
146082	vildagliptin	150	Novartis		Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina, PH102	180	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, DT anidra	24	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil metilcellulos e K100M	240	Ph. NF	Eur.,	Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	6	Ph. NF	Eur.,	Lubrificante de comprimido
Peso total		600			

Processo

O processo de fabricação selecionado é mostrado na Figura 2-1.

5 B. Variantes de Formulação e Alternativas

Várias variantes de formulação foram avaliadas como formas de serviço clínico potenciais (CSF) a fim de prover o perfil de taxa de liberação requisitado. O termo formas de serviço clínico (CSF) significa uma formulação adaptada para administração a um paciente. Vários tipos de perfis de taxa de liberação foram estudados; em particular um lento e um rápido. A taxa de perfil foi determinada através da quantidade e do tipo de polímero selecionado e/ou tecnologia de comprimido. A Formulação de Mercado (MF) selecionada é um perfil de taxa de liberação lenta (vide seção I.A.) particularmente adaptada para um regime de dosagem de uma vez por

dia e produção de comprimidos prensados. Exemplos da formulação de taxa de liberação rápida são mostrados nas Tabelas 2-3 a 2-7 e formulações alternativas com perfis de liberação lenta são mostradas nas Tabelas 2-8 a 2-10.

5 Tabela 2-3 Composição de unidade de forma de dosagem de 100 mg para perfil de liberação rápida contendo HPMC K100LV 20%

Nome do produto: vildagliptin Comp 100mg				
Número de base/Variante: 3768652.001				
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado				
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função
146082	vildagliptin	100	Novartis	Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina, PH102	170	Ph. Eur., NF	Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, anidra	DT 46	Ph. Eur., NF	Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil-metilcelulose e K100LVP	80	Ph. Eur., NF	Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	4	Ph. Eur., NF	Lubrificante de comprimido
Peso total		400		

Tabela 2-4 Composição por unidade de forma de dosagem de 200 mg para perfil de liberação rápida contendo HPMC K100LV a 20%

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg				
Número de base/Variante: 3768660.002				
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado				
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função
146082	vildagliptin	200	Novartis	Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina	340	Ph. Eur., NF	Substância de enchimento

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg					
Número de base/Variante: 3768660.002					
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado					
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste		Função
	a, PH102				mento do comprimido
103282	DT anidra	92	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil-metilcelulose K100LVP	160	Ph. NF	Eur.,	Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	8	Ph. NF	Eur.,	Lubrificante de comprimido
Peso total		800			

Tabela 2-5 Composição por unidade de forma de dosagem de 200 mg para perfil de liberação rápida contendo HPMC E10M a 20%

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg						
Número de base/Variante:						
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado						
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)		Monografia de teste		Função
146082	vildagliptin	200		Novartis		Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina, PH102	242		Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, anidra	DT	32	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil metilcellulose, E10M	120		Ph. NF	Eur.,	Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	de	6	Ph. NF	Eur.,	Lubrificante de compri-

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg					
Número de base/Variante:					
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado					
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função	
				mido	
Peso total		600			

A concentração de HPMC E10M foi variada de a partir de 20% a 35% para corresponder ao o perfil de taxa de liberação alvo. Uma combinação de HPMC E10 (15%) e HPMC K100M (10%) foi também avaliada quanto à taxa de liberação.

5 Tabela 2-6 Composição por unidade de forma de dosagem de 100 mg para perfil de liberação rápida contendo %X de poliox

Nome do produto: vildagliptin Comp 100mg					
Número de base/Variante:					
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado					
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função	
146082	vildagliptin	100	Novartis	Substância de fármaco	
103266	Celulose microcristalina, PH102	170	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, anidra	DT 46	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
	Polyox ??				Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	4	Ph. NF	Eur.,	Lubrificante de comprimido
Peso total		400			

Tecnologia de comprimido em bicamada foi avaliada usando um comprimido de liberação imediata de 50 mg (IR) em uma camada e um MR de 150 mg como a segunda camada conforme mostrado na Tabela 2-7.

Tabela 2-7 Composição por unidade de forma de dosagem de 200 mg para comprimido de bicamada contendo HPMC K100M

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg				
Número de base/Variante: NA				
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado				
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função
Primeira camada (IR)				
146082	vildagliptin	50	Novartis	Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina, PH102	96	Ph. NF	Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, anidra	DT 48	Ph. NF	Substância de enchimento do comprimido
	Explotab	4	Ph. NF	Desintegrante
	Estearato de magnésio	2	Ph. NF	Lubrificante
Total		200		
Segunda camada (MR)				
146082	1-[(3-Hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-carbonitrila	150	Novartis	Substância de fármaco
151580	Hidroxipropil-metilcelulose K100M	130	Ph. NF	Polímero de liberação controlada
103266	Celulose microcristalina, PH102	120	Ph. NF	Substância de enchimento do

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg						
Número de base/Variante: NA						
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado						
Nº do material global	Componente		Composição por unidade (mg)	Monografia de teste		Função
103282	Lactose, anidra	DT	46	Ph. NF	Eur.,	comprimido Substância de enchimento do comprimido
100217	Estearato magnésio	de	4	Ph. NF	Eur.,	Lubrificante de comprimido
Peso total			450			

As quantidades de vildagliptin DS e HPMC K100M foram variadas em cada camada para prover um perfil de taxa de liberação adequado. Por exemplo, o DS foi variando de 25 mg a 50 mg (camada de liberação imediata) e 150 mg a 175 mg (camada de liberação modificada). A

5 quantidade de HPMC K100M foi variada de a partir de 29% a 40% (camada de liberação modificada).

Uma outra variante de liberação lenta exploratória foi a concentração de HPMC que foi reduzida para 30%, com e sem compactação com rolo, conforme mostrado nas Tabelas 2-8 e 2-9. Esta mudança não teve

10 um efeito sobre o perfil de dissolução. No entanto, HPMC K10M a 30% exibiu uma qualidade de fluxo menor, 0,21 e 0,37, para ambos materiais não- compactados com rolo e compactados com rolo, respectivamente, quando comparado com HPMC K100M a 40%. Formação de película foi também observada durante compressão com HPMC K100M a 30%.

Tabela 2-8 composição por unidade de forma de dosagem de 100 mg com HPMC a 30%

Nome do produto: vildagliptin Comp 100mg				
Número de base/Variante: NA				
Formato/tamanho/cor/impressão:		11mm	FFBE	(redondo)/branco a esbranquiçado
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função
146082	vildagliptin	100	Novartis	Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina, PH102	120	Ph. NF	Eur., Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, DT anidra	58	Ph. NF	Eur., Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil-metilcelulose K100M	120	Ph. NF	Eur., Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	4	Ph. NF	Eur., Lubrificante de comprimido
Peso total		400		

Tabela 2-9 composição por unidade de forma de dosagem de 150 mg com HPMC a 30%

Nome do produto: vildagliptin Comp 150mg				
Número de base/Variante: NA				
Formato/tamanho/cor/impressão:		17 x 6,7mm	ovalóide/branco	a esbranquiçado
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função
146082	vildagliptin	150	Novartis	Substância de fármaco
103266	Celulose microcristalina,	180	Ph. NF	Eur., Substância de enchi-

Nome do produto: vildagliptin Comp 150mg					
Número de base/Variante: NA					
Formato/tamanho/cor/impressão: 17 x 6,7mm ovalóide/branco a esbranquiçado					
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função	
	PH102			mento do comprimido	
103282	Lactose, anidra	DT 24	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil-metilceluose K100M	180	Ph. NF	Eur.,	Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	6	Ph. NF	Eur.,	Lubrificante de comprimido

Tabela 2-10 Composição por unidade de forma de dosagem de 200 mg para perfil de liberação lenta contendo HPMC K100M a 40%

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg					
Número de base/Variante: 3768660.003					
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado					
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função	
146082	vildagliptin	200	Novartis	Substância de fármaco	
103266	Celulose microcristalina, PH102	240	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
103282	Lactose, anidra	DT 32	Ph. NF	Eur.,	Substância de enchimento do comprimido
151580	Hidroxipropil-metilceluose K100M	320	Ph. NF	Eur.,	Polímero de liberação controlada
100217	Estearato de magnésio	8	Ph. NF	Eur.,	Lubrificante de comprimido

Nome do produto: vildagliptin Comp 200mg				
Número de base/Variante: 3768660.003				
Formato/tamanho/cor/impressão:/branco a esbranquiçado				
Nº do material global	Componente	Composição por unidade (mg)	Monografia de teste	Função
Peso total		800		

Seleção de Formulações para a Fabricação de Variantes Clínicas

- As quatro formulações selecionadas para avaliação clínica adicional compreendiam ambos tipos de perfis de taxa de liberação (lenta e rápida) em duas resistências de dose (100 mg e 200 mg). O tamanho da batelada era 4.000 comprimidos (ou 3,1 kg). Pré-compressão foi requerida para satisfazer às exigências de dureza e/ou friabilidade. A formulação lenta continha HPMC a 40% conforme mostrado nas Tabelas 2-1 e 2-10. A formulação rápida continha HPMC a 20% LPV conforme mostrado nas Tabelas 2-3 e 2-4.

Tabela 2-11 Sumário de batelada clínica

Perfil de Taxa	Resistência	Polímero	Composição	Número de KN/Variante	Número de Batelada
Lenta	100mg	HPMC K100M a 40%	Tabela 2-1	3768652.002	AEUS2002 0081
Lenta	200mg	HPMC K100M a 40%	Tabela 2-10	3768660.003	AEUS2002 0083
Rápida	100mg	HPMC K100LVP a 20%	Tabela 2-3	3768652.001	AEUS2002 0080
Rápida	200mg	HPMC K100LVP a 20%	Tabela 2-4	3768660.002	AEUS2002 0082

Lógica da Formulação

- 1-[3-(Hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-carbonitrila, isto é, vildagliptin DS (Substância de Fármaco) é altamente solúvel em água (até 125 mg/mL) e então requer polímeros que possam agir como barreiras de difusão substanciais para uma redução drástica na

dissolução e difusão de fármaco. Uma forma de dosagem MR de uma vez por dia é provável requerer um nível significativa de substância de enchimento de polímero para retardo de difusão de fármaco. Durante o desenvolvimento, a requerente selecionou formulação monolítica com baixo risco para esvaziamento (*dumping*) de dose, eliminando tecnologias de revestimento a favor de uma formulação de matriz. Após estudos intensivos sobre compatibilidade, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da habilidade em retardar difusão e exigências de aceitação reguladoras a requerente estreitou a escolha do polímero para polímeros hidrofílicos, especialmente hidroxipropil metil celulose (HPMC).

Constatações Principais e Críticas Durante o Desenvolvimento da Formulação

Um excipiente crítico é o polímero de liberação controlada, HPMC, como o grau K100M. Durante o desenvolvimento de CSF, vários polímeros de liberação controlada foram avaliados sozinhos, ou em combinação, a fim de se obter o perfil de liberação desejado. HPMC, grau K100M, proveu a melhor combinação para o perfil de liberação desejado. A formulação "lenta" foi selecionada após avaliação em homem.

Conforme anteriormente mencionado, pré-compressão foi utilizada durante a fabricação da batelada clínica. Experimentos foram conduzidos para avaliar mais a formulação de CSF e a necessidade de pré-compressão.

O perfil de compressão para a formulação de CSF contendo HPM a 40% é mostrado nas Figuras 3 e 4.

Os dados indicaram que o perfil de compressão e a friabilidade poderiam ser melhorados com pré-compressão. Estudos adicionais foram conduzidos para melhorar o perfil de compressão e evitar o uso de pré-compressão.

Conforme mostrado na Figura 5, HPMC K100M a 30% foi avaliada melhorar o perfil de compressão. O efeito do tempo de contato do comprimido foi simultaneamente avaliado em velocidades de 40 a 80 rpm.

Foi determinado que uma melhora no perfil de compressão foi

conseguida usando compactação com rolo. Conforme mostrado nas Figuras 6 e 7, um Fitzpatrick (Chilsonator[®], modelo IR220) foi avaliado com a mistura em pó intermediária sem a adição de estearato de magnésio, em forças de compactação altas.

- 5 Conforme mostrado nas Figuras 8 e 9, o efeito de compactação com rolo sobre o perfil de dissolução foi estudado com HPMC K100M a 40% e comparado com o perfil de dissolução da batelada clínica. Foi concluído que compactação com rolo não impactou o perfil de dissolução.

- 10 O processo de compactação com rolo foi aumentado para um compactador de rolo Bepex 50 mm usando uma relação linear desenvolvida para um compactador de rolo Fitzpatrick de 50 mm (em unidades lb/pol, modelo IR520) e um compactador de rolo Bepex 50 mm (em unidades KN). Conforme mostrado nas Figuras 10 e 11, o efeito de força de compactação alta foi estudado. Foi concluído que o processo era escalável para um
- 15 compactador de rolo Bepex, e a dureza do comprimido não foi significativamente afetada com força de compactação de rolo (13-31 KN) e velocidade de rolo do compactador de rolo altas (4-8 rpm).

Panorama de Composições Incluindo CSF em Estudos Clínicos

Vide seção "B. Formulação e Variantes Alternativas".

- 20 C. Processo de Fabricação

- Todas as variantes foram fabricadas conforme detalhado no fluxograma mostrado na Figura 1, exceto variantes sem compactação com rolo. Um tamanho de batelada de até 12 kg foi usado. Substância de fármaco dos lotes 0223007, 0223008, 0223009 foram usadas para todas as bateladas
- 25 fabricadas.

Descrição e Avaliação dos Processos Testados

- O efeito de compactação por rolo foi avaliado com HPMC a 30% e 40%. Compactação com rolo foi utilizada para densificar a mistura de pó antes da compressão. O efeito de compactador de rolo Fitzpatrick
- 30 (Chilsonator[®], modelo IR110) nas forças de compactação de 4,37 a 87,5 KN (500 a 10.000 lb/pol) sobre uma mistura em pó contendo HPMC a 40% é mostrado nas Figuras 12 e 13.

Os dados indicaram que aumento da força de compactação com rolo levou a uma diminuição na dureza do comprimido. Conforme mostrado na Figura 14, forças de compactação com rolo maiores do que 43,75 KN (ou 5.000 lb/pol) produziram comprimidos com um perfil de compressão pior do que a CSF sem compactação com rolo ou pré-compressão.

O efeito de compactação com rolo sobre a friabilidade do comprimido é mostrado na Figura 14.

Crítérios de Seção-Chave e Lógica para Processo Final

Os critérios-chave para o processo final eram baseados no perfil de dissolução. Uma vez que o estudo de PK/segurança foi conduzido *in vivo* usando os comprimidos de 100 mg, 150 mg e 200 mg, a formulação contendo HPMC K100M a 40% foi desejada. Compactação com rolo foi adicionada ao processo para melhorar o perfil de compressão. Conforme mostrado nas Figuras 17 e 18, o perfil de dissolução para material compactado com rolo não diferiu do perfil de dissolução de CSF. O Ministério da Saúde Japonês impôs 40 mg/kg como um limite de ingestão diário para HPMC K100M. Não é antecipado que os limites de ingestão diários se tornarão um empecilho regulador para a MF de 1-[(3-hidróxiadamant-1-ilamino)-acetil]-pirrilidino-2(S)-carbonitrila.

As propriedades físicas das várias misturas de pó são mostradas nas Tabelas 2-12 e 2-13.

Tabela 2-12 Propriedades físicas de mistura em pó compactada (Fitzpatrick)

Amostra	Força de compactação com rolo (lb/pol) [KN calculado]	Qualidade do fluxo (Sotax)	Densidade de pó bruta/ <i>Tap Density</i> (g/mL)
TRD-1926-78 HPMC a 40%	NA	0,38	0,38/0,576
TRD-1971-53 HPMC a 40%	NA	0,33	0,38/0,66
TRD-1971-55 HPMC a 40%	NA	0,36	0,36/0,59
TRD-1926-79 30% HPMC	NA	0,21	0,385/0,60
TRD-1926-79	1,000 [8,75]	0,37	0,432/0,645

Amostra	Força de compactação com rolo (lb/pol) [KN calculado]	Qualidade de fluxo do pó (Sotax)	Densidade bruta/Tap Density (g/mL)
30% HPMC			
TRD-1926-01 HPMC a 40%	500 [4,37]	0,25	0,398/0,588
TRD-1926-78 HPMC a 40%	1,000 [8,75]	0,49	0,448/0,652
TRD-1926-01 HPMC a 40%	1,500 [13,1]	0,53	0,448/0,666
TRD-1771-123B HPMC a 40%	5,000 [43,75]	0,76	0,526/0,714
TRD-1771-123C HPMC a 40%	10,000 [87,5]	ND (não pode ser tabelada)	0,566/0,732
Avicel PH102	NA	0,64	0,29/0,35

Tabela 2-13 Propriedades físicas de mistura em pó compactada com rolo (Bepex)

Amostra	Força de compactação com rolo (Kn) [calculado lb/pol]	Velocidade do rolo (rpm)	Qualidade de fluxo do pó (Sotax)	Densidade bruta/Tap Density (g/mL)
TRD-1926-78 HPMC a 40%	NA	NA	0,38	0,38/0,576
TRD-1971-53 HPMC a 40%	NA	NA	0,33	0,38/0,66
TRD-1971-55 HPMC a 40%	NA	NA	0,36	0,36/0,59
TRD-1971-53C HPMC a 40%	13 [1500 lb/pol]	4	0,25	0,398/0,588
TRD-1971-53A HPMC a 40%	22 [2500 lb/pol]	4	0,49	0,448/0,652
TRD-1971-53B2 HPMC a	31 [3500 lb/pol]	4	0,53	0,448/0,666

Amostra	Força de compactação com rolo (Kn) [calculado lb/pol]	Velocidade do rolo (rpm)	Qualidade de fluxo do pó (Sotax)	Densidade bruta/Tap Density (g/mL)
40%				
TRD-1971-55A HPMC a 40%	13	4	0,76	0,526/0,714
TRD-1971-55B HPMC a 40%	13	6	ND (não pode ser tabelada)	0,566/0,732
TRD-1971-55C HPMC a 40%	13	8		
Avicel PH102	NA	NA	0,64	0,29/0,35

- O uso de compactação com rolo indicou um aumento na qualidade de fluxo do pó e um aumento na densidade bruta. Isto foi limitado pela força de compactação com rolo, onde comprimidos de 43,75 KN (5.000 lb/pol) e 87,5 KN (10.000 lb/pol) em força exibiram uma friabilidade pobre de 5 0,6% e >10%, respectivamente (comprimidos de 100 mg).

- O efeito de compactação com rolo sobre a análise de peneira é mostrado nas Figuras 19 e 20. Todo o material compactado com rolo foi peneirado usando uma peneira de 18 *mesh*. Seleção de tamanho de peneira como um meio para controle de tamanho de partícula será avaliada mais durante a 10 Fase Lab de FMI.

Equipamento Usado

Tabela 2-14 Equipamento de processo

Descrição	Modelo
Misturador Bin	LB Bohle, 10L, 25L, 40L
Moedor de oscilação	Ferwitt
Compactador com rolo	Fitzpatrick, Chilsonator, IR220
Compactador com rolo	Bepex, 50mm
Prensa do comprimido	Manesty Beta Press, 16 sta.

Relato sobre o Potencial de Expansão e Robustez do Processo Final

Tabela 2-15 Sumário de IPC para MR de vildagliptin 100 mg contendo HPMC a 40% com compactação com rolo (peso do comprimido de 400 mg, 11 mm FFBE)

Amostra	Espessura (mm) IPC: 2.8-4.2mm	Dureza (Kp)	%Friabilidade (100 quedas)
TRD-1926-78	3,95 - 3,72	40 rpm: 11,5 - 13,2	40 rpm: < 0,5
8,75 KN (1,000		60 rpm: 9,76 - 12,69	60 rpm: < 0,5
lb/pol) RC (FP)		80 rpm: 9,76 - 12,84	80 rpm: < 0,5
TRD-1771-123A	4,07 - 3,68	40 rpm: 8 - 18,3	40 rpm: < 0,5
8,75 KN (1,000			
lb/pol) RC (FP)			
TRD-1926-01A	4,0 - 3,81	40 rpm: 9,3 - 14,8	40 rpm: 0,1
4,37 KN (500			
lb/pol) RC (FP)			
TRD-1926-01B	4,02 - 3,66	40 rpm: 7,6 - 19,9	40 rpm: 0,1
13,00 KN (1,500			
lb/pol) RC (FP)			
TRD-1771-31	4,13 - 3,94	40 rpm: 5,1 - 7,75	40 rpm: 6,3,
Not RC			cobertura

5 Tabela 2-16 Sumário de IPC para MR de vildagliptin 150 mg contendo HPMC a 40% com compactação com rolo (peso do comprimido 600 mg, 17 x 6,7 mm ovalóide)

Amostra	Espessura (mm) IPC: 2,8-4,2mm	Dureza (Kp)	% Friabilidade (100 quedas)
TRD-1926-78	40 rpm: 6,5 - 6,08	40 rpm: 17,5 - 25,9	40 rpm: < 0,2
8,75 KN (1,000	60 rpm: 6,4 - 6,03	60 rpm: 15,5 - 24,8	60 rpm: < 0,2
lb/pol) RC (FP)	80 rpm: 6,6 - 6,07	80 rpm: 11,2 - 24,4	80 rpm: < 0,2
TRD-1771-123A	6,4 - 5,84	40 rpm: 12,3 - 30,4	40 rpm: <
8,75 KN (1,000			0,25
lb/pol) RC (FP)			

Amostra	Espessura (mm) IPC: 2,8-4,2mm	Dureza (Kp)	% Friabilidade (100 quedas)
TRD-1926-01A 4,37 KN (500 lb/pol RC) (FP)	6,56 – 5,99	40 rpm: 14,6 – 30,3	40 rpm: 0,5, 1 comprimido coberto a 20Kn
TRD-1926-01B 13 KN (1,500 lb/pol) RC (FP)	6,5 – 5,84	40 rpm: 13,9 – 32	40 rpm: 0,25
TRD-1771-33 Não RC	6,59 – 5,97	40 rpm: 18,3 – 27,2	40 rpm: 0,6, laminação a 20Kn

- A compactação com rolo melhorou o fluxo do pó bruto e o perfil de compressão sem o uso de pré-compressão. A faixa de dureza aceitável era 10 a 13 Kp e 11 a 25 Kp para os comprimidos de 100 mg e 150 mg, respectivamente. Laminação foi observada em forças de compressão maiores do que 18 KN para o comprimido de 150 mg. A formulação não parece ser sensível a tempo de contato. As atividades de fase lab de FMI vão começar dependendo da confirmação do formato e do tamanho do comprimido de FMI para a resistência de 100 mg.

II. Investigações analíticas para Testes de Estresse de Variantes

- 10 A. Elaboração de Métodos Analíticos
Ensaio e Substâncias Relacionadas

- 15 O ensaio de vildagliptin e a quantificação de produtos de degradação de vildagliptin foram realizados através de um método de HPLC de gradiente [AM54001B(AS6105)]. A amostra foi extraída com metanol e diluída para concentração alvo usando 10:90 de metanol/acetonitrila e então cromatografada usando um método de HPLC de fase reversa com detecção UV a 210 nm.

Liberção de Fármaco

Diluição de vildagliptin de seis comprimidos de vildagliptin de 100 mg foi determinada sob condições de teste elaboradas na Tabela 3-1.

- 5 As amostras obtidas foram analisadas usando um método de HPLC de fase reversa isocrático [AM50161A(AS6105)] com detecção UV a 2010 nm. O mesmo experimento foi feito para os comprimidos de 150 mg e 200 mg.

B. Resultados Analíticos

Protocolo de Estabilidade

- 10 As formulações lenta e rápida e bateladas técnicas e clínicas de CSF foram postas sob estabilidade e a estabilidade foi monitorada até 12 meses. A estabilidade de bateladas técnicas de variantes de MF, 100 mg e 150 mg, está atualmente em andamento conforme mostrado no protocolo, Tabela 3-2.

- 15 **Tabela 3-2 Estabilidade de produto de fármaco – condições de armazenamento e intervalos de teste bateladas TRD-1926-078A(100mg) e TRD-1926-078B (150mg); [embalagem: HDPE, CR cap, 1g de dissecante].**

Condição de armazenamento	Tempo (meses)
5°C	[24]
25°C/60%RH	3, 6, 9, 12, 24
30°C/65%RH	[3], [6], [9], [12]
40°C/75%RH	1.5, 3, 6

[] Teste opcional

Resultados de Estabilidade

Tabela 3-3 Sumário de estabilidade para vildagliptin, comprimidos de 100 mg TRD-0739-0113

Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	Produtos de Degradação						% de Umidade
				% Amida	% Cíclica	% de Diceto	% Desc. (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% Desc. (RRT = 1,10)	% de Deg. Total
25°C/60%RH	Inicial	Cumpre	100,8	<LOQ	<LOD	ND	ND	<LOQ	<LOQ	3,52
	3M	Cumpre	102,6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	2,40
	6M	Cumpre	101,0	0,06	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	2,66
	9M	Cumpre	100,1	0,08	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	2,74
	12M	Cumpre	102,5	0,11	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	3,16
30°C/60%RH	3M	Cumpre	102,3	0,06	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	2,51
	6M	Cumpre	104,3	0,12	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	2,79
	9M	Cumpre	100,3	0,17	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	3,07
	12M	Cumpre	100,7	0,21	0,05	0,07	ND	<LOQ	<LOQ	3,59
40°C/75%RH	6W	Cumpre	101,4	0,10	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	2,73
	3M	Cumpre	103,3	0,20	0,05	0,07	ND	<LOQ	<LOQ	2,90
	6M	Cumpre	100,7	0,39	0,05	0,12	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,35

NT = não-testado; Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclico, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%; ND = não-detectado

Tabela 3-4 Sumário de dissolução para comprimidos de 100 mg de vildagliptin, TRD-0739-0113

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
25°C/60%RH	Inicial	23	36	56	82	95	102	104	104	104	102
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
40°C/75%RH	12M	24		57		94				100	
	6W	NT									
	3M	23	38	57	84	98	103	103	104	102	101
	6M	24	-	57	-	95	-	-	-	100	-

NT = Não-testado

Nota: A dissolução foi apenas testada em condições aceleradas uma vez que essas representam a pior situação de caso

Tabela 3-5 Sumário de estabilidade para comprimidos de 100 mg de vildagliptin, TRD-0739-0121

Produtos de Degradação												
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio	%	%	%	%	%	%	%	%	%
				Amida	Cíclica	Diceto	Desco.	de	%	Desco.	de	%
									(RRT= 0,26)	(RRT= 0,77)		Unidade
	Inicial	cumpre	103,1	<LOQ	<LOD	ND	ND	<LOQ	0,07	<LOQ	0,07	3,19
25°C/60%RH	3M	Cumpre	103,3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,00	2,53
	6M	Cumpre	104,3	0,05	<LOQ	<LOD	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	2,70
	9M	Cumpre	102,2	0,07	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07	3,03
	12M	Cumpre	101,4	0,08	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,08	3,31
30°C/60%RH	3M	Cumpre	104,7	0,05	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	2,61
	6M	Cumpre	103,9	0,09	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	2,88
	9M	Cumpre	100,8	0,11	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	3,33
	12M	Cumpre	102,4	0,14	<LOQ	0,05	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,19	3,65
40°C/75%RH	6W	Cumpre	102,1	0,08	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,08	2,81
	3M	Cumpre	104,8	0,13	<LOQ	0,05	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,18	2,97
	6M	Cumpre	102,9	0,25	<LOQ	0,08	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,33	3,52

Produtos de Degradação										
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio	%	%	%	%	%	%	%
				Amida	Cíclica	Diceto	Desco.	Desco.	Desco.	Umidade
							(RRT= 0,26)	(RRT= 0,77)	Total	
									(RRT= 1,10)	

NT = não-testado, Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%;
 ND = Não-detectado

Tabela 3-6 Sumário de dados de dissolução para comprimidos de 100 mg de vildagliptin, TRD-0739-0121

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
25°C/60%RH	Inicial	12	20	30	45	56	65	72	78	89	95
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
40°C/75%RH	12M	13	-	32	-	60	-	-	-	94	
	6W	NT									
	3M	13	21	32	49	59	70	77	83	93	98
	6M	13	-	33	-	61	-	-	-	95	-

NT = Não-testado

Nota: A dissolução foi testada apenas em condições aceleradas uma vez que essas representam a pior situação de caso

Tabela 3-7 Referências para os dados de estabilidade na Tabela 303 até Tabela 3-6

	Ensaio & Pureza	% de Teor de Umidade	Dissolução
Inicial	TRD0958/057 (XG)	TRD0958/109 (XG)	WS18431
6W	TRD0958/057 (XG)	TRD0958/109 (XG)	NA
3M	TRD0983/082 (XG)	TRD0978/110 (MZ)	WS20247
6M	TRD1514/110 (XG)	TRD1514/110 (XG)	WS21349
9M	TRD1645/129 (MZ)	TRD1645/101 (MZ)	NA
12M	TRD1642/069 (JT)	TRD1642/145 (JT)	WS22591

Tabela 3-8 Sumário de estabilidade para comprimidos de 100 mg de vildagliptin, AEUS/2002-0080

Produtos de degradação											
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	% de Amida	% de Ciclica	% de Desc.	% de (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% de Desc. (RRT = 1,10)	% Deg.Total	% de Umidade
Inicial	0	cumpre	102,0	ND	ND	ND	-	-	-	-	2,62
5°C	3M	cumpre	104,3	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,03	0,00	2,17
	6M	cumpre	101,8	0,02	0,02	ND	ND	0,05	0,03	0,00	2,32
	9M	cumpre	102,3	0,02	0,03	ND	ND	0,04	ND	0,00	2,39
	12M	NT									
25°C/60%RH	3M	cumpre	101,1	0,04	0,05	ND	ND	0,04	0,03	0,05	2,06
	6M	cumpre	103,0	0,07	0,06	0,02	ND	0,04	0,04	0,13	2,34
	9M	cumpre	100,6	0,08	0,06	0,02	ND	0,04	ND	0,14	2,43
	12M	cumpre	101,9	0,09	0,05	0,02	ND	0,03	0,02	0,14	2,72
25°C/60%RH	3M	cumpre	101,4	0,04	0,05	ND	ND	0,04	0,03	0,05	2,22
(Com algodão)	6M	cumpre	102,0	0,06	0,06	ND	ND	0,04	0,05	0,12	2,67
	9M	cumpre	102,2	0,09	0,07	ND	ND	0,04	ND	0,16	2,69
	12M	cumpre	101,7	0,11	0,07	0,03	0,02	0,04	0,02	0,18	2,85
°C/60%RH	3M	cumpre	102,6	0,06	0,06	ND	ND	0,04	0,04	0,12	2,12

Produtos de degradação											
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio	% Amida	% de Ciclica	% de Desc.	% de (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% de Desc. (RRT = 1,10)	% Deg.Total	% de Umidade
40°C/75%RH	6M	cumpre	102,7	0,11	0,06	0,03	ND	0,04	0,05	0,17	2,60
	9M	cumpre	101,7	0,15	0,07	0,03	ND	0,03	ND	0,22	2,78
	12M	cumpre	101,3	0,19	0,06	0,05	ND	0,03	0,02	0,30	2,80
	6W	cumpre	101,7	0,10	0,06	0,03	ND	0,04	0,06	0,22	2,28
	3M	cumpre	101,9	0,20	0,07	0,05	ND	0,03	0,05	0,32	2,59
	6M	cumpre	102,5	0,40	0,07	0,11	0,03	0,04	0,06	0,64	3,41

NT = não-testado, Ciclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%;
 ND = Não-detectado

Tabela 3-9 Sumário de dados de dissolução para comprimidos de 100 mg de vildagliptin, AEUS/2002-0080

		Porcentagem liberada									
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
25°C/60%RH	Inicial	24	37	55	79	92	99	101	101	100	99
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
25°C/60%RH	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	(Com algodão)										
30°C/60%RH	9M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	22	53	90						102	
40°C/75%RH	12M	NT									
	6W	NT									
	3M	23	54	92						101	

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
6M		24		56		93				104	

NT = Não-testado

Nota: A dissolução foi testada apenas em condições aceleradas uma vez que essas representam a pior situação de caso

Tabela 3-10 Sumário de dados de estabilidade para comprimidos de 100 mg de vildagliptin, AEUS/2002-0081

Produtos de degradação													
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	% Amida	% de Cíclica	% de Diceto	% Desc. (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% Desc. (RRT = 1,10)	% de Total	% de Deg.	% de Umidade	
Inicial	0	cumpre	102,5	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	2,45	
5°C	3M	cumpre	103,4	0,02	0,01	ND	ND	0,04	0,04	0,00		2,35	
	6M	cumpre	102,7	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,05	0,00		2,19	
	9M	cumpre	101,4	0,02	ND	ND	ND	0,04	0,02	0,00		2,24	
	12M	NT											
25°C/60%RH	3M	cumpre	103,1	0,03	0,03	ND	ND	0,04	0,05	0,00		2,01	
	6M	cumpre	102,9	0,05	0,03	ND	ND	0,05	0,07	0,12		2,33	
	9M	cumpre	100,8	0,06	0,03	ND	ND	0,04	ND	0,06		2,44	
	12M	cumpre	101,7	0,07	0,03	0,02	0,02	0,04	0,04	0,07		2,57	
25°C/60%RH (Com algodão)	3M	cumpre	101,8	0,03	0,03	ND	ND	0,04	0,04	0,00		2,14	
	6M	cumpre	104,1	0,05	0,04	ND	ND	0,04	0,06	0,11		2,61	
	9M	cumpre	102,9	0,06	0,04	ND	ND	0,04	ND	0,06		2,58	
	12M	cumpre	104,9	0,08	0,03	0,02	ND	0,03	0,03	0,08		2,57	
30°C/60%RH	3M	cumpre	101,0	0,05	0,03	0,01	ND	0,04	0,05	0,05		2,06	

Produtos de degradação												
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	% Amida	% de Cíclica	% de Diceto	% Desc. (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% de Desc. (RRT = 1,10)	% de Total	% de Deg.	% de Umidade
40°C/75%RH	6M	cumpre	103,4	0,08	0,04	0,03	ND	0,04	0,07	0,15		2,64
	9M	cumpre	102,3	0,10	0,04	0,03	ND	0,03	ND	0,10		2,75
	12M	cumpre	101,0	0,13	0,04	0,04	0,02	0,04	0,03	0,13		2,62
	6W	cumpre	102,8	0,07	0,03	0,03	ND	0,04	0,07	0,14		2,24
	3M	cumpre	102,6	0,13	0,04	0,03	ND	0,04	0,05	0,13		2,63
	6M	cumpre	103,1	0,25	0,05	0,08	0,02	0,04	0,07	0,45		3,58

NT = não-testado, Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%;
 ND = Não-detectado

Tabela 3-11 Sumário de dados de estabilidade para comprimidos de 100 mg de vildagliptin, AEUS/2002-0081, 30HDPE90

Porcentagem liberada										
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h
25°C/60%RH	Inicial	13	21	33	49	61	70	77	83	98
	3M	NT								
	6M	NT								
	9M	NT								
25°C/60%RH (Wit cotton)	12M	NT								
	3M	NT								
	6M	NT								
	9M	NT								
30°C/60%RH	3M	NT								
	6M	NT								
	9M	13		33		62			95	
	12M	NT								
40°C/75%RH	6W	NT								
	3M	12		31		57			89	
	6M	12		30		56			89	

NT = Não-testado

Nota: A dissolução foi testada apenas em condições aceleradas uma vez que essas representam a pior situação de caso

Tabela 3-12 Sumário de dados de estabilidade para comprimidos de vildagliptin de 200 mg, AEUS/2002-0082

Produtos de degradação										
Condições	TEmpo	Aparência	Ensaio %	% de Amida	% de Cíclica	% de Diceto	% Desc. (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% Desc. (RRT = 1,10)	% Total de Umidade
Inicial	0	cumpre	100,6	ND	ND	ND	-	-	-	2,61
5°C	3M	cumpre	100,7	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,02	0,00 2,23
	6M	cumpre	100,3	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,03	0,00 2,54
	9M	cumpre	99,9	0,02	0,02	ND	ND	0,04	ND	0,00 2,46
	12M	NT								
25°C/60%RH	3M	cumpre	100,6	0,04	0,04	ND	ND	0,04	0,02	0,00 2,16
	6M	cumpre	100,1	0,06	0,05	ND	ND	0,04	0,04	0,11 2,50
	9M	cumpre	99,9	0,08	0,06	0,02	ND	0,03	ND	0,14 2,56
	12M	cumpre	99,9	0,09	0,05	0,03	0,02	0,03	0,02	0,14 2,53
25°C/60%RH (Wit Cotton)	3M	cumpre	100,8	0,04	0,05	ND	ND	0,04	0,02	0,05 2,22
	6M	cumpre	99,3	0,06	0,05	ND	ND	0,04	0,04	0,11 2,59
	9M	cumpre	99,1	0,08	0,05	0,02	ND	0,03	ND	0,14 2,64
	12M	cumpre	100,3	0,10	0,06	0,03	0,02	0,03	0,02	0,16 2,63
30°C/60%RH	3M	cumpre	99,5	0,06	0,06	ND	ND	0,04	0,03	0,12 2,18

continuação

Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	Produtos de degradação							% Total	% de Umidade
				% de Amida	% de Cíclica	% de Diceto	% (RRT = 0,26)	Desc. = (RRT = 0,77)	% Desc. = (RRT = 1,10)	Desc. = (RRT = 1,10)		
40°C/75%RH	6M	cumpre	100,8	0,11	0,05	0,03	ND	0,04	0,04	0,16	2,59	
	9M	cumpre	100,4	0,16	0,06	0,03	ND	0,03	ND	0,22	2,75	
	12M	cumpre	99,2	0,19	0,05	0,05	0,02	0,03	0,02	0,29	2,77	
	6W	cumpre	101,2	0,11	0,05	0,03	ND	0,03	0,06	0,22	2,31	
	3M	cumpre	99,3	0,20	0,05	0,05	ND	0,03	0,03	0,30	2,51	
	6M	cumpre	99,5	0,36	0,05	0,10	0,02	0,04	0,05	0,51	3,16	

NT = não-testado, Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%;
 ND = Não-detectado

Tabela 3-13 Sumário de dados de dissolução para comprimidos de 200 mg, AEUS/2002-0082

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
5°C	Inicial	24	36	52	73	86	93	98	99	99	97
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
25°C/60%RH	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
25°C/60%RH (Com algodão)	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
30°C/60%RH	9M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	23	51	84						99	

continuação

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
40°C/75%RH	12M	NT									
	6W	NT									
	3M	24		52		87				99	
	6M	25		54		87				99	

NT = Não-testado

Nota: A dissolução foi testada apenas em condições aceleradas uma vez que essas representam a pior situação de caso

Tabela 3-14 Sumário de dados de dissolução para comprimidos de 200 mg, AEUS/2002-0083

Produtos de degradação											
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	% Amida	% de Cíclica	% de Diceto	% Desc. (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% Desc. (RRT = 1,10)	de %Total	% de Umidade
Inicial	0	cumpre	100,8	ND	ND	ND	-	-	-	-	2,36
5°C	3M	cumpre	100,8	0,02	ND	ND	ND	0,04	0,03	0,00	2,06
	6M	cumpre	100,5	ND	ND	ND	ND	0,04	0,04	0,00	2,41
	9M	cumpre	101,1	ND	ND	ND	ND	0,04	0,03	0,00	2,36
	12M	NT									
25°C/60%RH	3M	cumpre	99,9	0,03	0,02	ND	ND	0,04	0,03	0,00	2,04
	6M	cumpre	100,6	0,05	0,03	ND	ND	0,04	0,05	0,05	2,32
	9M	cumpre	99,6	0,06	0,03	ND	ND	0,03	0,02	0,06	2,49
	12M	cumpre	100,2	0,08	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	0,08	2,50
25°C/60%RH (Com algodão)	3M	cumpre	100,5	0,03	0,03	ND	ND	0,04	0,04	0,05	2,09
	6M	cumpre	100,2	0,05	0,03	ND	ND	0,04	0,05	0,05	2,50
	9M	cumpre	100,1	0,07	0,03	ND	ND	0,03	ND	0,07	2,66
	12M	cumpre	100,0	0,08	0,03	0,02	ND	0,04	0,03	0,08	2,54
30°C/60%RH	3M	cumpre	100,4	0,05	0,03	ND	ND	0,04	0,04	0,05	2,07

continuação

Produtos de degradação											
Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	% Amida	% de Cíclica	% de Diceto	% Desc. (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% Desc. (RRT = 1,10)	de %Total	% de Umidade
40°C/75%RH	6M	cumpre	100,3	0,08	0,03	0,02	ND	0,04	0,08	0,16	2,52
	9M	cumpre	100,2	0,11	0,03	0,03	ND	0,04	ND	0,11	2,67
	12M	cumpre	100,3	0,13	0,02	0,05	0,02	0,04	0,03	0,18	2,71
	6W	cumpre	101,2	0,08	0,03	0,03	ND	0,03	0,08	0,16	2,24
	3M	cumpre	100,7	0,14	0,03	0,03	ND	0,03	0,04	0,14	2,47
	6M	cumpre	99,8	0,23	0,03	0,07	0,02	0,04	0,06	0,36	3,14

NT = não-testado, Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%; ND = Não-detectado

Tabela 3-15 Sumário de dados de dissolução para comprimidos de 200 mg, AEUS/2002-0083

		Porcentagem liberada									
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
5°C	Inicial	11	18	27	40	50	59	66	71	84	91
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
25°C/60%RH	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
25°C/60%RH (Wit cotton)	12M	NT									
	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	11		27		51				84	

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
40°C/75%RH	12M	10		25		48				81	
	6W	NT									
	3M	10		25		49				81	
	6M	10		25		48				81	

NT = Não-testado

Nota: A dissolução foi testada apenas em condições aceleradas uma vez que essas representam a pior situação de caso.

Tabela 3-16 Referências para os dados de estabilidade na Tabela 3-8 até Tabela 3-15

Referência	Ensaio & Pureza	Teor de Umidade	Dissolução
Inicial	WS17548	TRD0958/109XG	WS19437,19427,19449,19455
6W	WS20721	TRD0983/99XG	NA
3M	WS20768	WS20768	WS21307, 20772, 21321
6M	WS21855	WS21855	WS22761, 22771, 22775
9M	WS23831	WS23831	WS22591, 22599
12M	WS25593	WS25593	WS25471, 25507

Tabela 3-17 Sumário de dados de estabilidade para comprimidos de 100 mg, TRD-1926-078A (embalagem: HDPE, 1 g de dissecante e tampa CR)

Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	Produtos de degradação							% de Umidade
				Amida	Cíclica	Diceto	% de Desc. (RRT = 0,26)	% de Desc. (RRT = 0,77)	% de Desc. (RRT = 1,10)	% de Deg. Total	
				%	%	%	%	%	%	%	
Inicial		Cumpre	102,0	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,39
40°C/75%RH	6W	Cumpre	98,3	0,10	0,06	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,06	0,22	

NT = não-testado, Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%; ND = Não-detectado,
 Ref: Inicial – TRD 1928/127 JT: 6W – TRD 1980/

Tabela 3-18 Sumário de dados de dissolução para comprimidos de 100 mg, TRD-1926-078A (embalagem: HDPE, 1g de dissecante e tampa CR)

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,25 h	0,5hr	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h
Inicial		7,6	12,3	19,5	30,5	46,5	-	68,4	82,3	89,1	93,8
40°C/75%R	6W	Não-									
H	testado										

Ref: WS35331 KE

Tabela 3-19 Sumário de dados de estabilidade para comprimidos de 150 mg, TRD-1926-078B (embalagem: HDPE, 1g de dissecante e tampa CR)

Condições	Tempo	Aparência	Ensaio %	Produtos de degradação							% de Umidade
				% Amida	% de Cíclica	% de Diceto	% de Desc.(R RT = 0,26)	% de Desc.(RR T = 0,77)	% de Desc. (RRT = 1,10)	% Deg. Total	
40°C/75%RH	Inicial	Cumpr	101,7	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,31
	6W	Cumpr	99,1	0,10	0,07	<LOQ	ND	<LOQ	0,06	0,23	

NT = não-testado, Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% para cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%; ND = Não-detectado

Ref: Inicial – TRD1928/127 JT: 6W – TRD

Tabela 3-20 Sumário de dados de dissolução para comprimidos de 150 mg, TRD-1926-078B (embalagem: HDPE, 1g de dissecante e tampa CR)

Porcentagem liberada											
Condições	Tempo	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h
40°C/75%RH	Inicial	6,8	11,1	17,7	28,3	-	43,9	65,1	79,5	86,5	91,5
	6W Não-testado										

Ref: WS35331 KE

Tabela 3-21 Sumário de dados de ensaio e substâncias relacionadas para análise inicial de comprimidos MR de 1-[(3-Hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-carbonitrila (bateladas clínicas)

No. Batelada	Aparência	Ensaio %	Produtos de degradação							% de Umidade
			% Amida	% Cíclica	% Diceto	% Desc. (RRT = 0,26)	% Desc. (RRT = 0,77)	% Desc. (RRT = 1,10)	% de Deg. Total	
TRD-1971-053C 100mg	Cumpre	100,9	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	2,44
TRD-1971-055A 150mg	Cumpre	120,4	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	2,31

NT = não-testado, Cíclic = amidina cíclica, Diceto = dicetopiperazina, LOQ = 0,05% cíclica, diceto e amida, 0,06% para vildagliptin; LOD = 0,02%; ND = Não-detectado
Ref: TRD 1980/096 JT

Tabela 3-22 Sumário de dados de dissolução para a análise inicial de comprimidos MR de vildagliptin (batedadas clínicas)

No. da Batelada	Porcentagem liberada									
	0,25hr	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h
TRD-1971-053C 100mg										
TRD-1971-055A 150mg										
Ref:										

Especificações

Especificações analíticas de tentativa foram formuladas em relatórios durante o desenvolvimento inicial de comprimidos de vildagliptin 25 mg, 50 mg e 100 mg [AS6105B).

5 III. Conclusões

Uma Forma de Serviço Clínica (CSF) foi desenvolvida para prover um perfil de liberação "lento" contendo HPMC K100M a 40% como o polímero de liberação controlada. Uma mistura em pó de compressão direta foi desenvolvida para as resistências de 100 mg e 150 mg. Foi determinado
10 que o uso de compactação com rolo melhorou o perfil de compressão e o fluxo de pó bruto da CSF. Compactação com rolo exibe um perfil de dissolução similar à CSF (que foi testada *in vivo* em seres humanos). A formulação não parece ser afetada pela velocidade de rolo de compactação com rolo ou tempo de contato na compressão.

15 Para as resistências de CSF de 100 mg, 150 mg e 200 mg, os dados de estabilidade estão disponíveis até 12 meses a 25° C/RH a 60% e 30° C RH a 60%. Os dados de aparência, ensaio, pureza e dissolução foram verificados estar dentro dos limites de especificação após 12 meses a 30° C/RH a 60%. Esses dados apoiam um período de reteste de 24 meses com
20 a especificação "não armazene acima de 25° C" para comprimidos de liberação modificada de 100 mg, 150 mg e 200 mg. A composição de comprimidos de liberação modificada de 150 mg de vildagliptin é quebrada por resistências de 100 mg e 200 mg. Deste modo, a estabilidade de comprimidos de 150 mg é esperada ser igual às resistências de 100 mg e
25 200 mg. Deste modo, um período de reteste similar àquele de resistências de 100 mg e 200 mg é aplicado para comprimidos de 150 mg. O perfil de estabilidade de comprimidos de 100 mg e 150 mg fabricados através de compactação com rolo após 6W, 40° C/RH a 75% foi verificado ser comparável com aquele das formulações de CSF. Deste modo, a
30 estabilidade não parece ser afetada pela inclusão de etapa de compactação com rolo no processo de fabricação.

A formulação compactada com rolo contendo HPMC K100M a 40% ou 30% foi selecionada.

Formulações preferidas são descritas na tabela abaixo:

	100		150	
Componente	mg/unidade	%	mg/unidade	%
Vildagliptin	100	25,0	150	25,0
Celulose microcristalina, PH102	120	30,0	180	30,0
Lactose, DT anidra	16	4,0	24	4,0
Hidroxipropil-metilcelulose K100M	160	40,0	240	40,0
Estearato de magnésio	4	1,0	6	1,0
Peso do Comprimido Total (mg)	400		600	
Número de KN	3768652		6001732	
Diâmetro do comprimido, formato	11 mm, FFBE		17x6,7mm, ovalóide	

5 A invenção foi descrita de uma maneira ilustrativa, e deve ser compreendido que a terminologia que foi usada pretende estar na natureza de palavras de descrição ao invés de limitação.

Obviamente, muitas modificações e variações da presente invenção são possíveis à luz dos ensinamentos acima. Deve, então, ser compreendido que dentro do escopo das reivindicações apenas, a invenção pode ser
10 praticada de modo que não conforme especificamente descrito.

Exemplo A: Estresse mecânico (distribuição de tamanho de partícula)

O material no tamanho de partícula desejado pode ser produzido a partir de qualquer forma de LAF237, por exemplo, forma amorfa ou forma de cristal, através de estresse mecânico. Este estresse pode ser mediado
15 por impacto, cisalhamento ou compressão. Na maioria dos equipamentos de moagem comercialmente disponíveis, uma combinação desses princípios acontece. Para LAF237 de preferência um moedor por impacto mecânico ou a jato é usado. O moedor por impacto mecânico mais preferido pode ser

- equipado com tipos diferentes de batedores, telas, revestimentos ou com placas com pino. Para os processos da requerente de preferência um moedor por impacto com batedor de placa e uma tela de fenda 5 * 2,5 cm é usado. A velocidade de impacto deve ser variável entre 20 e 100 m/s (como
- 5 velocidade periférica) para se adaptar a qualquer variação de batelada para batelada. No caso da requerente, uma velocidade periférica do batedor de cerca de 40-50 m/s é usada.

Estudo farmacocinético e farmacodinâmico:

- AUC A área sob a curva de concentração-tempo
- 10 AUC_{0-t} A área sob a curva de concentração-tempo no plasma do tempo zero até o último ponto de dado quantificável [ng*h/mL]
- AUC_{0-inf} ou A área sob a curva de concentração-tempo do tempo zero até o infinito
- AUC(0-∞) [ng*h/mL]
- 15 BAPK Seção bioanalítica e farmacocinética
- C_{max} Concentração no plasma máxima
- CRF Relatório de caso/formulário de registro
- CRO Organização de Pesquisa Clínica
- CV Coeficiente de variação
- 20 ECG Eletrocardiograma
- DPP-4 Dipeptidil peptidase 4; dipeptidil peptidase IV
- FMI Imagem de Mercado Final
- GLP-1 Peptídeo 1 do tipo glucagon
- ICH Concelho Internacional de Harmonização
- 25 IRB Banca de Revisão Institucional
- LAF237 Vildagliptin
- LC-MS/MS Cromatografia líquida-espectrometria de massa/espectrometria de massa
- LOQ Limite de quantitação
- 30 o.d. Uma vez por dia
- PD Farmacodinâmica
- PK Farmacocinética

	p.o.	per os/pela boca/oralmente
	QC	Controle de Qualidade
	SOP	Procedimentos de Operação Padrão
	SD	Desvio Padrão
5	$t_{\max}$	Tempo para atingir $C_{\max}$
	$t_{1/2}$	Meia-vida de eliminação
	V_d/f	Volume de distribuição, corrigido para a biodisponibilidade absoluta

Sinopse de estudo e programa de avaliação

- 10 Título do estudo: Um estudo cruzado, de três períodos, aberto, aleatorizado, para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e tolerabilidade de duas novas formulações de liberação modificada LAF237 de 100 mg e 150 mg em pacientes com diabetes do tipo 2.

Objetivos:

- 15 **Objetivo principal**
- Avaliar os perfis farmacocinéticos (dose única e múltipla) após administração oral de duas resistências de dosagem (100 mg e 150 mg) de uma formulação de liberação modificada de LAF237 em pacientes com diabetes tipo 2.
- 20 • Avaliar o efeito de uma formulação de liberação modificada de LAF237 em duas resistências de dosagem (100 mg e 150 mg) (dose única e múltipla) sobre a atividade de DPP-IV.
- Avaliar a segurança e tolerabilidade das formulações de liberação modificada após administração oral por 7 dias a pacientes com diabetes tipo 2.
- 25 **Objetivo(s) secundário(s)**
- Avaliar o efeito de uma formulação de liberação modificada de LAF237 em duas resistências de dosagem (100 mg e 150 mg) sobre o perfil de glicose após 7 dias de tratamento.
- 30 • Comparar os perfis farmacocinéticos das formulações de liberação modificada de LAF237 em duas resistências de dosagem quando dadas com e sem um café da manhã ADA.

Planejamento: Este estudo é um estudo de planejamento cruzado, de três períodos, aberto, aleatorizado, de centro único. Um total de 27 pacientes com diabetes tipo 2 (ambos homens e mulheres) é inscrito. Cada indivíduo participa em um período de triagem de 28 dias, três períodos de linha de base, três períodos de 11 dias de tratamento separados por dois períodos de eliminação da substância do corpo de 7 dias e uma avaliação de término do estudo.

Os indivíduos são aleatorizados para os 3 grupos de sequência de tratamento sob o planejamento de William.

Sequência	Período 1	Período 2	Período 3
I	A	B	C
II	B	C	A
III	C	A	B

10 • Tratamento A:

- Dia 1: 100 mg de LAF237 MF OD, dose única
- Dias 3-10: 100 mg de LAF237 MR OD, por 8 dias
- Dias 11-17: período de eliminação da substância do corpo

• Tratamento B:

- 15
- Dia 1: 150 mg de LAF237 MF OD, dose única
 - Dias 3-10: 150 mg de LAF237 MR OD, por 8 dias
 - Dias 11-17: período de eliminação da substância do corpo

• Tratamento C:

- 20
- Dia 1: 50 mg de LAF237 BID, duas doses
 - Dias 3-10: 50 mg de LAF237 BID, por 8 dias
 - Dias 11-17: período de eliminação da substância do corpo

Aos pacientes recebendo terapia com metformina é pedido para que parem de tomar a metformina por pelo menos 21 dias antes da dosagem no Dia 1. Na manhã do Dia 1, os pacientes que satisfizerem todos os critérios de inclusão/exclusão na triagem (Dias -28 a -2) entram no centro de estudo para verificação de critérios de inclusão/exclusão, avaliações de linha de base e subsequente aleatorização para uma das três sequências.

25

Os pacientes permanecem domiciliados até a manhã do Dia 3 (48 horas após a primeira dose de LAF237 ser dada).

5 No Dia 1 de cada período de tratamento, os paciente recebem a primeira dose de LAF237 seguindo um jejum da noite para o dia de 10-12 horas. Eles continuam o jejum por 5 horas pós-dose. Os pacientes são dispensados do local após a dose da manhã do Dia 3 de LAF237 com medicação de fármaco de estudo, instruções em como administrar o fármaco em casa durante os dias de tratamento externo do paciente (Dias 3 a 7) e uma dosagem diária.

10 As formulações de liberação modificada de LAF237 (100 mg e 150 mg) são administradas uma vez por dia antes do café da manhã e os 50 mg de LAF237 são administrados duas vezes por dia, uma vez antes do café da manhã e uma vez antes do jantar. Uma diária de dosagem é mantida pelos pacientes para todas as doses não-domiciliadas.

15 Os pacientes retornam para o local na manhã do Dia 5 para coleta de amostra farmacocinética de pré-dose. Eles são admitidos ao local pelo menos 10 horas antes da dose da manhã do Dia 8 de LAF237 e permanecem domiciliados até a manhã do Dia 12 (48 horas após a dose do Dia 10 ser dada). No Dia 9, os pacientes são servidos com um café da
20 manhã ADA dentro de 30 minutos da dose da manhã de LAF237.

Horários de refeição em todos os dias domiciliados são estritamente cumpridos. O cafés da manhã são servidos dentro de 30 minutos da dose da manhã, exceto nos dias 1 e 10 quando os pacientes ficam em jejum por 5 horas após a dosagem. Almoço, jantar e um lanche
25 são servidos 5, 10 e 12 horas pós-dose, respectivamente.

Triagem	Períodos 1, 2 e 3					
Dias -28 a -2	Dia-1	Dias 1-2	Dias 3-8	Dia 9	Dias 10-11	Dias 12-17
É pedido aos paciente que tomam metformina que parem a terapia no Dia -21	B/L	Amostragem de 48 horas sob condições em <u>jejum</u>	Dia 3: início de dosagem múltipla	Amostragem de 24 horas, <u>café da manhã</u> ADA servido	Amostragem de 48 horas sob condições em <u>jejum</u>	w/o (Não requerida após Período 3)
		Perfil de PK	Dias 5 e 8: Amostragem de PK de pré-dose	Perfil de PK	Traçado de perfil de PK	
		Perfil de DPP-IV	Dias 3-7: Paciente fora Dia 8: Domiciliado	Perfil de DPP-IV Traçado de perfil de Glicose	Traçado de perfil de DPP-IV	

Número de indivíduos: 27 pacientes com diabetes tipo 2 (homens e mulheres)

Critérios para inclusão:

- Homens e mulheres (pós-menopausais, cirurgicamente estéreis ou usando método contraceptivo de barreira dula) pacientes com diabetes tipo dois entre 20 e 65 anos de idade.
- Faixa de Hb1Ac entre 6,5 e 9%.
- Índice de massa do corpo entre 22-40 kg/m².
- Os pacientes devem estar puros de fármaco para medicações diabéticas ou de tratamento com metformina.
- Os pacientes devem ser capazes de completar um período de eliminação de substância de 3 semanas de terapia de metformina corrente. Os pacientes vão monitorar FPG em casa e telefonar para o PI se os valores excederem 250 mg/dL.
- Os pacientes não devem estar tomando medicações prescritas e não-prescritas.
- Os pacientes devem ter glicose no sangue em jejum de 7,0-12,2 mmol/dL (100-240 mg/dL) na triagem e na pré-dose no Dia 1.
- Os pacientes sob terapia de diuréticos ou hormônios cíclicos devem estar em dose estável (pelo menos 3 meses antes da triagem) e a dose de manutenção não deve ser ajustada durante o estudo.
- Todos os indivíduos devem ser capazes de prover consentimento

informado escrito antes da participação no estudo.

Crêterios para exclusão:

- História de diabetes mellitus tipo 1, diabetes que é um resultado de dano pancreático, ou formas secundárias de diabetes, por exemplo, síndrome de
- 5 Cushing e acromegalia.
- Uso de tiazolidinonas nos 3 meses anteriores.
- História de cetoacidose.
- Necessidade de insulina dentro dos 3 meses anteriores.
- Doenças concomitantes significantes ou complicações de diabetes.
- 10 • Triglicerídeos em jejum >5,1 mmols/L (>450 mg/dL) dentro dos 4 últimos meses.
- Tratamento com esteróides sist micos.
- Pacientes com qualquer história de cirurgia gastrointestinal, por exemplo, ressecções do intestino parciais, ressecções gástricas parciais, etc.

15 Fármaco investigacional:

LAF237 100 mg MR (aqui descrita formulação MR de liberação modificada preferida)

LAF237 150 mg MR (aqui descrita formulação MR de liberação modificada preferida)

- 20 LAF237 50 mg (conforme descrito no pedido de patente US provisório No. 60/604274)

Duração do tratamento: 46 dias de duração do estudo total, incluindo períodos de eliminação de substância.

- 25 **Tratamento A (LAF237 100 mg MR OD):** tratamento com dose única no Dia 1 e 8 dias de tratamento com dose múltipla começando no Dia 3.

Tratamento B (LAF237 150 mg MR OD): tratamento com dose única no Dia 1 e 8 dias de tratamento com dose múltipla começando no Dia 3.

Tratamento C (50 mg BID): tratamento com dose BID no Dia 1 e 8 dias de tratamento com dose múltipla começando no Dia 3.

- 30 Dois períodos de eliminação de substância de 7 dias entre os dois tratamentos.

Avaliações e estimativas:**Avaliações de base, demográficas e administrativas**

- Critérios de inclusão/exclusão: História médica relevante/condições médicas correntes: triagem, revisão nas linhas de base
- 5 • Demografia: triagem
- Exame físico: triagem, linhas de base, final do estudo
- Avaliação de hepatite, avaliação de HIV: triagem
- Teste de álcool, Avaliação de fármaco, Cotinina na urina: triagem, linhas de base
- 10 • Teste de gravidez: triagem, linhas de base, final do estudo
- Registro de administração de fármaco: cada momento que fármaco de estudo é administrado
- Registro de refeição: dias 1, 2, 8, 9, 10 e 11
- Informação de término do estudo: final do estudo

- 15 • Comentários: conforme necessário

Avaliações de segurança e tolerabilidade

- Sinais vitais e medições do corpo
 - Altura do corpo: triagem
 - Peso do corpo: triagem, linhas de base, final do estudo
 - 20 • Temperatura do corpo: triagem, linhas de base, final do estudo
- Pressão sanguínea, taxa de pulso: triagem*, linha de base*, pré-dose e 1, 6, 12 e 24 horas pós-dose nos Dias 1, 2, 8, 9 e 10; final do estudo (Nota: as medições são supino, ou supino e após 3 minutos em pé se indicado por um asterisco*)
- 25 • Avaliação de ECG: triagem, linhas de base, final do estudo
- Hematologia; Química do sangue; Urinálise: triagem, linhas de base, final do estudo
- Eventos adversos; Medições concomitantes/Terapias de Não-fármaco significantes: do momento da administração de fármaco de estudo
- 30 até o final do estudo.

Avaliações farmacocinéticas

- Coleta de sangue (2 mL de sangue por amostra, tubos de heparina (plasma)):

Nos Dias 1, 9*, 10; pré-dose. 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12,
5 14, 16, 24, 36 e 48 h pós-dose

Nos Dias 5 e 8: pré-dose

*Amostras coletadas para 24 horas pós-dose no Dia 9. A amostra de pré-dose do Dia 10 também servirá como a amostra de 24 horas do Dia 9.

- Analitos, meios e métodos: LAF237 em plasma será determinado através
10 de LC-MS-MS com LOQ a 2 ng/mL.

- Parâmetros PK: AUC_{0-t} , $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ e $C_{max}/AUC_{(0-t)}$ serão avaliados para cada período de tratamento.

Avaliações farmacodinâmicas

Atividade de DPP-IV será medida nos Dias 1, 9 e 10.

- Coleta de sangue (1 mL por amostra, tubos de EDTA (plasma)):

Nos Dias 1, 9*, 10; pré-dose. 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
14, 16, 24, 36 e 48 h pós-dose

*Amostras coletadas para 24 horas pós-dose no Dia 9. A amostra de pré-dose do Dia 10 também servirá como a amostra de 24 horas do Dia 9.

- 20 Amostras de glicose no Dia 9

- Coleta de sangue (2 mL de sangue por amostra, tubos de fluoreto de sódio (plasma))

Seguindo a dose da manhã 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5 (refeição pré-almoço), 5,5, 5,75, 6, 6,5, 7, 8, 9,75 (antes da dose da noite e refeição pré-jantar), 10,25, 10,75, 11, 11,25, 11,5, 12, 12,5, 13, 14, 16 e 24 horas pós-dose.
25

Métodos estatísticos

- 30 Tamanho da amostra: O tamanho da amostra é determinado com base em um teste t unilateral a 5% de nível de significância (Chen e outros, 1997) para parâmetros PK. Quando a razão do teste de referência é igual a 0,95, um tamanho de amostra de 24 indivíduos permite pelo menos 88% de poder para satisfazer o critério de bioequivalência, isto é, ter o 90% de CI para

razão de referência de uma medida de biodisponibilidade contida na faixa de bioequivalência de (0,8, 1,25) se CV intraindivíduo não for maior do que 0,20, ou 72% de poder se o CV intraindivíduo for igual a 0,25. Os valores CV intraindivíduo usados na determinação do tamanho de amostra são

5 derivados de um estudo anterior de formulação similar (LAF237A2214) em indivíduos saudáveis onde o CV intraindivíduo observado maior está em torno de 0,20 para $C_{\max}$.

Análise estatística: Uma análise de variância (ANOVA) é realizada em dados AUC e $C_{\max}$ log-transformados usando o procedimento PROC MIXED

10 SAS. As fontes de variação incluídas no modelo ANOVA são sequência, indivíduo (sequência), período e tratamento, com indivíduo (sequência) como efeito aleatório. Usando o comando ESTIMATE do procedimento PROC MIXED SAS, o contraste é construído entre os tratamentos de teste e de referência para se obter o valor p, a diferença média estimada, e o

15 intervalo de segurança de 90% (CI) para a diferença de referência-teste de escala log. Os anti-logs da diferença média estimada e os 90% de CI constituem a razão de médias geométricas e os 90% de CI para a razão de teste-referência verdadeira. Os resultados das comparações são tabulados.

Para comparação de biodisponibilidade entre MR OD e IR BID, o

20 teste será o MR OD e a referência é IR BID. AUC e $C_{\max}$ de LAF237 são comparadas entre os dois tratamentos dentro do ANOVA.

Os pontos finais PD são analisados usando o mesmo modelo ANOVA conforme acima descrito.

Administração de fármaco

25 Nos Dias 1, 3, 5, 8, 9 e 10 medicação de estudo é administrada pelo pessoal do centro de estudo com 240 mL de água entre 0700 e 0800, após pelo menos um jejum de 10 horas. Todos os indivíduos são dosados com um máximo de intervalo de 1 hora. Os indivíduos devem ser instruídos a não mastigarem a medicação, mas enguli-la inteira. O investigador tem

30 que checar a boca de cada indivíduo para assegurar que a medicação foi engolida. A menos que realizando uma triagem de estudo, os indivíduos têm que descansar quietos em posição ereta pela próximas 4 horas. Com a

exceção dos Dias 1 e 10 quando a primeira refeição é servida 5 horas pós-dose, um café da manhã ADA é servido dentro de 30 minutos de dosagem.

Durante o Tratamento C, os pacientes recebem a dose da noite de 50 mg de LAF237 30 minutos antes do jantar.

5 Condições de estudo gerais e restrições

Definição de fases de estudo

Triagem

- "Triagem" é definida como avaliações feitas para os dias 2 a 28 antes do início do estudo (isto é, antes do dia da primeira dosagem, Dia 1) para determinar a aptidão para entrar neste estudo. Indivíduos potencialmente aptos cujos exames de triagem mostram qualquer anormalidade desqualificante podem ter o exame repetido UMA VEZ se o investigador desejar inscrever o indivíduo.

Linha de base

- Se ainda não domiciliado, os indivíduos devem ser administrados no local de estudo pelo menos 10 horas antes da dosagem em cada período de tratamento. "Linha de base" é definida como o período da presença contínua de um indivíduo na instalação de estudo por 30 minutos antes da administração do fármaco de estudo (isto é, Dia 1). Atividades de linha de base incluem avaliações de segurança, conforme mostrado na sinopse do estudo e no programa de triagem.

Período(s) de tratamento

- Cada período de tratamento inclui as atividades de pré-dose (dentro de 30 minutos antes da dosagem), administração de fármaco, as avaliações pós-dosagem até 24 horas após dosagem e – se aplicável – o período de eliminação da substância até a pré-dose do período de tratamento que segue.

Final do estudo

- Final das avaliações de estudo será realizado no último dia do último período de tratamento, antes da liberação do local de estudo.

Domicílio e cobertura médica

Os pacientes são confinados no centro de estudo por pelo

menos 10 horas antes da administração do fármaco de estudo no Dia 1 até uma hora após o fármaco de estudo ser administrado no Dia 3. Os pacientes retornam para o centro de estudo na manhã do dia 5 para coleta de sangue de pré-dose. Os pacientes são domiciliados pelo menos 10 horas antes do fármaco de estudo ser administrado no Dia 8 até 48 horas após a dose da manhã do Dia 10 de LAF237 ser recebida.

A presença de um médico no local é esperada em um mínimo pelas primeiras 2 horas após dosagem durante cada período. Um médico deve estar disponível através de *pager* em todos os momentos durante o estudo.

Dieta, fluido e outras restrições

Durante o recrutamento, revisão do consentimento informado e período de linha de base, os indivíduos são informados e lembrados das seguintes restrições:

- 15 • Nenhum exercício físico árduo (por exemplo, treinamento de peso, aeróbica, futebol) por 7 dias antes da dosagem até após o final da triagem de estudo.
- A dieta deve ser livre de carne vermelha por pelo menos 72 horas antes da entrada no estudo até o final do estudo.
- 20 • Nenhum álcool por 72 horas antes da dosagem até o final da triagem de estudo.
- Ingestão de alimento ou bebida contendo xantina (por exemplo, cafeína) deve ser descontinuado 49 horas antes da dosagem. O consumo de tais tipo de alimentos ou bebida (isto é, café, chá, soda, chocolate) não é permitido
- 25 em nenhum momento enquanto os indivíduos estiverem domiciliados. Se um desvio acontecer durante o período domiciliado, ele deve ser anotado na página de Comentários CRF.

Em todos os dias domiciliados, exceto Dias 1 e 10, os pacientes recebem o fármaco de estudo 30 minutos antes de um café da manhã ADA e um jejum da noite para o dia de 10 horas. Nos Dias 1 e 10, nenhum café da manhã é servido.

Durante o Tratamento C, os pacientes também recebem a dose

da noite de fármaco de estudo 30 minutos antes do jantar. O fármaco de teste deve ser administrado com 240 mL (8 onças fl) de água. Nenhuma ingestão de fluido à parte do fluido dado no momento de ingestão do fármaco é permitida a partir de 2 horas antes até 2 horas após a dosagem.

- 5 Fora isso, os indivíduos devem ter uma ingestão de fluido de pelo menos 200 mL a cada 4 horas durante as horas em que estiverem acordados em adição ao fluido tomado com refeições e medicação.

Durante os dias domiciliados, almoço e jantar foram servidos em 5 horas e 10 horas pós-dose, respectivamente, e um lanche grande servido em 12 horas pós-dose.

Os indivíduos seguem um peso padrão mantendo a dieta enquanto domiciliado em dias de não-dosagem. Nenhum outro alimento é consumido em qualquer momento durante o confinamento. Os indivíduos devem consumir os teores totais da refeição. As refeições devem ser similares em teor calórico e distribuição para todos os indivíduos no dia de dosagem.

Quando as horas de refeição e retirada de sangue coincidem, o sangue é retirado ANTES da refeição ser provida. Ingestão de alimento contendo xantina (por exemplo, cafeína) deve ser descontinuada 48 horas antes da dosagem. Consumo de tais alimentos e bebidas (isto é, café, chá e soda, chocolate) não é permitido em nenhum momento enquanto os indivíduos estiverem domiciliados. Se o desvio acontecer durante o período de domicílio, ele deve ser anotado na página do CRF Comentários.

Avaliações de antecedentes, demográfica e administrativas

25 Critérios de inclusão/exclusão

A seleção dos indivíduos deve ser estabelecida através de checagem em todos os critérios de inclusão/exclusão. Um registro relevante (por exemplo, *checklist*) deve ser armazenado com a documentação de origem no local de estudo. Violação de qualquer critério de entrada exclui um indivíduo de inscrição no estudo a menos que autorização específica concedida pelo responsável.

Registro de administração de fármaco

Data e hora de administração de dose são registradas na seção de Registro de administração de dosagem do CFR e - se aplicável - na página do CRF de Coleta de sangue para avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

5

Registro de refeição

A data e hora de início do consumo de refeição são registradas na seção apropriada do CRF para todos os dias domiciliados.

Informação de término de estudo

Informação da data que o indivíduo tomou o fármaco pela última vez, o término ou descontinuação do estudo do indivíduo e a reação para a descontinuação do estudo é registrada na página de CRF de Término de estudo.

10

Avaliações farmacocinéticas

Coleta de sangue: Todas as amostras de sangue são tomadas ou através de venipuntura direta ou uma cânula permanente inserida na veia do antebraço.

15

LAF237: Para cada amostra de LAF237 programada, coletar uma amostra de sangue de 2 mL em um tubo de heparina de sódio ou lítio em momentos especificados no programa de triagem.

20

Manuseamento de amostras de sangue

Imediatamente após cada tubo de sangue ser retirado, ele deve ser invertido suavemente várias vezes para assegurar a mistura dos teores do tubo (por exemplo, anticoagulante). Evitar contato da amostra prolongado com a rolha de borracha. Pôr o tubo virado para cima em um *rack* de tubo de teste (por exemplo, circundado por gelo ou em temperatura ambiente) até centrifugação. Dentro de 15 minutos, centrifugar a amostra entre 3 e 5° C por 15 minutos em aproximadamente 2500 rpm. Transferir todo o plasma disponível para um tubo de tampa de rosca de polipropileno e congelar a - 70° C ou abaixo dentro de 60 minutos da venipuntura.

25

30

Método(s) analítico(s)

Analito, meios e métodos: LAF237 em plasma através de LC-MS-MS; LLOQ a 2 ng/mL.

Avaliações farmacocinéticas: todas as amostras de sangue são tomadas ou através de venipuntura direta ou uma cânula permanente inserida em uma veia do antebraço de cada paciente.

Glicose: para cada amostra de glicose programada, coletar uma amostra de sangue de 2 mL em um tubo de fluoreto de sódio (parte de cima cinza) em momentos especificados no programa de triagem. O laboratório central a ser usado para análise de amostras de glicose no plasma não foi determinado neste ponto. Uma vez determinado, um suplemento de protocolo faz uma planilha do manuseamento da amostra e procedimentos de transferência de dados.

DPP-IV: medição de DPP-IV é conduzida pela Novartis Laboratory. Para cada coleta de amostra programada para análise enzimática de DPP-4, coletar uma amostra de sangue de 1 ml em um tubo contendo EDTA de potássio. Inverter suavemente várias vezes para misturar os conteúdos do tubo. Evitar contato da amostra prolongado com a rolha de borracha. Pôr o tubo virado para cima em *rack* circundado por gelo até centrifugação. Dentro de 15 minutos após coleta, centrifugar a amostra entre 3 e 5° C por 15 minutos em aproximadamente 2500 rpm. Transferir todo o plasma disponível para um microtubo de tampa de rosa de polipropileno e congelar a -70° C ou abaixo dentro de 60 minutos da venipuntura.

Quanto a instruções de rotulagem e transporte vide Parte B, Seção 9.

Análise de dados

A análise dos dados será sob a direção do pessoal da Novartis.

Considerações estatísticas gerais

Determinação do tamanho da amostra

O tamanho da amostra é determinado com base em um teste t unilateral em um nível de significância de 5% (Chen e outros, 1997 – Chen K.W., Chow S.C., Li G. (1997). A note on sample size determination for bioequivalence studies with higher-order crossover designs, *J. Pharmacokin.*,

- Biopharm.* 25:753-765) para parâmetros de PK. Quando a razão de referência de teste é igual a 0,95, um tamanho de amostra de 24 indivíduos permite pelo menos 88% de poder de satisfazer os critérios de bioequivalência, isto é, ter os 90% de CI para razão de referência de teste de uma medição de biodisponibilidade contida na faixa de bioequivalência de (0,8, 1,25) se CV intraindivíduo não for maior do que 0,20 ou 72% de poder se CV intraindivíduo for igual a 0,25. Os valores de CV intraindivíduo usados na determinação do tamanho de amostra são derivados de um estudo anterior de formulação similar [LAF237A2214] em indivíduos saudáveis onde CV intraindivíduo observado mais alto é em torno de 0,17 para C_{max} .

Análise de dados de base, demográficos e administrativos

Estatísticas descritivas são providas para variáveis de base e demográficas tal com idade, peso, altura, gênero e raça.

- História médica relevante, condições médicas atuais, resultados de avaliações de laboratório, testes de fármaco e qualquer outra informação relevante são listados.

Análise de dados de segurança e tolerabilidade

Todos os indivíduos que receberam pelo menos um tratamento são incluídos na avaliação de segurança e tolerabilidade.

20 Análise de dados farmacocinéticos

Todos os indivíduos que terminaram estão incluídos na análise de dados farmacocinéticos.

Variáveis farmacocinéticas

- Os parâmetros farmacocinéticos que seguem são avaliados para cada período de tratamento: AUC_{0-t} , $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ e $C_{max}/AUC_{(0-t)}$.

- Concentrações de biofluido são expressas em unidades de massa por volume. Todas as concentrações abaixo do limite de quantificação ou dados em falta são marcados como tal nas listagens de dados de concentração. Concentrações abaixo do limite de quantificação são tratadas como zero em estatísticas de sumário e para o cálculo de parâmetros farmacocinéticos.

Estatísticas descritivas de parâmetros farmacocinéticos incluem

média, SD, e CV, min e max. Quando uma média geométrica está presente ela é expressa como tal. Uma faixa de valores é apresentada para variáveis selecionadas. Uma vez que $t_{\max}$ é geralmente avaliado através de um método não-paramétrico, valores médios e faixas são dados para este parâmetro.

Parâmetros farmacocinéticos são determinados com base em método(s) não-compartimental(ais) usando WinNonlin Pro.

Métodos estatísticos para análises farmacocinéticas

Uma análise de variância (ANOVA) é realizada em dados de AUC e $C_{\max}$ log-transformados usando o procedimento PROC MIXED. A fonte de variação incluída no modelo ANOVA são sequência, indivíduo (sequência), período e tratamento, com indivíduo (sequência) como efeito aleatório. Usando o comando ESTIMATE do procedimento PROC MIXED, os contrastes são construídos entre os tratamentos de teste e referência para se obter o valor p, a diferença média estimada, e o intervalo de 90% de segurança (CI) para a diferença de teste-referência de escala log. Os anti-logs da diferença média estimada e os 90% de CI constituem a razão de médias geométricas e os 90% CI para a razão de teste-referência verdadeira. Os resultados da comparação são tabulados.

Para comparação de biodisponibilidade entre MR OD e IR BID, o tratamento de teste é o MR OD e a referência é IR BID. A AUC e $C_{\max}$ de LAF237 são comparadas entre os dois tratamentos dentro do ANOVA.

Análise de dados farmacodinâmicos

Todos os indivíduos que completaram o teste com medições farmacodinâmicas (PD) que podem ser avaliadas são incluídos na análise de dados.

Variáveis farmacodinâmicas

Os parâmetros de glicose que seguem podem ser derivados para comparação de tratamento:

AUE área sob a curva de efeito-tempo do tempo 0 até a última observação disponível pela regra linear-trapezoidal
 $E_{\max}$ efeito máximo (valor mínimo)

$t_{\max}$ tempo para a primeira ocorrência do efeito máximo

A fim de não perder dados de indivíduos devido a valores em falta, os algoritmos abaixo são empregados para substituir valores em falta:

- Se a primeira ou a última observação do registro de um indivíduo estiver faltando então ela é substituída pela segunda observação ou a anterior.
- Se uma observação estiver faltando dentro de uma série de observações que não estão em falta, então os valores em falta são substituídos pelo resultado de uma regressão linear com base em seus vizinhos.
- Se duas observações consecutivas estiverem faltando, então o registro é completamente ignorado.

Métodos estatísticos para análises farmacodinâmicas

Os parâmetros de glicose são analisados usando o mesmo modelo ANOVA que o descrito acima para análise estatística de parâmetros PK.

- Em adição, comparações de modo em ponto de tempo de concentração de glicose são realizadas usando o mesmo modelo ANOVA conforme acima descrito.

Resultados:

Resultados farmacocinéticos (descritos nas Figuras 24, 25, 26).

Tratamento	T _{max} (h) médio (min, max)	C _{max} (ng/mL) média ± SD (CV%)	AUC _a (h•ng/mL) média ± SD (CV%)	CL/F (L/h) média ± SD (CV%)	t _{1/2} (h) médio ± SD (CV%)
Dia 1 (Dose única em jejum) (N=27)					
LAF237 100 mg MR OD	4,00 (1,50, 6,00)	205 ± 47 (23)	1449 ± 376 (26)	73,60 ± 19,60 (27)	11,69 ± 5,68 (49)
LAF237 150 mg MR OD	4,00 (1,50, 6,00)	257 ± 59 (23)	2271 ± 925 (41)	75,63 ± 28,54 (38)	10,75 ± 5,01 (47)
LAF237	1,00	278 ± 75	2159 ± 425	45,14 ±	2,43 ± 1,12

50 mg MR BID	(0,50, 4,00)	(27)	(20)	7,91 (18)	(46)
Dia 9 (Dose múltipla alimentado) (N=27)					
LAF237 100 mg MR OD	2,00 (1,00, 6,00)	200 ± 64 (32)	1489 ± 488 (33)	75,45 ± 29,07 (39)	8,70 ± 3,75 (43)
LAF237 150 mg MR OD	2,50 (1,00, 6,00)	272 ± 111 (41)	2242 ± 965 (43)	78,84 ± 31,30 (40)	10,34 ± 5,06 (49)
LAF237 50 mg BID	1,00 (1,00, 4,00)	285 ± 91 (32)	1992 ± 461 (23)	50,92 ± 16,51 (32)	2,83 ± 0,62 (22)
Dia 10 (Dose múltipla em jejum) (N=27)					
LAF237 100 mg MR OD	3,00 (1,00, 6,00)	215 ± 68 (31)	1638 ± 535 (33)	66,77 ± 20,87 (31)	11,80 ± 5,69 (48)
LAF237 150 mg MR OD	4,00 (2,50, 6,00)	309 ± 91 (29)	2458 ± 815 (33)	67,19 ± 21,27 (32)	10,54 ± 5,39 (51)
LAF237 50 mg MR BID	2,00 (0,50, 9,97)	257 ± 60 (23)	2198 ± 492 (22)	44,92 ± 10,97 (24)	3,38 ± 2,62 (77)
a: AUC0-inf no Dia 1, AUC0-24 nos Dias 9 e 10, AUC0-24 no Dia 1 para LAF237 50 mg BID					

Resultados:

Resultados farmacodinâmicos (descritos nas figuras 21, 22, 23)

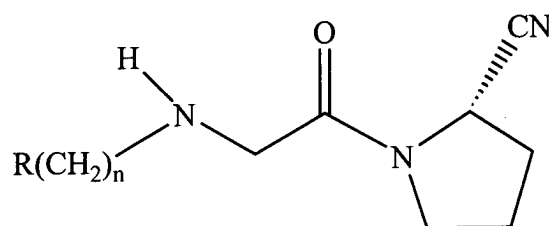
Tratamento	DPP-4-AUC24 (%.h) média $\pm$ SD (CV%)	DPP-4-MRT (h) média $\pm$ SD (CV%)	DPP-4-Média (%) média $\pm$ SD (CV%)	DPP-4-24h (%) média $\pm$ SD (CV%)
Dia 1 (Dose única em jejum) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2208 $\pm$ 73 (3)	11,8 $\pm$ 0,3 (3)	92,01 $\pm$ 3,03 (3)	85,64 $\pm$ 12,76 (15)
LAF237 150 mg MR OD	2242 $\pm$ 70 (3)	11,9 $\pm$ 0,3 (3)	93,43 $\pm$ 2,93 (3)	90,04 $\pm$ 11,91 (13)
LAF237 50 mg MR BID	2225 $\pm$ 48 (2)	11,7 $\pm$ 0,2 (2)	92,69 $\pm$ 2,01 (2)	80,92 $\pm$ 9,03 (11)
Dia 9 (Dose múltipla alimentado) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2240 $\pm$ 98 (4)	11,8 $\pm$ 0,5 (4)	93,35 $\pm$ 4,09 (4)	87,78 $\pm$ 16,37 (19)
LAF237 150 mg MR OD	2270 $\pm$ 86 (4)	11,8 $\pm$ 0,5 (4)	94,59 $\pm$ 3,57 (4)	90,40 $\pm$ 17,50 (19)
LAF237 50 mg BID	2252 $\pm$ 33 (1)	11,8 $\pm$ 0,1 (1)	93,85 $\pm$ 1,36 (1)	86,15 $\pm$ 4,78 (6)

Dia 10 (Dose múltipla alimentado) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2261 ± 40 (2)	11,9 ± 0,2 (1)	94,21 ± 1,66 (2)	90,20 ± 7,35 (8)
LAF237 150 mg MR OD	2281 ± 49 (2)	11,9 ± 0,2 (2)	95,06 ± 2,03 (2)	91,64 ± 8,47 (9)
LAF237 50 mg MR BID	2243 ± 46 (2)	11,7 ± 0,2 (1)	93,44 ± 1,94 (2)	82,80 ± 7,39 (9)

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

- 5 (a) um composto como um ingrediente ativo, onde o composto tem uma fórmula:



em que R é adamantila substituída e n é um inteiro de 0 a 3; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

- (b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%;
- 10 (c) uma celulose microcristalina; e
- (d) um estearato de magnésio.

2. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que com relação ao peso da

15 formulação:

- (a) o composto está presente em uma quantidade de a partir de 20% a 30% em peso;
- (b) a hidroxipropilmetilcelulose está presente em uma quantidade de a partir
- 20 de 30% a 50% em peso;
- (c) a celulose microcristalina está presente em uma quantidade de a partir de 25% a 35% em peso; e
- (d) o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de a partir de 0,1% a 3% em peso.

25 3. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que com relação ao peso da formulação:

(a) o composto está presente em uma quantidade de cerca de 25% em peso;

(b) a hidroxipropil metilcelulose está presente em uma quantidade de cerca de 40% em peso;

5 (c) a celulose microcristalina está presente em uma quantidade de cerca de 30% em peso; e

(d) o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 1% em peso.

4. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com
10 qualquer uma das reivindicações 1-3 caracterizada pelo fato de que compreende ainda uma lactose.

5. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a lactose está presente em uma quantidade de a partir de 1% a 8% em peso.

15 6. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que compreende ainda uma lactose em uma quantidade de cerca de 4% em peso.

7. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizada pelo fato de que o
20 composto é 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano(S)-pirrolidona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizada pelo fato de que o composto é vildagliptin ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

25 9. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o composto é uma forma de cristal de vildagliptin de preferência a forma de cristal "A" ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo
30 fato de que compreende por 400 mg de comprimido os ingredientes que seguem:

(a) vildagliptin ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(b) uma hidroxipropil metilcelulose em uma quantidade de cerca de 160 mg, onde a hidroxipropil metilcelulose tem uma viscosidade aparente de 80.00 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.00 cP) quando presente em uma solução a 1%);

- 5 (c) uma celulose microcristalina em uma quantidade de 120 mg;
(d) uma lactose em uma quantidade de cerca de 16 mg; e
(e) um estearato de magnésio em uma quantidade de 4 mg.

11. Processo de produção da formulação de comprimido farmacêutico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10,
10 caracterizado pelo fato de que compreende combinar os ingredientes nas quantidades mencionadas em tal reivindicação.

12. Método de inibição da atividade de dipeptidil peptidase IV em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade da formulação de comprimido farmacêutico como
15 definido em qualquer uma das reivindicações 1-10, eficaz para inibir a atividade de dipeptidil peptidase IV no indivíduo.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

14. Método de tratamento de uma condição aliviada pela inibição
20 caracterizado pelo fato de que de dipeptil peptidase IV em um indivíduo sofrendo da condição co compreendendo administrar ao indivíduo uma dose terapeuticamente eficaz da formulação de comprimido farmacêutico, como definida em qualquer uma das reivindicações 1-10.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado
25 pelo fato de que a condição é diabetes mellitus não-insulina dependente.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a condição é obesidade, artrite ou osteoporose.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 14-16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

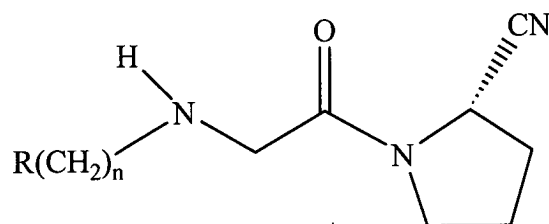
30 18. Método de tratamento de uma condição aliviada através da inibição de dipeptil peptidase IV em um indivíduo sofrendo da condição, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma

quantidade terapeuticamente eficaz da formulação de comprimido farmacêutico, como definida em qualquer uma das reivindicações 1-10, em combinação com uma dose terapêuticamente eficaz de um fármaco anti-diabético ou artrite.

5 19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

20. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

10 (a) um composto como um ingrediente ativo, onde o composto tem a fórmula:



em que R é adamantila substituída e n é um inteiro de a partir de 0 a 3; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e

(b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 15 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

21. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que contém ainda uma substância de enchimento.

20 22. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a substância de enchimento é lactose.

23. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a substância de enchimento 25 é celulose microcristalina.

24. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que contém ainda um

lubrificante.

25. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é estearato de magnésio.

5 26. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que com relação ao peso da formulação, a hidroxipropil metil celulose está presente em uma quantidade de a partir de 30% a 50% em peso.

10 27. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que a hidroxipropil metil celulose está presente em uma quantidade de a partir de 34% a 46%, de preferência de a partir de 38% a 42% em peso.

15 28. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem:

(d) vildagliptin, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo,

20 (e) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%,

(f) e opcionalmente uma substância de enchimento e/ou um lubrificante.

25 29. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que na forma de dosagem unitária, a razão do peso de vildagliptin para o peso de hidroxipropil metilcelulose é de 0,16 a 2,5, de preferência 0,3 a 1,16 ou 0,4 a 1.

30 30. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 15-55%, de preferência 25-45%, em peso em uma base em peso seco de uma substância de enchimento farmaceuticamente aceitável; e
30 opcionalmente

(b) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

31. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28 ou reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que compreende;

- 5 (a) 15-55%, de preferência 25-45%, em peso em uma base em peso seco de uma ou duas substâncias de enchimento farmacêuticamente aceitáveis selecionadas de lactose e celulose microcristalina; e opcionalmente
- (b) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmacêuticamente aceitável.

10 32. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de dosagem unitária:

- (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de vildagliptin, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como um
- 15 ingrediente ativo,
- (b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%,
- 20 e opcionalmente uma substância de enchimento e/ou um lubrificante.

33. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de dosagem unitária:

- (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de
- 25 vildagliptin, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,
- (b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução
- 30 a 1%,
- (c) uma substância de enchimento; e
- (d) um lubrificante.

34. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de dosagem unitária:

5 (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de vildagliptin, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,

(b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução
10 a 1%,

(c) 15-55%, de preferência 25-45%, em peso em uma base em peso seco de uma substância de enchimento farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente

(d) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmacêuticamente aceitável.
15

35. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de dosagem unitária:

(a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de vildagliptin, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como um
20 ingrediente ativo,

(b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução
25 a 1%,

(c) 15-55%, de preferência 25-45%, em peso em uma base em peso seco de uma ou duas substâncias de enchimento farmacêuticamente aceitáveis selecionadas de lactose e celulose microcristalina; e opcionalmente

(d) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmacêuticamente aceitável.
30

36. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende por forma de

dosagem unitária:

- (a) 10-50%, de preferência 15-35%, em peso em uma base em peso seco de vildagliptin, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo,
- 5 (b) 20-60%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%,
- (c) 25-40% em uma base em peso seco de uma ou duas substâncias de
- 10 enchimento farmaceuticamente aceitáveis selecionadas de lactose e celulose microcristalina; e opcionalmente
- (d) 0,1-10%, de preferência 0,1-3%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

37. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com
15 qualquer uma das reivindicações 28-36, caracterizada pelo fato de que a substância de enchimento é selecionada de lactose e celulose microcristalina.

38. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com
qualquer uma das reivindicações 28-37, caracterizada pelo fato de que
20 compreende pelo menos duas substâncias de enchimento.

39. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que as substâncias de enchimento são lactose e celulose microcristalina.

40. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a
25 reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que a lactose está presente em uma quantidade de a partir de 1 a 8%, de preferência 1 a 5%, em peso e celulose microcristalina está presente em uma quantidade de a partir de 25 a 35% em peso.

41. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com
30 qualquer uma das reivindicações 28-40, caracterizada pelo fato de que 20-30% em peso em uma base em peso seco de vildagliptin estão contidos na formulação.

42. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 28-41, caracterizada pelo fato de que a hidroxipropil metil celulose está presente em uma quantidade de a partir de 34% a 46%, de preferência de a partir de 38% a 42% em peso.

5 43. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 28-42, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é estearato de magnésio.

10 44. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 ou 20-43, caracterizada pelo fato de que na forma de dosagem unitária, vildagliptin está presente em uma quantidade de 100 mg a 200 mg ou a quantidade correspondente de qualquer um de seu sal.

15 45. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 ou 20-44, caracterizada pelo fato de que na forma de dosagem unitária, vildagliptin está presente em uma quantidade de 100 mg, 150 mg ou 200 mg ou a quantidade correspondente de qualquer um de seu sal.

20 46. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo fato de que compreende por comprimido de 600 mg os ingredientes que seguem:

- (a) 1-[(3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-carbonitrila ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em uma quantidade de cerca de 150 mg;
- (b) uma hidroxipropil metilcelulose em uma quantidade de cerca de 240 mg, 25 onde a hidroxipropil metilcelulose tem uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%;
- (c) uma celulose microcristalina em uma quantidade de 180 mg;
- (d) uma lactose em uma quantidade de cerca de 24 mg; e
- 30 (e) um estearato de magnésio em uma quantidade de cerca de 6 mg.

47. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo fato de que compreende por comprimido de 400 mg os ingredientes que

seguem:

- (a) 1-[(3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidino-2(S)-carbonitrila ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em uma quantidade de cerca de 100 mg;
- 5 (b) uma hidroxipropil metilcelulose em uma quantidade de cerca de 160 mg, onde a hidroxipropil metilcelulose tem uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%;
- (c) uma celulose microcristalina em uma quantidade de 120 mg;
- 10 (d) uma lactose em uma quantidade de cerca de 16 mg; e
- (e) um estearato de magnésio em uma quantidade de cerca de 4 mg.

48. Comprimido em multicamada farmacêutico, caracterizado pelo fato de que a formulação de comprimido farmacêutico, como definida em qualquer uma das reivindicações 28 a 47, representa uma das camadas do comprimido.

49. Comprimido em multicamada farmacêutico de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a camada adicional contém uma glitazona (por exemplo, pioglitazona ou rosiglitazona) ou metformina.

50. Comprimido em multicamada farmacêutico de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a camada adicional é uma formulação de liberação imediata que contém uma glitazona (por exemplo, pioglitazona ou rosiglitazona) ou metformina.

51. Comprimido farmacêutico, caracterizado pelo fato de que obtido através de compressão de uma formulação de comprimido farmacêutico, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

52. Comprimido farmacêutico, caracterizado pelo fato de que é obtido através de compressão de uma formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, onde a formulação de comprimido farmacêutico é submetida à compactação com rolo antes da compressão em comprimido.

53. Comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que compreende 100 mg de vildagliptin ou um seu

sal onde a faixa de dureza do comprimido é entre 10 a 13 Kp.

54. Comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que compreende 150 mg de vildagliptin ou um seu sal onde a faixa de dureza do comprimido é entre 11 a 25 Kp.

- 5 55. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo fato de que compreende 100 mg de vildagliptin ou um seu sal, de preferência comprimido na forma de comprimido de liberação sustentada, onde:
- entre 10% e 16% de preferência entre 11% e 15% de vildagliptin são liberados após 0,5 hora,
 - 10 - entre 18% e 24% de preferência entre 19% e 23% de vildagliptin são liberados após 1 hora,
 - entre 30% e 36% de preferência entre 31% e 35% de vildagliptin são liberados após 2 horas,
 - entre 46% e 52% de preferência entre 47% e 51% de vildagliptin são liberados após 4 horas,
 - 15 - entre 58% e 64% de preferência entre 59% e 63% de vildagliptin são liberados após 6 horas,
 - entre 67% e 73% de preferência entre 68% e 72% de vildagliptin são liberados após 8 horas,
 - 20 - entre 74% e 80% de preferência entre 75% e 79% de vildagliptin são liberados após 10 horas,
 - entre 80% e 86% de preferência entre 81% e 85% de vildagliptin são liberados após 12 horas,
 - entre 91% e 97% de preferência entre 92% e 96% de vildagliptin são liberados após 18 horas,
 - 25 - entre 95% e 100% de preferência entre 96% e 100% de vildagliptin são liberados após 24 horas.

56. Formulação de comprimido farmacêutico, caracterizada pelo fato de que compreende 150 mg de vildagliptin ou um seu sal, de preferência comprimido na forma de um comprimido de liberação sustentada, onde:
- 30 - entre 3,8% e 9,8% de preferência entre 4,8% e 8,8% de vildagliptin são liberados após 0,25 hora,

- entre 8,1% e 14,1% de preferência entre 9,1% e 13,1% de vildagliptin são liberados após 0,5 hora,
- entre 14,7% e 20,7% de preferência entre 15,7% e 19,7% de vildagliptin são liberados após 1 hora,
- 5 - entre 25,3% e 31,3% de preferência entre 26,3% e 30,3% de vildagliptin são liberados após 2 horas,
- entre 40,9% e 46,9% de preferência entre 41,9% e 45,9% de vildagliptin são liberados após 6 horas,
- entre 62,1% e 68,1% de preferência entre 63,1% e 67,1% de vildagliptin
- 10 são liberados após 8 horas,
- entre 76,5% e 82,5% de preferência entre 77,5% e 81,5% de vildagliptin são liberados após 10 horas,
- entre 83,5% e 89,5% de preferência entre 84,5% e 88,5% de vildagliptin são liberados após 12 horas,
- 15 - entre 88,5% e 94,5% de preferência entre 89,5% e 93,5% de vildagliptin são liberados após 18 horas.

57. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 55 ou 56, caracterizada pelo fato de que a qual compreende uma hidroxipropil metilcelulose, de preferência entre 20% e 60%, entre 30%
20 e 50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose.

58. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 55 ou 56, caracterizada pelo fato de que compreende uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a
25 120.00 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%, de preferência entre 20% e 60%, ou entre 30% e 50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

30 59. Formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 56, caracterizada pelo fato de que é uma formulação de comprimido farmacêutico, como definida em qualquer

uma das reivindicações 1 a 47.

60. Comprimido farmacêutico, caracterizado pelo fato de que é obtido através de compressão de uma formulação de comprimido farmacêutico, como definida em qualquer uma das reivindicações 55 a 59.

5 61. Comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que é obtido através de compressão de uma formulação de comprimido farmacêutico, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 47 ou 55 a 59, onde a formulação de comprimido farmacêutico é submetida à compactação com rolo antes da compressão em
10 comprimido.

62. Comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 60 ou 61, caracterizado pelo fato de que compreende 100 mg de vildagliptin ou um seu sal, onde a faixa de dureza do comprimido é entre 10 a 13 Kp.

63. Comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 60
15 ou 61, caracterizado pelo fato de que compreende 150 mg de vildagliptin ou um seu sal, onde a faixa de dureza do comprimido é entre 11 a 25 Kp.

64. Cápsula, comprimido, comprimido prensado, comprimidos prensados direto, grânulo farmacêuticos, caracterizada pelo fato de que compreende uma formulação de comprimido farmacêutico, como definido
20 em qualquer uma das reivindicações 1 a 47 ou 55 a 59.

65. Formulação de comprimido farmacêutico ou um comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, caracterizada pelo fato de que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptin, na forma livre
25 ou na forma de um sal de adição ácido, e onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90%, da distribuição de tamanho de partícula na formulação são de menos do que 250 µm ou de preferência entre 10 a 250 µm.

66. Formulação de comprimido farmacêutico ou um comprimido
30 farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, caracterizada pelo fato de que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV de preferência vildagliptin, na forma livre

ou em forma de sal de adição ácido, e onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90%, da distribuição de tamanho de partícula no comprimido são maiores do que 10 µm.

5 67. Formulação de comprimido farmacêutico ou um comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 66, caracterizada pelo fato de que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, na forma livre ou em forma de sal de adição ácido, e onde pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45%, da distribuição de tamanho de partícula
10 na formulação estão entre 50 a 150 µm.

68. Formulação de comprimido farmacêutico ou um comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67 caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um agente terapêutico adicional.

15 69. Formulação de comprimido farmacêutico ou um comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 68, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado de um antidiabético, uma antagonistas de angiotensina II ou uma estatina.

20 70. Formulação de comprimido farmacêutico ou um comprimido farmacêutico de acordo com a reivindicação 68 ou 69, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é selecionado de pioglitazona, rosiglitazona ou metformina.

25 71. Formulação de comprimido farmacêutico ou um comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, caracterizada pelo fato de que a formulação de comprimido farmacêutico está na forma de uma camada em um comprimido de multi- ou 2-camadas.

30 72. Uso de uma formulação farmacêutica, cápsula, comprimido, comprimido prensado, comprimido prensado direto, grânulo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou 20 a 71, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de condições tal como diabetes mellitus não-insulina-dependente, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, calcitonina-osteoporose, Falência

Cardíaca, Metabolismo de Glicose Alterado, IGT (Tolerância à Glicose Alterada), doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer e Parkinson, hiperlipidemia de modulação, condições de modulação associadas com hiperlipidemia ou para diminuição dos níveis de VLDL, LDL e Lp(a), doenças cardiovasculares ou renais, por exemplo, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento medial hipertrófico em artérias e/ou em vasos grandes, hipertrofia da vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, distúrbios neurodegenerativos e distúrbios cognitivos, para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, para atenuar mudanças catabólicas pós-cirúrgicas e respostas hormonais a estresse, para reduzir a mortalidade e morbidez após infarto do miocárdio, o tratamento de condições relacionadas com os efeitos acima que podem ser mediadas por níveis de GLP-1 e/ou GLP-2.

73. Método de tratamento de condições tal como diabetes mellitus não-insulina-dependente, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, calcitonina-osteoporose, Falência Cardíaca, Metabolismo de Glicose Alterado, IGT (Tolerância à Glicose Alterada), doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer e Parkinson, hiperlipidemia de modulação, condições de modulação associadas com hiperlipidemia ou para diminuição dos níveis de VLDL, LDL e Lp(a), doenças cardiovasculares ou renais, por exemplo, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento medial hipertrófico em artérias e/ou em vasos grandes, hipertrofia da vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, distúrbios neurodegenerativos e distúrbios cognitivos, para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, para atenuar mudanças catabólicas pós-cirúrgicas e respostas hormonais a estresse, para reduzir a mortalidade e morbidez após infarto do miocárdio, o tratamento de condições relacionadas com os efeitos acima que podem ser mediadas por níveis de GLP-1 e/ou GLP-2, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um animal de sangue quente com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica, cápsula, comprimido, comprimido prensado, comprimido prensado direto,

grânulo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

74. Processo para a preparação de um comprimido, em forma de dosagem unitária, caracterizado pelo fato de que:

- 5 (a) mistura de uma formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores,
- (b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido prensado em forma de dosagem unitária.

75. Processo para preparação de um comprimido, em forma de dosagem unitária, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 10 (a) mistura de uma formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores,
- (b) compactação com rolo da formulação preparada durante a etapa (a)
- (c) compressão da formulação preparada durante a etapa (b) para formar o comprimido prensado em forma de dosagem unitária.

15 76. Processo para preparação de um comprimido, em forma de dosagem unitária, caracterizado pelo fato de que compreende:

- (a) mistura de uma formulação de comprimido farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores,
- (b) compactação com rolo da formulação preparada durante a etapa (a) com
- 20 uma força de compactação compreendida entre 10 e 16 Kn,
- (d) compressão da formulação preparada durante a etapa (b) para formar o comprimido prensado em forma de dosagem unitária.

77. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada, caracterizada pelo fato de que é:

- 25 i-1) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 15,8 ng/mL +/- 6,85 ng/mL a
- 30 cerca de 173 ng/mL a 52 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente

está sob condições em jejum, e/ou

i-2) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 26,3 ng/mL +/- 13,1 ng/mL a cerca de 175 ng/mL a 62,5 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou

i-3) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 26,9 ng/mL +/- 14,1 ng/mL a cerca de 186 ng/mL +/- 80,6 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em, e/ou

ii-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-inf)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1073 a cerca de 1825 ng•h/mL, isto é, 1449 ng•h/mL +/- 376 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou

ii-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir

- de cerca de 1001 a cerca de 1977 ng•h/mL, isto é, 1489 ng•h/mL +/- 488 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- 5 ii-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir
- 10 de cerca de 1103 a cerca de 2173 ng•h/mL, isto é, 1638 ng•h/mL +/- 535 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- 15 iii-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 3,61 h +/- 1,44 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está
- 20 sob condições em jejum, e/ou
- iii-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 2,59 h +/- 1,4 h
- 25 seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- 30 iii-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 3,74 h +/- 1,44 h

- seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- iv-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 205 ng/ml +/- 47 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está
- 10 sob condições em jejum, e/ou
- iv-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 200 ng/ml +/- 64 ng/ml
- 15 seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- iv-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 245 ng/ml +/- 68 ng/ml
- 20 seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- 25 v-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética de % de inibição de atividade de DPP-IV
- 30 durante 24 horas de 85,64% +/- 12,76% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou

- v-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética de % de inibição de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 87,78% +/- 16,37% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- 10 v-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética de % de inibição de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 90,20% +/- 7,35% seguindo administração oral da dita
- 15 forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- vi-1) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 24, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou
- 20
- 25 vi-2) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 25, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9
- 30 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem,

e/ou

- vi-3) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 100 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 26, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum.

78. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada de acordo com a reivindicação 77, caracterizada pelo fato de que compreende uma formulação de comprimido farmacêutico como definida em qualquer uma das reivindicações 1-10, 20-47 ou 55-59 ou 65-71.

79. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada, caracterizada pelo fato de que é:

- i-a) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 30,7 ng/mL +/- 21,9 ng/mL a cerca de 223 ng/mL +/- 77,3 entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou
- i-b) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 48,7 ng/mL +/- 25,8 ng/mL a cerca de 223 ng/mL +/- 99,7 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de

- 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- i-c) uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma concentração no plasma máxima média aritmética de vildagliptin variando de a partir de cerca de 44,6 ng/mL +/- 28,5 ng/mL a cerca de 263 ng/mL +/- 84,4 ng/mL entre cerca de 0,5 e cerca de 16 horas seguindo a administração oral da dita forma de dosagem no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- ii-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-inf)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1346 a cerca de 3196 ng•h/mL, isto é, 2271 ng•h/mL +/- 925 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou
- ii-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1277 a cerca de 3207 ng•h/mL, isto é, 2242 ng•h/mL +/- 965 ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- ii-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética $AUC_{(0-24)}$ de vildagliptin variando de a partir de cerca de 1643 a cerca de 3273 ng•h/mL, isto é, 2458 ng•h/mL +/-

- 815ng•h/mL seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- iii-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 3,5 h +/- 1,17 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou
- iii-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin 2,87 h +/- 1,59 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- iii-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética t_{max} de vildagliptin de 4,13 h +/- 1,24 h seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- iv-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 257 ng/ml +/- 59 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou

- iv-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 272 ng/ml +/- 111
- 5 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- iv-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de
- 10 base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma média aritmética C_{max} de vildagliptin de 308 ng/ml +/- 91 ng/ml seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia
- 15 1 e onde o dito paciente está sob condições em, e/ou
- v-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma % de inibição média aritmética de atividade de DPP-IV
- 20 durante 24 horas de 90,04% +/- 11,91% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou
- v-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal
- 25 farmaceuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma % de inibição média aritmética de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 90,4% +/- 17,50% seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido
- 30 com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de dosagem, e/ou
- v-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de

- base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo uma % de inibição média aritmética de atividade de DPP-IV durante 24 horas de 91,64% +/- 8,74% seguindo administração oral da dita
- 5 forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum, e/ou
- vi-a) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal
- 10 farmacêuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 24, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, em um paciente não tratado com vildagliptin antes da dita administração e onde o paciente está sob condições em jejum, e/ou
- 15 vi-b) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 25, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 9
- 20 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente foi servido com um café da manhã ADA dentro de 30 minutos da administração da manhã da dita forma de, e/ou
- vi-c) uma forma de dosagem oral sólida compreendendo cerca de 150 mg de base livre de vildagliptin, ou uma respectiva quantidade de um seu sal
- 25 farmacêuticamente aceitável, e um meio veículo, a dita forma de dosagem provendo um perfil farmacocinético conforme substancialmente mostrado na Figura 26, seguindo administração oral da dita forma de dosagem, no dia 10 em um paciente tratado com a dita forma de dosagem uma vez por dia desde o dia 1 e onde o dito paciente está sob condições em jejum.
- 30 80. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada de acordo com a reivindicação 79, caracterizada pelo fato de que compreende uma formulação de comprimido farmacêutico de acordo com

qualquer uma das reivindicações anteriores.

81. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada de acordo com a reivindicação 79 ou 77, caracterizada pelo fato de que compreende uma hidroxipropil metilcelulose, de preferência entre 20% e 60%, entre 30% e 50%, em peso em uma base em peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose.

82. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada de acordo com a reivindicação 79 ou 77, caracterizada pelo fato de que compreende uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal, 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%, de preferência entre 20% e 60%, entre 30% e 50% ou entre 34% e 46% em peso em um base de peso seco de uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal, 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%.

83. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida de liberação sustentada de acordo com a reivindicação 79 ou 77, caracterizada pelo fato de que:

- i) a formulação é uma formulação matriz contendo um polímero hidrofílico farmacêuticamente aceitável que pode retardar a difusão de vildagliptin;
- ii) a forma de dosagem farmacêutica oral sólida é um comprimido prensado, e opcionalmente
- iii) a taxa de eluição de vildagliptin em 30 minutos após início do teste é menos do que 30% quando conduzindo o método *Paddle*.

Fluxo de processo

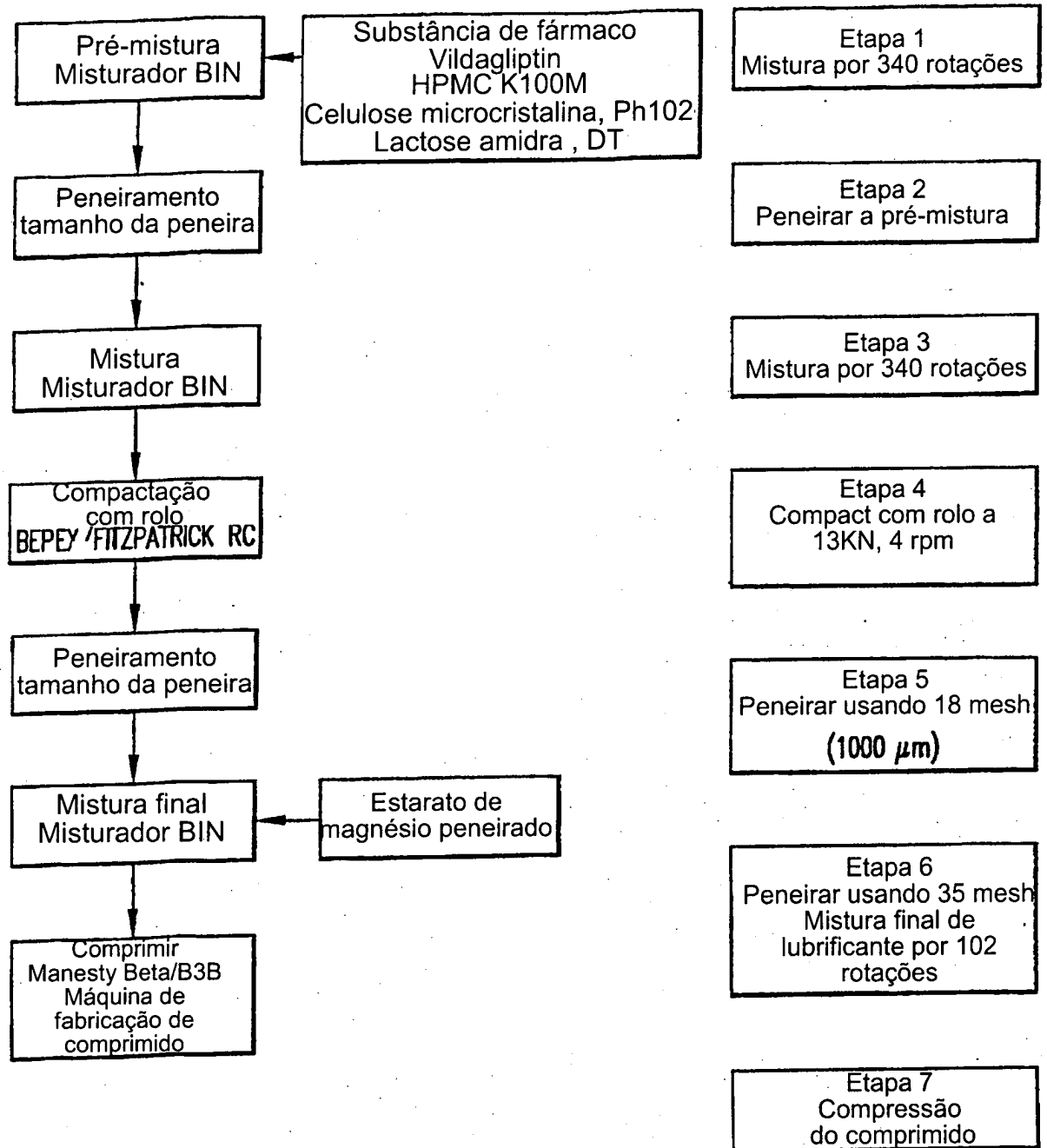


FIG.1

Perfil de dissolução para liberações rápida e lenta

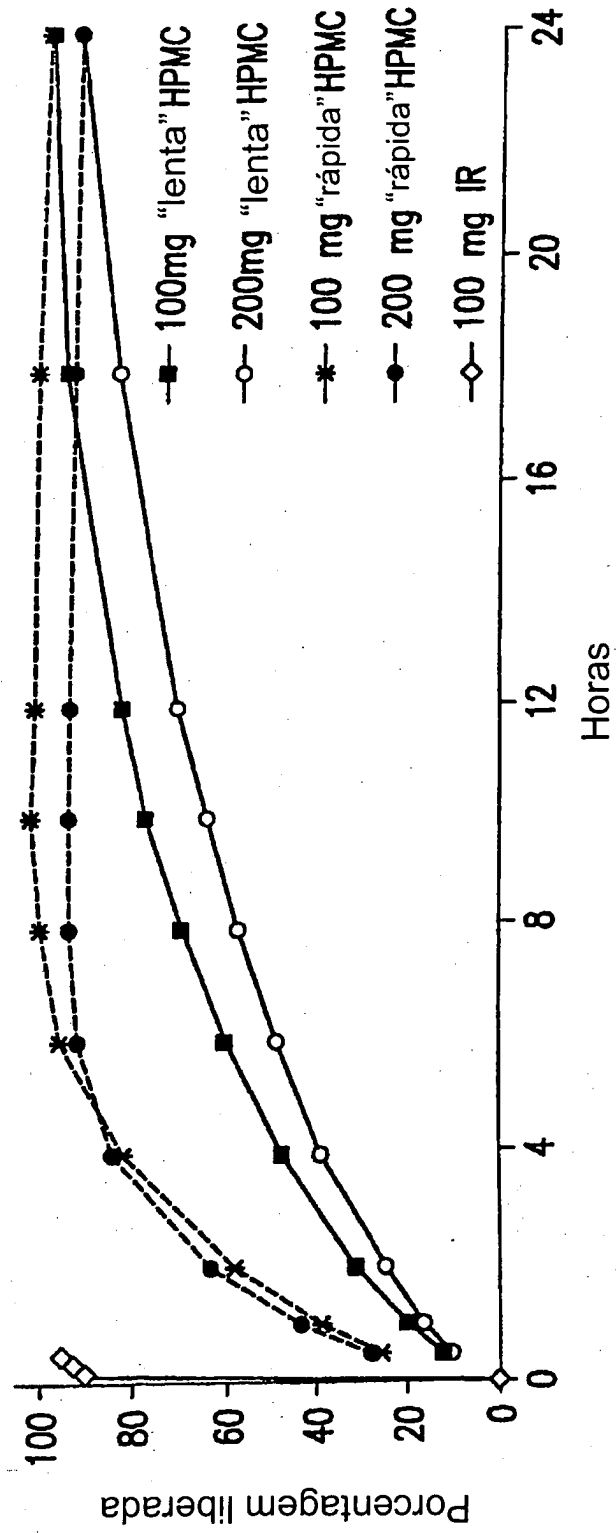


FIG.2

Perfil de compressão de comprimido de 100 mg MR de Vidagliptin

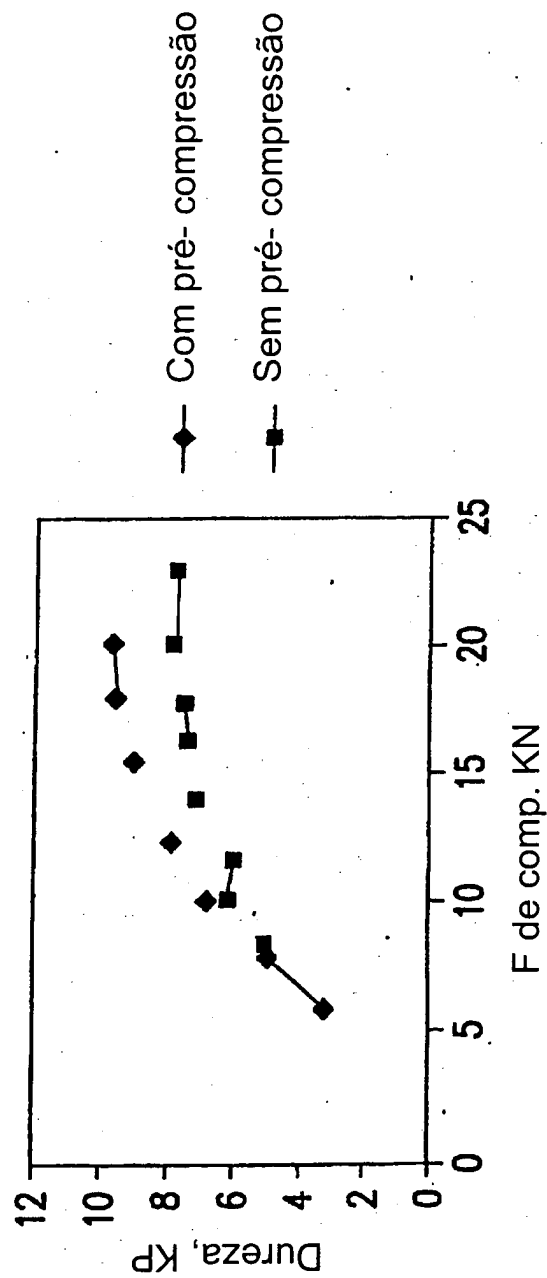


FIG.3

Friabilidade de comprimido de 100 mg MR de Vidagliptin

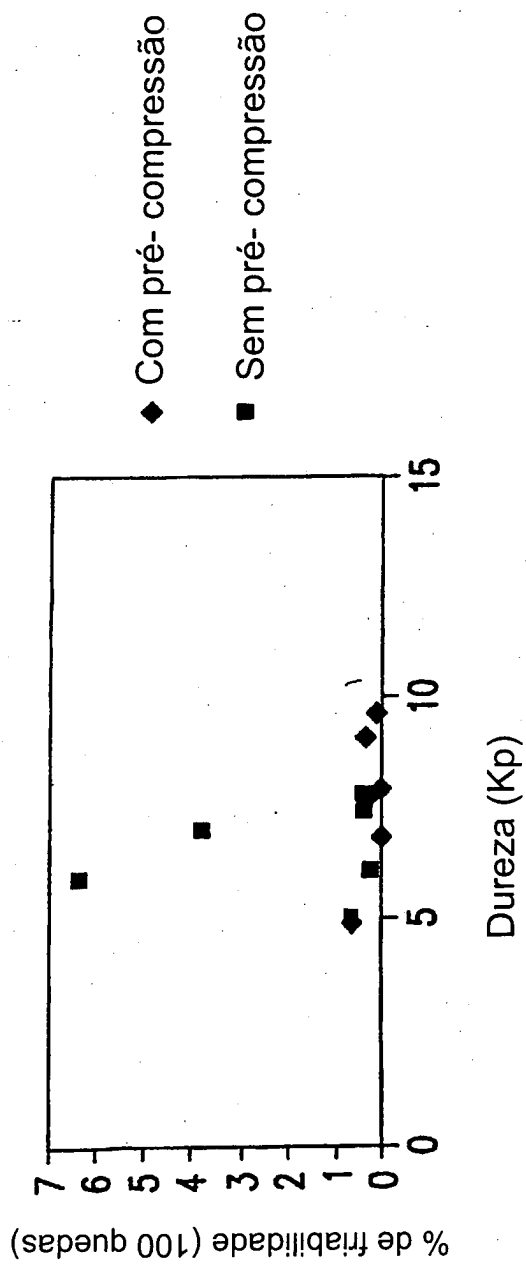


FIG.4

Efeito de compactação com rolo e tempo de contato,
HPMC a 30%, comprimido de 100 mg

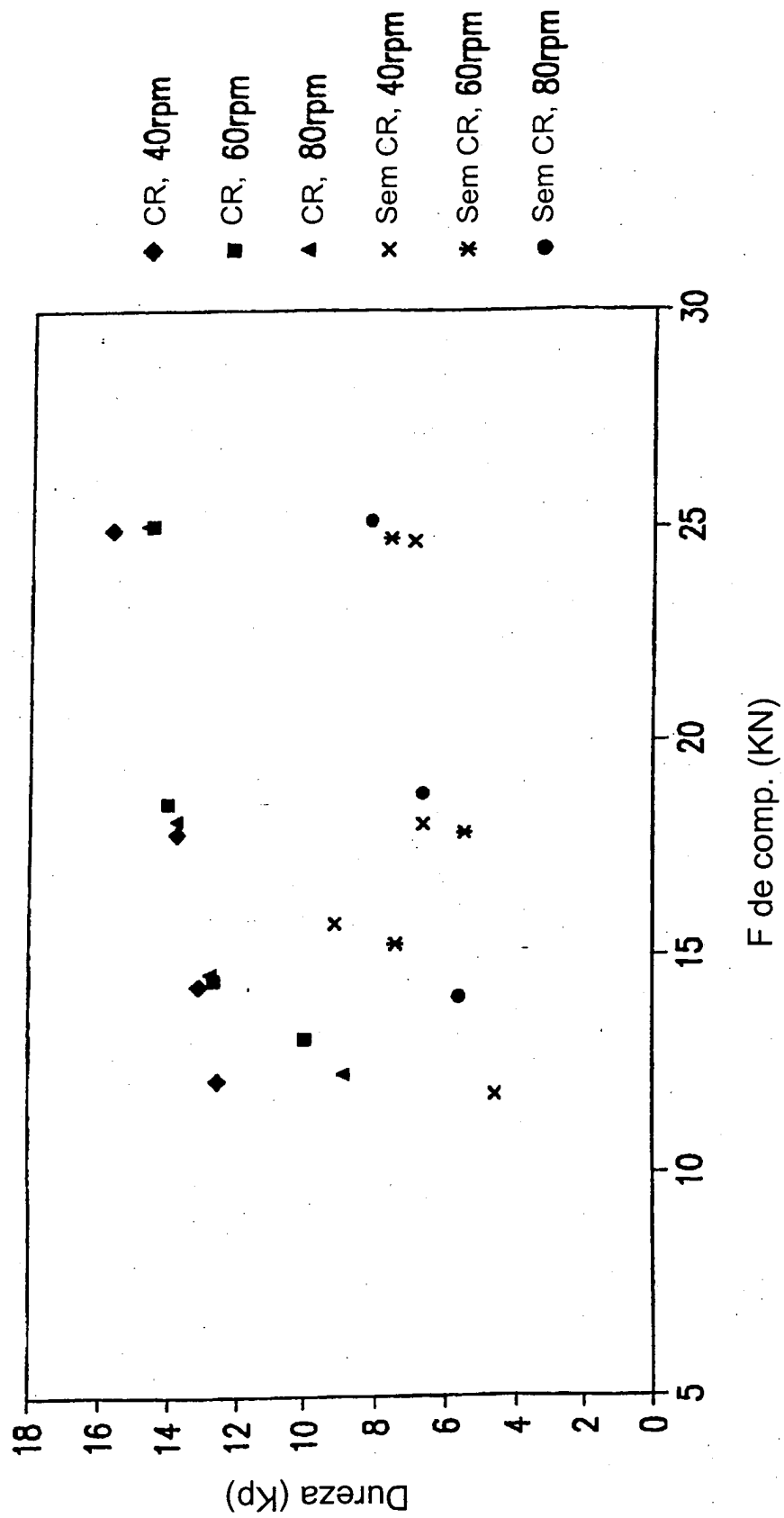


FIG.5

Efeito de compactação com rolo sobre a dureza de comprimido de 100 mg

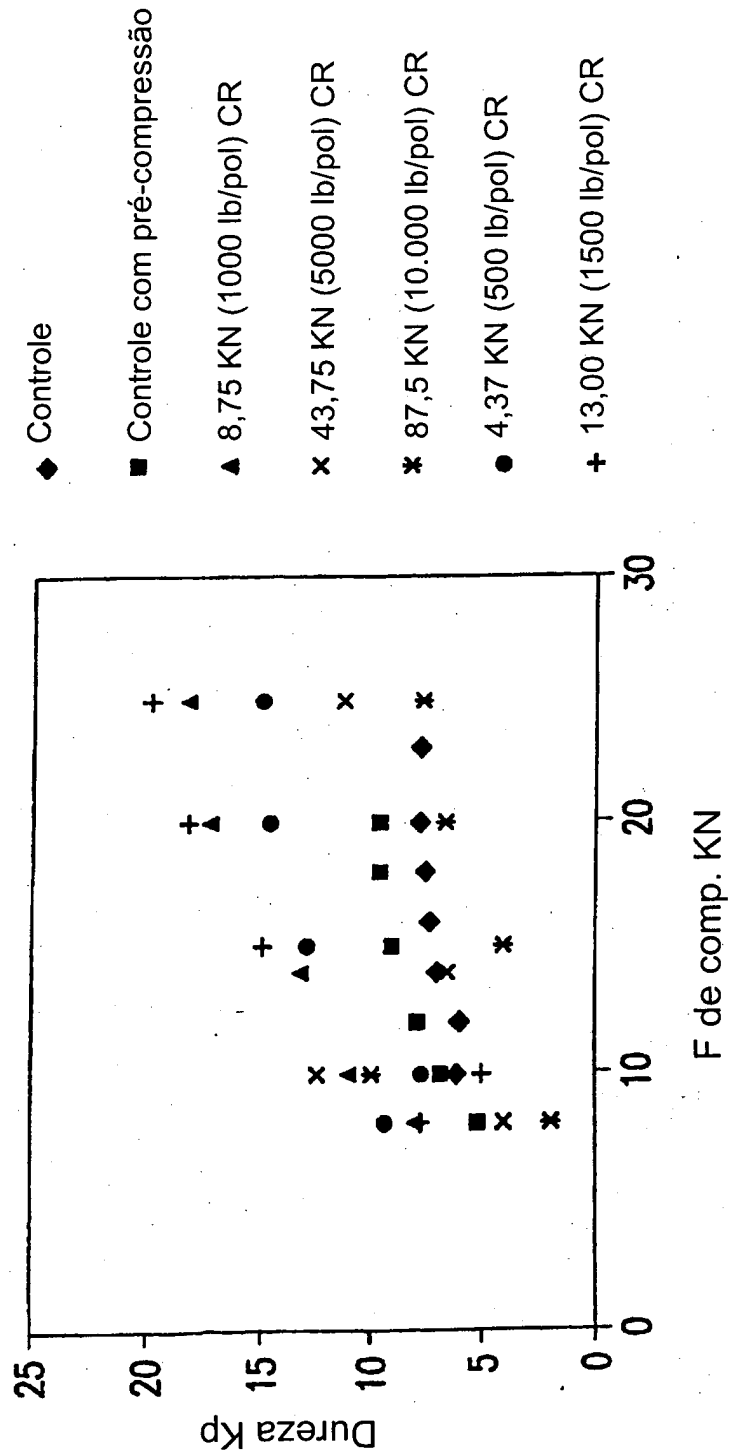


FIG.6

Efeito de compactação com rolo sobre a dureza
de comprimido de 150 mg

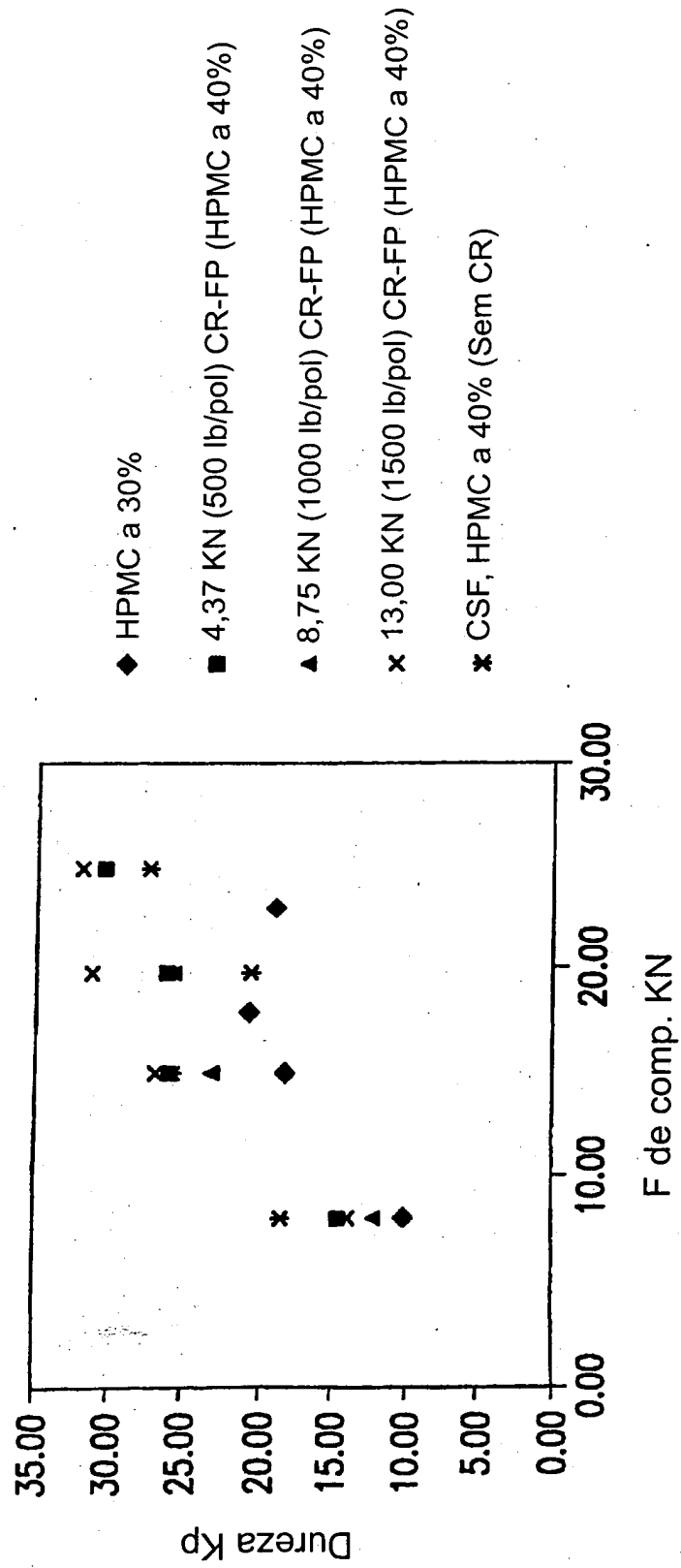


FIG.7

Efeito de compactação com rolo sobre a dureza
de comprimido de 100 mg

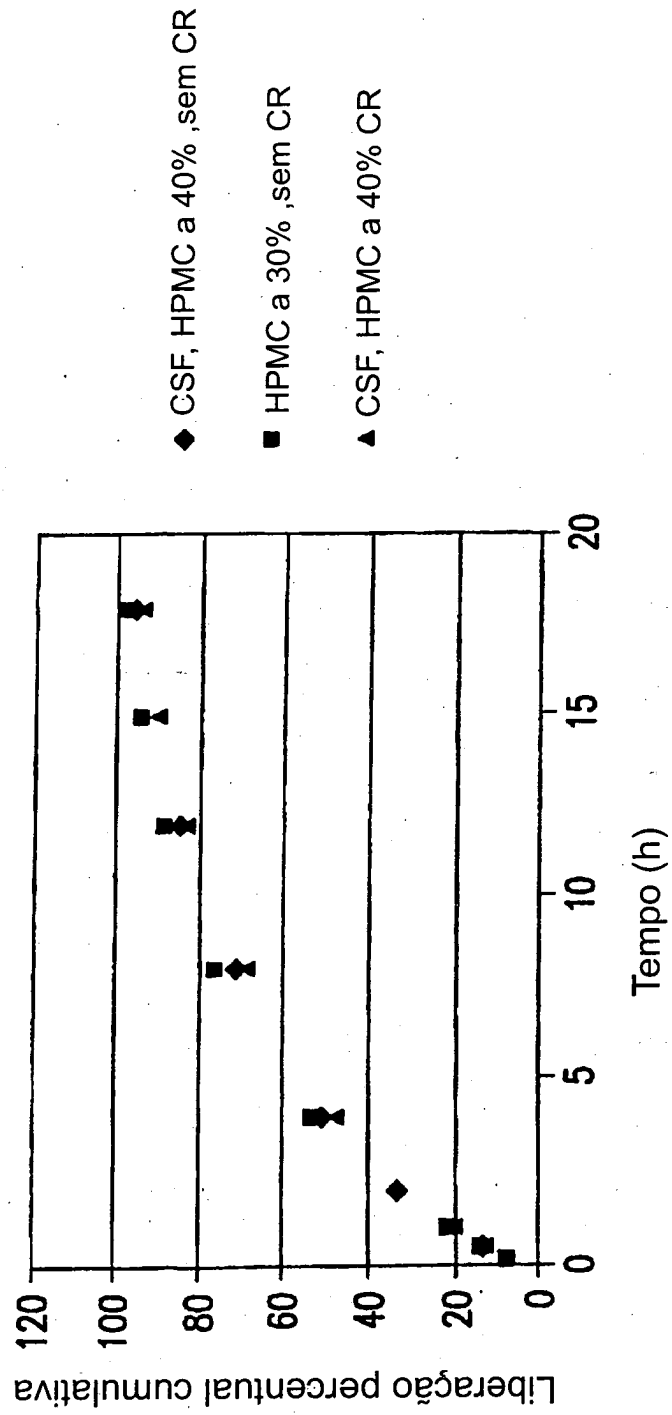


FIG.8

Efeito de compactação com rolo sobre o perfil
de dissolução de MR de 150 mg

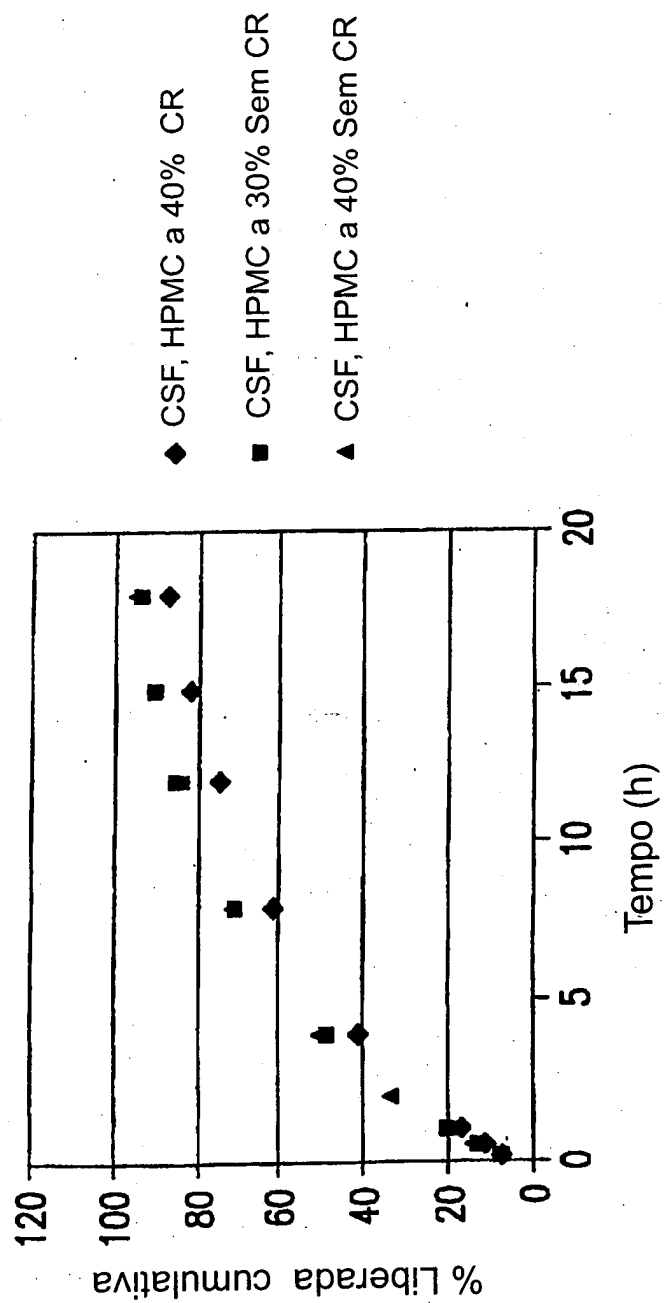
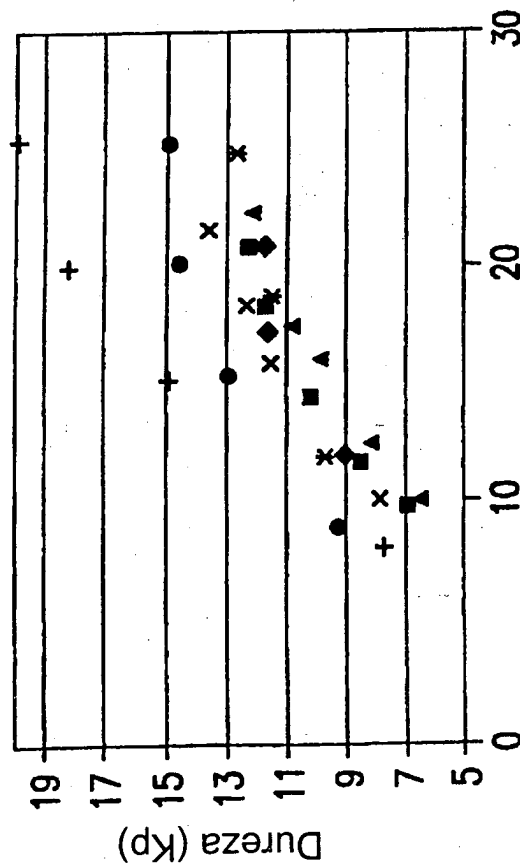


FIG.9

Efeito de compactação com rolo sobre a dureza de 100 mg de Vildagliptin usando um compactador com rolo Befex



F de comp. (KN)

FIG.10

◆ 13KN Befex (TRD-1971-53C)

■ 22KN Befex (TRD-1971-53A)

▲ 31KN Befex (TRD-1971-53B2)

× 13KN/8rpm Befex (TRD-1971-55C)

* 8,75 KN (1000 lb/pol) (TRD-1926-78)

● 4,37 KN (500 lb/pol) (TRD-1926-01A, 40 rpm)

+ 13,00 KN (1500 lb/pol) (TRD-1926-01B, 40 rpm)

- ◆ 13KN/4rpm (TRD-1971-55A)
- 13KN/6rpm Bepex (TRD-1971-55B)
- ▲ 13KN/8rpm Bepex (TRD-1971-55C)
- × 22KN/4rpm Bepex (TRD-1971-53A)
- * 31KN/4rpm Bepex (TRD-1971-53B2)
- 4,37 KN (500 lb/pol)
(TRD-1926-01A,)
- + 13,00 KN (1500 lb/pol)
(TRD-1926-01B,)
- 8,75 KN (1000 lb/pol)
(TRD-1926-78)

Efeito de compactação com rolo sobre a dureza
de 150 mg de Vildagliptin usando um compactador
com rolo Befex

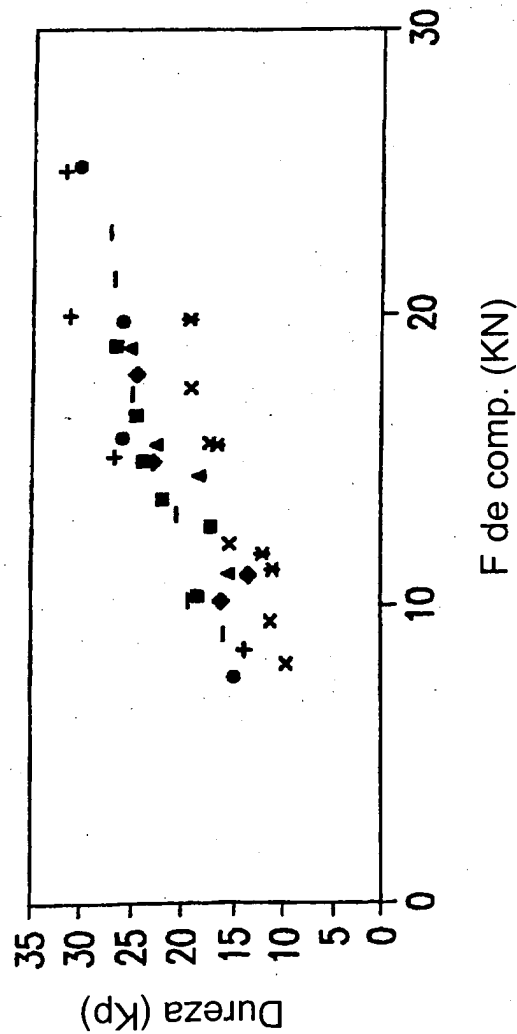


FIG.11

Efeito de compactação com rolo sobre comprimido de 100 mg

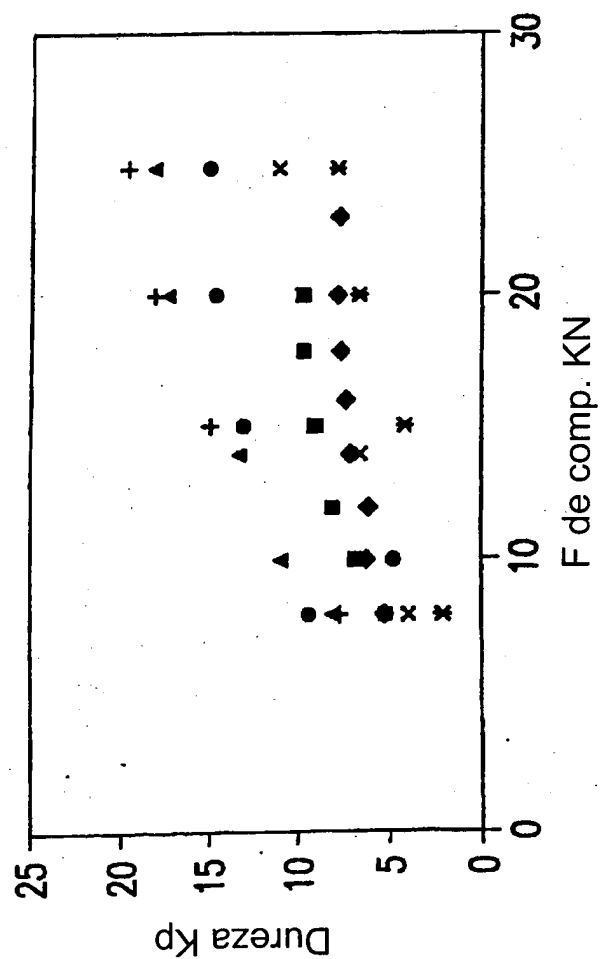


FIG.12

Efeito de compactação com rolo sobre a dureza
de comprimido de 150 mg

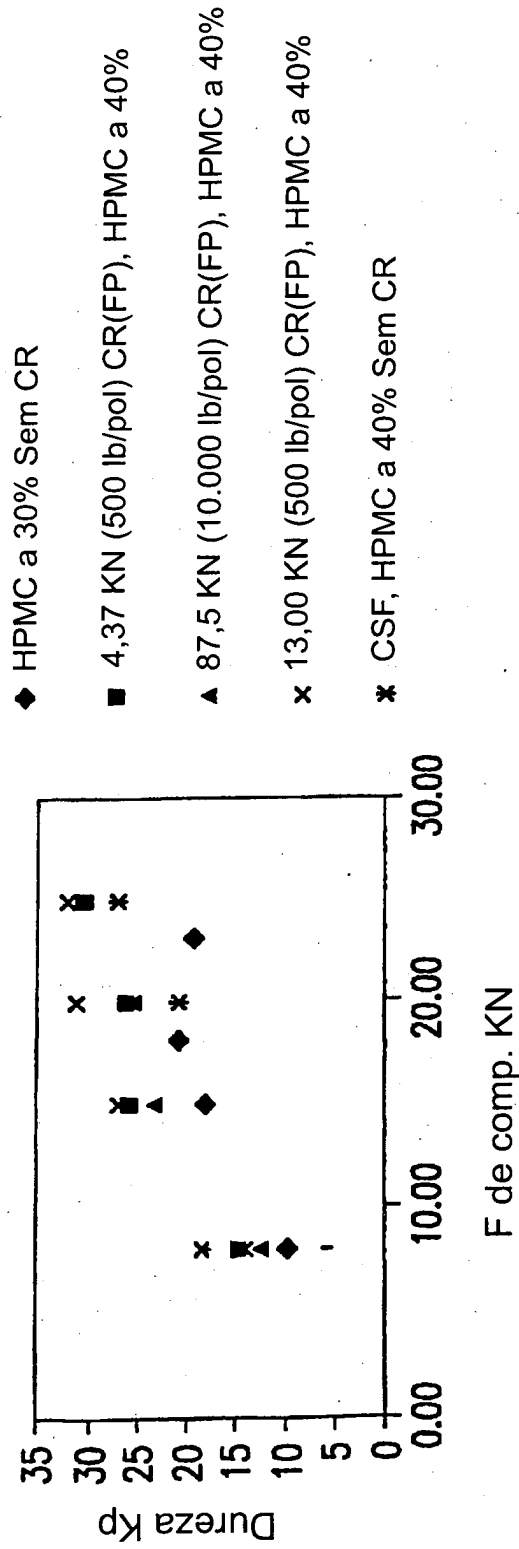


FIG.13

Efeito de compactação com rolo sobre a friabilidade de comprimido de 100 mg

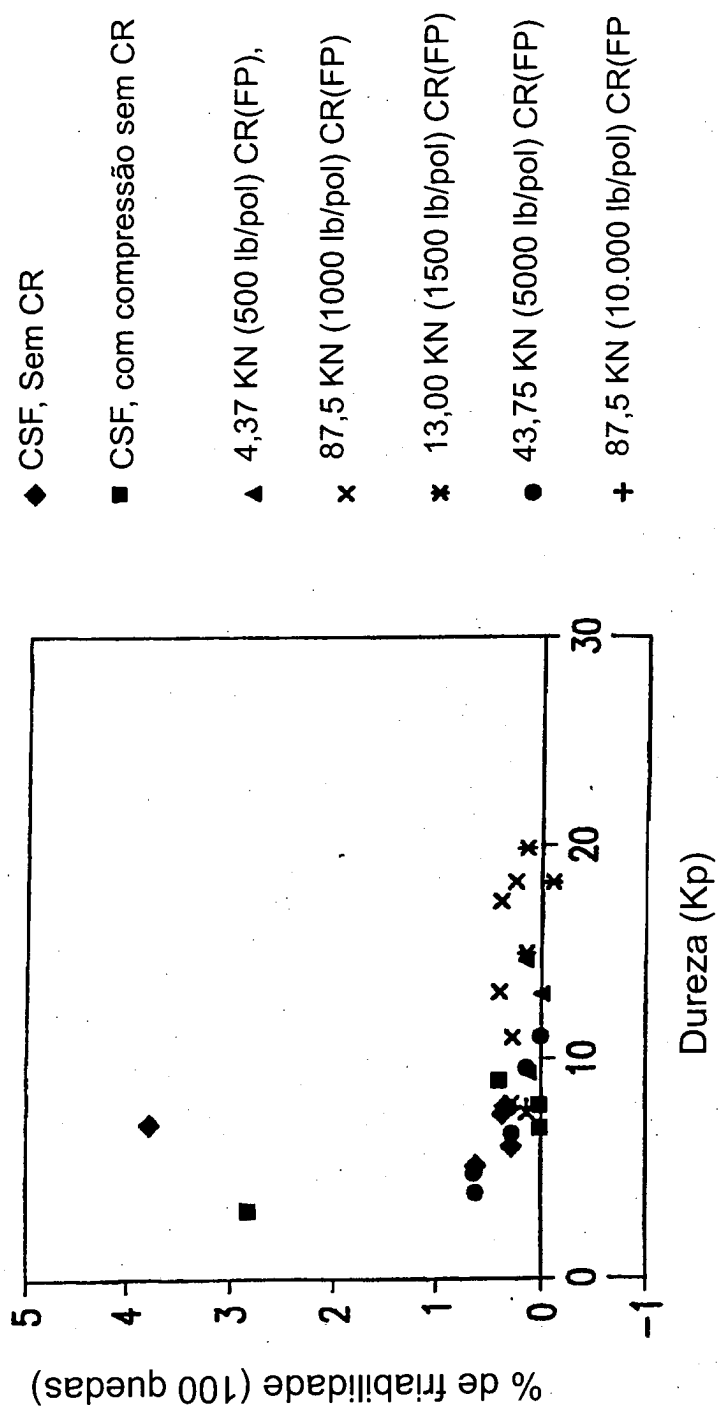


FIG.14

Efeito de compactação com rolo sobre a concentração de HPMC e tempo de contato com comprimido de 100 mg

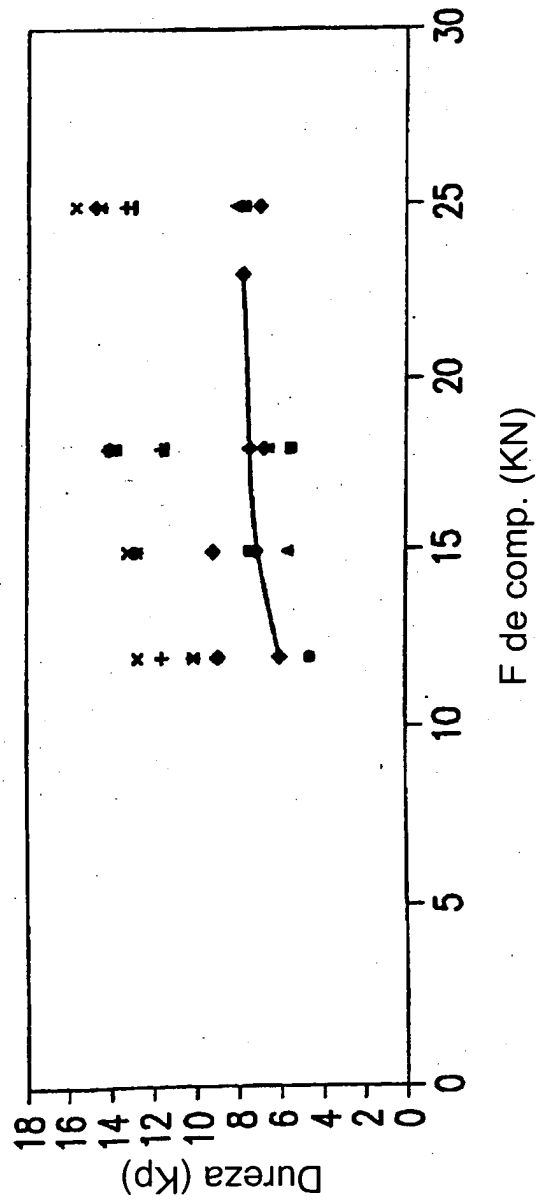


FIG.15

- ◆ HPMC a 30%, 40 rpm
- HPMC a 30%, 60 rpm
- ▲ HPMC a 30%, 80 rpm
- × HPMC a 30%-CR, 40 rpm
- * HPMC a 30%-CR, 60 rpm
- HPMC a 30%-CR, 80 rpm
- + HPMC a 40%-CR, 40 rpm
- HPMC a 40%-CR, 60 rpm
- HPMC a 40%-CR, 80 rpm
- ◆— HPMC a 40%-CR, 40 rpm (CSF)

Efeito de compactação com rolo sobre a concentração de HPMC e tempo de contato com comprimido de 150 mg

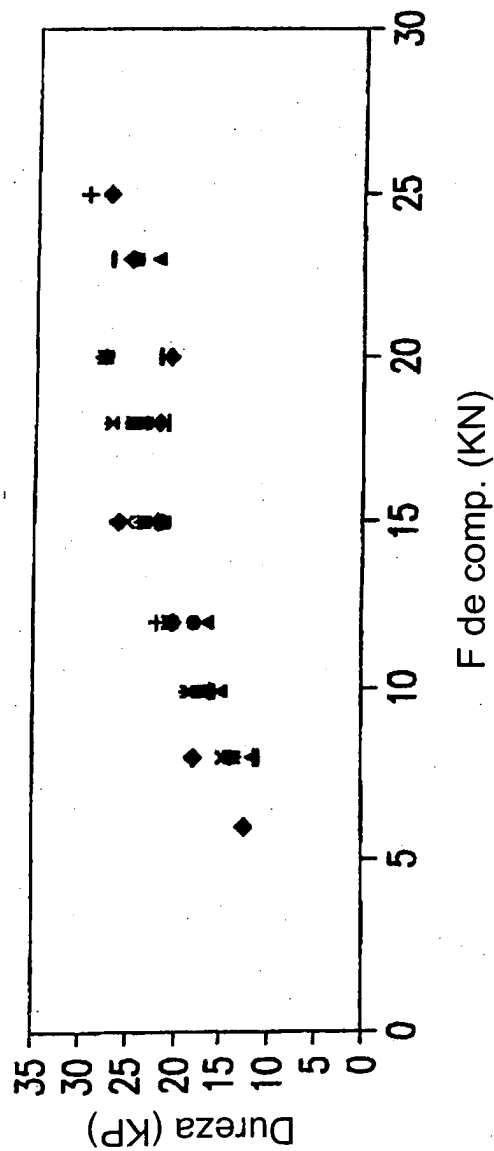


FIG. 16

- ◆ HPMC a 30%, 40 rpm
- HPMC a 30%, 60 rpm
- ▲ HPMC a 30%, 80 rpm
- × HPMC a 30%-CR, 40 rpm
- ✱ HPMC a 30%-CR, 60 rpm
- HPMC a 30%-CR, 80 rpm
- + HPMC a 40%-CR, 40 rpm
- HPMC a 40%-CR, 60 rpm
- HPMC a 40%-CR, 80 rpm
- ◆— HPMC a 40%-CR, 40 rpm (CSF)

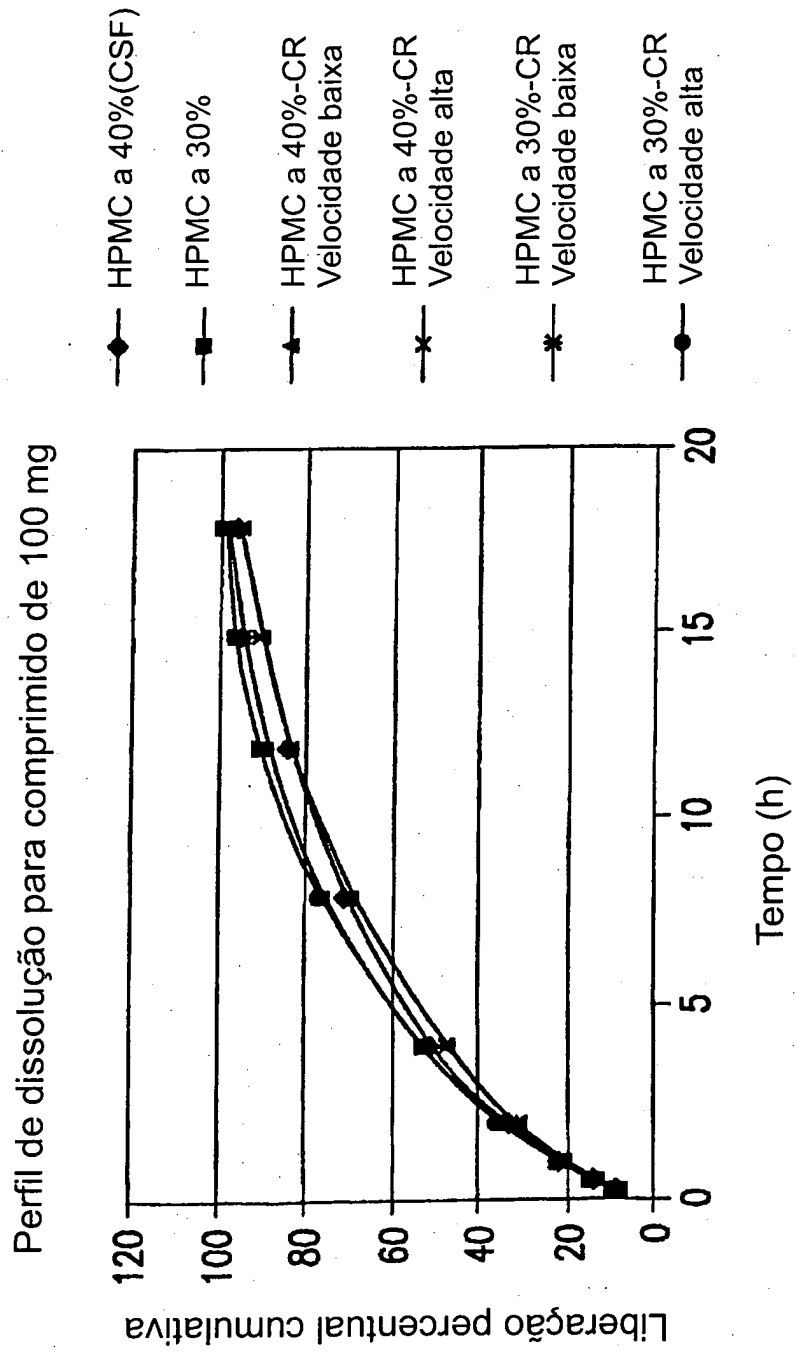


FIG.17

Perfil de dissolução para comprimido de 100 mg

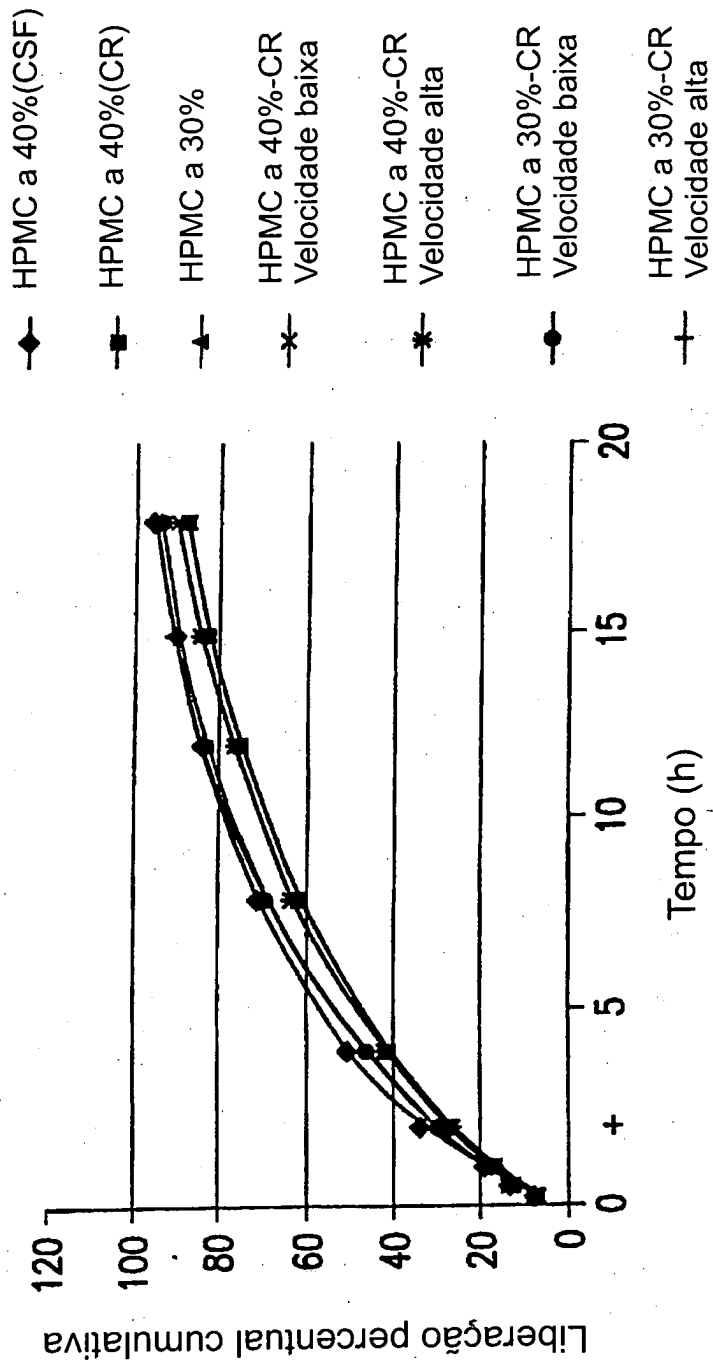


FIG.18

Efeito de compactação com rolo sobre
análise de peneira

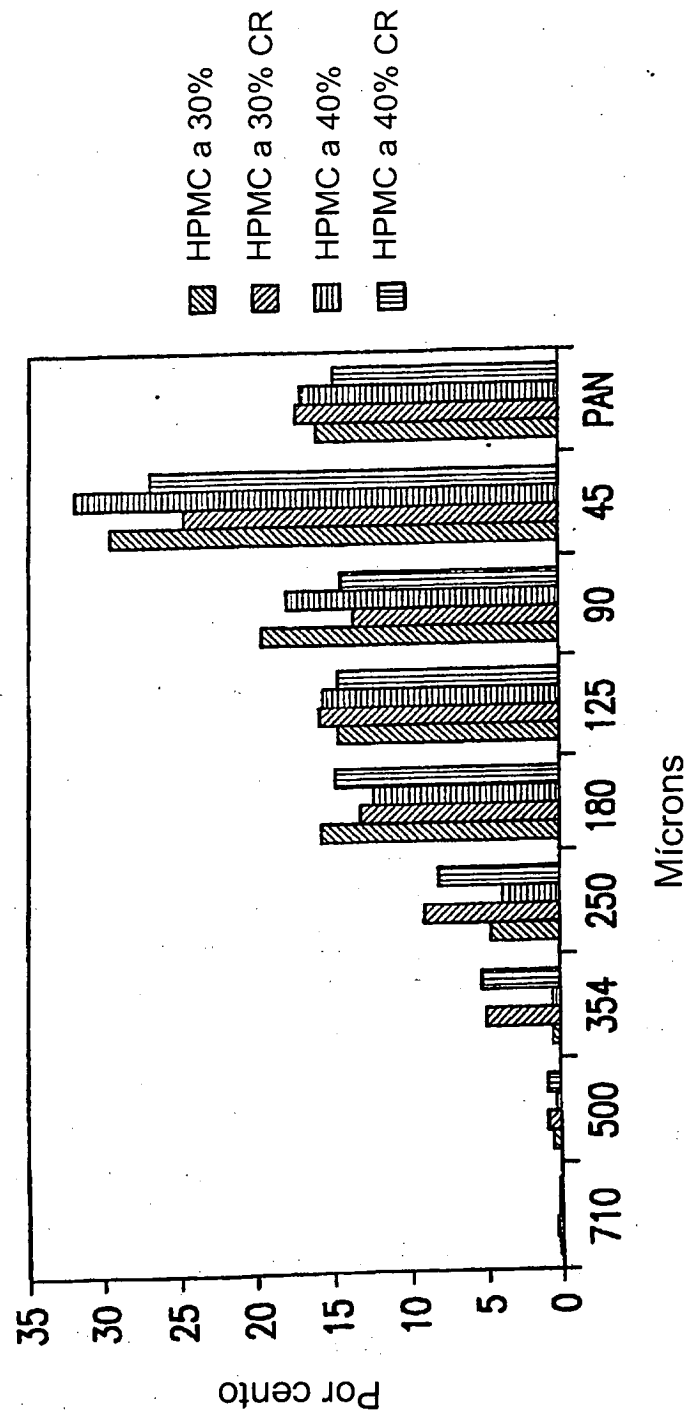


FIG.19

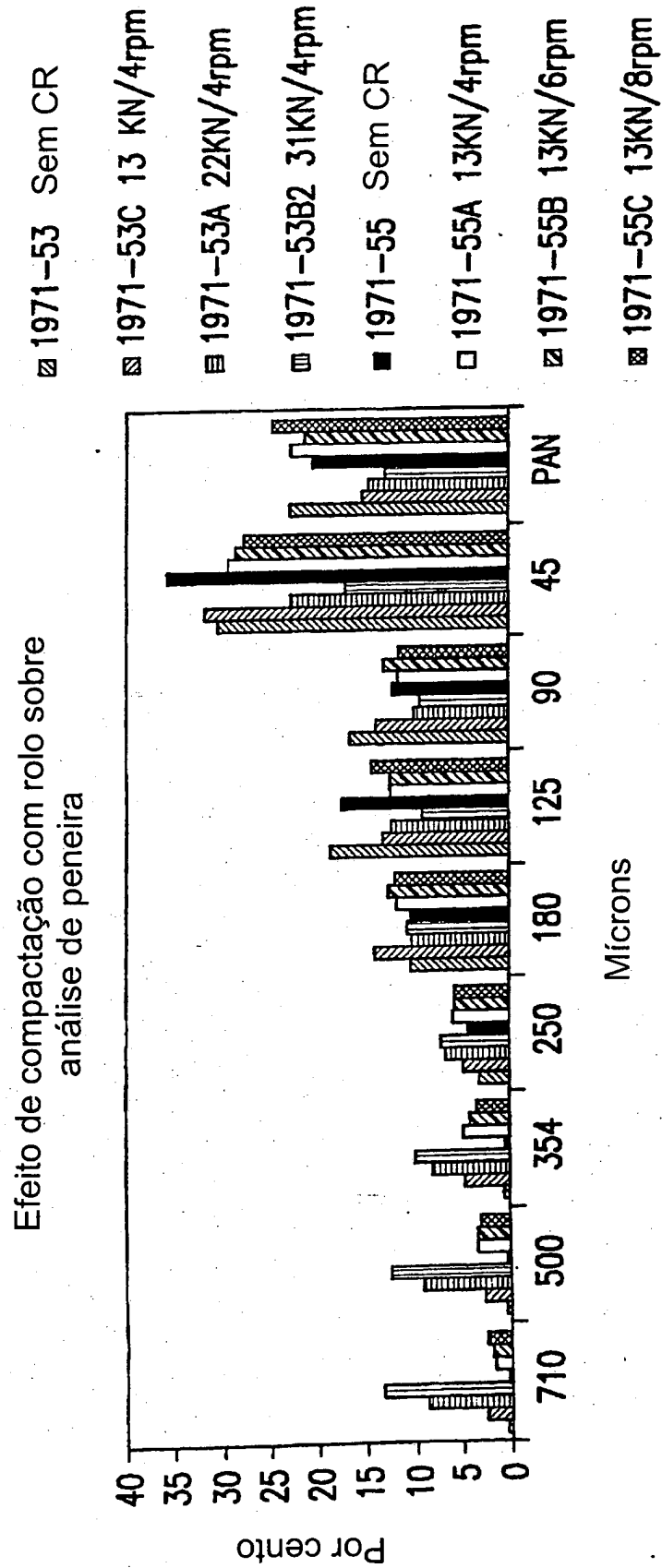


FIG.20

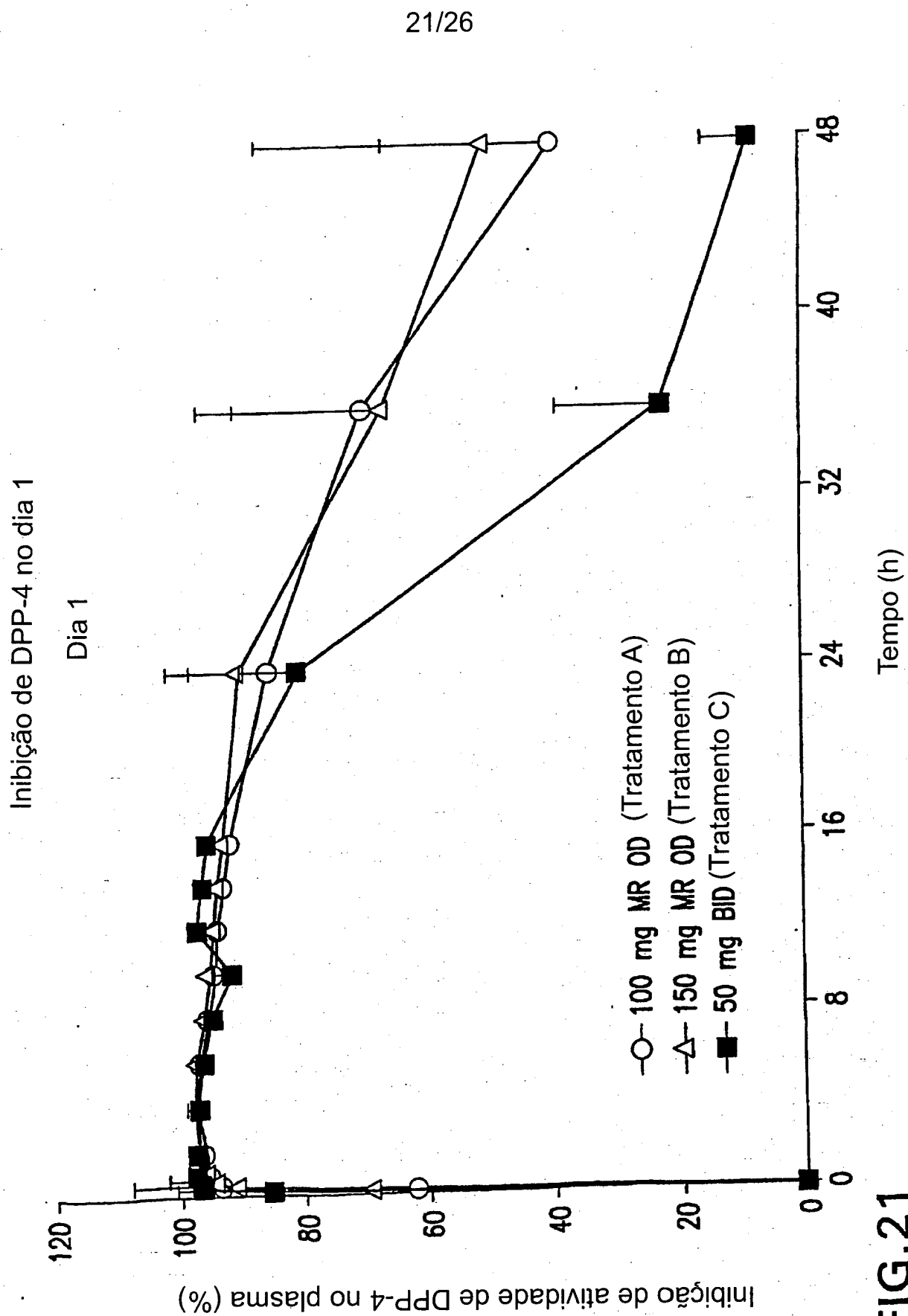


FIG.21

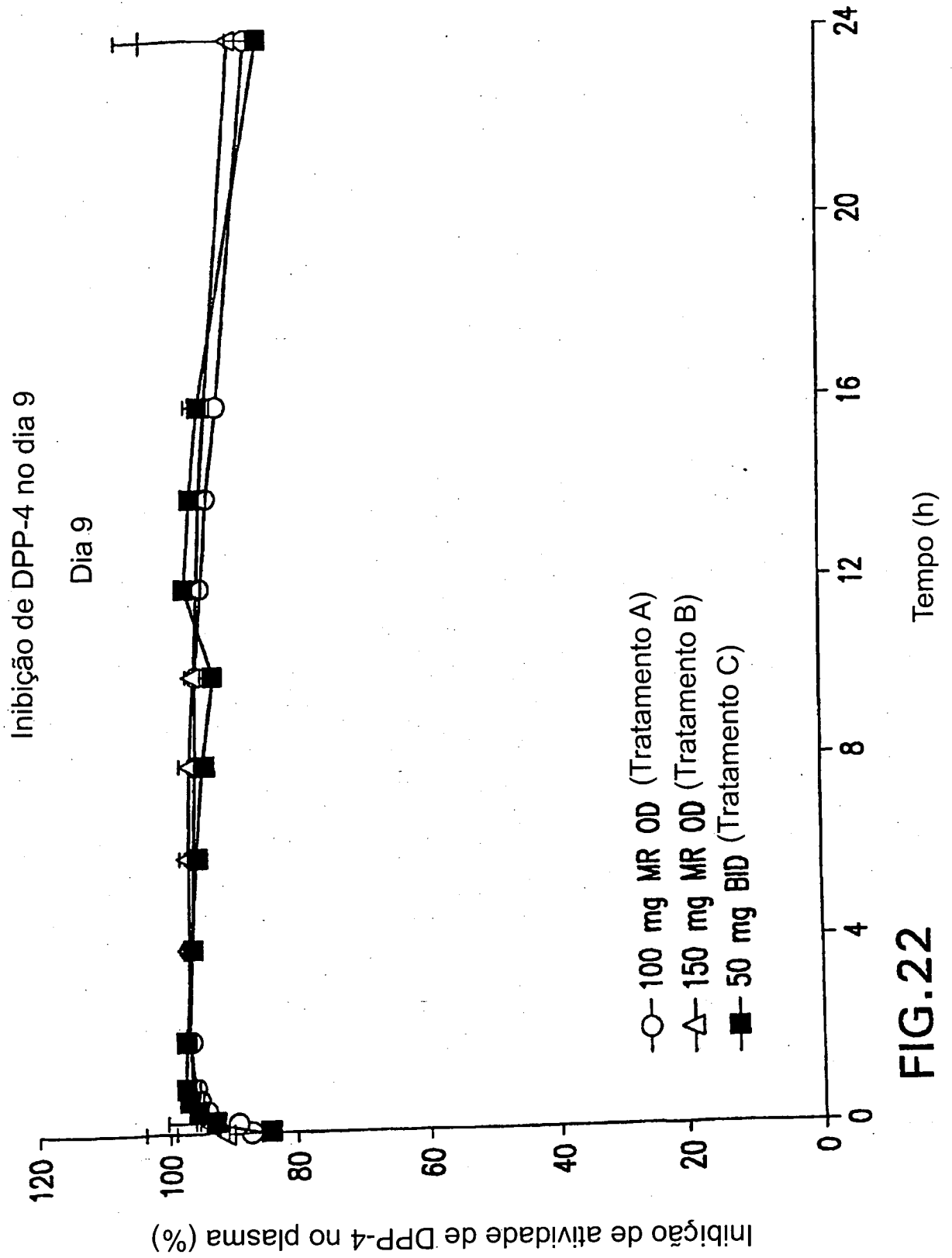


FIG.22

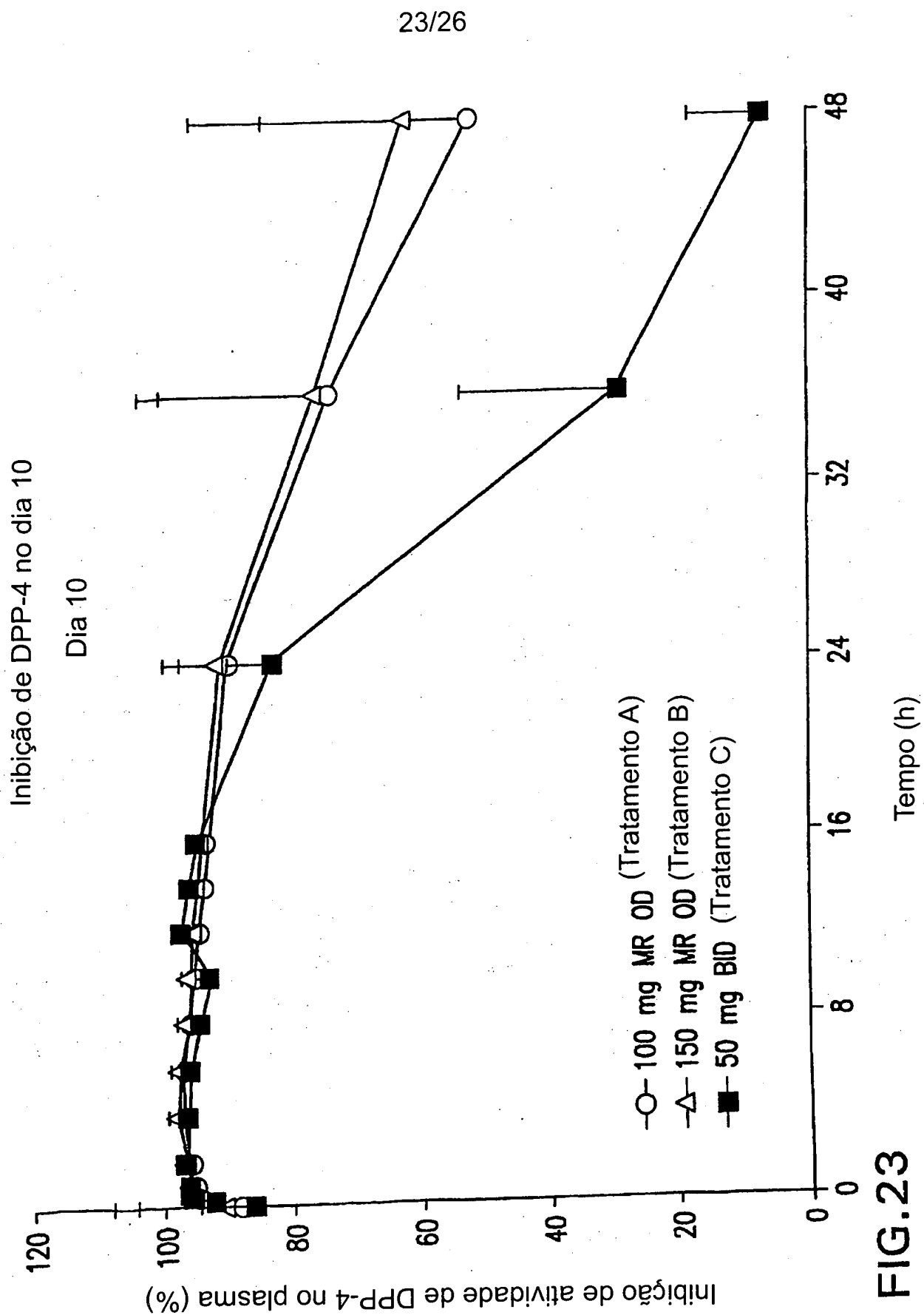


FIG.23

Perfis de PK para Vildagliptin para formulações diferentes
após dose única sob jejum

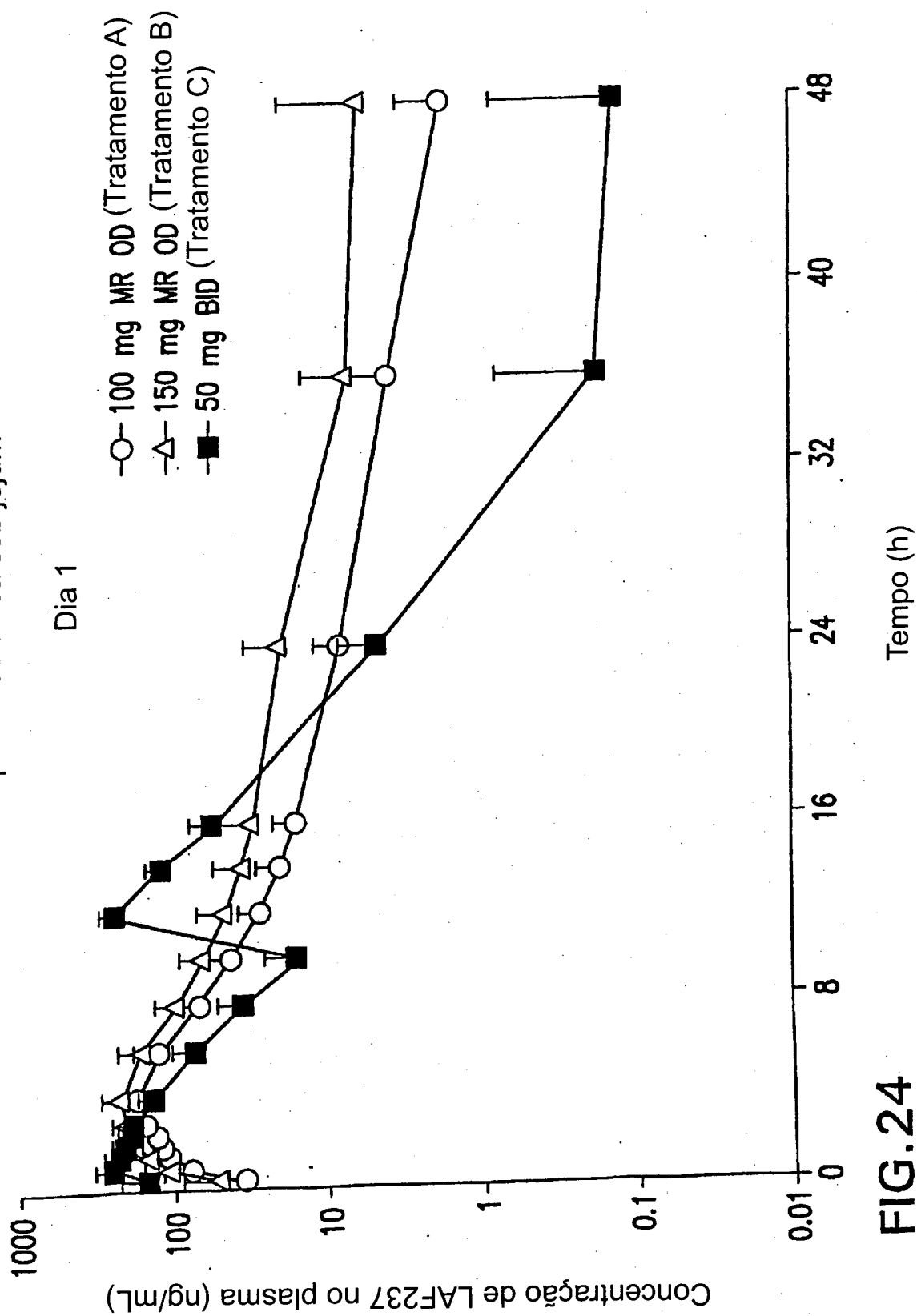


FIG.24

Perfis de PK para Vildagliptin para formulações diferentes
em estado estável sob condição alimentado

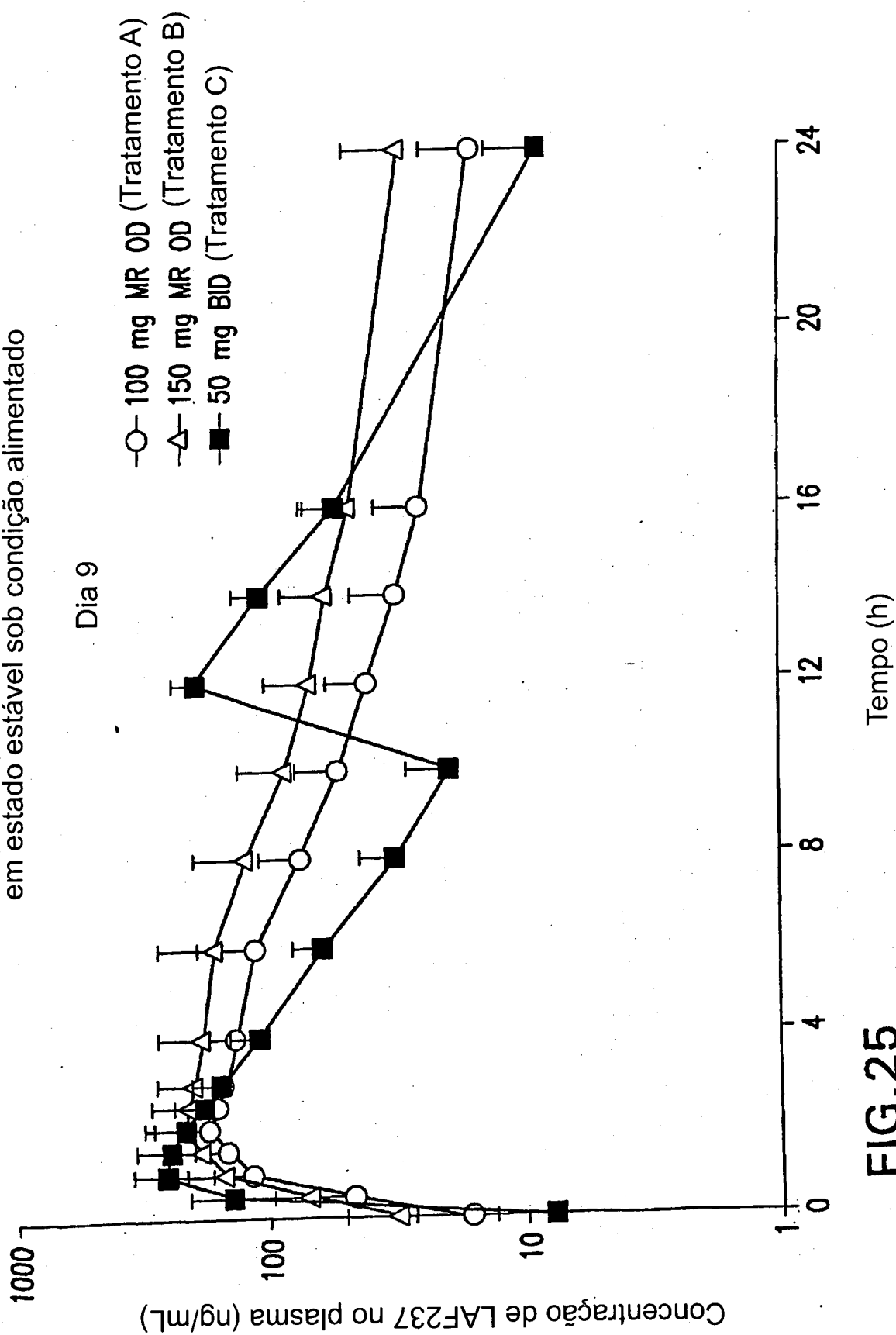


FIG.25

Perfis de PK para Vildagliptin para formulações diferentes
em estado estável sob condição em jejum

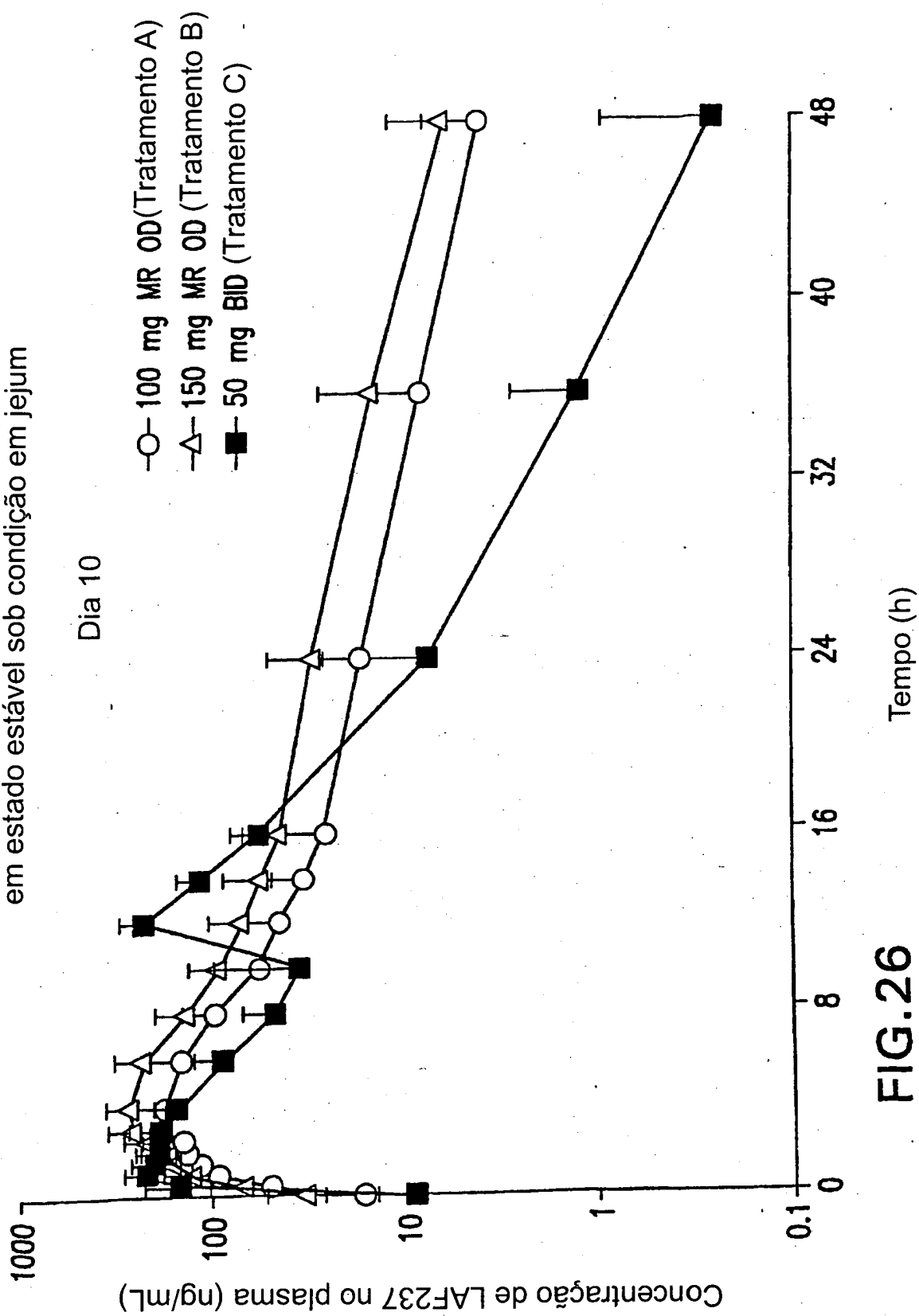


FIG.26

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDO FARMACÊUTICO DE 1[(3-HIDRÓXI-ADAMANT-1-ILAMINO)-ACETIL]-PIRROLIDINO-2(S)-CARBONITRILA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA, 5 COMPRIMIDO EM MULTICAMADA, COMPRIMIDO FARMACÊUTICO E CÁPSULA CONTENDO A MESMA, PROCESSO DE PRODUÇÃO DA MESMA, SEU USO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDO BEM COMO FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA".**

A presente invenção provê uma formulação de comprimido 10 farmacêutico compreendendo por forma de dosagem unitária, por exemplo, por comprimido, os ingredientes que seguem: (a) um composto como um ingrediente ativo, onde o composto tem uma fórmula:

15 onde R é adamantila substituída e n é um nº inteiro de a partir de 0 a 3 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (b) uma hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal 100.000 cP) quando presente em uma solução a 1%; (c) uma celulose microcristalina; e (d) um estearato de magnésio.